

Positronenemissionstomographie (PET) in der Onkologie

Einsatz zur Steuerung von Diagnostik und Therapie

21. Juni 2021

1. Vorwort.....	6
2. Zusammenfassung.....	7
3. Einleitung.....	7
4. Analkarzinom	9
4.1 Zusammenfassung	9
4.2 Indikationen	10
4.2.1 Erstdiagnose – Stadium T2-4 N0, jedes T N+.....	10
4.2.2 V. a. residuellen lokalen Tumorbefund nach Chemoradiotherapie	11
4.3 Literatur/Referenzen.....	11
4.4 Beteiligte Expert*innen	12
5. CUP-Syndrom – Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor.....	12
5.1 Zusammenfassung	12
Legende: ¹ CUP-Syndrom - Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor	13
5.2 Indikationen	13
5.2.1 Erstdiagnose.....	13
5.3 Literatur/Referenzen.....	15
5.4 Beteiligte Expert*innen	15
6. Ewing Sarkom	15
6.1 Zusammenfassung	15
6.2 Indikationen	16
6.2.1 Erstdiagnose – Staging	16
6.2.2 Weitere Indikationen.....	17
6.3 Literatur/Referenzen.....	17
6.4 Beteiligte Expert*innen	17
7. Gliome	17
7.1 Zusammenfassung	17
7.2 Indikationen	18
7.2.1 Therapieplanung vor Resektion oder Strahlentherapie.....	18
7.2.2 Weitere Indikationen.....	19
7.3 Literatur/Referenzen.....	20
7.4 Beteiligte Expert*innen	21
8. Keimzelltumore	21
8.1 Zusammenfassung	21
8.2 Indikationen	22
8.2.1 Residualtumor nach Chemotherapie.....	22
8.2.2 Weitere Indikationen.....	23
8.3 Literatur/Referenzen.....	23
8.4 Beteiligte Expert*innen	24
9. Kolorektales Karzinom	24
9.1 Zusammenfassung	24
9.2 Indikationen	25

9.2.1	Leber- oder Lungenmetastasen, vor Resektion in kurativer Intention	25
9.2.2	Nachsorge	26
9.3	Literatur/Referenzen.....	27
9.4	Beteiligte Expert*innen	28
10.	Kopf-Hals-Tumore	29
10.1	Zusammenfassung	29
10.2	Indikationen	30
10.2.1	Fortgeschrittene, vermeintlich nodal-positive Tumore im Kopf-Hals-Bereich, Erstdiagnose, nach primärer Chemoradiotherapie	30
10.2.2	Larynxkarzinom, V. a. Refraktärität/Rezidiv nach Abschluss einer kurativ intendierten Radio- oder Chemoradiotherapie: Entscheidung über eine laryngoskopische Biopsie	31
10.2.3	Lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich, vor Resektion mit Risiko des Funktionsverlusts	32
10.2.4	Weitere Indikationen.....	32
10.3	Literatur/Referenzen.....	33
10.4	Beteiligte Expert*innen	34
11.	Lungenkarzinom	34
11.1	Zusammenfassung	34
11.2	Indikationen	36
11.2.1	NSCLC Erstdiagnose, cT1 oder cT2/cN0, aus medizinischen Gründen nicht operabel	36
11.2.2	NSCLC Erstdiagnose, Stadium II oder III, Entscheidung über kurativen Therapieanspruch...37	
11.2.3	NSCLC Erstdiagnose, Stadium III, lokal fortgeschritten, geeignet für Chemoradiotherapie, Entscheidung über das Zielfeld der Bestrahlung	39
11.2.4	NSCLC, weitere Indikationen	40
11.2.5	SCLC Erstdiagnose, Stadium II, Operation geplant.....	40
11.3	Literatur/Referenzen.....	42
11.4	Beteiligte Expert*innen	43
12.	Lymphome: Aggressive B-Zell-Lymphome	44
12.1	Zusammenfassung	44
12.2	Indikationen	45
12.2.1	Staging vor Therapie	45
12.2.2	Therapiewechsel bei Nicht-Ansprechen.....	45
12.2.3	Bestrahlung positiver Resttumore nach Abschluss der systemischen Therapie	46
12.2.4	Rezidiv/Refraktärität – Staging und Erfolgskontrolle	48
12.3	Literatur/Referenzen.....	48
12.4	Beteiligte Expert*innen	50
13.	Lymphome: Aggressive T-Zell-Lymphome	50
13.1	Zusammenfassung	50
13.2	Indikationen	51
13.2.1	Staging vor Therapie	51
13.2.2	Weitere Indikationen.....	52
13.3	Literatur/Referenzen.....	52
13.4	Beteiligte Expert*innen	53

14.	Lymphome – folliculäres Lymphom.....	53
14.1	Zusammenfassung.....	53
14.2	Indikationen.....	54
14.2.1	Staging vor Therapie.....	54
14.2.2	Staging nach Abschluss der Therapie.....	55
14.2.3	Weitere Indikationen.....	56
14.3	Literatur/Referenzen.....	56
14.4	Beteiligte Expert*innen.....	58
15.	Lymphome – Hodgkin-Lymphom.....	58
15.1	Zusammenfassung.....	58
15.2	Indikationen.....	59
15.2.1	Staging vor Therapie, Erstlinie.....	59
15.2.2	Erstdiagnose, frühe Stadien, Entscheidung über Bestrahlung positiver Resttumore.....	60
15.2.3	Erstdiagnose, intermediäre Stadien, Entscheidung über Bestrahlung positiver Resttumore ..	62
15.2.4	Erstdiagnose, fortgeschrittene Stadien, Entscheidung über Intensität der Chemotherapie	63
15.2.5	Staging vor Therapie, Rezidiv.....	64
15.3	Literatur/Referenzen.....	64
15.4	Beteiligte Expert*innen.....	66
16.	Lymphome – Mantelzell-Lymphom.....	66
16.1	Zusammenfassung.....	66
16.2	Indikationen.....	67
16.2.1	Staging vor Therapie.....	67
16.3	Literatur/Referenzen.....	68
16.4	Beteiligte Expert*innen.....	68
17.	Lymphome – Primäres ZNS Lymphom.....	68
17.1	Zusammenfassung.....	68
17.2	Indikationen.....	69
17.2.1	Staging vor Therapie.....	69
17.2.2	Weitere Indikationen.....	70
17.3	Literatur/Referenzen.....	70
17.3.1	Beteiligte Expert*innen.....	70
18.	Mammakarzinom.....	70
18.1	Zusammenfassung.....	70
18.2	Indikationen.....	70
18.2.1	Mammakarzinom, Erstdiagnose, neoadjuvante Therapie.....	70
18.3	Literatur/Referenzen.....	71
18.4	Beteiligte Expert*innen.....	72
19.	Melanom.....	72
19.1	Zusammenfassung.....	72
19.2	Indikationen.....	73
19.2.1	Erstdiagnose, Stadium III.....	73
19.2.2	Stadium IV, resektable Metastasen.....	74

19.2.3	Weitere Indikationen.....	75
19.3	Literatur/Referenzen.....	76
19.4	Beteiligte Expert*innen	76
20.	Multiples Myelom.....	76
20.1	Zusammenfassung.....	76
20.2	Indikationen	77
20.2.1	Solitäres Plasmozytom.....	77
20.2.2	Extramedulläre Manifestation.....	78
20.2.3	Schwelendes Multiples Myelom (Smouldering Multiple Myeloma, SMM).....	78
20.2.4	Erhaltungstherapie	78
20.3	Literatur/Referenzen.....	79
20.4	Beteiligte Expert*innen	80
21.	Neuroendokrine Neoplasien.....	80
21.1	Zusammenfassung.....	80
21.2	Indikationen	81
21.2.1	Staging vor Therapie	81
21.3	Literatur/Referenzen.....	83
21.4	Beteiligte Expert*innen	83
22.	Ösophaguskarzinom einschl. Karzinom des gastroösophagealen Übergangs	83
22.1	Zusammenfassung.....	83
22.2	Indikationen	84
22.2.1	Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, M0, Therapie in kurativer Intention	84
22.2.2	Ösophaguskarzinom, Ansprechen auf präoperative Radio- oder Chemoradiotherapie	86
22.2.3	Weitere Indikationen.....	87
22.3	Literatur/Referenzen.....	87
22.4	Beteiligte Expert*innen	88
23.	Ovariakarzinom.....	89
23.1	Zusammenfassung.....	89
23.2	Indikationen	89
23.2.1	Ovariakarzinom, Rezidiv, vor zytoreduktiver Chirurgie	89
23.3	Literatur/Referenzen.....	91
23.4	Beteiligte Expert*innen	92
24.	Prostatakarzinom.....	92
24.1	Zusammenfassung.....	92
24.2	Indikationen	93
24.2.1	Erstdiagnose - Hochrisiko, Staging	93
24.2.2	PSA-Rezidiv	94
24.2.3	Metastasiert, kastrationsresistent, rezidiert/refraktär nach konventioneller Therapie	95
24.3	Literatur / Referenzen.....	96
24.4	Beteiligte Expert*innen	97
25.	Schilddrüsenkarzinom	97
25.1	Zusammenfassung.....	97

25.2	Indikationen	98
25.2.1	Wenig differenziertes Schilddrüsenkarzinom – V. a. Rezidiv.....	98
25.2.2	Wenig differenziertes Schilddrüsenkarzinom – V. a. Rezidiv.....	99
25.2.1	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	100
25.3	Literatur / Referenzen.....	101
25.4	Beteiligte Expert*innen	102
26.	Zervixkarzinom	102
26.1	Zusammenfassung	102
26.2	Indikationen	103
26.2.1	Rezidiv.....	103
26.3	Literatur/Referenzen.....	104
26.4	Beteiligte Expert*innen	105
27.	Weitere Indikationen.....	105
27.1	Zusammenfassung	105

1. Vorwort

Die vorliegende Schrift zum Einsatz der Positronenemissionstomographie (PET) in der Onkologie entsprang der Versorgung. Der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) aus dem Jahr 2020 zur Einstellung zahlreicher PET-Verfahren verstärkte die Sorge von Patient*innen, dass ihnen ein wichtiges Diagnostikum aus administrativen und vielleicht aus Kostengründen vorenthalten wird. Er sorgte für Ärger bei den Ärzt*innen, weiterhin wertvolle Arbeitszeit in das Ausfüllen von Anträgen, die Formulierung von Widersprüchen bzw. die Beantwortung der Anfragen des Controlling investieren zu müssen.

Daraufhin wurde die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gebeten, den aktuellen Stand des Wissens zusammen zu fassen. Unsere ersten Ansprechpartner waren die Expert*innen der verschiedenen, onkologischen Krankheitsbilder und die Leitlinienverantwortlichen. Die Entwürfe wurden den PET-Expert*innen aus der Nuklearmedizin vorgelegt und im wissenschaftlichen Dialog diskutiert.

Diese Schrift ist keine Neuauflage der bereits vorliegenden, umfassenden Darstellungen zum Einsatz der PET in Deutschland und anderen Ländern. Fokus ist die Rolle der PET in der Steuerung von Diagnostik und Therapie bei erwachsenen Krebspatient*innen.

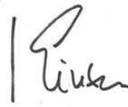
Wir bedanken uns bei allen, die sich wieder einmal ehrenamtlich in einem weiteren Projekt zur Verbesserung der onkologischen Versorgung eingesetzt haben. Die beteiligten Expert*innen sind namentlich in den Organbezogenen Kapitel aufgeführt. Wir bedanken uns ausdrücklich bei Prof. Dr. Bernd J. Krause (Rostock) und Prof. Dr. Constantin Lapa (Augsburg), die diese Initiative seitens der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) sachlich und konstruktiv unterstützt haben. Wir bedanken uns bei Michael Oldenburg für die mühsame Arbeit von Korrektur und Editing des Manuskriptes.

Unser Ziel ist die Anpassung des Leistungskatalogs für die Durchführung der PET an den aktuellen Stand des Wissens einschl. der Anpassung an internationale Standards, die Sicherung einer einheitlichen Versorgung der Patient*innen mit Angleichung von ASV- und Nicht-ASV-Strukturen sowie der Gewinn wertvoller Arbeitszeit für die Ärzt*innen durch standardisierte und konsentiertere Leistungskataloge.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

2. Zusammenfassung

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist eines der aussagekräftigsten Verfahren zur bildlichen Darstellung der Ausdehnung und der Aktivität maligner Erkrankungen. Umstritten ist ihr Zusatznutzen im Vergleich mit den flächendeckend eingesetzten, bildgebenden Verfahren der Sonographie, der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie. Gleichzeitig ist der Einsatz der PET ein wissenschaftlich aktives Feld mit rascher Änderung der Evidenzlage.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) hat die aktuellen Indikationen unter folgenden, klinisch relevanten Gesichtspunkten zusammengefasst:

- Steuerung der Therapie
 - kurative vs nicht kurative Therapie
 - Eskalation oder Deeskalation systemischer Therapie
 - Vermeidung von Therapie-assoziiertes Morbidität
 - Einleitung einer spezifischen Therapie
- Steuerung der Diagnostik
 - Vermeidung belastender Untersuchungen

Dabei sehen wir derzeit 23 onkologische Krankheitsbilder, bei denen die PET einen festen Platz in der Diagnose- bzw. Therapiesteuerung hat. Innerhalb der jeweiligen Krankheitsbilder sehen wir eine Indikation z. T. in einer spezifischen Situation, bei anderen Indikationen in mehreren Entscheidungssituationen.

3. Einleitung

Der Einsatz der PET gehört in Deutschland zu den umstrittensten Themen in der Diagnostik onkologischer Erkrankungen. Sowohl als Einzelverfahren als auch im Hybrid mit Computertomographie (PET-CT) oder Magnetresonanztomographie (PET-MRT) ist die PET ein faszinierendes, in der bildlichen Darstellung intuitiv verständliches Verfahren. Da ihre Entwicklung dem flächenhaften Einsatz anderer bildgebender Verfahren wie Sonographie (US), Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zeitlich nachfolgt, wird von den Kostenträgern der Nachweis eines (Zusatz-)Nutzens erwartet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten intensiv mit diesen Differenzen beschäftigt. Er hat Indikationen für die Kostenerstattung in der Regelversorgung und in der Ambulanten Spezialärztlichen Versorgung festgelegt. Dennoch wird die PET in Deutschland weniger als in anderen Ländern mit vergleichbarem Standard der Gesundheitssysteme eingesetzt [Wild et al., 2015; Fuchs et al., 2018]. Die Leidtragenden in dieser Situation sind die Krebspatient*innen mit dem Gefühl, dass ihnen ein wichtiges Diagnostikum aus administrativen und vielleicht aus Kostengründen vorenthalten wird. Die Leidtragenden sind auch die Ärzt*innen, die wertvolle Zeit mit dem Ausfüllen von Anträgen, der Formulierung von Widersprüchen bzw. der Beantwortung der Anfragen des Controlling verlieren.

