

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Beratungsverfahrens: Richtlinie über die Erprobung der Positronenemissionstomographie (PET)/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen gemäß § 137e Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 21. Januar 2016

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen.....	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Hintergrund.....	2
2.2	Aktueller Erkenntnisstand	3
2.2.1	Ergebnisse der Update-Recherche.....	3
2.2.2	Ergebnisse der Sachverständigenbefragung	4
2.2.3	Schlussfolgerungen.....	4
2.3	Fazit.....	5
3	Verfahrensablauf.....	6

1 Rechtsgrundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Auf der Grundlage des § 135 Abs. 1 SGB V überprüft der G-BA für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA entsprechend der Vorgabe des § 137c Abs. 1 Satz 3 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens eine Richtlinie zur Erprobung der Methode nach § 137e Abs. 1 SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode nach § 137c SGB V und ergänzend gemäß § 137e Abs. 1 S. 1 SGB V nach § 135 SGB V zu gewinnen.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

In den Jahren 2003 und 2006 wurden Anträge auf Überprüfung der PET gemäß §§ 137c und 135 SGB V u. a. auch zum Einsatz der PET; PET/CT bei malignen Lymphomen gestellt. 2007 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu PET; PET/CT u. a. zum malignen Lymphom beauftragt. Der Abschlussbericht zu diesem Auftrag wurde durch das IQWiG 2009 vorgelegt und als eine Grundlage für die Beratungen des G-BA genutzt. Dieser Bericht traf Aussagen zum Stellenwert der PET; PET/CT bei verschiedenen Lymphomentitäten und –indikationen und kam zur Schlussfolgerung, dass die PET; PET/CT eine hohe diagnostische Güte hat, die tendenziell über der von konventionellen Stagingverfahren liegt, angesichts inhärenter methodischer Probleme der damals zur Bewertung vorliegenden diagnostischen Studien aber keine zuverlässige Aussage über einen Vorteil für PET und PET/CT getroffen werden kann. Der patientenrelevante Nutzen war mangels geeigneter Studienergebnisse unklar.

Auf der Grundlage weiterer eingehender Erörterung und Einbeziehung von Studien, die dem IQWiG noch nicht in Gänze vorlagen, hatte der G-BA 2010 die Anwendung der PET; PET/CT bei einer spezifischen Indikation im Rahmen des Restaging von Hodgkin Lymphomen nach § 135 SGB V eingeschlossen und nach § 137c SGB V bestätigt. Für weitere Indikationen, insbesondere das Interim-Staging, wurde die Beschlussfassung ausgesetzt. Für alle anderen Indikationen, insbesondere auch das initiale Staging, wurde die PET; PET/CT im Fazit kontroverser Diskussionen im G-BA ausgeschlossen.

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hatte den Beschluss des G-BA nicht beanstandet, jedoch die Auflage erteilt, zu prüfen, ob insbesondere hinsichtlich des initialen

Stagings bei Morbus Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen statt eines Ausschlusses der PET; PET/CT aus dem Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenkassen auch eine Aussetzung vertretbar sei. Der G-BA hatte in der Folge im Einvernehmen mit dem BMG beschlossen, zu prüfen, ob Beratungen über eine Erprobungs-Richtlinie zum Einsatz der PET; PET/CT beim malignen Lymphom auf der Grundlage der geltenden Beschlüsse aufgenommen werden und welche Indikationen/Anwendungsfelder Gegenstand dieser Erprobung sein sollten.

2.2 Aktueller Erkenntnisstand

Zur Identifizierung einer möglichen klinisch-relevanten Fragestellung für eine Erprobungsstudie wurde eine systematische (Update-)Recherche nach HTA-Berichten, systematischen Reviews, Meta-Analysen, evidenzbasierten systematischen Leitlinien und ggf. Primärstudien durchgeführt (s. Anlage 1), die im IQWiG-Abschlussbericht aus dem Jahre 2009 noch nicht aufgeführt sein konnten. Zudem erfolgte eine schriftliche Befragung von Sachverständigen (s. Anlage 2).

2.2.1 Ergebnisse der Update-Recherche

In die Update-Recherche wurden fünf systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen, von denen vier Metaanalysen den Einsatz von PET/CT bei der Diagnose von Knochenmarksbefall und eine Metaanalyse PET/CT und MRT im initialen Staging von malignen Lymphomen vergleichen.

Zur Bedeutung der PET für die Erkennung von Knochenmarksbefall bei Patienten mit malignen Lymphomen hatte der IQWiG-Bericht von 2009 nur eine Metaanalyse identifiziert (Pakos 2005), die lediglich eine mäßige Sensitivität von 54 % für die PET zeigte. Im Rahmen der vorliegenden Recherche konnten vier neuere systematische Übersichtsarbeiten zu diesem Thema identifiziert werden. Die diagnostische Güte der PET/CT lag dabei deutlich höher als in der vom IQWiG eingeschlossenen Metaanalyse (gepoolte Sensitivität 89 % bis 97 %). Eine mögliche Ursache dieses Unterschiedes ist, dass in den in Pakos 2005 eingeschlossenen Studien auch inzwischen veraltete alleinige PET-Geräte statt integrierter PET/CT Geräte zum Einsatz kamen. In den neueren Übersichtsarbeiten von Cheng 2012¹ und Adams 2014² wurden im Rahmen einer Metaanalyse zur o. g. Frage 7 bzw. 9 Studien ausgewertet. Auch hierbei zeigt sich eine hohe Sensitivität des PET; PET/CT. Eine unauffällige Knochenmarksbiopsie könne nach Aussage der Autoren die Mitbeteiligung des Knochenmarkes nicht ausschließen. Die Autoren der aktuellen Übersichtsarbeiten empfehlen daher den Einsatz der PET/CT, weisen allerdings auch darauf hin, dass die Ergebnisse aufgrund methodischer Limitationen der Primärstudien – wie etwa fehlende Verblindung bei der Erfassung des Referenzstandards – mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Der Review von Regacini 2015³ zur Frage des Stellenwertes von Ganzkörper-MRT im Vergleich zum (FDG-)PET/CT beim Initialstaging von Lymphomen zeigt für das MRT eine vergleichbar hohe Sensitivität und sieht dieses als strahlenbelastungs- und kontrastmittelarme diagnostische Alternative im Initialstaging. Sie dient aber nicht unbedingt der Beantwortung der Frage, welchen Stellenwert die PET/CT hier besitzt, da diese in der Studie als Referenz- und nicht als Prüfmethode festgelegt ist.

¹ Cheng et al. 18F-FDG-PET and 18F-FDG-PET/CT in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology Volume 56, Issue 2, pages 136–142, April 2012.

² Adams et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? Annals of Oncology 00: 1– , 2013 doi:10.1093/annonc/mdt533.

³ Regacini R, Puchnik A, Shigueoka DC, Iared W, Lederman HM. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging versus FDG-PET/CT for initial lymphoma staging: systematic review on diagnostic test accuracy studies. Sao Paulo Med J. 2015 Mar 17:0. [Epub ahead of print].

Von besonderem Interesse ist die u. a. in der Übersichtsarbeit von Adams 2014 aufgenommene, multizentrische Studie von Pelosi 2011⁴ mit 337 Patienten, da in dieser sichtbar wird, dass die Fragestellung zur PET; PET/CT nicht darauf beschränkt ist, ob diese die Knochenmarksbiopsie ersetzen kann, sondern auch andere, die Knochenmarksbiopsie ergänzende Anwendungsmodalitäten sinnvoll sein könnten. In der Studie zeigte sich, dass PET; PET/CT in 308 Fällen, und dem gegenüber die Knochenmarksbiopsie in 302 Fällen, den Status des Knochenmarks erkannt hat. Hierbei wurden durch die Knochenmarksbiopsie 52 von 87 positiven Fällen richtig erkannt (Sensitivität 60%) und durch die PET; PET/CT wurden 60 von 87 positiven Fällen richtig erkannt (Sensitivität 69%). Damit war die Sensitivität der beiden zu untersuchenden Methoden ähnlich, es handelte sich dabei jedoch häufig nicht um dieselben Fälle, die von den unterschiedlichen Methoden erkannt wurden. Es wird von den Autoren darauf hingewiesen, dass je nach Art des Befalls (diffus oder fokal) die Sensitivität der Untersuchungsmethoden variiert. In der anschließenden Diskussion wird konstatiert, dass beide Untersuchungen sich ergänzen und zusammen eine Sensitivität von 100 % erreichen könnten.

Studien, die eine unmittelbare Nutzenbewertung der PET; PET/CT bzgl. eines Ersatzes des Verfahrens in der Standarddiagnostik – insbesondere auf Grundlage von Ergebnissen zu patientenrelevanten Zielgrößen – erlauben, konnten in der Update-Recherche nicht identifiziert werden.

In der Update-Recherche fanden sich darüber hinaus in Leitlinien (u. a. die S3 Leitlinie der AWMF zu Hodgkin-Lymphomen⁵ und die National Comprehensive Cancer Network-Leitlinie (NCCN 2015) für Non-Hodgkin-Lymphome⁶) eine Reihe von Empfehlungen zum Einsatz der PET; PET/CT sowohl zu Hodgkin- als auch zu Non-Hodgkin-Lymphomen, die deren Einsatz überwiegend befürworten bzw. für u. U. sinnvoll erachten, allerdings verschiedentlich auch auf noch wesentlich offene Fragen verweisen. Insbesondere stellt die S3 Leitlinie der AWMF zu Hodgkin-Lymphomen fest, dass „mit der derzeitigen Datenlage die Rolle der PET zur Feststellung eines Knochenmarksbefalls sich nicht abschließend bewerten lässt“ und „weiterer Forschungsbedarf besteht“. Die verfügbare S1 Leitlinie der AWMF zu Non-Hodgkin-Lymphomen konstatiert, dass der Stellenwert der Positronenemissionstomographie (PET) bei der Frage der Knochenmarksbeteiligung einer prospektiven Evaluierung in klinischen Studien bedürfe.

2.2.2 Ergebnisse der Sachverständigenbefragung

Die im Rahmen einer schriftlichen Befragung eingeholten Einschätzungen von Sachverständigen resultierten in grundsätzlich ähnlichen Einschätzungen wie die Ausführungen in den Leitlinien. Wesentlich wurde ein Nutzen des PET; PET/CT in der initialen Festlegung des Stadiums, sowie der Beurteilung des Knochenmarksbefalls gesehen. Die PET; PET/CT könne als ein möglicher Ersatz der Knochenmarksbiopsie und Knochenmarkszintigraphie eingesetzt werden. Es wurden aber diesbezüglich keine Angaben zu Studien gemacht, die aus Sicht des G-BA für eine abschließende Nutzenbewertung der PET; PET/CT in der Frage des Knochenmarksbefalls geeignet wären.

2.2.3 Schlussfolgerungen

Der Erkenntnisstand zur diagnostischen Güte ist, ausweislich der Ergebnisse einer Update-Recherche, aktuell erheblich umfangreicher als zum Zeitpunkt der Bewertung durch das IQWiG 2009. Dies gilt besonders im Hinblick auf die spezielle Frage des Stellenwertes von

⁴ Pelosi et al. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Aug;55(4):469-75. Epub 2010 Dec 9.

⁵ Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. AWMF 2013.

⁶ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hodgkin's Lymphoma. Version 2.2015. Washington: NCCN, 2015.

PET, PET/CT bei der Bewertung der Knochenmarksbeteiligung im initialen Staging. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die PET; PET/CT diagnostisch überlegen sein könnte oder zur möglichen Einsparung von belastenden Knochenmarksbiopsien führen könnte.

Diese Frage kann aber noch nicht abschließend beantwortet werden, da aus Sicht des G-BA keine vergleichenden Studien vorliegen, die eine abschließende Nutzenbewertung des G-BAs auf der Basis von patientenrelevanten Endpunkten erlauben. Bereits vorliegende, diagnostische Studien sind – wie auch die maßgeblichen Leitlinien konstatieren – zum abschließenden Nutznachweis nicht ausreichend. Hier kann eine Reihe von Faktoren genannt werden: Es liegen vor allem nur retrospektive Studien vor, die zu einer wesentlich reduzierten Erkenntnissicherheit führen. Der in den Studien verwendete Referenzstandard zur Bewertung der diagnostischen Güte der PET; PET/CT und der Knochenmarksbiopsie ist zwischen und innerhalb der Studien heterogen eingesetzt (Nachbeobachtung, erneutes Befunden bereits vorliegender diagnostischer Ergebnisse u. a.). Die Studien berücksichtigen häufig nicht, dass verschiedene Einsatzmodalitäten der PET; PET/CT zur Feststellung eines Knochenmarksbefalls in Frage kommen können (PET/CT als vollständiger Ersatz der Knochenmarksbiopsie oder als Hilfestellung bei der Detektion geeigneter Biopsielokalisationen). Diese Limitationen führen in der Summe dazu, dass eine weitere Studie erforderlich ist, die prospektiv und confirmatorisch geplant wird, einen hinreichend sicheren Referenzstandard verwendet und unterschiedliche Einsatzmodalitäten der PET; PET/CT einschließt.

Zur speziellen Fragestellung des Nutzens der PET; PET/CT im initialen Staging reicht eine weitere diagnostische, vergleichende Studie aus. Eine vergleichende Studie, die die Nutzenbewertung der PET; PET/CT unmittelbar basierend auf dem Vergleich erhobener patientenrelevanter Zielgrößen im Behandlungsverlauf erlauben würde, ist nicht notwendig. Diese Einschätzung basiert darauf, dass zum einen ein Nutzen der PET; PET/CT schon dadurch gegeben sein kann, dass – bei gleichen diagnostischen Ergebnissen im Vergleich zum Therapiestandard, der Knochenmarksbiopsie – ein patientenrelevanter Nutzen durch die geringere Belastung der Patientinnen und Patienten resultiert. Zum anderen können zusätzliche, sicher festgestellte Knochenmarksbefunde durch PET; PET/CT zu einer Therapiemanagementänderung (intensivere Therapie) führen, welche mit Sicherheit zu besseren Therapieergebnissen führt, als eine fälschlich zu wenig intensiv durchgeführte Therapie.

Des Weiteren kann davon ausgegangen werden, dass eine zur abschließenden Nutzenbewertung noch benötigte Studie durch den G-BA planbar und durchführbar ist.

Andere Indikationen bzw. Anwendungsfelder der PET; PET/CT bei malignen Lymphomen bieten in Bezug auf bereits aktuell vorliegende Ergebnisse und in Bezug auf die Erwartung der Durchführbarkeit von zur Nutzenbewertung geeigneten Erprobungsstudien keine oder geringere Erfolgsaussichten.

2.3 Fazit

Auf Grundlage der genannten Erkenntnisse und deren Bewertung identifiziert der G-BA die folgende zu klärende Fragestellung, die ein Potenzial zur Erprobung gemäß § 137e SGB V aufweist: Kann die Knochenmarksbeteiligung bei malignen Lymphomen im initialen Staging durch PET/CT sicher beurteilt und evtl. andere invasivere Verfahren durch die PET/CT vermieden werden? Es wird auch davon ausgegangen, dass eine Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der vorliegenden Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben wird. Relevante laufende Studien, die den G-BA auf zumindest ebenso sicherem Erkenntnisniveau zu einer Entscheidung befähigen könnten, sind dem G-BA nicht bekannt.

Der G-BA stellt somit fest, dass der patientenrelevante Nutzen einer PET/CT zu der Frage der Knochenmarksbeurteilung noch nicht hinreichend belegt ist, die PET/CT aber aufgrund vorliegender Ergebnisse aus bereits durchgeführten Studien das Potenzial zur Erprobung

bietet. Der G-BA nimmt daher Beratungen zu einer Erprobungsrichtlinie nach § 137e Abs. 1 SGB V auf.

3 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
TT.MM.JJJJ		GF: wird noch ergänzt
TT.MM.JJJJ		
TT.MM.JJJJ		
TT.MM.JJJJ		
TT.MM.JJJJ		
TT.MM.JJJJ		
TT.MM.JJJJ	UA MB	Abschluss der vorbereitenden Beratungen zur Einleitung des Beratungsverfahrens
TT.MM.JJJJ	G-BA	Abschließende Beratungen und Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens

Berlin, den 21. Januar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Anlagen

1. Stellungnahme der Abt. Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA vom ...
2. Fragenkatalog zur Befragung von Sachverständigen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

**PET/CT zum initialen Staging bei malignen
Lymphomen**

Auftrag / Anfrage von: Sonntag

bearbeitet von: Gruber, Nocon

Datum: 20.05.2015

Gemeinsamer Bundesausschuss**Abteilung Fachberatung Medizin**

Abkürzungen

BMB	Bone marrow biopsy
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HL	Hodgkin Lymphom
QUADAS	Revised Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy Included in Systematic Reviews
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCI	U.S. <i>National Cancer Institute</i>
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

Gemeinsamer Bundesausschuss**Abteilung Fachberatung Medizin**

Sachverhalt

Die Abteilung Fachberatung Medizin wird beauftragt die wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Nutzen bzw. zur diagnostischen Güte der PET/CT zum initialen Staging bei malignen Lymphomen zu erfassen und zu bewerten.