Der Beschlussentwurf des G-BA aus dem Jahr 2020 zur Einstellung von einigen, z. T. über viele Jahre durchgeführten Verfahren der PET-Methodenbewertung signalisierte ein neues, pragmatisches Vorgehen. Angesichts der vielfältigen Aufgaben des G-BA war dieser Ansatz grundsätzlich zu begrüßen. Gleichzeitig wuchs die Sorge bei Patient*innen und Ärzt*innen, dass die Versorgungslücke beim Einsatz der PET nie geschlossen würde. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie hat im Sommer 2020 eine Umfrage bei ihren Leitlinienverantwortlichen in der Onkologie durchgeführt. Dabei wurde klar, dass die PET in einigen Indikationen regelhaft eingesetzt werden, die nicht von den bisherigen Regelungen der Kostenerstattung erfasst werden. Die Indikationen sind z. T. durch internationale Standards vorgegeben. Andere sind das Ergebnis neuer, klinische Studien zum Einsatz der PET in spezifischen Indikationen. Das haben wir in einer Stellungnahme zusammengefasst [DGHO 2020] und wurden daraufhin aufgefordert, die

aktuellen Indikationen in der Onkologie auf dem Stand des Wissens zusammenzufassen. Besonders unterstützt wurde diese Initiative von der Vertretung der Patient*innen im G-BA.

Die jetzt vorliegende Schrift fasst die aktuellen Indikationen aus ärztlicher Sicht zusammen. Unsere übergeordneten Ziele zum Einsatz der PET sind:

- Steuerung der Therapie
 - kurative vs nicht kurative Therapie
 - Eskalation oder Deeskalation systemischer Therapie
 - Vermeidung von Therapie-assoziiertes Morbidität
 - Einleitung einer spezifischen Therapie
- Steuerung der Diagnostik
 - Vermeidung belastender Untersuchungen

Die Spezialisten, u. a. aus dem Diagnostik-Bereich der Nuklearmedizin, sehen viele weitere Indikationen und setzen sich engagiert dafür ein, dass die PET endlich den ihr zustehenden Platz in der ersten Reihe der Untersuchungen bei onkologischen Erkrankungen erhält. Die aus ihren Beobachtungen generierten Fragen bieten Ansätze für viele, hochwertige klinische Studien.

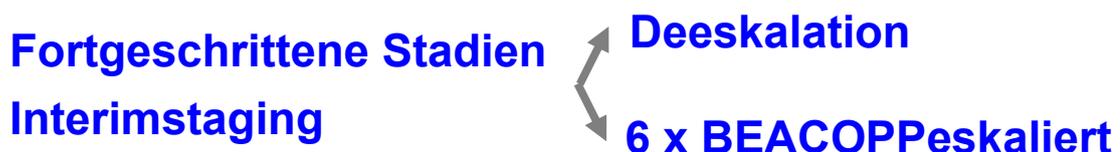
Die vorliegende Schrift beschäftigt sich nicht mit den Indikationen in der pädiatrischen Onkologie, auch nicht mit anderen Indikationen zum Einsatz der PET wie entzündliche oder (neuro-)degenerative Prozesse.

Wir haben versucht, die für die Versorgung aus unserer Sicht relevanten Indikationen innerhalb der jeweiligen Krankheitsbilder graphisch zusammenzufassen. Dabei verwenden wir diese Symbolik:

<u>Farbe</u>	<u>Steuerung von Diagnostik oder Therapie</u>
blau	Therapie-steuernd
grau	Diagnostik-steuernd

<u>Schriftgröße</u>	<u>Stärke der Evidenz</u>
14	Evidenz aus nicht-randomisierten, klinischen Studien und/oder in Leitlinien empfohlen
17	Evidenz auf der Basis randomisierter Studien

Beispiel 1: Hodgkin Lymphom



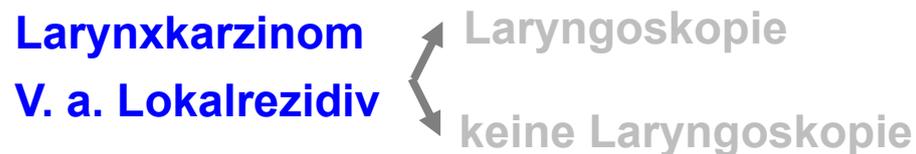
Interpretation: Auf der Basis einer randomisierten Phase-III-Studie steuert das Ergebnis der Interim-PET die Intensivität der nachfolgenden Chemotherapie.

Beispiel 2: Prostatakarzinom



Interpretation: Auf der Basis von nicht-randomisierten klinischen Studien und der Empfehlungen in aktuellen Leitlinien wird der Einsatz der PET in dieser Situation empfohlen. Sie steuert die Durchführung einer Salvage-Operation oder -Radiotherapie in kurativer Intention versus einer systemischen Therapie in nicht-kurativer Intention.

Beispiel 3: Kopf-Hals-Tumore



Interpretation: Auf der Basis einer randomisierten Phase-III-Studie steuert das Ergebnis der PET die Durchführung einer belastenden und morbiditätsträchtigen Untersuchung.

Wild C, Patera N, Küllinger R, Narath M. PET/PET-CT Evidenz zum Bedarf und Planung (bei onkologischen Indikationen). Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2015.

Fuchs S, Gröwwmann N, Eckhardt H, Busse R, Wild C: PET/PET PET/PET-CT Evidenz zum Bedarf und Planung in Deutschland und Österreich: Update 2018.

DGHO Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Einstellung der Methodenbewertung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 und § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zu Methoden der Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) vom vom 25. Juni 2020. 8. August 2020.
<https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba>

4. Analkarzinom

4.1 Zusammenfassung

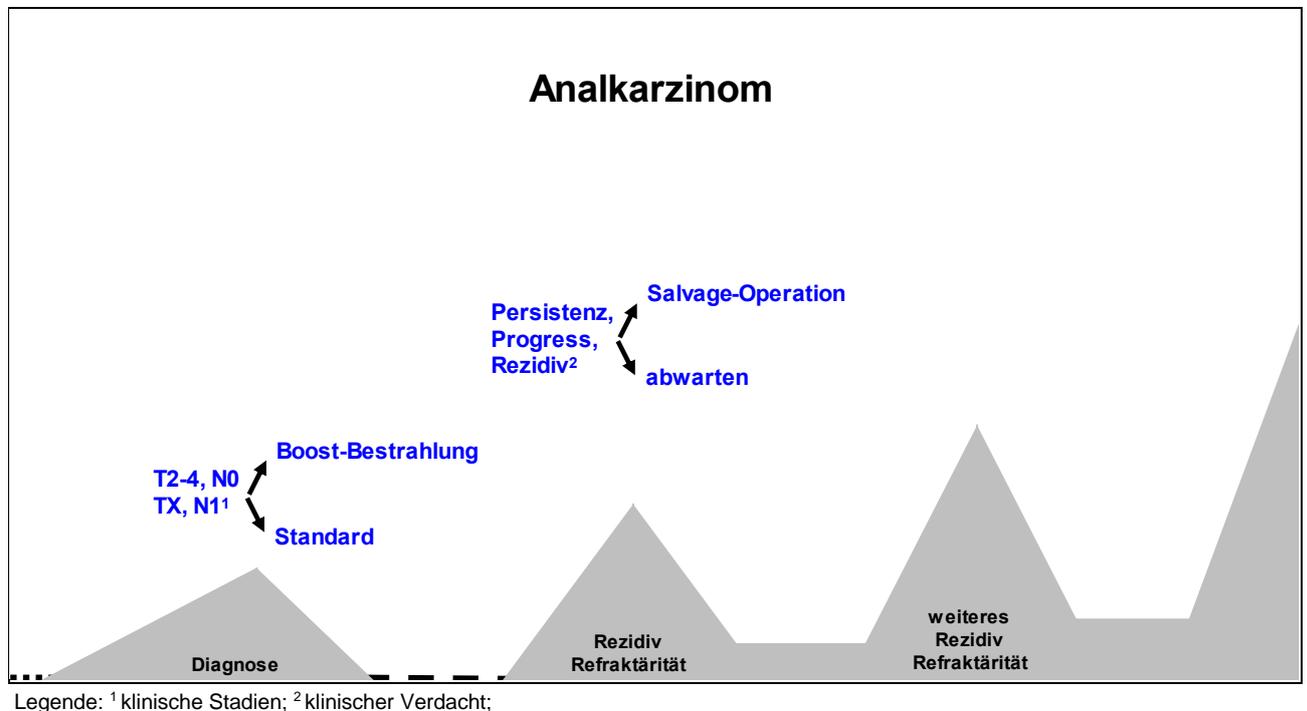
Die PET gehört zu den diagnostischen Optionen bei Patient*innen mit Analkarzinom. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET.

Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET bei:

- Erstdiagnose, Stadium T2-4 N0 und bei jedem T, N+ als Grundlage der Bestrahlungsplanung.
- V. a. residuellen Tumor oder Progress nach Chemoradiotherapie

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim Analkarzinom



4.2 Indikationen

4.2.1 Erstdiagnose – Stadium T2-4 N0, jedes T N+

4.2.1.1 Einleitung

Standard in der Therapie von Patient*innen mit Analkarzinomen im Stadium II und III ist die kombinierte Chemoradiotherapie [1]. Der Anspruch ist kurativ und hat gleichzeitig das Ziel des Erhalts der Lebensqualität durch Erhalt der Sphinkterfunktion. Bei kumulativer Betrachtung über alle Stadien hinweg beträgt das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren etwa 60-75% und das Kolostomie-freie Überleben etwa 75-90%.

4.2.1.2 Stand des Wissens

Die PET-CT-Untersuchung ist nützlich in der Beurteilung von pelvinalen Lymphknoten bei Patient*innen mit normal großen Lymphknoten in der CT-Untersuchung [2-5]. Die PET bzw. PET-CT Untersuchung führte in einer früheren Metaanalyse zu einem Upstaging bei 5-38% der Patient*innen und einem Downstaging bei 8-27% der Patient*innen [6]. Die PET identifizierte zusätzliche Lymphknotenmetastasen, die das Gesamtstadium der Erkrankung zwar nicht verändern, aber wichtig für die Zielvolumenplanung der Strahlentherapie sind. In einer aktuellen Metaanalyse von 10 Studien führte die PET-CT bei 23% der Patient*innen zu einer Änderung der Zieldefinition der Bestrahlung [7]. In der Studie von Mahmud et al. [6] wurden in 2,4-4,7% der Fälle bisher unentdeckte Metastasen mit PET-CT beschrieben, was signifikanten Einfluss auf die Prognose hat.

Daten zur langfristigen Beeinflussung angepasster Volumina der Strahlentherapie auf die Lebensqualität liegen bisher nicht vor.

4.2.1.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt: Zur Detektion lokoregionärer Lymphknotenmetastasen soll eine MRT des Beckens durchgeführt werden. Ergänzend sollte die Durchführung einer PET-CT erfolgen. Eine CT des Beckens kann durchgeführt werden [1]. Zudem soll zur Detektion von Fernmetastasen eine CT des Thorax und des Abdomens durchgeführt werden. Alternativ kann die Durchführung einer PET-CT erwogen werden [1].

Auch die aktuellen Guidelines des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfehlen die Durchführung der PET-CT [8].

4.2.1.4 Stand der Versorgung

Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

4.2.2 V. a. residuellen lokalen Tumorbefund nach Chemoradiotherapie

4.2.2.1 Einleitung

Die Beurteilung des Ansprechens auf die Chemoradiotherapie erfolgt primär klinisch, d. h. durch Proktoskopie und digitale, rektale Untersuchung. Eine weiterführende Diagnostik mit Gewebeprobe zur histopathologischen Untersuchung sowie weiterführende Bildgebung soll erst bei V. a. residuellen, lokalen Tumorbefund frühestens 26 Wochen nach Beginn der kombinierten Chemoradiotherapie durchgeführt werden. Die Beurteilung des Ansprechens auf die Chemoradiotherapie ist kritisch, um ggf. rechtzeitig eine chirurgische Resektion durchzuführen.

4.2.2.2 Stand des Wissens

Bei kompletter klinischer Remission wird 26 Wochen nach Beginn der Chemoradiotherapie eine bildgebende Kontrolle mittels MRT zur Befundbestätigung und als Ausgangsbefund für die Nachsorge empfohlen [1]. Bei V. a. Persistenz oder Progress wird eine PET-CT empfohlen. In einer multizentrischen retrospektiven Studie zum Therapiemonitoring mit 87 Patient*innen wurde eine Sensitivität von 92% (KI:75 - 97%), eine Spezifität von 85% (KI:75 – 92%), ein positiver prädiktiver Wert von 72% (KI:61 – 90%) sowie ein negativer prädiktiver Wert von 96,4% (KI:90 – 98,7%) für die Detektion einer residuellen Erkrankung berechnet. Die krebspezifische Überlebensrate nach 2 Jahren betrug 100% bei Patient*innen mit kompletter metabolischer Remission vs 59% bei Patient*innen ohne komplette metabolische Remission [9].

In einer prospektiven Kohortenstudie war eine partielle metabolische Remission mit einem signifikant reduzierten, progressionsfreien Überleben nach 2 Jahren mit 39% vs 94% assoziiert [10]. Ein ähnlicher Unterschied fand sich in einer weiteren retrospektiven Analyse an 48 Patient*innen [11].

In einer kleineren monozentrischen Studie bei 35 Patient*innen, die in der Nachsorge die PET-CT aufgrund des klinischen oder radiologischen V. a. Rezidiv erhielten, zeigte sich bei negativem Befund in keinem der Fälle ein Rezidiv [12].

4.2.2.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt: Bei Verdacht auf Progress sowie bei auffälligen Befunden 26 Wochen nach Beginn der Chemoradiotherapie soll zur Abklärung und Sicherung eine histopathologische Untersuchung erfolgen, und die weiterführende Bildgebung sollte mittels PET-CT erfolgen. Zur Beurteilung des auffälligen Lokalbefundes soll, insbesondere in Bezug auf eine mögliche Salvage-Operation, eine MRT des Beckens durchgeführt werden [1].