Recherche

Zur obigen Fragestellung wurde eine systematische Update – Recherche nach HTA-Berichten, systematischen Reviews, Meta-Analysen, Evidenz-basierten systematischen Leitlinien und Primärstudien zur Indikation „maligne Lymphome“ durchgeführt. Grundlage der Literaturrecherche war der IQWiG – Abschlussbericht „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen. (Abschlussbericht D06-01A). Version 1.0. Köln: IQWiG, 2009.“ Die dort durchgeführte Recherche endete im Juni 2008. Der Suchzeitraum wurde daran anschließend vom 01.06.2008 – 13.04.2015 ausgeführt und die Recherche am 16.04.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den Datenbanken bzw. auf den Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), Embase (OVID), MEDLINE (PubMed), CCmed, Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, WHO Health Evidence Network. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen internationalen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN) und nach HTA – Berichten auf den Webseiten ausgewählter internationaler HTA-Institutionen. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Ergebnisse

Die Recherche ergab insgesamt 3558 Quellen, davon 268 Informationssynthesen (HTAs, Leitlinien, Metaanalysen, systematische Reviews) und 3290 Primärstudien (die für diesen Bericht nicht berücksichtigt wurden). Die Informationssynthesen wurden basierend auf Volltext und Zusammenfassung auf Relevanz gesichtet, 41 Informationssynthesen wurden im Volltext geprüft, davon wurden sechs Leitlinien und fünf systematische Übersichtsarbeiten in die Bewertung aufgenommen.

1. Leitlinien zum Hodgkin Lymphom

Es wurden vier Leitlinien zur Indikation Hodgkin Lymphom eingeschlossen, von denen drei eine systematische Suche nach relevanter Literatur berichten und Angaben zur Evidenzbeurteilung und Empfehlungsstärke machen. Die Empfehlungen zum Stellenwert des initialen Stagings bei Hodgkin Lymphomen der deutschen S3 Leitlinie basieren auf einem Konsens von Experten, es wurde zu dieser Fragestellung keine systematische Recherche durchgeführt. Alle Leitlinien empfehlen ein initiales Staging mittels PET/CT, allerdings basierend auf moderater Evidenz aufgrund fehlender hochwertiger Studien (Tabelle 1).

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Tabelle 1. Leitlinien Hodgkin Lymphom

<p>National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin Lymphoma. NCCN 2015</p>	<p>METHODIK</p> <p>Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Leitliniengruppe zusammengesetzt aus klinischen Experten und Patientenvertretern</p> <p>Systematische Suche nach relevanter Literatur (nur englischsprachig), Suchzeitraum bis August 2014 (Medline)</p> <p>Grobe Angaben zum Entscheidungsprozess (Diskussion, Abstimmung)</p> <p>Keine durchgängige Verknüpfung der Empfehlungen mit Literaturquellen</p> <p>Evidenzbeurteilung und Empfehlungsstärke nach NCCN (siehe Anhang)</p> <p>EMPFEHLUNGEN</p> <p>The NCCN PET Task Force and the NCCN Guidelines recommend PET scans for initial staging [...]. (Category 2A) An integrated PET scan plus a diagnostic CT is recommended for initial staging, although a separate diagnostic CT is not needed if it was part of the integrated PET scan.</p>
--	--

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

<p>British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. Follows et al. 2014</p>	<p>METHODIK</p> <p>Leitlinie des British Committee for Standards in Haematology</p> <p>Leitliniengruppe zusammengesetzt aus klinischen Experten und Patientenvertretern</p> <p>Systematische Recherche nach relevanter Literatur (nur englischsprachig), Suchzeitraum bis Juni 2013 (MEDLINE und EMBASE)</p> <p>Keine Angaben zum Entscheidungsprozess</p> <p>Keine durchgängige Verknüpfung der Empfehlungen mit Literaturquellen</p> <p>Evidenzbeurteilung und Empfehlungsstärke nach GRADE (siehe Anhang)</p> <p>EMPFEHLUNGEN</p> <p>Staging with contrast-enhanced CT of the neck to pelvis is required (1A), although PET/CT is preferable if clinically feasible (Strong, Moderate).</p> <p><i>Patients should be staged with a contrast-enhanced CT scan covering the neck, chest, abdomen and pelvis. An initial PET/ CT scan is highly recommended as this provides a baseline for interpretation of subsequent scans and, in a minority of cases, it can upstage patients and alter the planned therapy.</i></p>
---	--

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

<p>Leitlinienprogramm Onkologie. S3- Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. AWMF 2013</p>	<p>METHODIK</p> <p>Leitlinie von AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe (Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)</p> <p>Leitliniengruppe zusammengesetzt aus klinischen Experten und Patientenvertretern</p> <p>Keine systematische Recherche zum Stellenwert des initialen Stagings, Empfehlungen basieren auf Expertenkonsens</p> <p>EMPFEHLUNGEN</p> <p>Bei grenzwertig vergrößerten Lymphknoten in der Computertomographie, die bei einem Befall zu einer Änderung der Therapieentscheidung führen würden, kann die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als weitere diagnostische Hilfe hinzugezogen werden.</p> <p>Eine PET-Untersuchung vor Behandlungsbeginn sollte durchgeführt werden, um die Interpretation der PET während oder nach Chemotherapie zu optimieren und damit eine PET basierte Therapieanpassung zu ermöglichen.</p> <p>Eine PET-Untersuchung kann zur Feststellung eines Knochenmarkbefalls hilfreich sein.</p> <p>Eine PET-Untersuchung sollte bei der Planung einer involved node Bestrahlung durchgeführt werden.</p>
--	---

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

<p>Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Classical Hodgkin's lymphoma in adults. Brusamolino et al. 2009</p>	<p>METHODIK</p> <p>Leitlinie italienischer Fachgesellschaften</p> <p>Leitliniengruppe zusammengesetzt aus klinischen Experten</p> <p>Systematische Suche nach relevanter Literatur (nur englischsprachig), Suchzeitraum unklar („throughout the project“) (MEDLINE, EMBASE, Cochrane, CancerLit)</p> <p>Formalisierter Entscheidungsprozess (Delphi)</p> <p>Keine durchgängige Verknüpfung der Empfehlungen mit Literaturquellen</p> <p>Evidenzbeurteilung und Empfehlungsstärke nach SIGN (siehe Anhang)</p> <p>EMPFEHLUNGEN</p> <p>Whole body FDG-PET or CT-PET is recommended [grade C].</p> <p><i>Baseline FDG-PET is necessary for a PET-aided response assessment during treatment and, when available, the combined CT-PET is to be preferred to standard FDG-PET.</i></p>
---	---

Gemeinsamer Bundesausschuss**Abteilung Fachberatung Medizin**

2. Leitlinien zu Non-Hodgkin Lymphomen

Es wurden zwei systematisch erstellte Leitlinien zu Non-Hodgkin Lymphomen eingeschlossen. Die NCCN Leitlinie empfiehlt –basierend auf moderater Evidenz und einer Recherche bis Dezember 2014 - PET/CT für das initiale Staging für einige, aber nicht alle Indikationen (Tabelle 2). Die britische Leitlinie empfiehlt – basierend auf moderater Evidenz und einer Recherche bis 2010 – die PET/CT in der Routinediagnostik des folliculären Lymphoms nicht.

Tabelle 2. Leitlinien Non-Hodgkin Lymphome

<p>National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin's Lymphomas. NCCN 2015</p>	<p>METHODIK</p> <p>Leitlinie der NCCN.</p> <p>Leitliniengruppe zusammengesetzt aus klinischen Experten und Patientenvertretern</p> <p>Systematische Suche nach relevanter Literatur (nur englischsprachig), Suchzeitraum bis Dezember 2014 (Medline)</p> <p>Angaben zum Entscheidungsprozess (Diskussion, Abstimmung)</p> <p>Keine durchgängige Verknüpfung der Empfehlungen mit Literaturquellen</p> <p>Evidenzbeurteilung und Empfehlungsstärke nach NCCN (siehe Anhang)</p> <p>EMPFEHLUNGEN</p> <p>ALLE EMPFEHLUNGEN SIND KATEGORIE 2A</p> <p>Chronic lymphocytic leukemia (CLL):</p> <p><i>PET scan is generally not useful in CLL but can assist in directing nodal biopsy if Richter's transformation is suspected.</i></p> <p>Follicular lymphoma/ Diffuse large b-cell-lymphoma/ AIDS-related B-cell lymphoma/ Primary cutaneous B-cell lymphoma/ Peripheral T-cell lymphomas/ Mycosis fungoides, Sezary syndrome/ Cutaneous ALCL/ Extranodal NK or T-cell lymphoma, nasal type:</p> <p><i>Essential: Chest/abdominal/pelvic CT with contrast of diagnostic quality and/or PET-CT scan.</i></p>
---	---

	<p>Castleman's disease:</p> <p><i>Essential: PET-CT scan (preferred) or chest/abdominal/pelvic CT with contrast of diagnostic quality.</i></p> <p>Non-gastric MALT lymphoma/ Nodal marginal cell lymphoma/ Splenic marginal cell lymphoma/ Mantel cell lymphoma/ Burkitt lymphoma/ Lymphoblastic lymphoma/ Adult T-cell lymphoma/ T-cell prolymphocyticleukemia:</p> <p><i>PET-CT scan useful in selected cases.</i></p> <p><i>“PET scan is now part of the pretreatment evaluation in Hodgkin lymphoma and DLBCL, and may be useful in selected cases with other histologies. The pretreatment PET scan is particularly important in helping to interpret posttreatment response evaluation according to new response criteria. At diagnosis, PET scans may detect additional disease sites, although the clinical stage is only modified in 15% to 20% of patients and the additional information provided by the scans results in a change in treatment in only 8% of patients. [...] Further studies are needed to determine if PET-CT scans can replace diagnostic CT scans in the initial staging and response evaluation of lymphomas. The panel has included PET-CT scan as an optional workup procedure for selected patients.” (S. 224)</i></p>
--	---

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

<p>British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. McNamara et al. 2012</p>	<p>METHODIK</p> <p>Leitlinie des British Committee for Standards in Haematology</p> <p>Leitliniengruppe zusammengesetzt aus klinischen Experten und Patientenvertretern</p> <p>Systematische Recherche nach relevanter Literatur (nur englischsprachig), Suchzeitraum bis 2010 (MEDLINE und EMBASE)</p> <p>Keine Angaben zum Entscheidungsprozess</p> <p>Keine durchgängige Verknüpfung der Empfehlungen mit Literaturquellen</p> <p>Evidenzbeurteilung und Empfehlungsstärke nach GRADE (siehe Anhang)</p> <p>EMPFEHLUNGEN</p> <p>At the current time, FDG-PET is of uncertain value in FL. Routine use should be considered only in the setting of a clinical trial (Strong, Moderate).</p>
---	---

Gemeinsamer Bundesausschuss**Abteilung Fachberatung Medizin**

3. Systematische Reviews

Es wurden fünf systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen, davon behandeln vier Reviews den Einsatz von PET/CT bei der Diagnose von Knochenmarkbefall und ein Review vergleicht PET/CT und MRT im initialen Staging von malignen Lymphomen (Tabelle 3). Vier der Reviews haben eine formale Bewertung der methodischen Qualität der Primärstudien vorgenommen. In allen Studien enthielt der Referenztest den zu untersuchenden Test. Die Schätzungen zur diagnostischen Güte der PET/CT für das Erkennen von Knochenmarkbefall waren trotz teilweise unterschiedlicher zugrundeliegender Primärstudien (aufgrund abweichender Fragestellungen oder Suchstrategien) über die Reviews hinweg vergleichbar.

Zur Bedeutung der PET für die Erkennung von Knochenmarkbefall bei Patienten mit malignen Lymphomen hatte der IQWiG-Bericht von 2009 nur eine Metaanalyse identifiziert (Pakos 2005). Diese Arbeit berichtete lediglich eine mäßige Sensitivität von 54% für die PET. Entsprechend kam das IQWiG zu der Einschätzung, dass die PET „aufgrund ihrer unzureichenden Fähigkeit, zwischen Patienten mit und ohne Knochenmarksbefall beim routinemäßigen Primärstaging zu diskriminieren, keinen fest definierten Stellenwert“ hat (IQWiG 2009). Im Rahmen der vorliegenden Recherche konnten vier neuere Metanalysen zu diesem Thema identifiziert werden. Die diagnostische Güte der PET/CT lag dabei deutlich höher als in der vom IQWiG eingeschlossenen Metaanalyse (gepoolte Sensitivität 89%-97%). Eine mögliche Ursache dieses Unterschiedes ist, dass in den in Pakos 2005 eingeschlossenen Studien auch inzwischen veraltete alleinige PET-Geräte statt integrierter PET/CT Geräte zum Einsatz kamen. Die Autoren der Reviews empfehlen daher den Einsatz der PET/CT, weisen allerdings auch darauf hin, dass die Ergebnisse aufgrund methodischer Limitationen der Primärstudien– etwa fehlende Verblindung bei der Erfassung des Referenzstandards– mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Tabelle 3. Systematische Reviews

Adams 2014. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary?	1. Fragestellung Diagnostische Güte der PET/CT zum Erkennen von Knochenmarkbefall bei Patienten mit HL
	2. Methodik Population: Patienten mit neu diagnostiziertem HL Test: FDG-PET/CT Referenztest: Knochenmarkbiopsie und Follow-Up FDG-PET/CT Literatursuche: Bis Mai 2013, keine sprachlichen Einschränkungen, Suchstrategie beschrieben Qualitätsbewertung der Studien: Mit QUADAS (Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy Included in Systematic Reviews) -2
	3. Ergebnisdarstellung Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: 9 Studien mit 955 Patienten (2 Studien nur mit Knochenmarkbiopsie als Referenzstandard) Qualität der eingeschlossenen Studien: Unklares Verzerrungspotential insbesondere aufgrund fehlender Angaben zu verblindeter Interpretation der Tests Sensitivität Spannweite: 87,5% - 100% Gepoolte Sensitivität: 96,9% (95% KI: 93,0-99,0) Spezifität Spannweite: 86,7% - 100% Gepoolte Spezifität: 99,7% (95% KI: 98,9 – 100) Anteil negative FDG-PET/CT mit positiver Knochenmarkbiopsie: 1,1% (95% KI: 0,6 – 2,0)
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren <i>„Although the methodological quality of studies that were included in this systematic review and meta-analysis was moderate, the current evidence suggests that FDG-PET/CT may be an appropriate method to replace BMB in newly diagnosed Hodgkin lymphoma“</i>

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Cheng 2013. Value of 18F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis	1. Fragestellung Diagnostische Güte von FDG-PET oder PET/CT und Knochenmarkbiopsie zum Erkennen von Knochenmarkbefall bei Patienten mit HL
	2. Methodik Population: Patienten mit neu diagnostiziertem HL Test 1: FDG-PET oder PET/CT Test 2: Knochenmarkbiopsie Becken (verblindet für Ergebnisse PET/CT) Referenztest: Knochenmarkbiopsie und: FDG-PET/CT oder MRI oder klinisches Follow-Up Literatursuche: Bis Juni 2012, nur Englisch, Suchstrategie beschrieben Qualitätsbewertung der Studien: Keine formale Bewertung
	3. Ergebnisdarstellung Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: 6 Studien mit 687 Patienten Qualität der eingeschlossenen Studien: Keine formale Bewertung Diagnostische Güte PET/CT Sensitivität Spannweite: 78,6% - 100% Gepoolte Sensitivität: 94,5% (95% KI: 89,0-97,8) Spezifität Spannweite: 98,4% - 100% Gepoolte Spezifität: 99,5% (95% KI: 98,4 – 99,9) Diagnostische Güte Knochenmarkbiopsie Sensitivität Spannweite: 15,6% - 80% Gepoolte Sensitivität: 39,4% (95% KI: 30,8-48,4) Spezifität Spannweite: 100% Gepoolte Spezifität: 99,3% (95% KI: 99,3 – 100)

Gemeinsamer BundesausschussAbteilung Fachberatung Medizin

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>„18F-FDG PET significantly outperforms iliac BMB in the detection of BMI in the initial staging of HD patients and therefore should be used as a first-line study. Iliac BMB has low sensitivity and a high rate of false-negative findings. Thus, a negative BMB finding cannot rule out marrow involvement in HD patients on initial staging.“</i></p>
--	--

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

<p>Wu 2012.</p> <p>18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: A systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Diagnostische Güte von FDG PET, PET/CT und MRI zum Erkennen von Knochenmarkbefall bei Patienten mit HL</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit HL oder NHL, primär oder rezidiv</p> <p>Test 1: FDG-PET Test 2: FDG-PET/CT Test 3: MRT Referenztest: Histopathologie und/oder klinisches Follow-Up</p> <p>Literatursuche: Bis Juli 2010, englisch oder chinesisch, Suchstrategie beschrieben</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Mit QUADAS, mindestens 9 von 14 Items mussten positiv sein</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: 32 Studien mit 1826 Patienten (20 PET, 5 PET/CT, 8 MRT)</p> <p>Qualität der eingeschlossenen Studien: Keine weiteren Angaben über o.g. Einschlusskriterium hinaus</p> <p>Diagnostische Güte PET Gepoolte Sensitivität: 81,5% (95% KI: 77,3-85,3) Gepoolte Spezifität: 87,3% (95% KI: 84,9 – 89,5)</p> <p>Diagnostische Güte PET/CT Gepoolte Sensitivität: 91,6% (95% KI: 85,1-95,9) Gepoolte Spezifität: 90,0% (95% KI: 85,9 – 93,7)</p> <p>Diagnostische Güte MRT Gepoolte Sensitivität: 90,3% (95% KI: 82,4-95,5) Gepoolte Spezifität: 75,9% (95% KI: 69,8 – 81,2)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>„ PET/CT was a highly sensitive and specific modality in diagnosing patients with bone marrow involvement in lymphoma. Compared with MRI and PET alone, PET/CT can play important roles in the staging of lymphoma.“</i></p>