4.2.2.4 Stand der Versorgung

Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

4.3 Literatur/Referenzen

1. S3 Leitlinie Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analkanalrandkarzinom). Dezember 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/081-

2. Bhuvana, N. and M. Harrison, To Pet or Not to Pet? That Is the Question. Staging in Anal Cancer. *Ann Onc* 22: v126-v127, 2011. DOI:
3. Trautmann TG and Zuger JH: Positron Emission Tomography for pretreatment staging and posttreatment evaluation in cancer of the anal canal. *Mol Imaging Biol* 7:309-313, 2005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1602800>
4. Cotter SE et al.: FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 720-725, 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16626889>
5. Mistrangelo M et al.: Role of positron emission tomography-computed tomography in the management of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:66-72, 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592047>
6. Mahmud, A., R.Poon, and D. Jonker, PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*, 2017. 90(1080): p. 20170370. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2897279>
7. Albertsson P, Alverbratt C, Liljegren A et al.: Positron emission tomography and computed tomographic (PET/CT) imaging for radiation therapy planning in anal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 126:6-12, 2018. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.013
8. Benson, A.B., 3rd, et al., Anal Carcinoma, Version 1.2021: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf
9. Houard C et al.: Role of (18)F-FDG PET/CT in Posttreatment Evaluation of Anal Carcinoma. *J Nucl Med* 58:1414-1420, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28280225>.
10. Teagle AR et al.: Negative 18F-FDG-PET-CT may exclude residual or recurrent disease in anal cancer. *Nucl Med Commun* 37:1038-1045, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2734141>
11. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F et al.: Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:180-186, 2008. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2007.09.005](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.09.005)
12. Day FL, Link E, Ngan S et al.: FDG-PET metabolic response predicts outcomes in anal cancer managed with chemoradiotherapy. *Br J Cancer* 105:498-504, 2011. DOI: [10.1038/bjc.2011.274](https://doi.org/10.1038/bjc.2011.274)

4.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Felix Aigner (Krankenhaus Barmherzige Brüder, Chirurgische Abteilung, A-Graz), Prof. Dr. Thorsten Derlin (Nuklearmedizin, Hannover), Prof. Dr. Stefan Dresel (Nuklearmedizin, Berlin-Buch), Dr. Stephan Koswig (Strahlentherapie, Bad Saarow), Dr. Franz A. Mosthaf (Medizinische Onkologie, Karlsruhe)

5. CUP-Syndrom – Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor

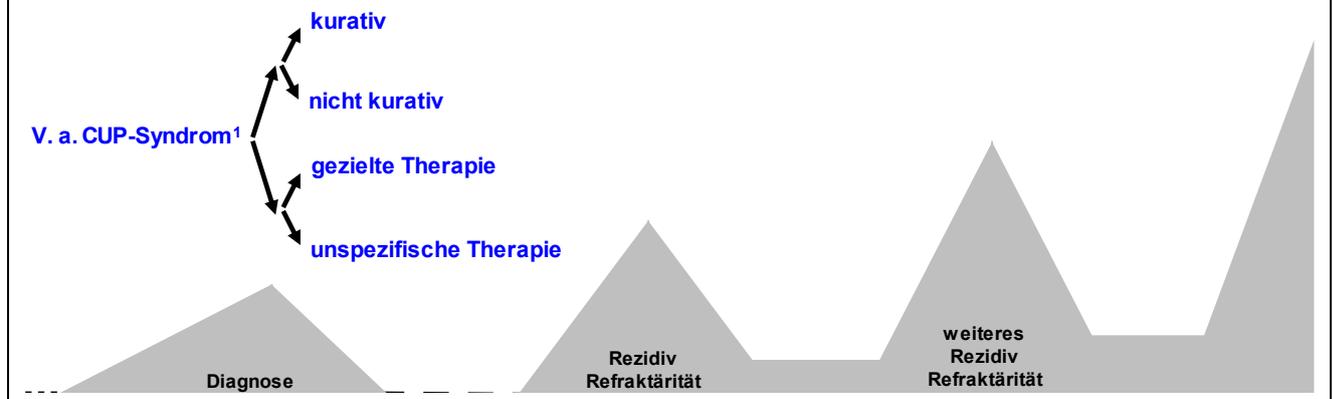
5.1 Zusammenfassung

Die PET gehört zu den diagnostischen Optionen bei Patient*innen mit CUP-Syndrom. Mit der PET-CT gelingt ein sensitives Staging, insbesondere auch die Differenzierung zwischen einer Therapie in kurativer oder in nicht-kurativer Intention. Bei Verwendung geeigneter Radio-Tracer werden darüber hinaus konkrete biologische Tumoreigenschaften abgebildet, die z.B. Therapie-steuernd (z.B. Somatostatin-Rezeptor-Expression) oder Prognose-relevant (Glucose-Stoffwechsel) sind.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 2](#) dargestellt.

Abbildung 2: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim CUP-Syndrom

CUP-Syndrom



Legende: ¹ CUP-Syndrom - Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor

5.2 Indikationen

5.2.1 Erstdiagnose

5.2.1.1 Einleitung

Unter dem Begriff CUP-Syndrom (= Cancer of Unknown Primary, Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor) wird ein sehr heterogenes Krankheitsbild zusammengefasst. Definiert ist das CUP-Syndrom als ein histologisch oder zytologisch gesichertes Malignom mit unbekanntem Primärtumor nach Abschluss der primären Diagnostik. Pathogenetisch besteht ein Wachstumsvorteil der Metastasen oder auch eine fehlende Abgrenzbarkeit gegenüber dem Primärtumor, so dass letzterer nicht sicher identifizierbar ist [1].

Die Therapie orientiert sich an definierten Subtypen. Bei prognostisch günstigen Subtypen kann ein kurativer Therapieanspruch bestehen, bei prognostisch ungünstigen Subtypen ist der Therapieanspruch palliativ.

5.2.1.2 Stand des Wissens

Bei mehr als 50% der Patient*innen wird mittels CT und MRT kein Primärtumor identifiziert. Mit der PET-CT zu Anfang der Diagnostik gelingt ein rasches Staging, zusätzliche Schnittbilduntersuchungen mit CT und/oder MRT können häufig eingespart werden, die weitere Diagnostik kann zielgerichteter erfolgen. Die Identifikation des Primärtumors ist etwas häufiger möglich als mit der konventionellen CT [2-4]. Eine aktuelle Metaanalyse ergibt – bei erheblicher Heterogenität der häufig retrospektiven Studien – eine Detektionsrate von 40,9% [3]. Die neuerdings verfügbare PET-MRT erzielt bei manchen Lokalisationen durch höhere Auflösung noch etwas bessere Ergebnisse [4].

Da die präzise Diagnose einen wesentlichen Einfluss auf das weitere Management hat, sind klinische Verlaufsbeobachtungen relevant. In einer rezent publizierten Register-Studie aus Tübingen mit 155 Patient*innen führte das Ergebnis der PET-Diagnostik bei 48,5% zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens [5]. Die Identifikation des Primärtumors führte nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.

Zum Einsatz der PET bei neuroendokrinen Tumoren verweisen wir auf das [Kapitel 20](#), zur besonderen Situation bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich auf das [Kapitel 10](#).

In ONKOPEDIA wird die PET sowohl im Basisprogramm als auch in der erweiterten Diagnostik empfohlen, siehe [Tabelle 1](#) und [Tabelle 2](#) [6].

Tabelle 1: Diagnostisches Basisprogramm bei CUP-Syndrom [6]

Diagnostik	Anmerkungen
Anamnese	
körperliche Untersuchung	bei Männern einschl. Hodenpalpitation bei Frauen einschl. Untersuchung der Mammae
Gewebeprobe	Histologie empfohlen, Material soll für Immunhistologie und Molekulargenetik ausreichen
CT Thorax CT Abdomen mit Becken	besser: frühzeitig PET-CT
Obere Intestinoskopie	
Gynäkologische Untersuchung Mammographie und Mamma-Sonographie vaginale Sonographie	
Tumormarker	LDH, AFP bei Männern zusätzlich: PSA, b-hCG

Tabelle 2: Weitere Diagnostik bei CUP-Syndrom

Manifestation	Anmerkungen
lokal begrenzt (solitäre Metastase oder Befall einer Lymphknotenregion)	<ul style="list-style-type: none"> intensive Diagnostik lokoregionär, Staging einschl. PET-CT [2] Skelettszintigraphie, MRT Schädel
Befall zervikaler Lymphknoten	<ul style="list-style-type: none"> PET-CT vor der Panendoskopie und diagnostischer Tonsillektomie [3] Panendoskopie mit Stufenbiopsien und diagnostischer bilateraler Tonsillektomie endoskopisch möglichst Narrow-Band-Imaging bei Nachweis von HPV im Tumorgewebe: gründlichste Untersuchung des Oropharynx einschl. Zungengrund
Befall axillärer Lymphknoten bei Frauen	<ul style="list-style-type: none"> Skelettszintigraphie MRT der Mammae
Neuroendokrine Tumore (Grad I-II)	<ul style="list-style-type: none"> ⁶⁸Gallium-Somatostatin-Rezeptor-PET-CT, siehe Kapitel Neuroendokrine Tumore explorative Laparoskopie / Laparotomie, insbesondere wenn eine R0-Resektion der Metastase(n) möglich erscheint
Neuroendokrine Tumore (Grad III)	<ul style="list-style-type: none"> Bronchoskopie

Kolon-typisches Adenokarzinom (immunohistochemisch CK7-, CK20+, CDX2+)	<ul style="list-style-type: none"> • Koloskopie
alle anderen	<ul style="list-style-type: none"> • gezielte Untersuchungen auf der Basis von Anamnese, Befund, Histologie und Staging, z. B. endoskopische Ultraschalluntersuchung bei V. a. Pankreas- oder Gallenwegskarzinom, oder Linitis plastica des Magens

Ergebnisse randomisierter Studien zum Einfluss der PET auf patientenrelevante Endpunkte wie Gesamtüberlebenszeit oder auf ökonomische Aspekte wie die Vermeidung überflüssiger Untersuchungen liegen nicht vor.

5.2.1.4 Stand der Versorgung

In dieser Indikation wird die PET auch in Deutschland eingesetzt. Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

5.3 Literatur/Referenzen

1. Neumann KH, Nystrom JS: Metastatic cancer of unknown origin: nonsquamous cell type. *Semin Oncol* 9:427–4345, 1982. PMID: 7170628
2. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R: Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 100:1776–1785, 2004. DOI: 10.1002/cncr.20202
3. Burglin SA, Hess S, Hoiland-Carlsen PF, Gerke O: 18F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 96:e6713, 2017. DOI: 10.1097/MD.00000000000006713
4. Sekine T, Barbosa FG, Sah BR et al.: PET/MR Outperforms PET/CT in Suspected Occult Tumors. *Clin Nucl Med* 42:e88-e95, 2017. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001461
5. Reinert CP, Sekler J, La Fougère C et al.: Impact of PET/CT on clinical management in patients with cancer of unknown primary-a PET/CT registry study. *Eur Radiol* 30:1325-1333, 2020. DOI: 10.1007/s00330-019-06518-9
6. Hübner G et al.: CUP Syndrom – Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/cup-syndrom-krebserkrankungen-mit-unbekanntem-primuertumor/@@guideline/html/index.html>

5.4 Beteiligte Expert*innen

Dr. Gerdt Hübner (Hämatologie und Medizinische Onkologie, Oldenburg i. H.), PD Dr. Matthias Miederer (Nuklearmedizin, Mainz)

6. Ewing Sarkom

6.1 Zusammenfassung

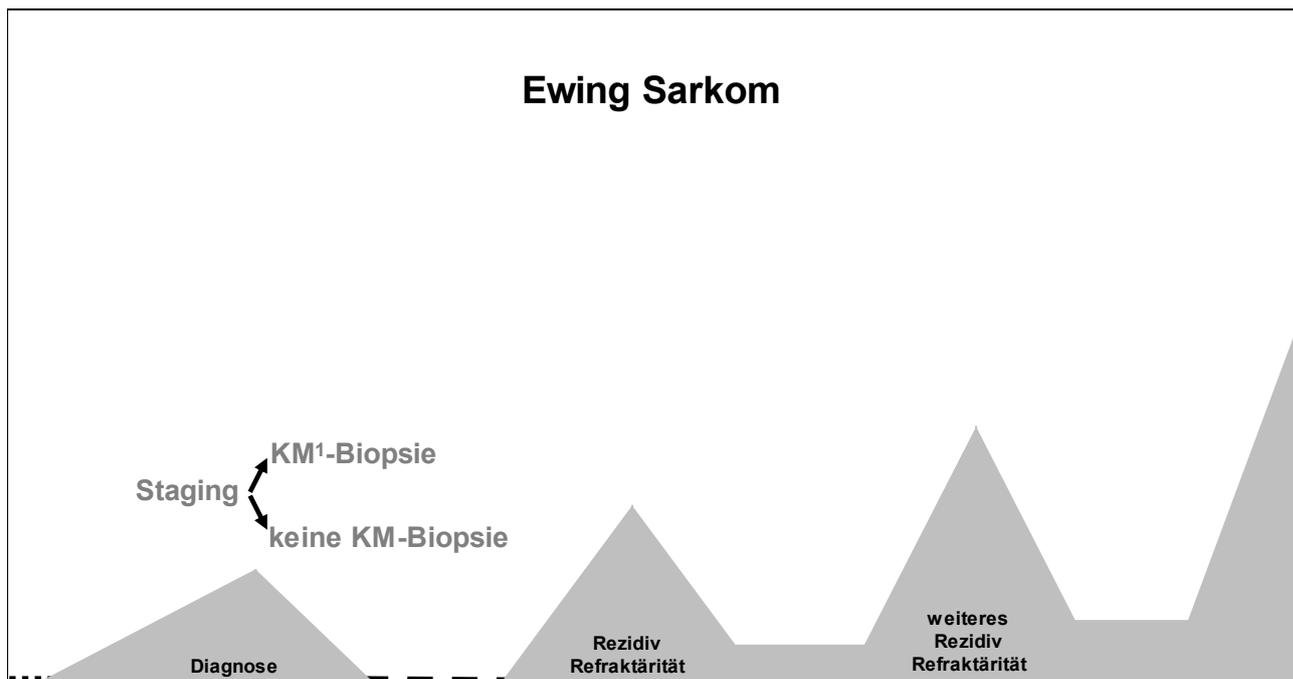
Die PET gehört zum Standard in der Diagnostik von Patient*innen mit Ewing Sarkom. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET.

Diagnostik-steuernd ist der Einsatz der PET-CT bei:

- Erstdiagnose Staging: Verzicht auf Knochenmarkbiopsie

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 3](#) dargestellt.

Abbildung 3: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim Ewing Sarkom



Legende: ¹ KM -- Knochenmark

6.2 Indikationen

6.2.1 Erstdiagnose – Staging

6.2.1.1 Einleitung

Das Ewing Sarkom ist der zweithäufigste maligne Knochen-assoziierte Tumor des Kinders-, Jugend- und jungen Erwachsenenalters. Genetisches Charakteristikum sind balancierte Translokationen zwischen einem Gen der TET-Familie (*EWSR1*, *FUS*) mit einem Gen aus der für Transkriptionsfaktoren kodierenden ETS-Familie (*FLI1*, *ERG*, *ETV1*, *ETV4*, *FEV*). Das Ewing Sarkom ist immer ein hochmaligner Tumor. Ohne systemische Therapie versterben >90% der Patient*innen an den Folgen der (sekundär) metastasierten Erkrankung. Unter risikoadaptierter, multimodaler Therapie liegen die 3-Jahres-Überlebensraten zwischen 50 und 80%.

6.2.1.2 Stand des Wissens

Voraussetzung für die Therapiestratifizierung in die Risikogruppen „Standard“, „Hohes Risiko“ und „Sehr Hohes Risiko“ ist das optimale Staging, siehe [Tabelle 3](#).

Tabelle 3: Ausbreitungsdiagnostik bei histologisch nachgewiesenem Ewing Sarkom

- Computertomographie (CT) Thorax-Abdomen
- Ganzkörper PET-CT oder PET-MRT
- Ggf. Skelettszintigraphie
- Knochenmarkpunktion mit Biopsie und Aspirat
- weitere bildgebende Verfahren in Abhängigkeit von klinischen Symptomen

Kritisch für die Risiko-Einteilung ist der Nachweis bzw. der Ausschluss einer Knochenmarkbeteiligung. Die Rate bei Patient*innen mit metastasiertem Ewing Sarkom lag in einer aktuellen Übersichtsarbeit bei 4,8%.

Beim Vergleich mit dem Goldstandard von Knochenmarkbiopsie und -aspirat lag die Sensitivität der PET bei 100% und die Spezifität bei 96%. Der positive prädiktive Wert betrug 75%, der negative prädiktive Wert 100%.

Bei Patient*innen mit lokalisierter Erkrankung in der PET kann auf die Knochenmarkpunktion mit Biopsie und Aspirat verzichtet werden.

6.2.1.3 Leitlinien

In ONKOPEDIA wird die PET-Hybrid-Diagnostik als Standard empfohlen [2]. Das entspricht auch dem Vorgehen der pädiatrischen Onkolog*innen in der Standardversorgung.

6.2.1.4 Stand der Versorgung

Die Diagnostik findet vor allem im Rahmen prästationärer Leistungserbringung und stationärer Aufenthalte statt.

6.2.2 Weitere Indikationen

6.2.2.1 Zusammenfassung

Der Einsatz der PET beim Ewing Sarkom gehört zu den wissenschaftlich aktiven Feldern bei dieser Tumorentität. Hierbei wird die PET zur Beurteilung des Ansprechens auf die Induktionschemotherapie eingesetzt. Das Ansprechen kann die weitere Therapie steuern. Daten randomisierter Studien in dieser Indikation liegen noch nicht vor.

In Zentren wird die PET auch bei anderen Sarkomen des Knochens, insbesondere beim Osteosarkom, wie in den oben beschriebenen Indikationen beim Ewing Sarkom, eingesetzt. Das Vorgehen ist hier nicht einheitlich.

6.3 Literatur/Referenzen

1. Dirksen U et al.: Ewing Sarkom. Status Februar 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/ewing-sarkom/@@guideline/html/index.html>
2. Campbell K, Shulman DP, Grier HE, Du Bois SG: Role of bone marrow biopsy for staging new patients with Ewing sarcoma: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 68:e28807, 2021. DOI: 10.1002/pbc.28807

6.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Sebastian Bauer (Westdeutsches Tumorzentrum Essen, Innere Medizin), Prof. Dr. Andreas Buck Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Lars Lindner (LMU München, Klinikum Großhadern, Zentrum für Knochen- und Weichteiltumoren SarkUM)

7. Gliome

7.1 Zusammenfassung

Die PET gehört zu den diagnostischen Optionen bei Patient*innen mit cerebralen Gliomen. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-Aminosäuren-PET mit ¹⁸F-Fluorethyltyrosin (FET). Weitere Tracer sind ¹¹C-L-Methionin (MET) und ¹⁸F-Fluoro-L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (FDOPA).

Therapie-steuernd ist die PET bei

- Primärdiagnostik: Therapieplanung vor Resektion oder Strahlentherapie.

Diagnostik- und Therapie-steuernd ist die PET bei

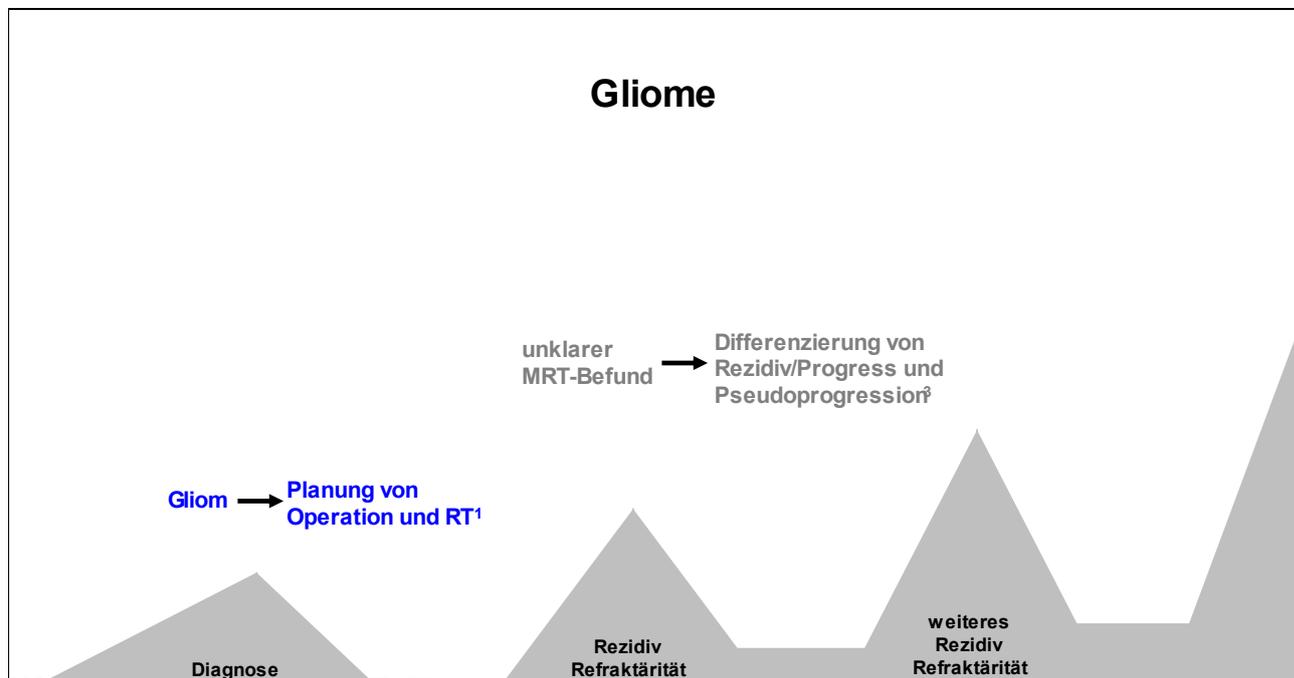
- V. a. Rezidiv/Refraktärität: Differenzierung von Rezidiv/Progress und Pseudoprogression.

Als weitere Indikationen werden diskutiert: Prognoseabschätzung von neu diagnostizierten bzw. unbehandelten zerebralen Gliomen, Erfassung des Therapieansprechens während und nach Radio-, Chemo-

und/oder Immuntherapie von Gliomen und Hirnmetastasen sowie Differenzierung des Tumoransprechens von einer Pseudoresponse während der anti-angiogenen Therapie.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 4](#) dargestellt.

Abbildung 4: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen bei Gliomen



Legende: ¹ RT - Radiotherapie

7.2 Indikationen

7.2.1 Therapieplanung vor Resektion oder Strahlentherapie

7.2.1.1 Einleitung

Gliome sind die häufigsten primären Hirntumore des Erwachsenen [1]. Die altersstandardisierte Inzidenz in Europa beträgt 6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Männer sind häufiger betroffen als Frauen in einem Verhältnis von 6:4. Etwa die Hälfte der Patient*innen wird mit der bösartigsten Form, dem Glioblastom WHO-Grad 4, diagnostiziert. Die Prognose hängt in erster Linie von molekularen Markern und erst in zweiter Linie von der WHO-Gradierung ab. Nur WHO-Grad 1 Gliome sind mit einer alleinigen lokalen Therapie heilbar. Therapeutisch an erster Stelle steht bei allen Gliomen eine maximal mögliche Resektion, ohne Verschlechterung des neurologischen Zustands und bleibende, neurologische Defizite.

Weitere wirksame Behandlungskonzepte sind Strahlentherapie, medikamentöse Systemtherapie und bei Glioblastomen eine Therapie mit elektrischen Wechselfeldern (Tumor Treating Fields, TTF) [2].

7.2.1.2 Stand des Wissens

MRT mit Kontrastmittel ist die Methode der ersten Wahl bei Patient*innen mit V. a. Gliom. Allerdings konnte in mehreren Studien, in denen die Tumorausdehnung von Gliomen in der MRT mit der Aminosäure-PET anhand von bioptischen Kontrollen validiert wurde, eine zuverlässigere Darstellung der Ausdehnung von Gliomen mit der Aminosäure-PET als mit der konventionellen MRT nachgewiesen werden [3-7]. Weitere vergleichende Studien zeigten, dass das Volumen der Kontrastmittelaufnahme in der MRT und das Tumolvolumen in der Aminosäure-PET bei neu diagnostizierten als auch bei rezidivierenden Glioblastomen signifikante Unterschiede in Größe, Überlappung und räumlicher Korrelation aufwiesen, was darauf hindeutet, dass die konventionelle kontrastverstärkte MRT das metabolisch aktive Tumolvolumen in der Aminosäure-PET deutlich unterschätzt [8]. Darüber hinaus sind Gliome histologisch heterogen. Sie enthalten Areale unterschiedlicher

Malignität. Die Planung einer gezielten Biopsie oder einer Resektion in neurologisch hoch relevanten ZNS-Arealen, z. B. des Sprachzentrums, erfordert eine sehr differenzierte Identifikation der relevanten Tumorregionen.

Ergebnisse randomisierter Studien zum Einfluss der ¹⁸F-Aminosäuren-PET auf patientenrelevante Endpunkte wie Gesamtüberlebenszeit oder Reduktion Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen liegen nicht vor [9].

7.2.1.3 Leitlinien

Die Leitlinien der European Association of Nuclear Medicine (EANM) [10], die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin [11], die „Response Assessment in Neuro-Oncology working group/RANO“ [12, 13] und die “Joint EANM/EANO/RANO Practice Guideline/SNMMI Procedure Standard for Imaging of Gliomas using PET with Radiolabeled Amino Acids and [¹⁸F]FDG: Version 1.0” [14] empfehlen den Einsatz der Aminosäure-PET bei der Primärdiagnostik von Hirntumoren. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zur Hirntumordiagnostik mit PET wird derzeit aktualisiert.

In ONKOPEDIA wird die ¹⁸F-Aminosäuren-PET als zusätzliche diagnostische Option empfohlen [1].

7.2.1.4 Stand der Versorgung

In dieser Indikation wird die PET auch in Deutschland eingesetzt. Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

7.2.2 Weitere Indikationen

7.2.2.1 Zusammenfassung

Der Einsatz der PET bei cerebralen Gliomen gehört zu den wissenschaftlich aktiven Feldern bei dieser Tumorentität. Hierbei wurden weitere Einsatzgebiete in unterschiedlichen Indikationen identifiziert. Diese werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt:

- Primärdiagnostik:
 - Differenzierung von neoplastischen versus nicht-neoplastischen Läsionen,
 - Differenzierung von aggressiven (IDH-Wildtyp) vs weniger aggressiven Gliomen (IDH-mutiert),
 - Definition des optimalen Biopsieortes,
 - Prognoseabschätzung von neu diagnostizierten bzw. unbehandelten zerebralen Gliomen,
 - Erfassung des Therapieansprechens während und nach Radio-, Chemo- und/oder Immuntherapie von Gliomen und Hirnmetastasen,
 - Erfassung der malignen Transformation von niedriggradigen Gliomen (WHO Grad II) zu höhergradigen Gliomen (WHO Grad III/IV),
 - Differenzierung des Tumoransprechens von einer Pseudoresponse während der anti-angiogenen Therapie von malignen Gliomen
- Rezidivdiagnostik
 - Differenzierung von Tumorrezidiv bzw. –progression sowie therapiebedingten Veränderungen bei zerebralen Gliomen und Hirnmetastasen (V.a. Pseudoprogression, Radionekrose).

Hintergrund dieser Vorschläge sind vergleichende Studien. Sie zeigten u. a., dass das Volumen der Kontrastmittelaufnahme in der MRT und das Tumolvolumen in der Aminosäure-PET bei neu diagnostizierten als auch bei rezidivierenden Glioblastomen signifikante Unterschiede in Größe, Überlappung und räumlicher Korrelation aufwiesen, was darauf hindeutet, dass die konventionelle kontrastverstärkte MRT das metabolisch aktive Tumolvolumen in der Aminosäure-PET deutlich unterschätzt. Neben der Darstellung der Tumorausdehnung eignet sich die Aminosäure-PET, insbesondere die dynamische PET, auch zur Differenzierung zwischen aggressivem IDH-Wildtyp-Gliom (nach neuer WHO-Klassifikation Glioblastom) und weniger aggressivem IDH-mutiertem Gliom (Astrozytom oder Oligodendrogliom) sowie zur Prognoseeinschätzung.

Allerdings sind Gliome histologisch heterogen. Sie enthalten Areale unterschiedlicher Malignität. Die Planung einer Resektion in neurologisch hoch relevanten ZNS-Arealen, z. B. des Sprachzentrums erfordert eine sehr differenzierte Identifikation der relevanten Tumorregionen. Zum Einsatz der PET-gesteuerten Biopsie liegen mehrere Studien vor. In einer prospektiven Studie aus München wurde 98 Patient*innen eingeschlossen. Die PET-gesteuerte Biopsie ergab sowohl histologisch als auch molekularbiologisch unterschiedliche Muster in den metabolisch identifizierten Regionen.

Darüber hinaus kann die MRT nicht immer eindeutig zwischen residualem Tumorgewebe und posttherapeutischen Effekten nach Resektion, nach System- oder Strahlentherapie sowie nach Therapie mit TTF differenzieren. Eine Untersuchung des Tumormetabolismus mittels Aminosäuren-PET kann zusätzliche, klinisch relevante Information und z. B. mit einer Darstellung die diagnostische Biopsie leiten oder die Strahlentherapieplanung über eine Anpassung des Zielvolumen beeinflussen. Das besser verfügbar Glukosebasierte FDG-PET ist aufgrund des starken Glukosestoffwechsel des Gehirns nicht geeignet.