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Adams 2013. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis	1. Fragestellung Diagnostische Güte von FDG PET/CT zum Erkennen von Knochenmarkbefall bei Patienten mit diffusem großen B-Zell-Lymphom
	2. Methodik Population: Patienten neu diagnostiziertem diffusen großen B-Zell-Lymphom Test: FDG-PET/CT Referenztest: Knochenmarkbiopsie und Follow-Up FDG-PET/CT Literatursuche: Bis Juni 2010, englisch, spanisch, deutsch, niederländisch, französisch, Suchstrategie beschrieben Qualitätsbewertung der Studien: Mit QUADAS- 2
	3. Ergebnisdarstellung Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: 7 Studien mit 654 Patienten (1 Studie nur mit Knochenmarkbiopsie als Referenzstandard) Qualität der eingeschlossenen Studien: Unklares Verzerrungspotential insbesondere aufgrund fehlender Angaben zu verblindeter Interpretation der Tests Sensitivität Spannweite: 70,8% - 95,8% Gepoolte Sensitivität: 88,7% (95% KI: 82,5-93,3) Spezifität Spannweite: 89,0% - 100% Gepoolte Spezifität: 99,8% (95% KI: 98,8 – 100) Anteil negative FDG-PET/CT mit positiver Knochenmarkbiopsie: 3,1% (95% KI: 1,8 – 5,0) Anteil positive FDG-PET/CT mit negativer Knochenmarkbiopsie: 12,5% (95% KI: 8,4 – 17,3)
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren <i>„FDG PET/CT is accurate and complementary to BMB for detecting bone marrow involvement in patients with newly diagnosed DLBCL. A negative FDG PET/CT scan cannot rule out</i>

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

	<p><i>the presence of bone marrow involvement, but positive FDG PET/CT findings obviate the need for BMB for the detection of bone marrow involvement in these patients.”</i></p>
--	---

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Regacini 2015 Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging versus FDG-PET/CT for initial lymphoma staging: systematic review on diagnostic test accuracy studies.	1. Fragestellung Vergleich der diagnostischen Güte von Ganzkörper MRT und PET/CT im primären Staging von Patienten mit HL oder NHL
	2. Methodik Population: Patienten mit HL oder NHL Test 1: MRT (“whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging”) Test 2: FDG-PET/CT Referenztest: Gesamtheit aller diagnostischen Verfahren Literatursuche: Bis September 2013, keine Angaben zu Sprachrestriktionen, Suchstrategie beschrieben Qualitätsbewertung der Studien: Mit QUADAS- 2
	3. Ergebnisdarstellung Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: 6 Studien mit 116 Patienten Qualität der eingeschlossenen Studien: Überwiegend niedriges Verzerrungspotential, mögliche Verzerrungen insbesondere bzgl. des Referenzstandards MRT Sensitivität Spannweite: 59%-100% PET/CT Sensitivität Spannweite: 63%-100% Übereinstimmung MRT – PET/CT: 90,5%
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren <i>„WB-MRI is a highly sensitive method for initial lymphoma staging. It has excellent agreement with FDG-PET/CT and is a great alternative for managing lymphoma patients, without using ionizing radiation or an intravenous contrast agent.“</i>

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Gemeinsamer Bundesausschuss**Abteilung Fachberatung Medizin**

Fazit

Für diese Auswertung konnten sechs Leitlinien und fünf systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen werden. Sowohl die den Empfehlungen der Leitlinien zugrundeliegenden Studien als auch die Fragestellungen der Übersichtsarbeiten beziehen sich auf die diagnostische Güte der initialen PET/CT. Der grundlegende Kritikpunkt des IQWiG Berichts von 2009 - das Fehlen kontrollierter Studien mit patientenrelevanten Endpunkten - besteht somit - auf Basis der Auswertung von Leitlinien und Übersichtsarbeiten - weiterhin.

Die berücksichtigten Leitlinien empfehlen den Einsatz der PET/CT zum initialen Staging bei Hodgkin Lymphomen und teilweise bei Non-Hodgkin Lymphomen. Neben möglichen Therapieänderungen auf Basis einer initialen PET/CT, wird vor allem auf die Bedeutung der initialen PET/CT für die Interpretation späterer PET/CT Befunde verwiesen. Die Empfehlungen basieren auf Evidenz von lediglich moderater Qualität. Detaillierte Angaben zu den der Empfehlung zugrundeliegenden Quellen sind überwiegend nicht gemacht.

Die eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten/Metaanalysen zum Einsatz der PET/CT behandeln überwiegend die diagnostische Güte der PET/CT beim Erkennen von Knochenmarkbefall. Zu dieser Fragestellung hatte der IQWiG-Bericht von 2009 nur eine Metaanalyse aus dem Jahr 2005 (Pakos 2005) identifizieren können. Die neueren Metaanalysen berichten eine erheblich höhere diagnostische Güte der PET/CT als die Metanalyse aus 2005. Entsprechend sprechen sich die Autoren für einen Einsatz der PET/CT (als Ersatz oder Ergänzung der Biopsie) bei der Diagnose von Knochenmarkbefall aus. Allerdings haben auch hier die zugrundeliegenden Studien lediglich moderate Qualität.

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Suchstrategie

Recherchestrategie nach IQWiG – Abschlussbericht Bericht (2009)

„**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**

Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen.

(Abschlussbericht D06-01A). Version 1.0. Köln: IQWiG, 2009.“

Update - Recherche

Embase 1974 to 2015 Week 15, Embase Daily Alerts 2015/02/09-2015/04/10

Recherchedatum 12.04.2015

Suchschritt	Suchfrage
1	"system* review*" .ab,ot,ti.
2	((pool* or meta) and analys*).ab,ot,ti.
3	"metaanalys*" .ab,ot,ti.
4	(medline or embase or cochrane).ab,ot,ti.
5	(review? and search*).ab,ot,ti.
6	"systematic review"/
7	meta analysis/
8	(Medline or Cochrane Library or Embase).sh.
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10	*positron emission tomography/
11	exp lymphoma/
12	"lymphom*" .ab,ot,ti.
13	(pet or petscan).ab,ot,ti.
14	(positron and emission).ab,ot,ti.
15	(positron and tomography).ab,ot,ti.
16	13 or 14 or 15
17	10 or 16
18	11 or 12
19	17 and 18
20	limit 19 to yr="2008 - 2015"
21	9 and 20
22	limit 20 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or letter or note) [Limit not valid in Embase Weekly Alerts; records were retained]
23	20 not 22
24	23 NOT 21
25	21 NOT 22

Medline (PubMed) am 13.04.2015

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "positron emission tomography"[MeSH Terms]
#2	Search ((pet[Title/Abstract] OR petscan[Title/Abstract]) OR (positron[Title/Abstract] AND emission[Title/Abstract]))
#3	Search (Positron[Title/Abstract] AND tomography[Title/Abstract])
#4	Search (#1 OR #2 OR #3)
#5	Search ("lymphoma"[MeSH Terms]) OR lymphoma[Title/Abstract]
#6	Search ("deoxyglucose"[MeSH Terms]) OR (deoxyglucose[Text Word] OR desoxyglucose[Text Word] OR deoxy-glucose[Text Word] OR desoxy-glucose[Text Word] OR deoxy-d-glucose[Text Word] OR desoxy-d-glucose[Text Word] OR 2deoxyglucose[Text Word] OR 2deoxy-d-glucose[Text Word] OR fluorodeoxyglucose[Text Word] OR fluorodesoxyglucose[Text Word] OR

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

	fludeoxyglucose[Text Word] OR fluordeoxyglucose[Text Word] OR fluordeoxyglucose[Text Word] OR 18fluorodeoxyglucose[Text Word] OR 18fluorodesoxyglucose[Text Word] OR 18fluorodeoxyglucose[Text Word] OR fdg*[Text Word] OR 18fdg*[Text Word] OR 18f-dg*[Text Word])
#7	Search ((fluor[Text Word] OR 2fluor*[Text Word] OR fluoro[Text Word] OR fluorodeoxy[Text Word] OR fludeoxy[Text Word] OR fluorine[Text Word] OR 18f[Text Word] OR 18flu*[Text Word])) AND glucose[Text Word]
#8	Search ((pet[Text Word] OR pet/*[Text Word] OR petscan*[Text Word])) OR "tomography, emission computed"[MeSH Terms]
#9	Search (emission[Text Word]) AND (tomograph[Text Word] OR tomographs[Text Word] OR tomographic*[Text Word] OR tomography[Text Word] OR tomographies[Text Word])
#10	Search (#6 OR #7)
#11	Search (#8 OR #9)
#12	Search (#10 AND #11)
#13	Search (#12 AND #5)
#14	Search (#4 AND #5)
#15	Search (#13 OR #14)
#16	Search (#13 OR #14) Filters: Publication date from 2008/06/01 to 2015/04/13
#17	Search systematic[sb]
#18	Search (#16 AND #17) Filters: Publication date from 2008/06/01 to 2015/04/13
#19	Search (#16 NOT #18)

Leitlinien in MEDLINE (PubMed) am 13.04.2015

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "lymphoma"[MeSH Terms] OR lymphoma[Title/Abstract]
#2	Search (((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR ((guideline*[Title]) NOT medline[sb]))
#3	Search (#1 AND #2) Filters: Publication date from 2008/06/01 to 2015/04/13

Cochrane Library am 10.04.2015

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Tomography, Emission-Computed] explode all trees
#3	pet or petscan*:ti (Word variations have been searched)
#4	pet or petscan*:ab (Word variations have been searched)
#5	(Positron* and Emission*) or (Positron* and Tomograph*):ti (Word variations have been searched)
#6	(Positron* and Tomograph*):ab (Word variations have been searched)
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
#8	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees
#9	lymphom* or lymphoid:ti (Word variations have been searched)
#10	lymphom* or lymphoid:ab (Word variations have been searched)
#11	hodgkin* or non-hodgkin* or nonhodgkin*:ti (Word variations have been searched)
#12	hodgkin* or non-hodgkin* or nonhodgkin*:ab (Word variations have been searched)
#13	(prolympho* or myelo*) and leukem*:ti (Word variations have been searched)
#14	(prolympho* or myelo*) and leukem*:ab (Word variations have been searched)
#15	(hemato* or haemato* or plasma cell or nonlymphoid*) and (malign* or neoplas*):ti (Word variations have been searched)
#16	(hemato* or haemato* or plasma cell or nonlymphoid*) and (malign* or neoplas*):ab (Word variations have been searched)

Gemeinsamer BundesausschussAbteilung Fachberatung Medizin

#17	hair* and cell* and leu*:ti (Word variations have been searched)
#18	hair* and cell* and leu*:ab (Word variations have been searched)
#19	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
#20	#7 and #19
#21	#20 Publication Year from 2008 to 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss**Abteilung Fachberatung Medizin**

Literatur:

Adams HJ, Kwee TC, de KB, Fijnheer R, de Klerk JM, Nievelstein RA. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41 (3): 565-74.

Adams HJ, Kwee TC, de KB, Fijnheer R, de Klerk JM, Littooi AS, Nievelstein RA. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol* 2014; 25 (5): 921-7.

Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi PG, Levis A, Marchetti M, Santoro A, Zinzani PL, Tura S. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica* 2009; 94 (4): 550-65.

Cheng G, Alavi A. Value of 18F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2013; 34 (1): 25-31.

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Hodgkin Lymphom, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patienten. Stand: 01.02.2013 (in Überarbeitung), gültig bis 31.01.2018. (Registernummer 018 - 029OL): <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-029OL.html>, Zugriff am 13.04.2015.

Follows GA, Ardeschna KM, Barrington SF, Culligan DJ, Hoskin PJ, Linch D, Sadullah S, Williams MV, Wimperis JZ. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014; 166 (1): 34-49.

IQWiG. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen. *IQWiG* 2009; Nr. 47.

McNamara C, Davies J, Dyer M, Hoskin P, Illidge T, Lyttelton M, Marcus R, Montoto S, Ramsay A, Wong WL, Ardeschna K. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 156 (4): 446-67.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hodgkin's Lymphoma. Version 2.2015. Washington: NCCN, 2015.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Hodgkin's Lymphoma. Version 2.2015. Washington: NCCN, 2015.

Pakos EE, Fotopoulus AD, Ioannidia JP. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2005; 46(6): 958-963.

Regacini R, Puchnik A, Shigueoka DC, Iared W, Lederman HM. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging versus FDG-PET/CT for initial lymphoma staging: systematic review on diagnostic test accuracy studies. *Sao Paulo Med J.* 2015 Mar 17:0. [Epub ahead of print]

Wu LM, Chen FY, Jiang XX, Gu HY, Yin Y, Xu JR. 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012; 81 (2): 303-11.

Anhang: Beurteilung der Evidenz/ Empfehlungsgrade

<p>GRADE</p>	<p>Strength of recommendations</p> <p>Strong (grade 1): Strong recommendations are made when there is confidence that the benefits do or do not outweigh harm and burden. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients. Regard as ‘recommend’.</p> <p>Weak (grade 2): Where the magnitude of benefit or not is less certain a weaker grade 2 recommendation is made. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients. Regard as ‘suggest’.</p> <p>Quality of evidence</p> <p>The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B) or low (C). To put this in context it is useful to consider the uncertainty of knowledge and whether further research could change what we know or our certainty.</p> <p>High: Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect. Current evidence derived from randomised clinical trials without important limitations.</p> <p>Moderate: Further research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Current evidence derived from randomised clinical trials with important limitations (e.g. inconsistent results, imprecision – wide confidence intervals or methodological flaws – e.g. lack of blinding, large losses to follow up, failure to adhere to intention to treat analysis), or very strong evidence from observational studies or case series (e.g. large or very large and consistent estimates of the magnitude of a treatment effect or demonstration of a dose-response gradient).</p> <p>Low: Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Current evidence from observational studies, case series or just opinion.</p>
<p>NCCN</p>	<p>Category 1: The recommendation is based on high-level evidence (e.g., randomized controlled trials) and there is uniform NCCN consensus.</p> <p>Category 2A: The recommendation is based on lower-level evidence and there is uniform NCCN consensus.</p> <p>Category 2B: The recommendation is based on lower-level evidence and there is nonuniform NCCN consensus (but no major disagreement).</p> <p>Category 3: The recommendation is based on any level of evidence but reflects major disagreement.</p>

Gemeinsamer Bundesausschuss**Abteilung Fachberatung Medizin**

SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	<p>1++ : High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</p> <p>1+ : Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</p> <p>1 : Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</p> <p>2++ : High quality systematic reviews of case control or cohort studies. High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</p> <p>2+ : Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</p> <p>2 : Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</p> <p>3 : Non-analytic studies, eg case reports, case series</p> <p>4 : Expert opinion</p> <p>A : At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results</p> <p>B : A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+</p> <p>C : A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; extrapolated evidence from studies rated as 2++</p> <p>D : Evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2+</p>
---	--

Erarbeitung von möglichen Studien zur Erprobung der PET; PET/CT bei folgenden Indikations-Anwendungsbereich-Kombinationen der PET; PET/CT in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit malignen Lymphomen

1. SYNOPSIS DER ANTWORTEN	2
FRAGE 1: GEGENWÄRTIG GEHT DER G-BA AUFGRUND VORLIEGENDER ERKENNTNISSE DAVON AUS, DASS DER EINSATZ DER PET; PET/CT BEIM INITIALEN STAGING VON HODGKIN-LYMPHOMEN DAS POTENZIAL EINES PATIENTENRELEVANTEN NUTZEN BESITZT. WIR BITTEN SIE UM BEWERTUNG UND NENNUNG MÖGLICHER PATIENTENRELEVANTER VORTEILE, DIE DURCH DEN EINSATZ DER PET ERREICHT WERDEN KÖNNEN. BITTE BERÜCKSICHTIGEN SIE INSBESONDERE DIE IN DER S3-LEITLINIE ZUR DIAGNOSTIK, THERAPIE UND NACHSORGE DES HODGKIN LYMPHOMS BEI ERWACHSENEN PATIENTEN GENANNTEN ANWENDUNGSFELDER.	2
FRAGE 2: BITTE BEWERTEN SIE DIE MÖGLICHE ROLLE DER PET/CT IN EINEM DIAGNOSTISCHEN ALGORITHMUS Z. B. IM HINBLICK AUF EINEN ZUSÄTZLICHEN EINSATZ DER PET/CT ODER DEN ERSATZ ANDERER DIAGNOSTISCHER VERFAHREN DURCH DIE PET (CT, MRT, SKELETTSZINTIGRAMM, KNOCHENMARKSPUNKTION). BITTE SPEZIFIZIEREN DIES GGF. IN BEZUG AUF GRUPPEN VON PATIENTEN. IN WELCHER SITUATION IST EINE HISTOLOGISCHE ABSICHERUNG POSITIVER BEFUNDE BILDGEBENDER VERFAHREN NOTWENDIG?	7
FRAGE 3: NEBEN DEN UNTER NUMMER 1 UND 2 FORMULIERTEN FRAGEN ZUR PET BEIM INITIALEN STAGING VON PATIENTEN MIT HODGKIN-LYMPHOMEN STELLEN SICH ANALOGE FRAGEN ZUM PATIENTENRELEVANTEN NUTZEN UND DIAGNOSTISCHEN ALGORITHMUS DER PET ZUM INITIALEN STAGING UND ZUM RESTAGING (RESTGEWEBE NACH THERAPIE) BEI AGGRESSIVEN NON-HODGKIN-LYMPHOMEN SOWIE ZUR ERKENNUNG VON REZIDIVEN BEI HODGKIN-LYMPHOMEN UND AGGRESSIVEN NON-HODGKIN-LYMPHOMEN. BITTE NEHMEN SIE HIERZU EBENFALLS STELLUNG AUCH UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER RELEVANZ DER FRAGESTELLUNGEN.	12
FRAGE 4: BITTE SCHLAGEN SIE ZU OBEN GENANNTEN ANWENDUNGSFELDERN GEEIGNETE STUDIEN FÜR EINE ENTSPRECHENDE ERPROBUNG VOR UND SKIZZIEREN SIE ECKPUNKTE INSBESONDERE HINSICHTLICH STUDIENTYP, POPULATION, VERGLEICHSINTERVENTION, ENDPUNKTE UND BEOBACHTUNGSZEITRAUM.	19
2. ANLAGEN ZU BORCHMANN (GHSG) (2).....	26
3. STELLUNGNAHME DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHEN ONKOLOGIE (DGHO) (6).....	30
4. LITERATUR DEGRO (8).....	34
5. LITERATUR PETAL (9)	35

1. Synopse der Antworten

Frage 1: Gegenwärtig geht der G-BA aufgrund vorliegender Erkenntnisse davon aus, dass der Einsatz der PET; PET/CT beim initialen Staging von Hodgkin-Lymphomen das Potenzial eines patientenrelevanten Nutzen besitzt. Wir bitten Sie um Bewertung und Nennung möglicher patientenrelevanter Vorteile, die durch den Einsatz der PET erreicht werden können. Bitte berücksichtigen Sie insbesondere die in der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten genannten Anwendungsfelder.

<p>1) Prof. Körholz (GPOH-HD)</p>	<p>1a) Seit nunmehr fast 8 Jahren wird das PET standardmäßig für die initiale Festlegung des Stadiums in den Studien der EuroNet-PHL/GPOH-HD-Studiengruppe verwendet. Hierzu wurde ein Algorithmus entwickelt, der zu einer eindeutigen Festlegung der betroffenen Regionen führt und dieser Algorithmus wurde im zentralen Review an über 2000 Patienten durchgeführt. Ein solcher Algorithmus ist notwendig, da nicht alle in der Schnittbildgebung fraglichen Befunde biopsiert werden können. Andererseits ist aber die eindeutige Festlegung der befallenen Regionen für die Beurteilung des Ansprechens mittels PET (hiervon hängt die Indikation zur Strahlentherapie ab) sowie für die Festlegung der Bestrahlungsfelder notwendig, da in der Standardtherapie für Kinder und Jugendliche alle initial betroffenen Regionen bestrahlt werden. Dieser Algorithmus hat sich bewährt, die Daten können aus der Datenbank bei Bedarf und mit finanzieller Unterstützung generiert werden (siehe Punkt 4). Der Algorithmus ist im neuen Euronet-PHL-C2 Protokoll (vertrauliche Anlage) in Kap. 12.1 beschrieben.</p> <p>1b) Besonders hilfreich ist das intiale PET auch bei der Erkennung eines Skelettbefalls. Hier ist es der Schnittbildgebung und vor allem der diagnostischen Knochenmarkstanze deutlich überlegen (Purz S, Mauz-Körholz C et al., J Clin Oncol. 2011 Sep 10;29(26):3523-8. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4996. Epub 2011 Aug 8.): Diese Erkenntnisse haben dazu geführt, dass die KMP im neuen Therapieprotokoll entfällt (siehe Kap. 12.1.3.3.)</p> <p>1c) Ein weiterer Nutzen entsteht bei der Beurteilung des initialen Milzbefalls. Bedingt durch unterschiedliche Qualität in der Kontrastmittelanreicherung ist ein Milzbefall im CT/MRT in vielen Fällen schwer oder gar nicht sicher zu beurteilen. Die Sonographie – als eine sehr wichtige ergänzende Untersuchung hängt sehr von der Erfahrung des Untersuchers ab. Mit dem PET besteht eine ideale Ergänzung, um fragliche Befunde besser zu beurteilen (siehe Kap. 12.1.1.4.).</p> <p>1d) Schließlich ist für das Restaging-PET der Vergleich mit dem initialen PET von Bedeutung, wenn es darum geht, Tumorprogress von infektiösen Komplikationen zu unterscheiden. So haben wir bei Patienten, die in einer Region im initialen PET einen negativen Befund zeigten, aber im Restaging-PET dort positive Befunde hatten, nur dann als Progress bewertet, wenn es auch in einer initial betroffenen Region zu einem Lymphomwachstum kam. Ohne initiale PET wäre hier zur definitiven</p>
---	---

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

	<p>Klärung eine Biopsie notwendig gewesen. Auch zur eindeutigen Identifikation kleinerer PET-positiver Restbefunde bzw. ihre Abgrenzung von physiologischer Aktivitätsanreicherung z.B. in der Gefäßwand ist der unmittelbare Bildvergleich mit dem initialen PET erforderlich.</p>
2) Prof. Borchmann (GHSG)	<p>Die PET/CT stellt seit den Cheson-Kriterien und der Lugano-Klassifikation den weltweiten Standard in der Diagnostik FDG-avidier Lymphome dar[1].</p> <p>Die PET/CT stellt mit einer Sensitivität von 88-93.2 %, die sensitivste verfügbare Untersuchung für das HL dar und hat somit eine höhere Sensitivität im Vergleich zum CT v.a. bei Organbefällen, mit einer sehr geringen falsch-positiven Rate[2], [3].</p> <p>Mit einer PET/CT erhält der Patient ein sichereres und präziseres Staging, v.a. bei unklarem und/oder ungewöhnlichem Befalls Muster, wie z.B. grenzwertig große Lymphknoten oder vermehrtem Lymphknotenbesatz. Somit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Findet seltener eine Über- oder Unterversorgung statt. - Ergibt sich ein geringeres Risiko für: Sekundärneoplasien, Spättoxizitäten und Rezidive[4], [5]. <p>Der Nutzen unter Therapie zeigt sich in der:</p> <ul style="list-style-type: none"> - besseren Vergleichbarkeit und Verlaufsbeurteilung von PET/CT-Restaging-Aufnahmen - besseren Planung der involved-node Bestrahlung
3) DGN	<p>Die Ausführung des G-BA, dass die PET im initialen Staging lediglich ein Nutzen-Potential habe, ist nicht zutreffend. Die Vorteile der PET; PET/CT werden bereits zum Nutzen der Patienten eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sicheres initiales Staging, auch bei grenzwertig großen Lymphknoten • Verzicht auf Knochenmarksbiopsie bei unauffälliger PET; PET/CT (El-Galaly et al., J Clin Oncol 2012; 30: 4508-4514) • Planung der „involved node“-Bestrahlung • bessere Beurteilbarkeit der PET; PET/CT im Verlauf und nach Ende der tumorspezifischen Therapie (initiales Staging als Basisuntersuchung für Interim- und Re-Staging) <p>Aus den genannten Gründen entspricht die PET; PET/CT im initialen Staging dem Standardvorgehen (Cheson et al., J Clin Oncol 2014; 32: 3059- 3068). In Tabelle 1 dieser genannten Publikation werden die Standards für die Festlegung des Ausbreitungsstadiums definiert. Dabei ist zu beachten, dass nach der neuen Lugano-Klassifikation, anhand derer zukünftig die Behandlungsschemata bei Lymphomen festgelegt werden, der mittels der PET/CT detektierte erhöhte Zuckerstoffwechsel in einer anatomischen Struktur das Kriterium für das Vorliegen einer Manifestation FDG-avidier Lymphom-Entitäten darstellt.</p> <p>Aktuelle Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Studie belegen den Nutzen der PET/CT bei Patienten mit Hodgkin Lymphomen, wie von Ramaekers et al. bei der ICML-Konferenz in Lugano im Juni 2015 berichtet. In der H10-Studie bei frühen/ intermediären Stadien profitierten die Patienten offensichtlich im Falle einer positiven PET von einer Intensivierung der Chemotherapie. Die Ergebnisse sind abrufbar unter folgendem URL:</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

	<p>http://www.lymphomahub.com/news/icml-2015-focus-on-hodgkin-lymphoma-session-friday-june-19 .</p> <p>Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die initiale PET als Basis-Untersuchung vom Studienprotokoll für die Bewertung des Interim-PET sowie für die Definition des Strahlenfeldes gefordert wurde. Die überzeugenden Daten für die PET-basierte Entscheidung über den Einsatz des eskalierten BEACOPP-Schemas gegenüber des bisherigen ABVD-Schemas mit deutlicher Reduktion der Rate an Progressionen/Rezidiven (7,7% statt 18,8%), weniger Todesfällen (4,1% statt 9,4%) werden bald zu einem Wandel in der Versorgungspraxis führen, zumindest in Ländern mit Zugang zur PET bzw. PET/CT.</p>
<p>4) Burkhardt/ Wößmann (NHL-BFM)</p>	<p>NHL im Kindes- und Jugendalter (Histologien: ca. 45% Burkitt; 10% DLBCL, 20% LBL, 15% ALCL): Grenzwertig vergrößerte LKn: mögliche Bedeutung der PET-Positivität bisher nicht bekannt. PET-Interpretation im Verlauf: eine initiale PET-Untersuchung ist hilfreich zur Beurteilung eines Verlaufs-PET. Feststellung KM-Befall: hierzu ist bei den NHL bei Kindern und Jugendlichen die Zytologie, Histologie und ggf. genetische minimale disseminierte Erkrankung von Bedeutung. Bisher ist eine Bedeutung des PET zur Diagnose des KM-Befalles nicht untersucht. Bestrahlung: Eine Bestrahlung spielt bei der Behandlung der NHL bei Kindern keine Rolle. Histologische Untersuchung: Erste Hinweise sprechen dafür, dass eine Differenzierung maligne versus reaktiv und eine Auswahl eines LKn für eine Biopsie PET-gesteuert sinnvoll sein könnten. Mögliche Vorteile für die Kinder: - Rasches Staging des gesamten Körpers bis auf KM möglich (nicht mehrere MRT) - Weniger Narkosen für junge Kinder - Neben Staging gleichzeitige Feststellung von möglichen Knochenherden - Möglicher Prognosefaktor für eine Therapiestratifizierung (bisher nicht untersucht)</p>
<p>5) Prof. Antoch (DRG)</p>	<p>Entgegen der Frage besitzt die FDG-PET / PET-CT einen bereits nachgewiesenen Nutzen bei verschiedenen Fragestellungen des Hodgkin-Lymphoms. Die evidence-basierten internationalen Lugano-Empfehlungen wurden im September 2014 im Journal of Clinical Oncology publiziert (Cheson BD et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-68). Dieser internationale Konsens wurde um standardisierte Kriterien zur Anwendung der PET / PET-CT bei Patienten mit Lymphomen ergänzt: Barrington SF et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32:3038-57 Der Nutzen der FDG-PET / PET-CT ist evidence-basiert für folgende Indikationen bei FDG-aviden Lymphomen bereits belegt:</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

	<ul style="list-style-type: none"> • Initiales Staging • Als Ersatz der Knochenmarkbiopsie • Zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Abschluss der Therapie (inkl. prätherapeutischem PET als Baseline-Untersuchung)
6) Prof. Wörmann (DGHO)	siehe auch unter 3. Stellungnahme der DGHO
7) Prof. Niederwieser (OSHO)	s. DGHO
8) Prof. Willich (DEGRO)	<p>Die Positronen-Emissions-Computertomographie (PET-CT) hat international einen festen Stellenwert im initialen Staging, der Behandlungsplanung und auch dem Re-Staging maligner Lymphome. Aktuelle Publikationen belegen die Wertigkeit der PET-CT als Standardvorgehen im Staging des Hodgkin Lymphom (HL) aber auch des Non-Hodgkin Lymphom (NHL) (1,2). Die PET-CT bietet hierbei eine größere Sicherheit bei grenzwertig vergrößerten Lymphknoten und sie ersetzt mittlerweile die Knochenmarksbiopsie bei unauffälligem PET-CT-Befund (1,2).</p> <p>Indikationsstellung für die Radiotherapie: Die PET wurde als Zwischenstaging beim M. Hodgkin zu Recht von den Krankenkassen finanziert, da von dieser Untersuchung Therapieentscheidungen abhängen. Dies sollte beibehalten werden. Bei den Patienten mit fortgeschrittenen Stadien eines HL, spielt die PET-CT eine entscheidende Rolle bei der Indikationsstellung für eine ergänzende Strahlentherapie. Nur PET positive Restbefunde ($\geq 2,5$ cm) nach Chemotherapie werden bestrahlt. Dieses Konzept wurde durch die Endauswertung der HD15-Studie (fortgeschrittene Stadien) der German Hodgkin Study Group (GHSg) belegt (3). Für Patienten in frühen Stadien eines HL wird aktuell in internationalen Studien der Stellenwert der PET zur Therapiestratifizierung geprüft. Möglicherweise kann bei den Patienten, die unter Chemotherapie eine Vollremission erlangen, auf eine Radiotherapie verzichtet werden. Bisherige Studienergebnisse zu dieser Frage sind widersprüchlich (4,5). Laufende Studien müssen im weiteren Verlauf beurteilt werden. Die bisherige Einschätzung des GBA, die PET als Zwischenstaging zu finanzieren war auch im Lichte aktueller Studien richtig. Dies sollte unbedingt weiter geführt werden.</p> <p>Therapieplanung der Radiotherapie: Außerhalb von klinischen Studien wird aktuell noch die anatomisch definierte Involved-Field Radiotherapie (IF-RT) als Standard angesehen. In vielen internationalen Studiengruppen (GHSg, EORTC) wird in den aktuell rekrutierenden Studien bereits die Involved-Node Radiotherapie (IN-RT) erprobt (6,7). Die IN-RT berücksichtigt nur bildgebend befallene Lymphknoten. Dadurch werden die Bestrahlungsvolumina verkleinert, was für die Patienten eine geringere Belastung der Nachbar- und Risikostrukturen bei einer Radiotherapie bedeutet. Hierdurch werden sowohl die Akuttoxizität als auch die Langzeittoxizität</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSg); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

	<p>azität gesenkt. In naher Zukunft wird diese Therapie einen neuen Standard darstellen. Bereits heute wird in den Leitlinien der „International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG)“ eine PET-CT zur Zielvolumendefinition gefordert (8,9). Wünschenswert ist die Durchführung eines initialen Staging-PET-CT in Bestrahlungsposition, da hierdurch die Präzision der Bestrahlungsplanung verbessert werden kann. Sofern eine PET Untersuchung in Bestrahlungsposition nicht durchgeführt wird, kann die PET Information dennoch für die Radiotherapieplanung herangezogen werden. Dies erfolgt durch Fusion der Bildgebung in dem Planungssystem (Image Fusion). Für solche Fälle werden die Zielvolumina mit größeren Sicherheitsabständen geplant. Dieses Verfahren wird von der ILROG als Involved-Site Radiotherapie (IS-RT) definiert. Künftige Studien der GHSG werden das IS-RT Konzept prüfen. Sowohl die IN-RT als auch die IS-RT reduzieren das bestrahlte Volumen der Patienten im Vergleich zur IF-RT signifikant (10). Die Nutzung der PET-Information im Vergleich zur konventionellen Computertomographie präzisiert das das Zielvolumen (11).</p>
9) Prof. Dührsen (PETAL)	keine Stellungnahme
10) Prof. Hidde- mann (GLSG)	<p>Entgegen der Ausführungen des G-BA lassen publizierte Daten klar erkennen, dass die PET im initialen Staging einen klaren Nutzen für die Patienten hat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - verbessertes initiales Staging, auch bei grenzwertig großen Lymphknoten, z.T. mit Änderung des Stadiums - Verzicht auf Knochenmarksbiopsie bei unauffälliger PET; PET/CT (El-Galaly et al., J Clin Oncol 2012; 30: 4508-4514) - präzisere Planung der „involved node“-Bestrahlung - bessere Beurteilbarkeit der PET; PET/CT im Verlauf und nach Ende der tumorspezifischen Therapie (initiales Staging als Basisuntersuchung für Interim- und Re-Staging) <p>Aus den genannten Gründen entspricht die PET; PET/CT im initialen Staging dem Standardvorgehen (Cheson et al., J Clin Oncol 2014; 32: 3059-3068). In Tabelle 1 dieser genannten Publikation werden die Standards für die Festlegung des Ausbreitungsstadiums definiert. Dabei ist zu beachten, dass nach der neuen Lugano-Klassifikation, anhand derer zukünftig die Behandlungsschemata bei Lymphomen festgelegt werden, der mittels der PET/CT detektierte erhöhte Zuckerstoffwechsel in einer anatomischen Struktur das Kriterium für das Vorliegen einer Manifestation FDG-avidier Lymphom-Entitäten darstellt.</p> <p>Aktuelle Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Studie belegen den Nutzen der PET/CT bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen, wie von Ramaekers et al. bei der ICML-Konferenz in Lugano im Juni 2015 berichtet. In der H10-Studie bei frühen/intermediären Stadien profitierten die Patienten offensichtlich im Falle einer positiven PET von einer Intensivierung der Chemotherapie. Die Ergebnisse sind abrufbar unter folgendem URL:</p> <p>http://www.lymphomahub.com/news/icml-2015-focus-on-hodgkin-lymphoma-session-friday-june-19 .</p> <p>Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die initiale PET als Basis-Untersuchung vom Studienprotokoll für die Bewertung</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

	des Interim-PET sowie für die Definition des Strahlenfeldes gefordert wurde. Die überzeugenden Daten für die PET-basierte Entscheidung über den Einsatz des eskalierten BEACOPP-Schemas gegenüber des bisherigen ABVD-Schemas mit deutlicher Reduktion der Rate an Progressionen/Rezidiven (7,7% statt 18,8%), weniger Todesfällen (4,1% statt 9,4%) werden bald zu einem Wandel in der Versorgungspraxis führen, zumindest in Ländern mit Zugang zur PET bzw. PET/CT.
--	--

Frage 2: Bitte bewerten Sie die mögliche Rolle der PET/CT in einem diagnostischen Algorithmus z. B. im Hinblick auf einen zusätzlichen Einsatz der PET/CT oder den Ersatz anderer diagnostischer Verfahren durch die PET (CT, MRT, Skelettszintigramm, Knochenmarkspunktion). Bitte spezifizieren dies ggf. in Bezug auf Gruppen von Patienten. In welcher Situation ist eine histologische Absicherung positiver Befunde bildgebender Verfahren notwendig?