Ergebnisse randomisierter Studien zum Einfluss der ¹⁸F-Aminosäuren-PET auf patientenrelevante Endpunkte wie Gesamtüberlebenszeit oder auf die Reduktion Therapie-assoziiierter Nebenwirkungen liegen nicht vor [5].

Die RANO/PET Gruppe [15] und die aktuellen EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines [16] empfehlen den Einsatz der Aminosäure-PET beim Therapiemonitoring von zerebralen Gliomen und Hirnmetastasen.

In diesen Indikationen wird die PET auch in Deutschland eingesetzt. Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

7.3 Literatur/Referenzen

1. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al.: CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 16 Suppl 4:iv1-63, 2014. DOI: 10.1093/neuonc/nou223
2. Hofer S et al.: Gliome im Erwachsenenalter. Status März 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/@@guideline/html/index.html>
3. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, et al.: O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 128:678-687, 2005. DOI: 10.1093/brain/awh399
4. Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, et al.: Hot spots in dynamic (¹⁸F)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 13:307-316, 2011. DOI: 10.1093/neuonc/noq196
5. Verburg N, Hoefnagels FWA, Barkhof F, et al.: Diagnostic Accuracy of Neuroimaging to Delineate Diffuse Gliomas within the Brain: A Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 38:1884-1891, 2017. DOI: 10.3174/ajnr.A5368
6. Verburg N, Koopman T, Yaqub MM, et al.: Improved detection of diffuse glioma infiltration with imaging combinations: a diagnostic accuracy study. *Neuro Oncol* 22:412-422, 2020. DOI: 10.1093/neuonc/noz180
7. Song S, Cheng Y, Ma J, et al.: Simultaneous FET-PET and contrast-enhanced MRI based on hybrid PET/MR improves delineation of tumor spatial biodistribution in gliomas: a biopsy validation study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 47:1458-1467, 2020. DOI: 10.1007/s00259-019-04656-2
8. Lohmann P, Stavrinou P, Lipke K, et al.: FET PET reveals considerable spatial differences in tumour burden compared to conventional MRI in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:591-602, 2019. DOI: 10.1007/s00259-018-4188-8
9. Oehlke O, Mix M, Graf E et al.: Amino-acid PET versus MRI guided re-irradiation in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GLIAA) - protocol of a randomized phase II trial (NOA 10/ARO 2013-1). *BMC Cancer* 16:769, 2016. DOI: 10.1186/s12885-016-2806-z

-
10. Vander Borgh T, Asenbaum S, Bartenstein P, et al.: EANM procedure guidelines for brain tumour imaging using labelled amino acid analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:1374-1380, 2006. DOI: 10.1007/s00259-006-0206-3
 11. Langen KJ, Bartenstein P, Boecker H, et al. [German guidelines for brain tumour imaging by PET and SPECT using labelled amino acids]. *Nuklearmedizin* 50:167-173, 2011. DOI: 10.3413/nuk-2011041
 12. Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al.: Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol* 18:1199-1208, 2016. DOI: 10.1093/neuonc/now058
 13. Law I, Albert NL, Arbizu J, et al.: Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [(18)F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:540-557, 2019. DOI: 10.1007/s00259-018-4207-9
 14. Galldiks N, Langen KJ, Albert NL, et al.: PET imaging in patients with brain metastasis-report of the RANO/PET group. *Neuro Oncol* 21:585-595, 2019. DOI: 10.1093/neuonc/noz003
 15. Le Rhun E GM, Smits M, Dummer R et al.: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol Vol* submitted 2021.

7.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Nathalie Albert (LMU München, Klinikum Großhadern, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Lars Bullinger (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie), Prof. Dr. Norbert Galldiks (Uniklinik Köln, Klinik für Neurologie), Prof. Dr. Peter Hau (Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Neurologie), Dr. Silvia Hofer (Universitätsspital Zürich, Klinik für Neurologie), Prof. Dr. Karl-Josef Langen (Forschungszentrum Jülich GmbH, Institut für Neurowissenschaften und Medizin und Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Tobias Pukrop (Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie)

8. Keimzelltumore

8.1 Zusammenfassung

Die PET hat grundsätzlich keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik der Keimzelltumore, weil häufige histologische Subtypen wie z. B. das Teratom FDG-PET negativ sind. Die PET ist eine Option bei Patienten mit metastasierten Seminomen und residuellen Befunden >3 cm sowie negativen Tumormarkern nach Chemotherapie vor der Entscheidung über die weitere Therapie. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET. Bei Nicht-Seminomen gibt es nur in wenigen Ausnahmen Indikationen für eine FDG-PET Untersuchung, z. B. in der Rezidivsituation nach Salvage-Chemotherapie zur Entscheidung über lokale oder systemische Therapien.

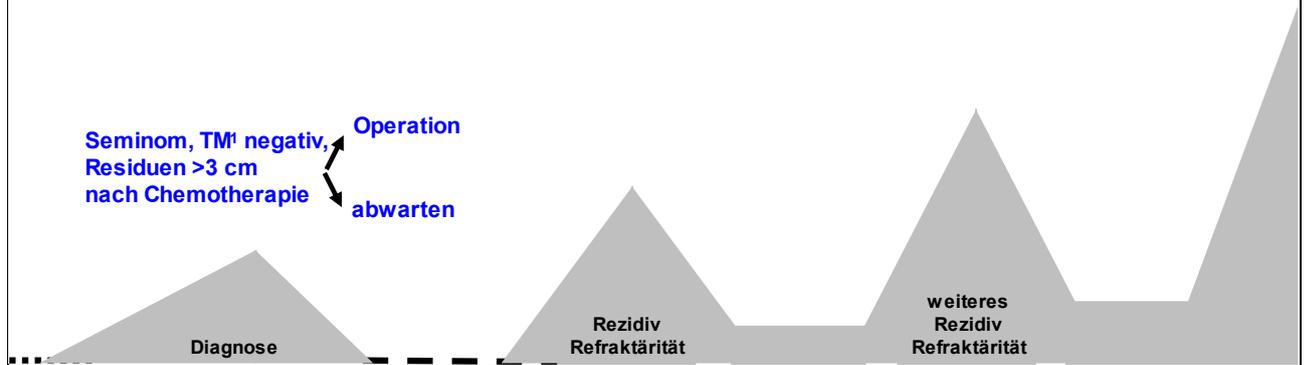
Therapie-steuernd ist die PET bei

- residuellen Befunden >3 cm und negativen Tumormarkern nach Chemotherapie.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 5](#) dargestellt.

Abbildung 5: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen bei Keimzelltumoren

Keimzelltumore



Legende: ¹ TM – Tumormarker (AFP, beta HCG)

8.2 Indikationen

8.2.1 Residualtumor nach Chemotherapie

8.2.1.1 Einleitung

Der Keimzelltumor ist der häufigste Tumor des jungen Mannes mit steigender Inzidenz in den westlichen Industrienationen. Histologisch unterscheidet man Seminome von den nichtseminomatösen Keimzelltumoren. Bei 95% der Männer treten die Tumoren im Hoden auf, bei etwa 5% sind die Tumoren primär extragonadal lokalisiert. Durch die Anwendung konsequent stadiengerecht durchgeführter Therapiekonzepte bei Keimzelltumoren des Mannes kann eine Heilungsrate von mehr als 90% über alle Tumorstadien hinweg erzielt werden. Dabei sind der Einsatz von Chemotherapie, Chirurgie und Strahlentherapie, die Auswahl der erforderlichen Medikamente sowie die Art und Dauer ihrer Anwendung durch internationale Konsensusempfehlungen und Leitlinien genau festgelegt. Diese orientieren sich an der Histologie, am jeweiligen Tumorstadium und am Vorhandensein bekannter und gut untersuchter Risikofaktoren [1, 2].

8.2.1.2 Stand des Wissens

Ein kritisches Thema bei Patienten mit fortgeschrittenen Keimzelltumoren ist der Umgang mit Tumorresiduen nach Chemotherapie. Bei Patienten mit reinem Seminom und postchemotherapeutischen Tumorresiduen ist eine Residualtumorresektion (RTR) nicht indiziert. Bei residuellen Befunden ≤ 3 cm handelt es sich praktisch immer ausschließlich um nekrotisches Gewebe und es sollte ein abwartendes Vorgehen gewählt werden. Bei Residuen >3cm war in der Vergangenheit frühestens 7-8 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie die Durchführung eines FDG-PET-CT empfohlen worden. Nur in dieser besonderen Konstellation hatte das FDG-PET-CT bei Keimzelltumorpatienten eine durch Studien belegte Indikation. Das PET-CT zeigt hier einen hohen negativ prädiktiven Wert (96%) und die Patienten können in diesem Fall der Nachsorge mit niederfrequenter Bildgebung zugeführt werden. Hingegen war das Procedere bei Nachweis von PET-positiven Befunden nicht klar definiert [3, 4].

Der Stellenwert der FDG-PET-Untersuchung sowie das Vorgehen bei FDG-PET-positiven Befunden wurde nochmals in einer retrospektiven Studie evaluiert. In der Auswertung zeigte sich ein niedriger positiver prädiktiver Wert von nur 23% bei positiven Befunden [5].

Somit sollte bei PET-positiven Patienten zunächst eine Bildgebung mittels CT oder MRT kombiniert mit engmaschigen Markerkontrollen nach 2 Monaten und im ersten Jahr weiter alle 4 Monate wiederholt werden.

Eine Resektion kann im individuellen Fall erwogen werden [3, 4]. Die Indikation zur Resektion besteht dabei zum einen in der seltenen Konstellation einer notwendigen histologischen Sicherung vitalen Gewebes ohne HCG Anstieg mit nachfolgender Salvage-Chemotherapie, zum anderen in der etwas häufigeren Situation einer Ureterolyse nach tumorbedingt komprimiertem Ureter, in der ansonsten die lebenslange Versorgung mit einer Harnleiterschleife notwendig wäre. Wichtig ist, dass ein positives FDG-PET nach Chemotherapie eines Seminoms nicht automatisch zu einer Operation führt, die aufgrund der besonderen Fibrosierung nach Chemotherapie eines Seminoms schwerwiegende Folgen haben kann. Ein pragmatischer Algorithmus hierzu wurde publiziert [6].

8.2.1.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt [1]:

Empfehlung 6.5: Die FDG-PET-CT soll in der primären Ausbreitungsdiagnostik nicht routinemäßig eingesetzt werden.

Empfehlung 6.6/8.65.: Die FDG-PET-CT kann bei Seminom-Patienten, die nach abgeschlossener Therapie und normalen oder normalisierten Serumtumormarkern Residualtumoren mit einem Durchmesser größer als 3 cm aufweisen, eingesetzt werden.

Empfehlung 6.8: Die FDG-PET-CT soll bei Patienten mit einem nichtseminomatösen Keimzelltumoren nicht zum Einsatz kommen.

ONKOPEDIA [2]:

Eine PET-CT-Untersuchung im Rahmen der Primärdiagnostik hat keinen Stellenwert (weder beim Seminom noch beim Nichtseminom).

8.2.1.4 Stand der Versorgung

In dieser Indikation wird die PET-CT in Einzelfällen eingesetzt. Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag. Im Rahmen der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) wird die PET für die Abschlussuntersuchung zur Entscheidung über die Bestrahlung von Residuen aufgeführt.

8.2.2 Weitere Indikationen

8.2.2.1 Zusammenfassung

Eine weitere, seltene Indikation besteht im Rezidivfall nach Durchführung aller Standard-Therapieoptionen inklusive Hochdosischemotherapie. Vor der Entscheidung zur möglichen Lokalthherapie (z. B. „desperation surgery“ bei steigenden Markern und komplett resezierbaren Befunden) ist sowohl bei Seminomen als auch bei Nicht-Seminomen in Einzelfällen ein FDG-PET zur Therapieentscheidung mit der Frage der Resektabilität indiziert, z. B. bei chemorefraktären Dottersacktumoren. Bei multiplen FDG-PET positiven Befunden im Gegensatz zur konventionellen Bildgebung würde man dann eher auf eine Lokalthherapie durch Operation verzichten.

8.3 Literatur/Referenzen

1. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-049OLI_S3_Keimzelltumoren-Hoden-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-03.pdf
2. Keimzelltumoren des Mannes. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/keimzelltumoren-des-mannes/@ @guideline/html/index.html>
3. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A et al.: Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. J Clin Oncol 19:3740-3744, 2001. PMID:11533096
4. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C et al.: 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography

is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol 22:1034-1039, 2004. DOI:10.1200/JCO.2004.07.188

5. Cathomas R, Klingbiel D, Bernard B et al.: Questioning the Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Residual Lesions After Chemotherapy for Metastatic Seminoma: Results of an International Global Germ Cell Cancer Group Registry. J Clin Oncol 36: 3381-3386, 2018. DOI: 10.1200/JCO.18.00210
6. Decoene J, Winter C, Albers P: False-positive fluorodeoxyglucose positron emission tomography results after chemotherapy in patients with metastatic seminoma. Urol Oncol 33:23.e15-23.e21. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.09.019

8.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Peter Albers (Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Urologie), Prof. Dr. Jörg Beyer (Inselspital Bern, Medizinische Onkologie, Bern), Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, II. Medizinische Klinik), Dr. Christoph Oing (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, II. Medizinische Klinik), Prof. Dr. Klaus Zöphel (Klinikum Chemnitz, Klinik für Nuklearmedizin)