1) Prof. Körholz (GPOH-HD)	Zur Beantwortung dieses Punktes verweisen wir auf unsere Antwort 1b) Darüber hinaus: Siehe EuroNet-PHL-C2-Protokoll: - PET/CT mit Kontrastmittel (mit anschließendem Thorax-CT in Inspiration) wird zusätzliche CT bzw. MRT, Skelettszintigraphie und Knochenmarkpunktion ersetzen.
2) Prof. Borchmann (GHSG)	Die PET/CT ist der weltweite Goldstandard zur Diagnostik und im Re-Staging. Bei einem negativem Vorhersagewert der PET/CT von 99% kann bei einem unauffälligen Befund auf eine Knochenmarkspunktion verzichtet werden. Im Falle eines auffälligen PET/CT-Befundes kann eine geeignete Punktionsstelle identifiziert werden [6], [7]. Sobald der histolog. Nachweis eines HL aus einer Biopsie erbracht worden ist, gelten alle anderen auffälligen Befunde in der Bildgebung, wenn nicht anders erklärbar, z.B. durch Infektionen, auch als maligner Befall und müssen nicht zusätzlich histologisch gesichert werden. Eine histologische Sicherung erfolgt unabhängig von der Art des bildgebenden Verfahrens einmalig bei Erstdiagnose und ist anschließend nur bei auffälligen Befunden und V.a. Progress oder Rezidiv indiziert.
3) DGN	Die PET/CT ist gemäß der Lugano-Klassifikation der international anerkannte Standard für die initiale Diagnostik und Ausbreitungsdiagnostik sowie die Beurteilung des Therapie-Ansprechens bei Hodgkin-Lymphomen und Non-Hodgkin-Lymphomen (Cheson et al., J Clin Oncol 2014; 32: 3059-3068). Bezüglich der hohen Bedeutung der initialen PET; PET//CT als Basisdiagnostik für die Therapiekontrolle (Interim-PET; PET/CT und End-of-Treatment-PET; PET/CT) sei auf die Ausführungen zur Frage 1 verwiesen.

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

	<p>Die PET; PET/CT hat die Gallium-Szintigraphie ersetzt. Diese zuvor zur Verfügung stehende Untersuchungsmethode war Bestandteil der nuklearmedizinischen Versorgung gesetzlich Versicherter und steht wegen der fehlenden Verfügbarkeit des zuvor arzneimittelrechtlich zugelassenen Radiopharmakons Ga-67-Galliumzitatrat nicht mehr zur Verfügung. Insofern ist eine Versorgungslücke entstanden, welche nur durch die PET; PET/CT mit F-18-FDG gefüllt werden kann.</p> <p>Durch die initiale PET; PET/CT kann bei unauffälligem Befund bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom auf eine Knochenmarkspunktion verzichtet werden. Die verlässliche Diagnose eines Knochenmarkbefalls ist durch die in Ihrer Frage genannten Verfahren zur Versorgung gesetzlich Versicherter (CT, MRT, Skelettszintigramm, Knochenmarkspunktion) nicht ausreichend genau möglich. Abgesehen von der zu niedrigen Sensitivität bzw. Spezifität der sonstigen nichtinvasiven Bildgebung (CT, MRT, Skelettszintigramm) ist mit der genannten invasiven Diagnostik (Knochenmarkspunktion, wahrscheinlich Ihrerseits Knochenmark-Stanzbiopsie gemeint) das die Sensitivität limitierende Problem des „Sampling error“ verbunden. Das bedeutet, dass ein negativer Befund einer Knochenmarkbiopsie die Lymphom-Manifestation an einer anderen Stelle nicht ausschließen kann, aber dadurch eine falsche Risikostratifizierung Betroffener erfolgt. Das kann durch die PET; PET/CT verlässlich vermieden werden.</p> <p>Sogenannte „falsch positive Befunde“ bei der PET durch Herde mit erhöhtem Zuckerstoffwechsel sind heute mit Verwendung der PET/CT anstelle der PET ohne gleichzeitige CT seltener geworden. Insbesondere kann man FDG-Anreicherungen in braunem Fettgewebe oder in aktiviertem Thymusgewebe (beides häufiger bei jungen Patienten oder nach Chemotherapie) durch ihr Verteilungsmuster in Zusammenschau mit dem CT-morphologischen Erscheinungsbild in der PET/CT genauer spezifizieren, so dass eine Biopsie PET positiver Herde nach Therapie in der Regel nicht erforderlich ist.</p> <p>Die Histologische Sicherung auffälliger Befunde in der Situation des Verdachts auf ein Rezidiv oder Progress der Erkrankung kann klinisch erforderlich sein, nicht nur aufgrund von Ergebnissen der PET; PET/CT, sondern bei allen Verfahren der bildgebenden Diagnostik.</p>
<p>4) Burkhardt /Wößmann (NHL-BFM)</p>	<p>NHL im Kindes- und Jugendalter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nach Prüfung des PET-CT könnten ggf. mehrere MRT von Körperregionen entfallen - Das PET würde bei V.a. einen Knochenbefall die Skelettszintigraphie ersetzen <p>Eine histologische Absicherung positiver Befunde ist bei den typischen NHL-Subtypen im Kindesalter bei vorliegender Histologie üblicherweise nicht erforderlich.</p>
<p>5) Prof. Antoch (DRG)</p>	<p>Entsprechend der international anerkannten Lugano-Klassifikation (Cheson et al. J Clin Oncol 2014;32:3059-68) ersetzt</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

	<p>die PET/CT bereits heute andere bildgebende Verfahren bei FDG-aiden Lymphomen. Zu den FDG-aiden Lymphomen zählen alle Lymphome außer der CLL, dem M. Waldenström, der Mycosis fungoides und dem Marginalzelllymphom (s. Cheson et al. 2014).</p> <p>Staging: Das multimodale Stagingkonzept kann so durch eine einzige bildgebende Untersuchung ersetzt werden. Hier ist insbesondere hervorzuheben, dass die Knochenmarkbiopsie, ein invasives, patientenbelastendes Verfahren, durch die FDG-PET ersetzt werden kann.</p> <p>Therapiekontrolle: Die Genauigkeit der Beurteilung eines Therapieansprechens mit der FDG-PET/CT ist signifikant höher als mit der CT allein. So definieren die international anerkannten Kriterien für das Therapieansprechen bei Lymphomen (Cheson et al. J Clin Oncol 2014;32:3059-68) explizit ein metabolisches Ansprechen. Ein komplettes metabolisches Ansprechen entspricht auch bei Nachweis von residualen Herden in der CT einem kompletten Ansprechen des Tumors. In der Lymphombildgebung zählt daher heute insbesondere die funktionelle PET-Information, nicht mehr die Morphologie.</p> <p>In seltenen Fällen kann es mit der FDG-PET, wie auch mit allen anderen bildgebenden Verfahren, falsch positive Befunde geben. Aufgrund der zusätzlichen morphologischen CT-Information ist die Häufigkeit jedoch gering und deutlich geringer als mit der FDG-PET alleine. Aktuell wird nur für den Fall vitalen Resttumors vor Salvage-Therapie eine histologische Sicherung positiver PET-Befunde empfohlen (Barrington et al. J Clin Oncol 2014; 32:3038-57)</p>
<p>6) Prof. Wörmann (DGHO)</p>	<p>Die DGHO begrüßt die Überlegungen des Gemeinsamen Bundesausschusses, Studien für Einsatzbereiche zu konzipieren, die bisher von der vertragsärztlichen Versorgung ausgeschlossen sind. Wir bestätigen die durchgehende Meinung der anderen Stellungnahmen von Fachgesellschaften und Studiengruppen, dass das „Ob“ der PET-Diagnostik heute nicht mehr in randomisierten Studien getestet werden kann. Der Zeitpunkt zur Durchführung prospektiv randomisierter Studien von PET-basierter versus nicht-PET-basierter Diagnostik mit dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde verpasst. Heute geht es um das „Wie“ der PET-Diagnostik. Im Vordergrund steht die qualitätsgesicherte Anwendung dieser Diagnostik. Wir schlagen daher eine Register-Studie zur PET-Diagnostik bei Patienten mit Erstdiagnose von Hodgkin Lymphom oder aggressivem Non-Hodgkin Lymphom vor mit den Zielen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - qualitätsgesicherte PET-Diagnostik mit standardisierter Befundung bei Erstdiagnose und bei Therapiekontrolle - Erfassung der Durchführung weiterer bildgebender oder invasiver Diagnostik einschl. ökonomischer Faktoren - Erfassung des Einflusses der PET-Befunde auf die Therapie <p>Erfassung des Einflusses der PET-Befunde auf die Prognose.</p>
<p>7) Prof. Niederwieser</p>	<p>s. DGHO</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

(OSHO)	
8) Prof. Willich (DEGRO)	<p>M. Hodgkin: PET verbessert die Risikostratifikation im Rahmen des Staging PET verbessert die Indikationsstellung für die konsolidierende Radiotherapie im Rahmen des Restaging (frühe und fortgeschrittene Stadien). PET präzisiert die Therapieplanung der Radiotherapie in den frühen und den fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Dies führt zu einer Verkleinerung der Zielvolumina und somit zu einer wahrscheinlichen Verminderung von Spätkomplikationen der Radiotherapie.</p> <p>Aggressive NHL: PET vor Chemotherapie: zur Risikostratifikation und als Grundlage für die spätere Radiotherapieplanung PET unter Chemotherapie: Indikationsstellung für die nachfolgende Bestrahlung im Falle einer initialen Bulky Disease oder eines Extranodalbefalls.</p>
9) Prof. Dührsen (PETAL)	keine Stellungnahme
10) Prof. Hiddemann (GLSG)	<p>Die PET/CT ist gemäß der Lugano-Klassifikation der international anerkannte Standard für die initiale Diagnostik und Ausbreitungsdiagnostik sowie die Beurteilung des Therapie-Ansprechens bei Hodgkin-Lymphomen und Non-Hodgkin-Lymphomen (Cheson et al., J Clin Oncol 2014; 32: 3059-3068).</p> <p>Bezüglich der hohen Bedeutung der initialen PET; PET//CT als Basisdiagnostik für die Therapiekontrolle (Interim-PET;-PET/CT und End-of-Treatment-PET;-PET/CT) sei auf die Ausführungen zur Frage 1 verwiesen.</p> <p>Die PET; PET/CT hat die Gallium-Szintigraphie ersetzt. Diese zuvor zur Verfügung stehende Untersuchungsmethode war Bestandteil der nuklearmedizinischen Versorgung gesetzlich Versicherter und steht wegen der fehlenden Verfügbarkeit des zuvor arzneimittelrechtlich zugelassenen Radiopharmakons Ga-67-Galliumzitrat nicht mehr zur Verfügung. Insofern ist eine Versorgungslücke entstanden, welche nur durch die PET; PET/CT mit F-18-FDG gefüllt werden kann.</p> <p>Durch die initiale PET; PET/CT kann bei unauffälligem Befund bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom auf eine Knochenmarkspunktion verzichtet werden. Die verlässliche Diagnose eines Knochenmarkbefalls ist durch die in Ihrer Frage genannten Verfahren zur Versorgung gesetzlich Versicherter (CT, MRT, Skelettszintigramm, Knochenmarkspunktion) nicht ausreichend genau möglich. Abgesehen von der zu niedrigen Sensitivität bzw. Spezifität der sonstigen nichtinvasiven Bildgebung (CT, MRT, Skelettszintigramm) ist mit der genannten invasiven Diagnostik der Knochenmarkbiopsie</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

	<p>das die Sensitivität limitierende Problem des „Sampling error“ verbunden. Das bedeutet, dass ein negativer Befund einer Knochenmarkbiopsie die Lymphom-Manifestation an einer anderen Stelle nicht ausschließen kann, aber dadurch eine falsche Risikostratifizierung Betroffener erfolgt. Das kann durch die PET; PET/CT verlässlich vermieden werden.</p> <p>Sogenannte „falsch positive Befunde“ bei der PET durch Herde mit erhöhtem Zuckerstoffwechsel sind heute mit Verwendung der PET/CT anstelle der PET ohne gleichzeitige CT seltener geworden. Insbesondere kann man FDG-Anreicherungen in braunem Fettgewebe oder in aktiviertem Thymusgewebe (beides häufiger bei jungen Patienten oder nach Chemotherapie) durch ihr Verteilungsmuster in Zusammenschau mit dem CT-morphologischen Erscheinungsbild in der PET/CT genauer spezifizieren, so dass eine Biopsie PET positiver Herde nach Therapie in der Regel nicht erforderlich ist.</p>
--	--

Frage 3: Neben den unter Nummer 1 und 2 formulierten Fragen zur PET beim initialen Staging von Patienten mit Hodgkin-Lymphomen stellen sich analoge Fragen zum patientenrelevanten Nutzen und diagnostischen Algorithmus der PET zum initialen Staging und zum Restaging (Restgewebe nach Therapie) bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen sowie zur Erkennung von Rezidiven bei Hodgkin-Lymphomen und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen. Bitte nehmen Sie hierzu ebenfalls Stellung auch unter Berücksichtigung der Relevanz der Fragestellungen.

1) Prof. Körholz (GPOH-HD)	<p>3a) Hinsichtlich der Bedeutung des PET beim NHL schlagen wir Ihnen als Experten Herrn Prof. Woessmann, JLU Gießen, den Studienleiter der NHL-Gruppe der GPOH, vor.</p> <p>3b) Hinsichtlich ihrer Frage zum Rezidivstaging siehe bitte unsere Antwort zu Punkt 4c).</p>
2) Prof. Borchmann (GHSG)	<p>In der HL-Nachsorge sehen wir bei asymptomatischen Patienten ohne Restbefunde keinen Stellenwert für weitere Bildgebungen.</p> <p>Bei V.a. auf ein Rezidiv sollte eine Bildgebung und histologische Sicherung erfolgen. Hierfür ist i.d.R. eine CT ausreichend. Die PET/CT ist auch hier aufgrund Ihrer Sensitivität und Spezifität die sicherste nicht-invasive Diagnostik zur Sicherung eines Rezidivs und kann zur Planung einer geeigneten Biopsielokalisation genutzt werden [8]. Grundsätzlich ist die genaue Kenntnis des Tumorstadiums auch im Rezidiv vor Einleitung einer Therapie wünschenswert, wobei hier selten Konsequenzen für das weitere Vorgehen bei Patienten, die in der Lage sind eine Hochdosis-Chemotherapie zu tolerieren, gezogen werden.</p> <p>Im Rezidiv ist das PET/CT-basierte Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie (bei uns i.d.R. DHAP) ein sehr relevanter Faktor für die Prognose. PET positive Patienten haben ein schlechteres Outcome und werden aggressiver behandelt (entweder zweite Salvage oder zwei Hochdosis-Therapien). Aufgrund der hohen primären Heilungsrate des HL gibt es nur wenige Fälle pro Jahr in Deutschland, so dass hier keine statistische Evidenz für das Vorgehen generiert werden kann. Alle Beteiligten sind auf die Einschätzung durch Experten angewiesen. Wir empfehlen die PET/CT nach zwei Zyklen Salvage Therapie zur Planung der weiteren Konsolidierung. Natürlich würden wir uns freuen, wenn der G-BA sich dieser Auffassung anschließen könnte.</p>
3) DGN	<p>Die Vorteile der PET; PET/CT werden auch beim initialen Staging des aggressiven NHL bereits zum Nutzen der Patienten eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sicheres nodales Staging, auch bei grenzwertig großen Lymphknoten und im Vergleich zu sonstigen nicht-invasiven Untersuchungsverfahren bestmögliches extranodales Staging • Diagnostik Knochenmarkbefall (Biopsie bei im PET gesichertem Befall nicht erforderlich) (Berthet et al., J Nucl Med 2013;