9. Kolorektales Karzinom

9.1 Zusammenfassung

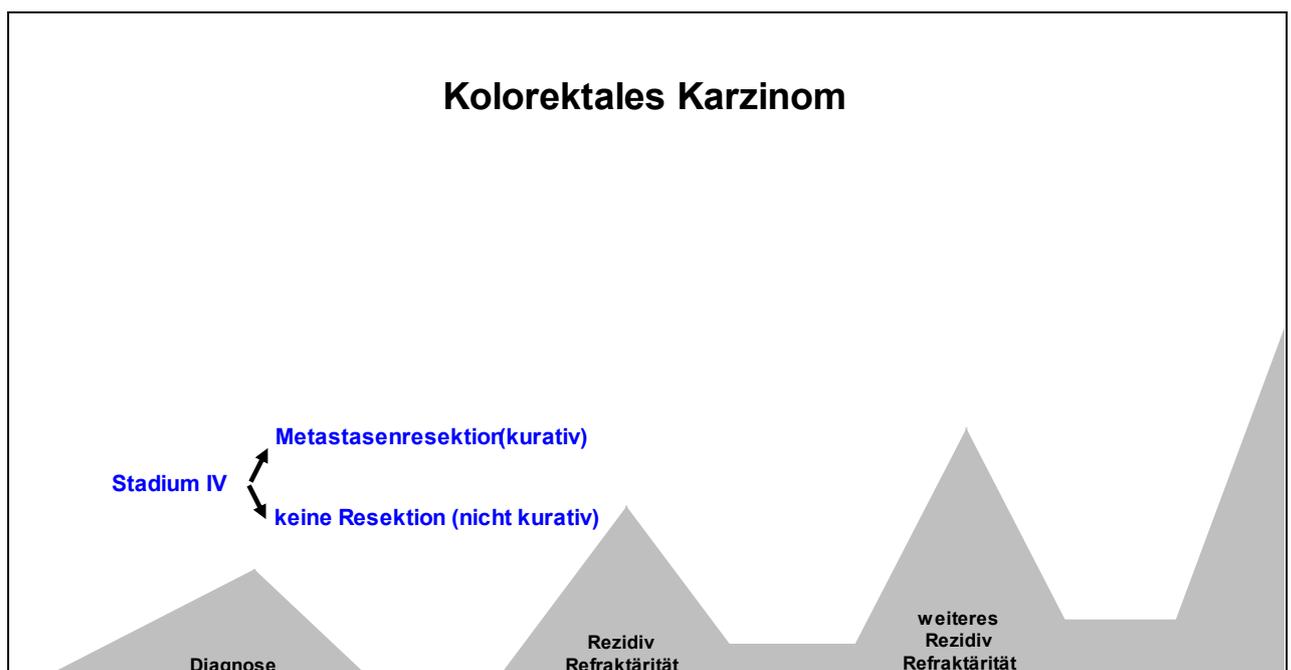
Die PET gehört zu den diagnostischen Optionen bei Patient*innen mit kolorektalem Karzinom. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET. Therapie-steuernd kann der Einsatz der PET-CT in dieser Indikation sein:

- Stadium IV, Entscheidung über chirurgische Resektion von Leber- oder Lungenmetastasen in kurativer Intention

Daten randomisierter Studien in der Nachsorge nach kurativer Therapie in den Stadien II und III zeigen eine Steigerung der Detektionsrate von Metastasen, von Rezidiven oder sekundären Primärtumoren, aktuell aber keine Verbesserung der Überlebensraten durch den Einsatz der PET-CT.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 6](#) dargestellt.

Abbildung 6: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim kolorektalen Karzinom



9.2 Indikationen

9.2.1 Leber- oder Lungenmetastasen, vor Resektion in kurativer Intention

9.2.1.1 Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren. Personen mit genetischer Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken.

Die Prognose von Patient*innen mit kolorektalem Karzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren [1-3]. Der Therapieanspruch im Stadium IV ist stets eine substanzielle Verlängerung des Überlebens, dies kann bei einigen Patient*innen bis zu einer Heilung führen.

Patient*innen mit resektablen oder interventionell behandelbaren Metastasen eines kolorektalen Karzinoms (meist Leber und/oder Lunge) haben im Kontext von (chirurgischen) Interventionen eine sehr gute Langzeitprognose im Vergleich zu Patient*innen mit nicht-operablen Erkrankungen. Somit stellen Systemtherapien und die individuell möglichen/sinnhaften Interventionen (vor allem chirurgische Resektionen von Metastasen) den Behandlungsstandard dar.

Intensiv wurde in den letzten Jahr(zehnt)en über eine mögliche Rolle der PET bei der Selektion von Patient*innen für die Resektion von Leber- oder Lungenmetastasen diskutiert.

9.2.1.2 Stand des Wissens

Die PET gehört nicht zum Standard in der Primärdiagnostik des kolorektalen Karzinoms. In der aktuell gültigen Diskussion der S3-Leitlinie waren Sensitivität und Spezifität der PET mit Schnittbild- und endoskopischen Verfahren verglichen worden [1]. Dabei war die Sensitivität für den Nachweis von Fernmetastasen hoch (75-100%) und in einigen Studien den Vergleichsmethoden überlegen, in anderen Studien hingegen nicht. Die Sensitivität für Lymphknotenmetastasen war vorwiegend niedrig (29-85%). Bei 2-27% der Patient*innen führte die PET zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens [4-14].

Im Rahmen einer Metaanalyse wurde die diagnostische Wertigkeit der PET-CT analysiert [15]. Vergleichende diagnostische Studien zeigen für die Erkennung von Rezidiven (unabhängig von der Region), die Erkennung von Lokalrezidiven und die Erkennung von Fernmetastasen eine höhere Testgüte für die gemeinsam betrachtete PET und PET-CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik, überwiegend CT.

Bei 2-27% der Patient*innen führte die PET zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens [4-14]. Die Empfehlung der S3-Leitliniengruppe, dass zur Vermeidung einer unnötigen Laparotomie, bei Patient*innen mit resektablen Lebermetastasen, eine PET durchgeführt werden kann, basierte auf einer randomisierten Studie bei 150 Patient*innen aus Nijmegen, Niederlande. Hier führte die PET zur Reduktion unnötiger Laparotomien von 45% im Kontrollarm auf 28% im PET-Arm ($p=0,042$). Allerdings führte die PET nicht zur Verbesserung von krankheitsfreiem oder Gesamtüberleben [16].

Die bisher größte publizierte, randomisierte Studie zum Einfluss eines präoperativen PET-Staging bei Patient*innen mit potenziell resektablen Lebermetastasen wurde in Ontario, Kanada durchgeführt [17, 18]. Patient*innen wurden 2:1 zugunsten des PET-Arms randomisiert. Primärer Studienendpunkt war eine Änderung des chirurgischen Vorgehens, sekundärer Endpunkt das Gesamtüberleben. Daten sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

Tabelle 4: PET-CT vor Resektion von Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Änderung des Vorgehens ² (KI ³)	PFÜ ⁴ (HR ⁵)	ÜLZ ⁶ (HR ⁵)
--------	---------------	-----------	--------------	----------------	--	-------------------------------------	-------------------------------------

PETCAM [17, 18]	Kolorektales Karzinom, resektable Lebermetastasen	CT + Koloskopie	CT + Koloskopie + PET-CT	404	0 vs 8⁷ (5,0 – 11,9)	15 vs 16⁶ 1,13 n. s.⁹	11 vs 12 1,02 n. s.
------------------------	--	----------------------------	---	------------	--	--	------------------------------------

Legende: ¹ N - Anzahl Patient*innen; ² Änderung des Vorgehens, in %: keine Laparotomie, ausgedehntere Resektion; ³ KI – Konfidenzintervalle; ⁴ KFÜ – krankheitsfreie Überlebenszeit der Patient*innen mit Leberresektion, Median in Monaten; ⁵ HR - Hazard Ratio; ⁶ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁸ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁹ n. s. - nicht signifikant;

Die präoperative PET führte bei einem kleinen Teil der Patient*innen zur Änderung des therapeutischen Vorgehens, aber nicht zur Verlängerung der krankheitsfreien oder der Gesamtüberlebenszeit.

9.2.1.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie enthält diese Empfehlungen [1]:

Empfehlung 7.7: Die PET/PET-CT hat keinen Stellenwert in der Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms.

Empfehlung 7.8: Eine PET-CT kann bei Patient*innen mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie durchgeführt werden.

Empfehlung 7.9: Eine PET-CT soll nicht innerhalb von 4 Wochen nach Gabe einer systemischen Chemotherapie oder Antikörpertherapie durchgeführt werden, da die Sensitivität deutlich reduziert ist.

In ONKOPEDIA wird der Einsatz der PET nicht empfohlen [2, 3].

9.2.1.4 Stand der Versorgung

In dieser Indikation wird die PET-CT in Einzelfällen auf der Basis von Empfehlungen interdisziplinärer Tumorkonferenzen eingesetzt. Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag oder auf Basis integrierter Versorgungskonzepte onkologischer Zentren.

9.2.2 Nachsorge

9.2.2.1 Einleitung

Die Nachsorge von Patient*innen mit kolorektalem Karzinom erfolgt strukturiert. Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit / Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Bei Patient*innen mit nichtmetastasiertem, kolorektalem Karzinom kann die intensive, strukturierte Nachsorge zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen (HR 0,85; p=0,01) [19].

9.2.2.2 Stand des Wissens

Im Rahmen einer Metaanalyse wurde die diagnostische Wertigkeit der PET-CT analysiert [15]. Vergleichende diagnostische Studien zeigen für die Erkennung von Rezidiven (unabhängig von der Region), die Erkennung von Lokalrezidiven und die Erkennung von Fernmetastasen eine höhere Testgüte für die gemeinsam betrachtete PET und PET-CT gegenüber einer konventionellen Diagnostik, überwiegend CT.

Aufgrund der hohen Sensitivität zum Nachweis von Fernmetastasen (siehe vorgehendes Kapitel) ist die PET/PET-CT potenziell für die Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Identifikation von Rezidiven im kurativen Stadium geeignet. Die bisher größte publizierte, randomisierte Studie zum Einfluss der PET in der Nachsorge von Patient*innen mit Kolon- oder Rektumkarzinom der Stadien II/III wurde in Frankreich durchgeführt [19]. Primärer Studienendpunkt war die Rezidivrate nach 3 Jahren. Sekundäre Endpunkte waren die Raten chirurgischer Resektionen im Rezidiv und das Gesamtüberleben. Daten sind in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

Tabelle 5: PET-CT in der Nachsorge des kolorektalem Karzinoms Stadium II/III

Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Rezidivrate ²	Resektion ³	ÜLR ⁴
Monteil, 2020 [20]	Kolorektales Karzinom, Stadium II/III	CEA, Sonographie, CT, Rö Thorax	PET-CT	376	17,2 vs 25,4 ⁵ p = 0,063	22,5 vs 36,2 p = 0,25	85,4 vs 83,7 n. s. ⁶

Legende: ¹ N - Anzahl Patient*innen; ² Rezidivrate nach 3 Jahren, in %; ³ Resektion – Rezidivresektion in kurativer Intention, Rate in %; ⁴ ÜLR – Gesamtüberlebensrate, in % nach 5 Jahren; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. s. - nicht signifikant;

Die regelmäßige Durchführung der PET-CT in zunächst dreimonatigen, dann sechsmonatigen Intervallen führte zu einer signifikanten Steigerung der Rate detektierter Malignome (Metastasen, sekundäre Primärtumoren, p=0,038), aber nicht zur Verbesserung der Überlebensrate nach 5 Jahren.

Diese Daten werden inhaltlich von einer weiteren randomisierten, französischen Studie mit 239 Patient*innen bestätigt [21]. Die Durchführung einer PET-CT führte zu einer signifikanten Verkürzung der Zeit bis zur Detektion von Rezidiven, aber zu keinem Unterschied bei der Detektion resektabler Rezidive und zu keiner Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit.

9.2.2.3 Leitlinien

Die Durchführung der PET wird in den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen.

9.2.2.4 Stand der Versorgung

In dieser Indikation wird die PET-CT nur gelegentlich in Deutschland eingesetzt. Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

9.3 Literatur/Referenzen

1. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>
2. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Rektumkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. Akiyoshi T, Oya M, Fujimoto Y et al.: Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer. *Colorectal Dis* 11: 464-469, 2009. DOI: [10.1111/j.1463-1318.2008.01643.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01643.x)
5. Furukawa H, Ikuma H, Seki A et al.: Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* 55:1007-1011, 2006. DOI: [10.1136/gut.2005.076273](https://doi.org/10.1136/gut.2005.076273)
6. Llamas-Elvira JM, Rodriguez-Fernández A, Gutiérrez-Sáinz J et al.: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:859-867, 2007. DOI: [10.1007/s00259-006-0274-4](https://doi.org/10.1007/s00259-006-0274-4)
7. Veit-Haibach P, Kuehle CA, Beyer T et al.: Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colonography. *JAMA* 296:2590-2600, 2006. DOI: [10.1001/jama.296.21.2590](https://doi.org/10.1001/jama.296.21.2590)
8. Bassi MC, Turri L, Sacchetti G et al.: FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in preoperative conformal radiotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:1423-142, 2008. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2007.08.043](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.043)

-
9. Davey K, Heriot AG, Mackay J et al.: The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography on the staging and management of primary rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 51:997-1003, 2008. DOI: [10.1007/s10350-008-9244-1](https://doi.org/10.1007/s10350-008-9244-1)
 10. Gearhart SL, Frassica D, Rosen R et al.: Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 13:397-404, 2006. DOI: [10.1245/ASO.2006.04.042](https://doi.org/10.1245/ASO.2006.04.042)
 11. Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O et al.: Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med*, 44:1784-1788, 2003. PMID: 14602860
 12. Nagata K, Ota Y, Okawa T et al.: PET/CT colonography for the preoperative evaluation of the colon proximal to the obstructive colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 51:882-890, 2008. DOI: [10.1007/s10350-008-9236-1](https://doi.org/10.1007/s10350-008-9236-1)
 13. Park IJ, Kim HC, Yu CS et al.: Efficacy of PET/CT in the accurate evaluation of primary colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 32:941-947, 2006. DOI: [10.1016/j.ejso.2006.05.019](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.05.019)
 14. Paskeviciute B, Bölling T, Brinkmann M et al.: Impact of (18)F-FDG-PET/CT on staging and irradiation of patients with locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 185:260-265, 2009. DOI: [10.1007/s00066-009-1962-3](https://doi.org/10.1007/s00066-009-1962-3)
 15. Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei rezidivierendem kolorektalem Karzinom. IQWiG Bericht 140, 2012. https://www.iqwig.de/download/d06-01c_abschlussbericht_pet-und-pet-ct-bei-rezidivierendem-kolorektalem-karzinom.pdf?rev=186443
 16. Ruers TJM, Wiering B, van der Sijp JRM et al.: Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med* 50:1036-1041, 2009. DOI: [10.2967/jnumed.109.063040](https://doi.org/10.2967/jnumed.109.063040)
 17. Moulton CA, Gu CS, Law CH et al.: Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 311:1863-1869, 2014. DOI: [10.1001/jama.2014.3740](https://doi.org/10.1001/jama.2014.3740)
 18. Serrano PE, Gu CS, Moulton CA et al.: Effect of PET-CT on disease recurrence and management in patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. Long-term results of a randomized controlled trial. *J Surg Oncol* 121:1001-1006, 2020. DOI: [10.1002/jso.25864](https://doi.org/10.1002/jso.25864)
 19. Zhao Y, Yi C, Zhang Y et al.: Intensive follow-up strategies after radical surgery for nonmetastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE* July 21, 2019. DOI: [10.1371/journal.pone.0220533](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220533)
 20. Monteil J, LeBrun-Ly V, Cachin F et al.: Comparison of 18FDG-PET/CT and conventional follow-up methods in colorectal cancer: A randomised prospective study. *Dig Liver Dis* 53:231-237, 2021. DOI: [10.1016/j.dld.2020.10.012](https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.012)
 21. Sobhani I, Itti E, Luciani A et al.: Colorectal cancer (CRC) monitoring by 6-monthly 18FDG-PET/CT: an open-label multicentre randomised trial. *Ann Oncol* 29:931-937, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy031](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy031)

9.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg, Asklepios Klinik Altona, Onkologie und Palliativmedizin), PD Dr. Wolfgang Fendler (Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Gunnar Folprecht (Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik I), Prof. Dr. Ullrich Graeven, (Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach, Innere Medizin I, Klinik für Hämatologie, Onkologie), Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz (Universitätsmedizin Mannheim, III. Medizinische Klinik), PD Dr. Dominik Paul Modest (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie)

10. Kopf-Hals-Tumore

10.1 Zusammenfassung

Die PET gehört zum Standard in der Diagnostik von Patient*innen mit Malignomen im Kopf-Hals-Bereich. Die meisten Daten liegen für das Plattenepithelkarzinom der Schleimhaut in unterschiedlichen Lokalisationen vor, i.e. Mundhöhle, Pharynx und Larynx. Der Einsatz der PET beim Schilddrüsenkarzinom wird in [Kapitel 24](#) und bei unklaren Primärtumoren (CUP) in [Kapitel 4](#) diskutiert. Eingesetzt beim Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich wird vor allem die ^{18}F -FDG-PET.

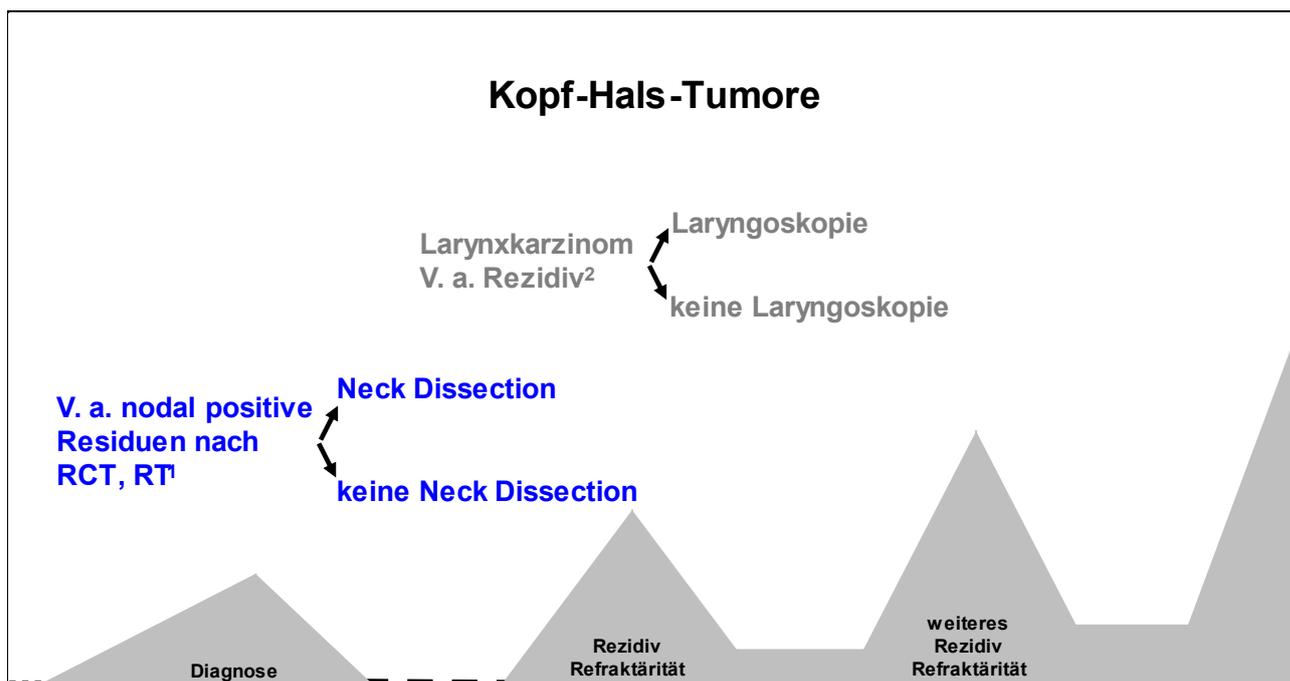
Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET-CT bei:

- Fortgeschrittene, vermeintlich nodal-positive Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, Erstdiagnose, Refraktärität/Rezidiv nach Abschluss einer kurativ intendierten Radio- oder Chemoradiotherapie (Entscheidung über Neck Dissection oder Salvage-Operation),
- Larynxkarzinom, V. a. Refraktärität/Rezidiv nach Abschluss einer kurativ intendierten Radio- oder Chemoradiotherapie: Entscheidung über eine laryngoskopische Biopsie

Eine weitere Option ist der Einsatz der PET zum Primärstaging bei Patient*innen mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich vor der Durchführung aufwändiger Resektionen zum Ausschluss von Fernmetastasen oder synchronen Zweitmalignomen.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 7](#) dargestellt.

Abbildung 7: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich



10.2 Indikationen

10.2.1 Fortgeschrittene, vermeintlich nodal-positive Tumore im Kopf-Hals-Bereich, Erstdiagnose, nach primärer Chemoradiotherapie

10.2.1.1 Einleitung

Die Behandlung der Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich orientiert sich an der Lokalisation und der Ausdehnung bei Erstdiagnose. Der Therapieanspruch ist kurativ bei gleichzeitigem Funktionserhalt [1, 2, 3]. Abstimmungen erfolgen interdisziplinär innerhalb von Tumorboards unter Beteiligung der Fachdisziplinen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie, Radiologie und Nuklearmedizin.

Die PET-CT hat keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik der lokalen Ausdehnung bekannter Karzinome im Kopf-Hals-Bereich, aber in der Festlegung des weiteren Vorgehens bei Patient*innen mit vermeintlich positiven N-Stadien, insbesondere N2 und N3.

10.2.1.2 Stand des Wissens

Bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich der positiven N-Stadien, insbesondere N2 und N3 wird nach primärer Chemoradiotherapie bei bis zu 40% der Patient*innen histologisch ein positiver Lymphknotenbefall nachgewiesen. Die Resektion der positiven Lymphknoten kann die Prognose verbessern. In Metaanalysen hat die PET-CT eine Sensitivität von 0,84 und eine Spezifität von 0,96 zum Nachweis positiver Lymphknoten und ist damit der CT überlegen [4-6].

Die klinische Relevanz und der prädiktive Wert der PET-CT nach primärer Chemoradiotherapie wurde in der offenen, randomisierten Phase-III-Studie PET-NECK untersucht. Im Studienarm wurde die Neck Dissection nur bei Patient*innen mit positivem PET-Befund durchgeführt, während sie im Kontrollarm unabhängig vom PET-Ergebnis durchgeführt wurde. Ziel war Nicht-Unterlegenheit der PET-basierten Strategie. Ergebnisse sind in der [Tabelle 6](#) zusammengefasst.

Tabelle 6: PET-gesteuerte Neck Dissection bei Patient*innen mit Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Neck Dissection ²	Komplikationen (%) ³	Überleben (%) ⁴
PET NECK [7]	Erstdiagnose, N2/N3, nach primärer Chemoradiotherapie	Neck Dissection	Neck Dissection bei PET+ LK	564	221 vs 54 ⁵ p < 0,0001	38 vs 42 n. s. ⁶	81,5 vs 84,9 p = 0,004 ⁷

Legende: ¹ N - Anzahl Patient*innen; ² Anzahl von Patient*innen mit Neck Dissection; ³ chirurgische Komplikationen, Rate in %; ⁴ Gesamtüberleben, Rate nach 2 Jahren in %; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. s. – nicht signifikant; ⁷ Test auf Nicht-Unterlegenheit;

Das Gesamtüberleben war in den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich. Allerdings wurden im PET-Arm signifikant weniger Operationen durchgeführt.

10.2.1.3 Leitlinien

Die aktuellen S3-Leitlinien empfehlen:

Mundhöhlenkarzinom [1]

Empfehlung 6.8: Die PET-CT hat keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik der lokalen Ausdehnung eines bekannten Mundhöhlenkarzinoms.

Empfehlung 6.9: Bei lokoregionär fortgeschrittenen Tumoren kann vor funktionseinschränkenden Therapiemaßnahmen ein FDG-PET-CT zum Ausschluss von Fernmetastasen durchgeführt werden.

Empfehlung 6.12: Die diagnostische Spezifität und Sensitivität des Lymphknotenstagings am Hals kann durch das FDG-PET-CT verbessert werden.

Empfehlung 6.15: Bei Patient*innen mit Rezidivverdacht im Bereich der Kopf-Hals-Region kann, wenn dieser mit CT und/oder MRT nicht bestätigt oder ausgeräumt werden konnte, eine PET-CT durchgeführt werden.

Empfehlung 8.46: Bei einem negativen FDG-PET-Befund und nicht-nekrotischen Lymphknoten in der anatomischen Bildgebung nach primärer RCTx kann auf eine Salvage-Lymphknotendissektion verzichtet werden.

Larynxkarzinom [2]

Empfehlung 6.6: Nach kombinierter Radio-Chemotherapie sollte bei nodal positiven Patient*innen mit Larynxkarzinomen (>/=N2) eine Surveillance mittels FDG-PET-CT als Alternative zur geplanten Salvage-Operation mit Neck Dissection durchgeführt werden.

Empfehlung 7.50: Nach primärer Radio- oder Chemoradiotherapie sollte eine Neck Dissection nur erfolgen, wenn 10-12 Wochen nach Abschluss der Therapie noch PET-positive Lymphknoten nachgewiesen wurden.

Empfehlung 7.58: Besteht nach primärer Radio-Chemotherapie nach 12 Wochen ein positiver PET-Lymphknotenbefund, sollte in Abhängigkeit von der Resektabilität eine Neck Dissection erfolgen.

Empfehlung 7.59: Besteht nach primärer Radio-Chemotherapie nach 12 Wochen ein PET-negativer Lymphknotenbefund, sollte keine Neck Dissection erfolgen, sondern eine klinische und bildgebende Verlaufskontrolle durchgeführt werden.

10.2.1.4 Stand der Versorgung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. März 2017 die Kostenerstattung für das PET-CT für folgende Indikation aufgenommen:

- Entscheidung über die Durchführung einer Neck Dissection bei Patient*innen mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren

10.2.2 Larynxkarzinom, V. a. Refraktärität/Rezidiv nach Abschluss einer kurativ intendierten Radio- oder Chemoradiotherapie: Entscheidung über eine laryngoskopische Biopsie

10.2.2.1 Einleitung

Beim lokal begrenzten Larynxkarzinom ist die frühzeitige Diagnose einer residualen Erkrankung oder eines Rezidivs nach Radio- oder Chemoradiotherapie entscheidend für die Prognose. Allerdings ist die Salvage-Chirurgie mit dem Verlust der Larynxfunktion belastet. Standard bei persistierenden oder neu aufgetretenen Symptomen wie Dysphonie oder Dysphonie nach Therapie in kurativer Intention ist die laryngoskopische Biopsie.

10.2.2.2 Stand des Wissens

Die klinische Relevanz und der prädiktive Wert der PET-CT bei der Diagnostik eines Lokalrezidivs wurde in der multizentrischen RELAPS-Studie in den Niederlanden untersucht. Patient*innen wurden zwischen Laryngoskopie vs ¹⁸F-FDG-PET plus Laryngoskopie bei positivem Befund randomisiert. Primäres Ziel der Studie war die Quantifizierung „unnötiger“ laryngoskopischer Biopsien. Ergebnisse sind in der [Tabelle 7](#) zusammengefasst.

Tabelle 7: PET-gesteuerte Laryngoskopie bei Patient*innen mit V. a. Rezidiv eines Larynxkarzinoms

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Rezidiv ²	unnötige Laryngoskopie ³
--------	---------------	-----------	--------------	----------------	----------------------	-------------------------------------

RELAPS [8]	T2-T4, Z. n. Radio- oder Chemoradiotherapie	Laryngoskopie	Laryngoskopie bei positivem PET	150	28 vs 32 ⁴ n. s. ⁵	72 vs 29 p < 0,0001
---------------	---	---------------	------------------------------------	-----	---	------------------------

Legende: ¹ N - Anzahl Patient*innen; ² Anzahl von Patient*innen mit Rezidiv innerhalb von 6 Monaten; ³ Laryngoskopie nach 6 bzw. 12 Monaten, Rate in %; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁵ n. s. – nicht signifikant;

Die Rezidivrate und das krankheitsspezifische Gesamtüberleben waren in den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich. Allerdings wurden im PET-Arm signifikant weniger Laryngoskopie (in Narkose) durchgeführt.

10.2.2.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie enthält keine explizite Empfehlung in dieser Indikation.

10.2.2.4 Stand der Versorgung

Der G-BA hat am 16. März 2017 die Kostenerstattung für das PET-CT für folgende Indikation aufgenommen:

- Entscheidung über die Durchführung einer laryngoskopischen Biopsie beim Larynxkarzinom, wenn nach Abschluss einer kurativ intendierten Therapie der begründete Verdacht auf eine persistierende Erkrankung oder ein Rezidiv besteht.

In der Versorgung wird die PET-CT auch bei Patient*innen mit V. a. Lokalrezidiv in anderen Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich bei einem uneindeutigen Befund nach Chemoradiotherapie eingesetzt. Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

10.2.3 Lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich, vor Resektion mit Risiko des Funktionsverlusts

10.2.3.1 Einleitung

Aufwändige Operationen von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich sind häufig langfristig mit Funktionseinschränkungen und damit Einschränkungen der Lebensqualität der Patient*innen belastet. Die Durchführung soll auf kurativ intendierte Eingriffe begrenzt werden. Die PET-CT hat keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik bei frühen Stadien zur lokalen Ausdehnungsdiagnostik bekannter Karzinome im Kopf-Hals-Bereich, aber in der Festlegung des weiteren Vorgehens bei Patient*innen mit positivem Lymphknoten entsprechend den Nodalstadien N2 und N3.

Aufgrund der Pathogenese der Plattenepithelkarzinome im HNO-Bereich (Nikotin, Alkohol, HPV-16) haben Patient*innen ein erhöhtes Risiko für Zweitkarzinome sowohl an anderen Lokalisationen im Kopf-Halsbereich als auch in der Lunge und dem Ösophagus. Die publizierten Raten synchroner Zweitkarzinome liegen zwischen 1,4 und 18,0% [9-11]. Allein für HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome wird die Prävalenz multipler Tumore aktuell mit 2,64% berechnet [12].