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

	<p>54: 1244-1250, Khan et al., Blood 2013; 122: 61-67)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Planung der „involved node“-Bestrahlung • bessere Beurteilbarkeit der PET; PET/CT im Verlauf und nach Ende der Therapie <p>Aus den genannten Gründen entspricht die PET;PET/CT im Staging dem Standardvorgehen (Cheson et al., J Clin Oncol 2014).</p> <p>Im Rahmen der Therapiekontrolle setzt man die PET;PET/CT nach den international etablierten Empfehlungen vornehmlich bei Therapieende ein.</p> <p>Die Rolle der (frühen) Interim-PET wird momentan in Studien analysiert. Der aktuelle Stand der verfügbaren Evidenz wurde bei einem Workshop der „International Conference on Malignant Lymphomas“ (ICML) zusammengetragen und in folgendem Zeitschriften-Artikel publiziert:</p> <p>Barrington et al., J Clin Oncol 32:3048-3058, 2014. In Tabelle A3 des genannten Artikels findet man die Ergebnisse von Publikationen größerer Studien (mehr als 50 Patienten) zur diagnostischen Testleistung der PET; PET/CT bei Therapieende. Nach den Konsensus-Empfehlungen der ICML ist die PET/CT „standard of care“ für die Beurteilung des Ansprechens FDG-avider Lymphome bei Therapieende. Zeigt sich dabei eine residuelle metabolische Aktivität, wird nach den ICML-Empfehlungen vor einer Salvage-Therapie eine bioptische Sicherung empfohlen. Wenn die in der PET;PET/CT vermutete residuelle Lymphom Manifestation unwahrscheinlich ist, kann nach den ICML-Empfehlungen eine spätere Wiederholung der End-of-Treatment-PET;PET/CT erfolgen.</p> <p>In der Nachsorge hingegen wird bei Patienten in Vollremission ohne klinischen Verdacht die Durchführung der PET; PET/CT zu definierten Zeitpunkten nicht empfohlen. Hier sollte die Zuweisung zur PET; PET/CT von der Symptomatik des Patienten bestimmt sein. Der gezielte Einsatz der PET/CT in der Nachsorge wird für Patienten mit indolenten Lymphomen bei residuellen Herden im Abdomen bzw. Retroperitoneum empfohlen (Cheson et al., J Clin Oncol 2014; 32: 3059-3068).</p> <p>Die PET; PET/CT kann bei Verdacht auf ein Rezidiv dieses bestätigen und die beste Lokalisation für eine histologische Sicherung aufzeigen. Bei negativer PET; PET/CT kann ein Rezidiv mit der höchstmöglichen Sicherheit aller nicht-invasiven diagnostischen Verfahren ausgeschlossen werden.</p>
<p>4) Burkhardt /Wößmann (NHL-BFM)</p>	<p>NHL im Kindes- und Jugendalter:</p> <p>Reifzellige B-NHL (Burkitt, DLBCL): Bei negativem PET könnte Kindern mit Residuen nach drei Kursen Chemotherapie eine Second-look Operation den erspart werden.</p> <p>PMLBL: Nach Therapieende liegt fast immer ein Resttumor vor. Hier kann das PET ggf. avitale von vitalen Tumoren differenzieren, vorausgesetzt, dass es nicht zu früh nach Therapieende durchgeführt wird (dann sind fast alle noch „PET-</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

	<p>positiv“).</p> <p>Bei reifen B-NHL, LBL und ALCL könnte das PET-Ansprechen als Prognosefaktor zur Therapiestratifizierung im Verlauf dienen. Dies ist bisher nicht systematisch untersucht.</p>
5) Prof. Antoch (DRG)	<p>Die bereits unter Frage 2 genannten Punkte beziehen sich auf alle FDG-aviden Lymphome. Der Nutzen für Staging und Therapiekontrolle nach Abschluss der Therapie ist nachgewiesen und international anerkannt. Nur für die Therapiekontrolle während laufender Therapie, also der Interim-Analyse, wird bisher empfohlen, diese nur im Rahmen klinischer Studien durchzuführen.</p> <p>Für die Routine-Nachsorge bei Patienten in Re-mission ist die PET / PET-CT nicht geeignet. Lediglich in Einzelfällen kann die FDG-PET-CT hier bei unklaren Befunden (z.B. fragliches Rezidiv) durch den Nachweis oder Ausschluss vitalen Tumorgewebes die Therapieentscheidung beeinflussen. Die Entscheidung für eine PET-CT in der Nachsorge wird daher im Einzelfall basierend auf den Befunden des Patienten entschieden.</p>
6) Prof. Wörmann (DGHO)	<p>Seit mehr als 10 Jahren wird über den Stellenwert und die Vergütung der Positronenemissionstomographie (PET) bei Patienten mit malignen Lymphomen diskutiert. Zugelassen ist aktuell nur das Restaging beim Hodgkin Lymphom. In den bisherigen Diskussionen und Beschlüssen des G-BA werden Studien gefordert, in denen bei Erstdiagnose, beim Restaging und beim Rezidiv ein positiver Einfluss der PET-Durchführung auf das Überleben gezeigt wird.</p> <p>Diese Studien hätten vor 10-15 Jahren konzipiert und durchgeführt werden müssen. Für das Ausbleiben gibt es unterschiedliche Gründe, u. a. die Fokussierung multizentrischer Studiengruppen auf Therapieverbesserungen durch neue Medikamente wie Rituximab bei den B-Zell Lymphomen oder durch intensiviertere Protokolle beim Hodgkin Lymphom.</p> <p>Auch ohne das Vorliegen von Studienergebnissen zum Gesamtüberleben wurde die PET international bereits im Jahr 2007 in die „Revised response criteria for malignant lymphoma“ aufgenommen [1]. Gründe für die Aufnahme waren Daten zur genaueren Stadienerhebung durch PET bei gleichzeitigem Verzicht auf invasive diagnostische Maßnahmen wie Knochenmarkbiopsien. Diese Vorteile wurden in den darauffolgenden Jahren bestätigt. Die oben genannten Kriterien wurden 2014 als “Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification” fortgeschrieben und aktualisiert [2]. Sie gelten international als Standard, auch für Zulassungsstudien neuer Arzneimittel.</p> <p>Für Kinder und Jugendliche mit Hodgkin-Lymphomen und mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen hat der G-BA im April 2013 das PET/CT vor und nach Abschluss der Erstlinientherapie in die „Aussetzung im Hinblick auf Erprobungs-</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

richtlinien nach [§ 137e SGB V](#)“ aufgenommen. Damit werden junge Erwachsene <18 Jahre anders als junge Erwachsene ≥ 18 Jahre behandelt. Ebenfalls werden die Kosten für PET häufig von privaten Krankenversicherungen übernommen.

Angesichts dieser Ausgangslage erheben sich die Fragen,

- ob randomisierte Studien von PET-Diagnostik versus Non-PET-Diagnostik heute noch durchführbar sind
- wie Studien zur PET-Diagnostik durchführbar sind.

Randomisierte Studie bei Erstdiagnose mit dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ erfordern beim Hodgkin Lymphom 2.000-3.000 Patienten, bei aggressiven Lymphomen etwa 1.000 Patienten über eine Laufzeit von 5-10 Jahren. Einwände gegen solche Studien sind:

- Verzerrung der Endpunktbeurteilung beim Hodgkin Lymphom durch Verwendung von PET in späteren (zugelassenen) Therapiestadien
- Verzerrung der Endpunktbeurteilung bei aggressiven B-Zell Lymphomen durch Verwendung von PET bei Residuen von „bulky disease“ (PETAL-Studie, OPTIMAL>60 Studie)
- Verzerrung der Endpunktbeurteilung durch ungleiche Verteilung der stadienabhängigen Therapie in den beiden Studienarmen aufgrund der unterschiedlichen Diagnosekriterien
- Bedenken von Ethikkommissionen gegen den Kontrollarm,
 - o der nicht dem internationalen Diagnostikstandard entspricht
 - o der bei jungen Erwachsenen ≥ 18 Jahre eine andere Diagnostik als bei jungen Erwachsenen <18 Jahre vorsieht
 - o der für nicht privat versicherte Patienten den Ausschluss von einer PET-basierten, stärker risiko-adaptierten Therapie fest schreibt.
- Unmöglichkeit des gleichzeitigen Einschlusses dieser Patienten in Studien zu therapierelevanten Fragen.

Gerade der letzte Punkt kann angesichts der Vielzahl von Studien mit neuen, hochwirksamen Medikamenten zu einer schleppenden, vielleicht auch langfristig ungenügenden Rekrutierung von Patienten führen.

	<p>Literatur</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al.: Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 25:579-586, 2007. DOI 10.1200/JCO.2006.09.2403 2. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al.: Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol 32:3059-3068, 2014. JCO.2013.54.8800.
7) Prof. Niederwieser (OSHO)	s. DGHO

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

<p>8) Prof. Willich (DEGRO)</p>	<p>Moderne Entwicklungen der Strahlentherapie erlauben es auch bei den aggressiven NHL die Zielvolumenausdehnung der Radiotherapie exakt an den Primärbefall anzupassen (8). Diese Involved Site Radiotherapie (IS-RT) wird bei den NHL schon länger eingesetzt, als es beim M. Hodgkin der Fall war. Ähnlich wie beim M. Hodgkin kann durch die IS-RT gesundes Gewebe geschont werden.</p> <p>Therapieplanung der Radiotherapie:</p> <p>Voraussetzung für eine exakte und präzise IS-RT ist jedoch die zuverlässige Bildgebung, welche die initiale Lymphomausdehnung möglichst sensitiv und spezifisch darstellt (1,2).</p> <p>Die PET Darstellung der initialen Ausdehnung ist für die Strahlentherapieplanung geradezu ideal.</p> <p>Es existieren keine randomisierten Studien, welche die Wertigkeit der PET für die Strahlentherapieplanung untersucht hätten. Gleichwohl sind sich internationale Expertengruppen einig darin, dass die PET Darstellung des Initialbefalls die Planung der Radiotherapie verbessert und als Standard angesehen werden sollte (1,2,8). Durch die bisherigen Restriktionen des GBA sind die deutschen Lymphomstudiengruppen im internationalen Vergleich zurück gefallen. Bei zahlreichen Klinischen Studien wird kritisiert, dass das initiale PET Staging nicht durchgeführt wurde.</p> <p>Die Finanzierung der PET CT im initialen Staging würde die Durchführung der erforderlichen Strahlentherapie erleichtern und würde mit hoher Wahrscheinlichkeit deren Treffsicherheit und Wirksamkeit verbessern.</p> <p>Beurteilung des Therapieansprechens, Stratifizierung:</p> <p>Ähnlich wie beim M. Hodgkin erlaubt die PET CT die Unterscheidung zwischen Patienten, die auf die Chemotherapie gut ansprechen und solchen, die schlechter ansprechen (12). Retrospektive Analysen legen die Annahme nahe dass bei einer PET-Vollremission nach Chemotherapie bei den Patienten über 60 auf die IS-RT verzichtet werden kann. Die laufende OPTIMAL Studie der DSHNHL verwendet die PET um die Indikation zur konsolidierenden Radiotherapie festzulegen. Nur Patienten, die nach 3 Zyklen Chemotherapie noch PET positive Lymphknoten aufweisen, erhalten eine konsolidierende Radiotherapie (www.DSHNHL.de).</p>
<p>9) Prof. Dührsen (PETAL)</p>	<p>Die PET/CT ist seit 2007 internationaler Standard der Festlegung des Ausbreitungsstadiums und des therapeutischen Ansprechens aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (1, 2). Ihr Einsatz in der Nachsorge wird in den genannten Publikationen nicht empfohlen.</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

<p>10) Prof. Hiddemann (GLSG)</p>	<p>Die Vorteile der PET; PET/CT werden auch beim initialen Staging des aggressiven NHL bereits zum Nutzen der Patienten eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sicheres nodales Staging, auch bei grenzwertig großen Lymphknoten und im Vergleich zu sonstigen nicht-invasiven Untersuchungsverfahren bestmögliches extranodales Staging - Diagnostik eines Knochenmarkbefalls (Biopsie bei im PET gesichertem Befall nicht erforderlich) (Berthet et al., J Nucl Med 2013; 54: 1244-1250, Khan et al., Blood 2013; 122: 61-67) - präzisere Planung der „involved node“-Bestrahlung - bessere Beurteilbarkeit der PET; PET/CT im Verlauf und nach Ende der Therapie <p>Aus den genannten Gründen entspricht die PET;PET/CT im Staging dem Standardvorgehen (Cheson et al., J Clin Oncol 2014).</p> <p>Im Rahmen der Therapiekontrolle setzt man die PET; PET/CT nach den international etablierten Empfehlungen vornehmlich bei Therapieende ein. Die Rolle der (frühen) Interim-PET wird momentan in Studien analysiert. Der aktuelle Stand der verfügbaren Evidenz wurde bei einem Workshop der „International Conference on Malignant Lymphomas“ (ICML) zusammengetragen und publiziert: Barrington et al., J Clin Oncol 32:3048-3058, 2014. In Tabelle A3 des genannten Artikels findet man die Ergebnisse von Publikationen größerer Studien (mehr als 50 Patienten) zur diagnostischen Testleistung der PET; PET/CT bei Therapie-Ende. Nach den Konsensus-Empfehlungen der ICML ist die PET/CT „standard of care“ für die Beurteilung des Ansprechens FDG-avidier Lymphome bei Therapie-Ende. Zeigt sich dabei eine residuelle metabolische Aktivität, wird nach den ICML-Empfehlungen vor einer Salvage-Therapie eine bioptische Sicherung empfohlen. Wenn die in der PET; PET/CT vermutete residuelle Lymphom-Manifestation unwahrscheinlich ist, kann nach den ICML-Empfehlungen eine spätere Wiederholung der End-of-Treatment-PET;PET/CT erfolgen.</p> <p>In der Nachsorge hingegen wird bei Patienten in Vollremission ohne klinischen Verdacht die Durchführung der PET; PET/CT zu definierten Zeitpunkten nicht empfohlen. Hier sollte die Zuweisung zur PET; PET/CT von der Symptomatik des Patienten bestimmt sein.</p> <p>Der gezielte Einsatz der PET/CT in der Nachsorge wird für Patienten mit indolenten Lymphomen bei residuellen Herden im Abdomen bzw. Retroperitoneum empfohlen (Cheson et al., J Clin Oncol 2014; 32: 3059-3068).</p> <p>Die PET; PET/CT kann bei Verdacht auf ein Rezidiv dieses bestätigen und die beste Lokalisation für eine histologische Sicherung aufzeigen. Bei negativer PET; PET/CT kann ein Rezidiv mit der höchstmöglichen Sicherheit aller nicht-invasiven diagnostischen Verfahren ausgeschlossen werden.</p>
--	---

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

Frage 4: Bitte schlagen Sie zu oben genannten Anwendungsfeldern geeignete Studien für eine entsprechende Erprobung vor und skizzieren Sie Eckpunkte insbesondere hinsichtlich Studientyp, Population, Vergleichsintervention, Endpunkte und Beobachtungszeitraum.

<p>1) Prof. Körholz (GPOH-HD)</p>	<p>4 a) Aus unseren bisherigen Erfahrungen und Datensammlungen bei über 2000 zentral begutachteten Fällen können folgende Fragen geklärt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Diskrepanzen zwischen Schnittbildgebung und PET im initialen Staging • Anzahl der Fälle, bei denen mittels PET ein in der Schnittbildgebung fraglicher Befund geklärt wurde – sowohl im nodalen wie im extranodalen Befall • Beschreibung der Diskrepanzen zwischen Knochenmarkbiopsie und bildmorphologischem Knochen-/Knochenmarkbefall. Hierbei muss bedacht werden, dass ein solcher Befall in der Schnittbildgebung oftmals in der Routine nur entdeckt wird in Kenntnis des PET-Befundes (weil dann diese Regionen unter anderen Gesichtspunkten betrachtet werden). • Änderung des Stadiums durch das initiale PET (Down-Staging oder upstaging) • Vergleich der Inter-Observer-Variabilität bei der Interpretation des Restaging-PET mit und ohne Vorliegen eines initialen PET. <p>4b) Diagnostische Phase III PET-Studien mit einer Randomisation hinsichtlich des initialen PET wären in der Pädiatrie nicht machbar, da das initiale PET mittlerweile zum etablierten Diagnostikstandard gehört, auf den im künftigen Therapieprotokoll (EuroNet-PHL-C2 Studie) nicht verzichtet werden kann. Studien, bei denen fragliche/neue PET-Befunde zusätzlich zur initialen Biopsie nochmals biopsiert würden zur Verifikation des unter 1 genannten Stagingalgorithmus, wären in der Kinder- und Jugendmedizin sicher nicht und wahrscheinlich auch nicht bei erwachsenen Patienten ethisch vertretbar.</p> <p>4c) Bei den Rezidivpatienten wäre darüber hinaus eine Analyse machbar mit Vergleich der morphologischen Restbefunde am Ende der initialen Therapie mit dem morphologischen Status zum Rezidivzeitpunkt und dem PET-Befund zum Rezidivzeitpunkt. Diese Analyse wird nach unseren Erfahrungen zeigen, dass ohne initiales PET im Rezidiv die Befallsregionen im Rezidiv und damit auch das Rezidivstadium nicht sicher beurteilbar sind.</p>
<p>2) Prof. Borchmann (GHSG)</p>	<p>Der Entwurf einer Studie zur Überlegenheit eines PET/CT basierten Stagings gegenüber der CT allein mit dem Endpunkt PFS oder OS, sehen wir als ethisch nicht vertretbar und nicht praktikabel an. Die PET/CT ist ein international</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

	<p>anerkanntes und tatsächlich auch allgemein praktiziertes Standardverfahren.</p> <p>Wir wissen bereits aus unseren eigenen aktuellen Daten (GHSG HD16), dass es im klinischen Alltag mit einer PET/CT basierten Diagnostik signifikant und relevant seltener zu Revisionen der Stadienzuordnung kommt. Die entsprechende Auswertung ist beigefügt (Anlage 1). Aus unserer Sicht ist die Fülle der verfügbaren Daten trotz teils eingeschränkter methodischer Qualität ausreichend, um auf eine prospektive Testung verzichten zu können. Diese Frage kann, aber muss nicht mehr getestet werden. Der Endpunkt wäre dann die Revisionsrate des Stadiums. Diese sollte bei Nutzung der PET/CT niedriger als bei alleiniger CT sein. Die GHSG ist logistisch in der Lage, diese Frage im Rahmen ihrer Erstlinien-Therapiestudien zu bearbeiten. Das entsprechende Konzept ist beigefügt (Anlage 2).</p> <p>Die Frage des Stellenwerts der FDG-PET zur Therapieallokation nach Salvage-Therapie im Rezidiv bei transplantablen Patienten erscheint uns ebenfalls bereits ausreichend beantwortet [9]–[12]. Die PET hier im Rahmen von Studien zunächst zu testen, würde sicher viele Jahre in Anspruch nehmen (aktuelle Rekrutierungsrate in unserer HDR3i Studie 1 Patient/Monat) und erscheint daher nicht praktikabel.</p>
3) DGN	<p>Die PET; PET/CT im Staging von Patienten mit Lymphom entspricht dem international abgestimmten Standardvorgehen. Die Durchführung einer Studie zum Beleg des Nutzens eines international vereinbarten und belegten Standardvorgehens erscheint wenig sinnvoll.</p> <p>Darüber hinaus würde jede Studie, die randomisiert den Nutzen zeigen soll, einen Nutzenverzicht für einen Teil der Patienten erfordern. Dies könnte unethisch erscheinen. Insofern wäre es hilfreicher, wenn der G-BA zeitnah bei Nachweis des Nutzens zu positiven Entscheidungen kommt und die Verbesserung der Versorgung den Betroffenen in Deutschland nicht unnötig lange vorenthalten wird, wie z.B. mit den aktuellen Daten von Ramaekers aus der H10-Studie, die vom Rest der Welt als „practicechanging evidence“ akzeptiert werden.</p>
4) Burkhardt /Wößmann (NHL-BFM)	<p>Burkitt, DLBCL: PET-CT nach 2 Blöcken BFM-Chemotherapie bei allen Patienten, dann erneutes PET bei positiven Befunden nach dem 3. Block und Biopsie positiver Restbefunde, um die prognostische Bedeutung des PET für vitale Tumorreste erfassen zu können.</p> <p>PMLBL: derzeit erscheint eine Studie nicht sinnvoll.</p> <p>T-LBL: Es gibt bisher keine geeigneten Stratifizierungsparameter (wie das MRD bei ALL). Das Verlaufs-PET nach der Induktion sollte als prognostischer Faktor in einer Studie untersucht werden.</p> <p>ALCL: In der geplanten europaweiten ALCL-Studie könnte (und soll) die mögliche prognostische Bedeutung des Früh-PET unter Therapie (nach der Vorphase) untersucht werden. Es gibt Hinweise von MRD-Untersuchungen, dass ein rasches An-sprechen mit einer guten Prognose assoziiert ist.</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

5) Prof. Antoch (DRG)	Für o.g. Indikationen ist die FDG-PET / FDG-PET-CT bei FDG-aviden Lymphomen international anerkannter Standard. Weitere Studien sind nicht notwendig. Eine Randomisierung von Patienten nach internationalem Standard (Diagnostik und Therapiekontrolle mit PET) und nicht-internationalem Standard (Diagnostik / Therapie-kontrolle ohne PET) ist ethisch nicht vertretbar.
6) Prof. Wörmann (DGHO)	<p>Studienkonzepte zur PET-Diagnostik</p> <p>Hodgkin Lymphom</p> <p>Ein wesentlicher Vorteil der PET ist die exaktere Stadieneinteilung. Diese ist Therapie-steuernd. Hierzu liegen bereits Daten vor. Die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (GHSG) diskutiert in ihrer beiliegenden Stellungnahme, die Daten zur besseren Stadieneinteilung bei gleichzeitigem Verzicht auf andere, stärker belastende, diagnostische Maßnahmen in einer prospektiven Studie weiter zu quantifizieren.</p> <p>Aggressive B-Zell Lymphome</p> <p>Die mittels PET gemessene Total Lesion Glycolysis (TLG) ist ein relevanter prognostischer Parameter. Das Studienkonzept von Prof. Dührsen (METAL-Studie) schlägt vor, die TLG zur differenziellen, risikoadaptierten Therapie zu nutzen. Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko könnten langfristig weniger intensiv behandelt werden, während bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko die Prognose durch intensiviertere Therapie verbessert werden kann.</p> <p>Mantelzell-Lymphom</p> <p>Das Mantelzell-Lymphom wird zunehmend als biologisch heterogene Erkrankung identifiziert. Eine kleine Subgruppe hat den Verlauf indolenter Lymphome, der größere Anteil entspricht den aggressiven Lymphomen. Daten größerer prospektiver Studien zum Einfluss von PET in der Diagnostik und zur Therapiesteuerung fehlen.</p> <p>Follikuläres Lymphom – maligne Transformation</p> <p>Bei diesem häufigsten indolenten Lymphom liegt die Rate maligner Transformation in ein aggressives Lymphom bei 3%/Jahr. Die Transformation findet lokal in einzelnen Lymphknotenregionen statt. Diagnostikstandard ist die Biopsie. Daten größerer prospektiver Studien zur Rolle von PET in der Differenzierung maligne transformierter - von indolenten Lymphomen fehlen.</p> <p>Registerstudie</p> <p>Angesichts der Schwierigkeiten in der Durchführung von Studien zum „ob“ der PET-Diagnostik und angesichts der aus ärztlicher Sicht sehr unbefriedigenden Heterogenität in der jetzigen Versorgung (Privatpatienten, Patienten <18 Jahre)</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

	<p>schlagen wir eine Registerstudie vor.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - histologisch gesichertes Hodgkin-Lymphom oder aggressives Non-Hodgkin Lymphom - kurative Therapie geplant <p><u>Durchführung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zugang zum PET/CT bei Erstdiagnose für alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen - Zugang zum PET/CT bei Therapiekontrolle für alle Patienten mit FDG-positiven Läsionen <p><u>Ziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - qualitätsgesicherte PET-Diagnostik mit standardisierter Befundung bei Erstdiagnose und bei Therapiekontrolle - Erfassung der Durchführung weiterer bildgebender oder invasiver Diagnostik - Erfassung des Einflusses der PET-Befunde auf die Therapie - Erfassung des Einflusses der PET-Befunde auf die Prognose - Erfassung der Relevanz von PET-Befunden in seltenen Entitäten der aggressiven Non-Hodgkin Lymphome - Erfassung gesundheitsökonomischer Faktoren. <p>Die bisher vorliegenden Daten erlauben eine zuverlässige Schätzung der Fallzahlen und der Rekrutierungszeit zum Erreichen der genannten Ziele.</p>
<p>7) Prof. Niederwieser (OSHO)</p>	<p>s. DGHO</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

<p>8) Prof. Willich (DEGRO)</p>	<p>M. Hodgkin: HD16-Studie HD17-Studie</p> <p>Aggressive NHL: Retrospektive Auswertung der laufenden UNFOLDER Studie der DSHNHL Ein Teil der Patienten erhielt eine PET basierte Planung der Radiotherapie. Ein Teil der Patienten erhielt eine Radiotherapie auf CT-Basis.</p> <p>Prospektiv randomisierte Studie zum Einsatz der PET-Planung für die IS-RT bei den aggressiven NHL mit IPI \geq 1. Standardarm: Planung der Radiotherapie auf Basis der konventionellen CT. Experimenteller Arm: Therapieplanung auf Basis einer initialen PET vor Chemotherapie.</p> <p>OPTIMAL-Studie: Auswertung der behandelten Patienten retrospektiv. Alle Patienten erhielten eine PET vor Chemotherapie. Im Rahmen einer Planungsstudie könnte evaluiert werden, ob sich das Zielvolumen ändert, wenn entweder die alleinige CT Information oder die PET-CT Information für die Therapieplanung verwendet wird.</p>
<p>9) Prof. Dührsen (PETAL)</p>	<p>Mit Hilfe der PET/CT lässt sich das metabolische Tumolvolumen, das eng mit dem anatomischen Tumolvolumen korreliert, und die hieraus berechenbare metabolische Tumorlast (total lesion glycolysis) im Zuge der initialen Ausbreitungsdiagnostik mit geringem methodischen Aufwand bestimmen (3). Die so definierte Tumormasse erwies sich in verschiedenen retrospektiven Untersuchungen als stärkster prognostischer Faktor bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (4-8). Hieraus entwickelten wir ein Studienkonzept, in dem die gegenwärtige Standardtherapie bei Patienten mit geringer Tumorlast unter randomisierten Bedingungen deeskaliert und bei Patienten mit großer Tumorlast eskaliert werden soll.</p> <p>Der Nachweis metabolischer Restaktivität bei Therapieende geht mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher (9). Ob dies durch nachfolgende Interventionen gesenkt werden kann, wurde bisher nicht systematisch untersucht. Der Durchführung einer randomisierten Studie stehen der geringe Anteil an Patienten mit metabolischer Restaktivität (ca. 15 %) (9) und der – in Anlehnung an das Vorgehen beim Hodgkin-Lymphom (10) – zunehmende Einsatz der Strahlentherapie entgegen. Der Wert der Strahlentherapie lässt sich allerdings abschätzen, wenn die in einer künftigen Studie konsequent durchgeführte Radiatio mit den Ergebnissen der abgeschlossenen PETAL-Studie verglichen wird, in der bei PET-positiven Restläsionen in Abwesenheit klinischer Tumorprogredienz therapiefrei beobachtet wurde.</p> <p>Die ca. 60 onkologische und 20 nuklearmedizinische Zentren umfassende PETAL-Studiengruppe hat von 2007 bis 2012 bei 1072 Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen den Wert der Interim-PET (nach 2 Zyklen R-</p>

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

CHOP) untersucht (EudraCT 2006-001641-33; NCT00554164). Die vorläufigen, auf der Jahrestagung der American Society of Hematology 2014 präsentierten Ergebnisse (11) belegen, dass die Interim-PET bei standardisierter Durchführung hochgradig prädiktiv für das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben ist. Eine Änderung der Behandlung bei Patienten mit ungünstiger Interim-PET (Wechsel von R-CHOP auf das intensivere deutsche Burkitt-Lymphom-Protokoll) war aber nicht in der Lage, das Behandlungsergebnis zu verbessern. Zum jetzigen Zeitpunkt erscheint ein Therapiewechsel bei ungünstiger Interim-PET daher außerhalb gut begründeter Studien nicht gerechtfertigt. Die definitiven Ergebnisse werden in Kürze vorliegen.

Die gut eingespielte Zusammenarbeit zwischen Onkologen und Nuklearmedizinern soll in der nächsten PETAL-Studiengeneration fortgeführt werden, in der der Wert der Ausgangs- und Abschluss-PET überprüft werden soll. Das Studienkonzept lautet „Metabolic tumor burden guided therapy of aggressive B-cell lymphomas (METAL trial)“.

Zur Überprüfung des patientenrelevanten Nutzens der Ausgangs-PET werden die Patienten in Gruppen mit niedriger versus hoher metabolischer Tumorlast eingeteilt. Bei niedriger Tumorlast werden 6 mit 4 Zyklen R-CHOP-14 verglichen; Ziel ist eine Reduktion der Therapiedauer mit Senkung der Komplikationsrate und rascherer Wiedereingliederung der Patienten in Familie und Beruf. Bei hoher Tumorlast werden 6 Zyklen R-CHOP mit je 3 alternierenden Zyklen R-CHOP und R-DHAP verglichen, einem Konzept, das beim Mantelzell-Lymphom zu einer Verbesserung des ereignisfreien und Gesamtüberlebens führte (12).

Patienten mit positiver Abschluss-PET sollen einer systematischen Bestrahlung der Restmanifestation(en) unterzogen werden. Der Wert dieser Maßnahme wird durch einen Vergleich mit der PETAL-Studie abgeschätzt, in der PET-positive Restläsionen unbestrahlt blieben.

Hauptendpunkt ist das ereignisfreie Überleben (time to treatment failure), definiert als Progress, Rezidiv, Therapieabbruch/-umstellung oder Tod jeglicher Ursache. Zum Nachweis von Nicht-Unterlegenheit einer Therapiereduktion bei niedriger Tumorlast und einer Therapieverbesserung durch die alternierende R-CHOP/R-DHAP-Behandlung bei hoher Tumorlast müssen nach gegenwärtiger biometrischer Planung 1140 Patienten in die METAL-Studie eingeschlossen werden. In den letzten Jahren der PETAL-Studie wurden ca. 300 Patienten pro Jahr rekrutiert. Die angestrebte Patientenzahl ist innerhalb der Studiengruppe also innerhalb von 4 Jahren erreichbar. Die minimale Nachbeobachtungszeit soll 2.5 Jahre betragen.

Die METAL-Studie verfolgt das Ziel, den patientenrelevanten Nutzen der Ausgangs- und Abschluss-PET bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zu sichern oder zu widerlegen.

10) Prof. Hiddemann (GLSG)	<p>Die PET; PET/CT im Staging von Patienten mit Lymphom entspricht dem international abgestimmten Standardvorgehen. Die Durchführung einer Studie zum Beleg des Nutzens eines international vereinbarten und belegten Standardvorgehens erscheint wenig sinnvoll.</p> <p>Darüber hinaus würde jede Studie, die randomisiert den Nutzen zeigen soll, einen Nutzenverzicht für einen Teil der Patienten erfordern. Dies könnte unethisch erscheinen.</p> <p>Insofern wäre es hilfreicher, wenn der G-BA zeitnah bei Nachweis des Nutzens zu positiven Entscheidungen kommt und die Verbesserung der Versorgung den Betroffenen in Deutschland nicht unnötig lange vorenthalten wird, wie z.B. mit den aktuellen Daten von Ramaekers aus der H10-Studie, die vom Rest der Welt als „practice-changing evidence“ akzeptiert werden.</p>
-----------------------------------	---

2. Anlagen zu Borchmann (GHSg) (2)

Anlage 1: Initiales PET in der GHSg HD16 Studie (frühe Stadien), Deutsche Patienten

	Initial PET?			
	No		Yes	
<i>Treatment-relevant reassessment of initial stage</i>	N	%	N	%
No	625	90.7	146	96.1
Yes	64	9.3	6	3.9
Total	689	100.0	152	100.0

Group	Variable	N	Test for homogeneity (2-tailed)	p_value
Initial PET	<i>Treatment-relevant reassessment of initial stage</i>	841	Fisher's exact test:	0.0338

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studiengruppe (GHSg); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

Anlage 2: clinical trial proposal

CLINICAL TRIAL OUTLINE APPLICATION

STUDY SYNOPSIS

APPLICANT/ COORDINATING INVESTIGATOR	Prof. Dr. med. Peter Borchmann University Hospital of Cologne Department of Internal Medicine I Kerpener Str. 62 50924 Cologne E-Mail: peter.borchmann@uni-koeln.de Tel.: 0221-478-88159 Fax: 0221-478-88188
TITLE OF STUDY	Controlled, multicenter phase III trial to evaluate the impact of initial FDG-PET/CT in Hodgkin lymphoma on accurate treatment allocation
CONDITION	Hodgkin lymphoma (HL)
OBJECTIVE(S)	The primary objective of the trial is to show that an initial staging including full-body FDG-PET in addition to contrast-enhanced CT (CECT) imaging (PET/CT) is superior to CECT alone in correct treatment allocation in HL. The corresponding hypotheses are as follows: H0: The treatment group revision rate (TRR) of PET/CT is equal to the TRR of CECT. H1: The TRR of PET/CT is smaller than the TRR of CECT.
INTERVENTION(S)	<u>Experimental intervention / index test:</u> full-body FDG-PET with low-dose CT joint with CECT images obtained before (PET/CT), on-site assessment <u>Control intervention / reference test:</u> CECT of neck, chest and abdomen, on-site assessment <u>Duration of intervention per patient:</u> n.a. <u>Follow-up per patient:</u> n.a.
KEY INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA	<u>Key inclusion criteria:</u> histologically proven HL; first diagnosis; no previous treatment; age ≥ 18 years <u>Key exclusion criteria:</u> composite lymphoma; poorly controlled Diabetes mellitus; pregnancy
OUTCOME(S)	<u>Primary efficacy endpoint:</u> Treatment group revision rate (TRR), defined as the proportion of patients in which the treatment group resulting from applying GHSG criteria on the respective on-site assessment of initial stage differs from the GHSG treatment group corresponding to a retrospective central assessment of initial stage. Central assessment will be conducted by a reference panel based on all available imaging after two cycles of chemotherapy or end of treatment. <u>Key secondary endpoint(s):</u> - Rate of all deviations from the panel assessment in initial staging, including corrections not affecting the treatment group allocation - Sensitivity and specificity in on-site assessments of single lymph node areas (e.g. extranodal disease, disseminated disease, lung-involvement) - Rate of bone marrow involvements detected with PET/CT - Effect of center size on TRR <u>Assessment of safety:</u> n.a.
STUDY TYPE	controlled, multicenter, interventional, within-subject diagnostic phase III trial



Literatur

- [1] B. D. Cheson, R. I. Fisher, S. F. Barrington, F. Cavalli, L. H. Schwartz, E. Zucca, and T. a. Lister, "Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification," *J. Clin. Oncol.*, Aug. 2014.
- [2] M. Hutchings, A. Loft, M. Hansen, L. M. Pedersen, A. K. Berthelsen, S. Keiding, F. D'Amore, A. M. Boesen, L. Roemer, and L. Specht, "Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma," *Haematologica*, vol. 91, no. 4, pp. 482–489, 2006.
- [3] M. R. Weihrauch, D. Re, S. Bischoff, M. Dietlein, K. Scheidhauer, B. Krug, F. Textoris, S. Ansén, J. Franklin, H. Bohlen, J. Wolf, H. Schicha, V. Diehl, and H. Tesch, "Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease.," *Ann. Hematol.*, vol. 81, no. 1, pp. 20–25, 2002.
- [4] M. Dietlein, H. T. Eich, M. Fuchs, P. Borchmann, a. Engert, and C. Kobe, "PET in Hodgkin's lymphoma," *Der Onkol.*, vol. 16, no. 1, pp. 18–27, 2010.
- [5] B. D. Cheson, "Role of functional imaging in the management of lymphoma," *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 14, pp. 1844–1854, 2011.
- [6] S. F. Barrington, N. G. Mikhaeel, L. Kostakoglu, M. Meignan, M. Hutchings, S. P. Mu, L. H. Schwartz, E. Zucca, R. I. Fisher, J. Trotman, O. S. Hoekstra, R. J. Hicks, M. J. O. Doherty, R. Hustinx, A. Biggi, and B. D. Cheson, "Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma : Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group," *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, no. 27, pp. 1–18, 2014.
- [7] T. C. El-Galaly, F. D'Amore, K. J. Mylam, P. D. N. Brown, M. Bøgsted, A. Bukh, L. Specht, A. Loft, V. Iyer, K. Hjorthaug, A. L. Nielsen, I. Christiansen, C. Madsen, H. E. Johnsen, and M. Hutchings, "Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma," *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 36, pp. 4508–4514, 2012.
- [8] S. F. Barrington, N. G. Mikhaeel, L. Kostakoglu, M. Meignan, M. Hutchings, S. P. Mueller, L. H. Schwartz, E. Zucca, R. I. Fisher, J. Trotman, O. S. Hoekstra, R. J. Hicks, M. J. O'Doherty, R. Hustinx, a. Biggi, and B. D. Cheson, "Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group," *J. Clin. Oncol.*, Aug. 2014.
- [9] H. Mocikova, R. Pytlik, J. Markova, K. Steinerova, Z. Kral, D. Belada, M. Trnkova, M. Trneny, V. Koza, J. Mayer, P. Zak, and T. Kozak, "Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma.," *Leuk. Lymphoma*, vol. 52, no. 9, pp. 1668–1674, 2011.
- [10] J. P. Smeltzer, A. F. Cashen, Q. Zhang, A. Homb, F. Dehdashti, C. N. Abboud, J. F. DiPersio, K. E. Stockerl-Goldstein, G. L. Uy, R. Vij, P. Westervelt, N. L. Bartlett, and T. a. Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studien-
gruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-
Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonko-
logie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

Fehniger, "Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation," *Biol. Blood Marrow Transplant.*, vol. 17, no. 11, pp. 1646–1652, 2011.

[11] F. Cocorocchio, E Peccatori, A. Vanazzi, and G. Piperno, G. Calabrese, L. Botteri, E, Travaini, L, Preda, L and Martinelli, "High-dose chemotherapy in relapsed or refractoryHodgkin lymphoma patients: a reappraisal of prognostic factors," *Hematol. Oncol.*, vol. 31, no. 3, pp. 34–40, 2013.

[12] S. Akhtar, a S. Al-Sugair, M. Abouzied, Y. Alkadhi, M. Dingle, M. Abdelsalam, H. Soudy, a Darwish, a Eltigani, T. a M. Elhassan, M. Nabil-Ahmed, and I. Maghfoor, "Pre-transplant FDG-PET-based survival model in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: outcome after high-dose chemotherapy and auto-SCT.," *Bone Marrow Transplant.*, vol. 48, no. 12, pp. 1530–6, 2013.

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studien-
gruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-
Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonko-
logie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

3. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) (6)



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

Hauptstadtbüro der DGHO

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel. 030.27 87 60 89 - 0
Fax: 030.27 87 60 89 - 18
info@dgho.de

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

31. August 2015

Stellungnahme zur Erarbeitung von Studien zur Erprobung der Positronenemissionstomographie bei Patienten mit malignen Lymphomen

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Randomisierter Studien zum Einfluss der PET-basierten Diagnostik auf das Gesamtüberleben
4. Studienkonzepte zur PET-Diagnostik
 4. 1. Hodgkin Lymphom
 4. 2. Aggressive B-Zell Lymphome
 4. 3. Mantelzell-Lymphom
 4. 4. Follikuläres Lymphom – maligne Transformation
5. Register-Studie
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die DGHO begrüßt die Überlegungen des Gemeinsamen Bundesausschusses, Studien für Einsatzbereiche zu konzipieren, die bisher von der vertragsärztlichen Versorgung ausgeschlossen sind. Wir bestätigen die durchgehende Meinung der anderen Stellungnahmen von Fachgesellschaften und Studiengruppen, dass das „Ob“ der PET-Diagnostik heute nicht mehr in randomisierten Studien getestet werden kann. Der Zeitpunkt zur Durchführung prospektiv randomisierter Studien von PET-basierter versus nicht-PET-basierter Diagnostik mit dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde verpasst. Heute geht es um das „Wie“ der PET-Diagnostik. Im Vordergrund steht die qualitätsgesicherte Anwendung dieser Diagnostik. Wir schlagen daher eine Register-Studie zur PET-Diagnostik bei Patienten mit Erstdiagnose von Hodgkin Lymphom oder aggressivem Non-Hodgkin Lymphom vor mit den Zielen:

- qualitätsgesicherte PET-Diagnostik mit standardisierter Befundung bei Erstdiagnose und bei Therapiekontrolle
- Erfassung der Durchführung weiterer bildgebender oder invasiver Diagnostik einschl. ökonomischer Faktoren
- Erfassung des Einflusses der PET-Befunde auf die Therapie
- Erfassung des Einflusses der PET-Befunde auf die Prognose.

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Mathias Freund

Vorsitzende
Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Sekretär
Prof. Dr. med. Martin Wilhelm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/640/53399 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiraamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studien-
gruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-
Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonko-
logie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

2. Einleitung

Seit mehr als 10 Jahren wird über den Stellenwert und die Vergütung der Positronenemissionstomographie (PET) bei Patienten mit malignen Lymphomen diskutiert. Zugelassen ist aktuell nur das Restaging beim Hodgkin Lymphom. In den bisherigen Diskussionen und Beschlüssen des G-BA werden Studien gefordert, in denen bei Erstdiagnose, beim Restaging und beim Rezidiv ein positiver Einfluss der PET-Durchführung auf das Überleben gezeigt wird.

Diese Studien hätten vor 10-15 Jahren konzipiert und durchgeführt werden müssen. Für das Ausbleiben gibt es unterschiedliche Gründe, u. a. die Fokussierung multizentrischer Studiengruppen auf Therapieverbesserungen durch neue Medikamente wie Rituximab bei den B-Zell Lymphomen oder durch intensivierte Protokolle beim Hodgkin Lymphom.

Auch ohne das Vorliegen von Studienergebnissen zum Gesamtüberleben wurde die PET international bereits im Jahr 2007 in die „Revised response criteria for malignant lymphoma“ aufgenommen [1]. Gründe für die Aufnahme waren Daten zur genaueren Stadienerhebung durch PET bei gleichzeitigem Verzicht auf invasive diagnostische Maßnahmen wie Knochenmarkbiopsien. Diese Vorteile wurden in den darauffolgenden Jahren bestätigt. Die oben genannten Kriterien wurden 2014 als „Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification“ fortgeschrieben und aktualisiert [2]. Sie gelten international als Standard, auch für Zulassungsstudien neuer Arzneimittel.

Für Kinder und Jugendliche mit Hodgkin-Lymphomen und mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen hat der G-BA im April 2013 das PET/CT vor und nach Abschluss der Erstlinientherapie in die „Aussetzung im Hinblick auf Erprobungsrichtlinien nach § 137e SGB V“ aufgenommen. Damit werden junge Erwachsene <18 Jahre anders als junge Erwachsene ≥18 Jahre behandelt. Ebenfalls werden die Kosten für PET häufig von privaten Krankenversicherungen übernommen.

Angesichts dieser Ausgangslage erheben sich die Fragen,

- ob randomisierte Studien von PET-Diagnostik versus Non-PET-Diagnostik heute noch durchführbar sind
- wie Studien zur PET-Diagnostik durchführbar sind.

3. Durchführbarkeit randomisierter Studien zum Einfluss der PET-basierten Diagnostik auf das Gesamtüberleben

Randomisierte Studie bei Erstdiagnose mit dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ erfordern beim Hodgkin Lymphom 2.000-3.000 Patienten, bei aggressiven Lymphomen etwa 1.000 Patienten über eine Laufzeit von 5-10 Jahren. Einwände gegen solche Studien sind:

- Verzerrung der Endpunktbeurteilung beim Hodgkin Lymphom durch Verwendung von PET in späteren (zugelassenen) Therapiestadien
- Verzerrung der Endpunktbeurteilung bei aggressiven B-Zell Lymphomen durch Verwendung von PET bei Residuen von „bulky disease“ (PETAL-Studie, OPTIMAL>60 Studie)
- Verzerrung der Endpunktbeurteilung durch ungleiche Verteilung der stadienabhängigen Therapie in den beiden Studienarmen aufgrund der unterschiedlichen Diagnosekriterien
- Bedenken von Ethikkommissionen gegen den Kontrollarm,
 - o der nicht dem internationalen Diagnostikstandard entspricht
 - o der bei jungen Erwachsenen ≥18 Jahre eine andere Diagnostik als bei jungen Erwachsenen <18 Jahre vorsieht

- der für nicht privat versicherte Patienten den Ausschluss von einer PET-basierten, stärker risiko-adaptierten Therapie festschreibt.
- Unmöglichkeit des gleichzeitigen Einschlusses dieser Patienten in Studien zu therapierelevanten Fragen.

Gerade der letzte Punkt kann angesichts der Vielzahl von Studien mit neuen, hochwirksamen Medikamenten zu einer schleppenden, vielleicht auch langfristig ungenügenden Rekrutierung von Patienten führen.

4. Studienkonzepte zur PET-Diagnostik

4.1. Hodgkin Lymphom

Ein wesentlicher Vorteil der PET ist die exaktere Stadieneinteilung. Diese ist Therapie-steuernd. Hierzu liegen bereits Daten vor. Die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (GHSG) diskutiert in ihrer beiliegenden Stellungnahme, die Daten zur besseren Stadieneinteilung bei gleichzeitigem Verzicht auf andere, stärker belastende, diagnostische Maßnahmen in einer prospektiven Studie weiter zu quantifizieren.

4.2. Aggressive B-Zell Lymphome

Die mittels PET gemessene Total Lesion Glycolysis (TLG) ist ein relevanter prognostischer Parameter. Das Studienkonzept von Prof. Dührsen (METAL-Studie) schlägt vor, die TLG zur differenziellen, risikoadaptierten Therapie zu nutzen. Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko könnten langfristig weniger intensiv behandelt werden, während bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko die Prognose durch intensiviertere Therapie verbessert werden kann.

4.3. Mantelzell-Lymphom

Das Mantelzell-Lymphom wird zunehmend als biologisch heterogene Erkrankung identifiziert. Eine kleine Subgruppe hat den Verlauf indolenter Lymphome, der größere Anteil entspricht den aggressiven Lymphomen. Daten größerer prospektiver Studien zum Einfluss von PET in der Diagnostik und zur Therapiesteuerung fehlen.

4.4. Follikuläres Lymphom – maligne Transformation

Bei diesem häufigsten indolenten Lymphom liegt die Rate maligner Transformation in ein aggressives Lymphom bei 3%/Jahr. Die Transformation findet lokal in einzelnen Lymphknotenregionen statt. Diagnostikstandard ist die Biopsie. Daten größerer prospektiver Studien zur Rolle von PET in der Differenzierung maligne transformierter - von indolenten Lymphomen fehlen.

5. Registerstudie

Angesichts der Schwierigkeiten in der Durchführung von Studien zum „ob“ der PET-Diagnostik und angesichts der aus ärztlicher Sicht sehr unbefriedigenden Heterogenität in der jetzigen Versorgung (Privatpatienten, Patienten <18 Jahre) schlagen wir eine Registerstudie vor.

Einschlusskriterien

- histologisch gesichertes Hodgkin-Lymphom oder aggressives Non-Hodgkin Lymphom

- kurative Therapie geplant

Durchführung

- Zugang zum PET/CT bei Erstdiagnose für alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen
- Zugang zum PET/CT bei Therapiekontrolle für alle Patienten mit FDG-positiven Läsionen

Ziele

- qualitätsgesicherte PET-Diagnostik mit standardisierter Befundung bei Erstdiagnose und bei Therapiekontrolle
- Erfassung der Durchführung weiterer bildgebender oder invasiver Diagnostik
- Erfassung des Einflusses der PET-Befunde auf die Therapie
- Erfassung des Einflusses der PET-Befunde auf die Prognose
- Erfassung der Relevanz von PET-Befunden in seltenen Entitäten der aggressiven Non-Hodgkin Lymphome
- Erfassung gesundheitsökonomischer Faktoren.

Die bisher vorliegenden Daten erlauben eine zuverlässige Schätzung der Fallzahlen und der Rekrutierungszeit zum Erreichen der genannten Ziele.

6. Literatur

1. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al.: Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 25:579-586, 2007. DOI 10.1200/JCO.2006.09.2403
2. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al.: Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol 32:3059-3068, 2014. JCO.2013.54.8800.

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann zusammen mit der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) (Prof. Dr. P. Borchmann, Prof. Dr. A. Engert, Köln), der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) (Prof. Dr. M. Pfreundschuh, Homburg/Saar), der Ostdeutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO) (Prof. Dr. M. Herold, Erfurt; Prof. Dr. D. Niederwieser, Leipzig), Prof. Dr. M. Dreyling (München) und Prof. Dr. U. Dührsen (Essen) erarbeitet.

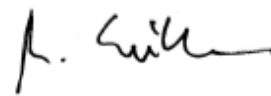
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär

4. Literatur DEGRO (8)

- 1) Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3059-68.
- 2) Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3048-58.
- 3) Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A et al. Reduced Intensity of Chemotherapy and PET-guided Radiotherapy in patients with Advanced Stage Hodgkin lymphoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2012 379: 1791-1799.
- 4) Raemaekers JM, André MP, Federico M et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol.* 2014 Apr 20;32(12):1188-94.
- 5) Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *New Engl J Med.* 2015; 372: 1598-607. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines.
- 6) Girinsky T, van der Maazen R, Specht L et al. *Radiother Oncol.* 2006 Jun;79(3):270-7
- 7) Eich HT, Muller RP, Engenhardt-Cabillic R, et al. Involved-node radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. Definition and guidelines of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Strahlenther Onkol* 2008;184:406-410.
- 8) Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 May 1;89(1):49-58
- 9) Specht L, Yahalom J, Illidge T et al. Modern Radiotherapy for Hodgkin lymphoma – Field and Dose Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89 (4): 854-862.
- 10) Kriz J, Spickermann M, Lehrich P et al. Breath-hold technique in conventional APPA or intensity-modulated radiotherapy for Hodgkin's lymphoma : Comparison of ILROG IS-RT and the GHSG IF-RT. *Strahlenther Onkol.* 2015 Apr 16. [Epub ahead of print]
- 11) Girinsky T, Aupérin A, Ribrag V et al. Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Aug 1; 89(5):1047-52.

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studien-gruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)

- 12) Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Poschel V, Zwick C, Bittenbring J, Hanel M, Wilhelm S, Schubert J, Schmitz N, Loffler M, Rube C, Pfreundschuh M (2014) Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 32:1112-1118

5. Literatur PETAL (9)

1. Cheson et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579-86.
2. Cheson et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059-68.
3. Zasadny et al. FDG-PET determination of metabolically active tumor volume and comparison with CT. *Clin Positron Imaging*. 1998 Mar;1(2):123-129.
4. Song et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol*. 2012 May;91(5):697-703.
5. Esfahani et al. Baseline total lesion glycolysis measured with (18)F-FDG PET/CT as a predictor of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr 9;3(3):272-81.
6. Kim et al. Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the International Prognostic Index for patients with diffuse large B cell lymphoma. *Cancer*. 2013 Mar 15;119(6):1195-202.
7. Mikhaeel et al. Does quantitative PET-CT predict prognosis in diffuse large B-cell lymphoma? *Hematol Oncol* 2013; 31 (Suppl 1):100 (abstract 014).
8. Sasanelli et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Nov;41(11):2017-22.
9. Pregno et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*. 2012 Mar 1;119(9):2066-73.
10. Engert et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 May 12;379(9828):1791-9
11. Dührsen et al. Positron emission tomography (PET) guided therapy of aggressive lymphomas – a randomized controlled trial comparing different treatment approaches based on interim PET results (PETAL trial). 56th ASH Annual Meeting and Exposition, abstract 391, 2014.
12. Hermine et al. Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP plus rituximab followed by high dose Ara-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: final analysis of the MCL younger trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, abstract 151, 2012.

Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH-HD); Deutsch Hodgkin Studien-gruppe (GHSG); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); GPOH-Studiengruppe „NHL-BFM“ für die Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen; Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO); Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie e.V. (OSHO)