10.2.3.2 Stand des Wissens

Daten prospektiv randomisierter klinischer Studien zum Vergleich der PET gegenüber konventionellen Schnittbild- und Szintigraphie-Verfahren zum Nachweis synchroner Zweittumore liegen nicht vor.

10.2.3.3 Leitlinien

10.2.3.4 Stand der Versorgung

Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag. Angesichts der hohen Sensitivität und Spezifität der PET-CT bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich ist zu diskutieren, ob die PET-CT der Standard beim Primärstaging von Patient*innen mit fortgeschrittenen Tumorstadien, ggf. Risikofaktoren vor Planung der Primärtherapie, insbesondere der Durchführung aufwändiger Resektionen, sein sollte.

10.2.4 Weitere Indikationen

Darüber hinaus werden weitere Indikationen diskutiert:

-
- Erstdiagnose vor primärer Bestrahlung: In der Primärdiagnostik spielt die PET-CT neben dem Ausschluss von Fernmetastasen oder synchronen Zweitmalignomen bei komplexen Operationen auch eine Rolle zur Verbesserung der Bestrahlungsplanung insbesondere bei Anwendung intensitätsmodulierter Bestrahlung (IMRT). Bei der Bestrahlungsplanung kann die Bestrahlungsplanung mit zusätzlicher FDG PET-CT zu einer Verkleinerung des Bestrahlungsvolumens beitragen.
 - Rezidivverdacht: Lokoregionäre Rezidive bei Kopf-Hals-Tumoren sind mit ca. 20% häufig, weisen dabei aber in vielen Fällen durch eine Salvage-Operation oder -Bestrahlung weiterhin kurative Therapieoptionen auf. Die hohe Wertigkeit einer unauffälligen PET-CT resultiert in Vermeidung von invasiven Eingriffen wie die Neck Dissection nach primärer Chemoradiotherapie oder reduziert die Anzahl notwendiger Panendoskopien beim Larynxkarzinom. Vor Planung einer Rezidiv-OP oder einer Bestrahlung kann die PET-CT analog zur primären Situation Therapie-steuernd eingesetzt werden.

10.3 Literatur/Referenzen

1. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, März 2021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-100OL.html>
2. AWMF S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, November 2019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-076OL.html>
3. Cacicedo J, Navarro A, Del Hoyo O et al.: Role of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT in head and neck oncology: the point of view of the radiation oncologist. *Br J Radiol* 89:20160217, 2016. DOI: 10.1259/bjr.20160217
4. Haerle SK, Schmid DT, Ahmad N et al.: The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 47:653-659, 2011. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.05.011
5. Sun R, Tang X, Yang Y, Zhang C. (18)FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Oral Oncol* 51:314–320, 2015. DOI: [10.1016/j.oraloncology.2015.01.004](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.01.004)
6. Yongkui L, Jian L, Wanghan, Jingui L: 18FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with primary head and neck cancer before treatment: a meta-analysis. *Surg Oncol* 22:e11–16, 2013. DOI: [10.1016/j.suronc.2013.02.002](https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.02.002)
7. Mehanna H, McConkey CC, Rahman JK et al.: PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 374:1444-1454, 2016. DOI: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1514493>
8. de Bree R, van der Putten L et al. Effectiveness of an (18)F-FDG-PET based strategy to optimize the diagnostic trajectory of suspected recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: The RELAPS multicenter randomized trial. *Radiother Oncol* 118:251-256, 2016. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.10.010
9. Kreppel M, Kreppel B, Zöller JE: PET/CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *Oral Diseases* 23:409-411, 2017. DOI: 10.1111/odi.12538
10. Kreppel B, Gaertner FC et al.: PET bei Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich. *HNO* 65:504-513, 2017. DOI: 10.1007/s00106-017-0355-7
11. Send T, Kreppel B, Gaertner FC et al.: PET bei Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich. *HNO* 65:504-513, 2017. DOI: 10.1007/s00106-017-0355-7
12. Strobel W, Shishido S, Wood B et al.: Two for the price of one: Prevalence, demographics and treatment implications of multiple HPV mediated Head and Neck Cancers. *Oral Oncol* 100:104475, 2020. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.104475

10.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Friedrich Bootz (Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde), Prof. Dr. Peter Brossart (Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie), Prof. Dr. Thomas Deitmer (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Münster), Prof. Dr. Andreas Dietz (Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde), Prof. Dr. Markus Essler (Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Dr. Max Heiland (Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie), PD Dr. Konrad Klinghammer (Charité Universitätsmedizin Berlin, Hämatologie und Medizinische Onkologie), PD Dr. Matthias Miederer (Universitätsklinikum Mainz, Klinik für Nuklearmedizin).

11. Lungenkarzinom

11.1 Zusammenfassung

Die PET gehört zum Standard in der Diagnostik von Patient*innen mit Lungenkarzinom. Die meisten Daten liegen für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) in unterschiedlichen Stadien und Krankheitsphasen vor. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET.

Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET-CT bei:

- NSCLC Erstdiagnose, cT1 T2 N0, aus medizinischen Gründen nicht operabel: Entscheidung über stereotaktische Bestrahlung
- NSCLC Erstdiagnose, Stadium II oder III: Entscheidung über kurativen Therapieanspruch
- NSCLC Erstdiagnose, Stadium III: Festlegung des strahlentherapeutischen Zielvolumens
- NSCLC Erstdiagnose, Stadium M1b (oligometastische Erkrankung): Festlegung von Therapieanspruch und Therapie bei oligometastatischer Erkrankung
- SCLC Erstdiagnose, Stadium I-III: Festlegung von Therapieanspruch und Festlegung des Bestrahlungsfeldes im Rahmen der Chemoradiotherapie

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 8](#) und [Abbildung 9](#) dargestellt.

Abbildung 8: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)

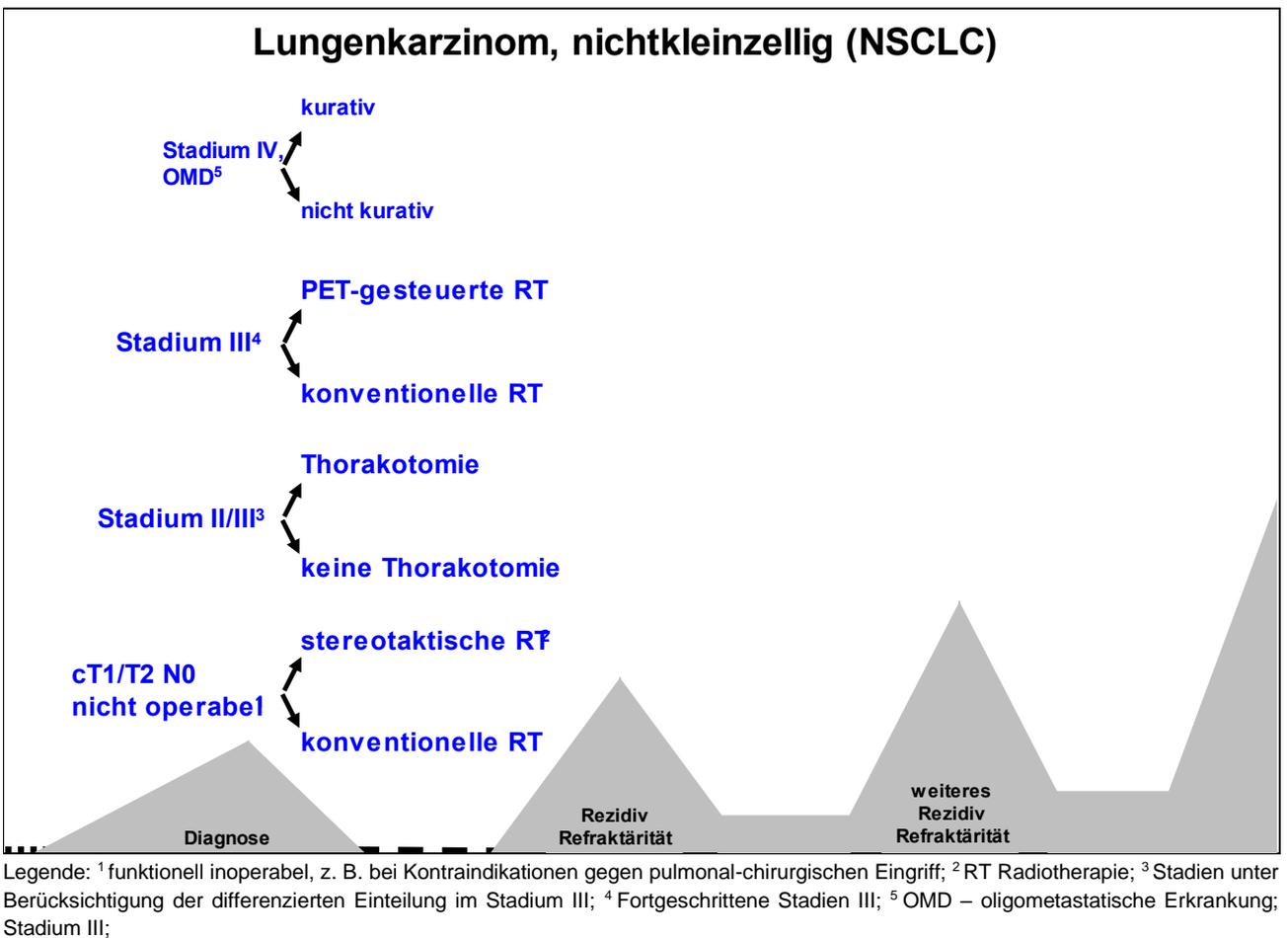
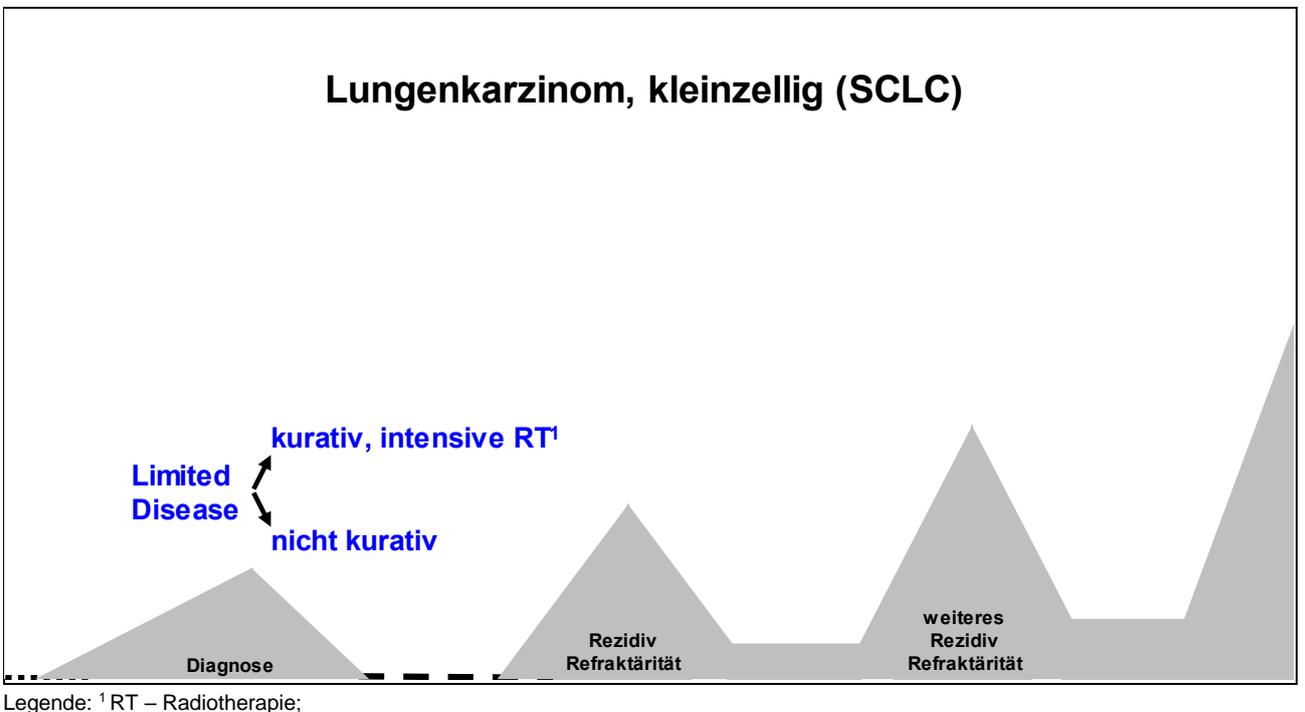


Abbildung 9: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC)



11.2 Indikationen

11.2.1 NSCLC Erstdiagnose, cT1 oder cT2/cN0, aus medizinischen Gründen nicht operabel

11.2.1.1 Einleitung

Eine kritische Problematik bei Patient*innen mit NSCLC ist die relevante Komorbidität, vor allem durch pulmonale und kardiovaskuläre Erkrankungen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien [1, 2]. Diese schränkt die Operationsfähigkeit vieler Patient*innen mit lokal begrenztem NSCLC ein. Besonders sind die zu erwartende postoperative Lungenfunktion und das perioperative kardiovaskuläre Risiko zu berücksichtigen. Ein differenzierter Algorithmus zur prätherapeutischen Fitness von Patient*innen mit Lungenkarzinom wurde von der European Respiratory Society (ERS) und der European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) erarbeitet [3].

11.2.1.2 Stand des Wissens

Standard bei Patient*innen, die aus medizinischen Gründen inoperabel sind oder eine Operation ablehnen, ist die konventionelle Bestrahlung. Die ablative Strahlentherapie (SABR oder SBRT) ist eine potenzielle Alternative als primäre Therapiemaßnahme. In einem Kohortenvergleich der National Cancer Database der USA ist die stereotaktische der konventionell fraktionierten Bestrahlung in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen [2]. Daten einer randomisierten klinischen Studie zum Einsatz der PET zur Steuerung der SABR sind in [Tabelle 8](#) zusammengefasst.

Tabelle 8: PET-gesteuerte Bestrahlung bei Patient*innen mit lokal nicht fortgeschrittenem, aus medizinischen Gründen inoperablem NSCLC

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	lokaler Progress ² (HR ³)	Grad 3/4 Toxizität ⁴
TROG 09.02 CHISEL [4]	NSCLC, T1 T2 N0, aus medizinischen Gründen nicht operabel	Konventionelle Bestrahlung	Stereotaktische Bestrahlung (SABR)	101	31 vs 14 ⁶ 0,32 p = 0,0077	11 vs 12

Legende: ¹ N - Anzahl Patient*innen; ² Lokoregionärer Progress nach 1 Jahr, Rate in %; ³HR – Hazard Ratio; ⁴ CTCAE Grad, am häufigsten Ösophagitis; Rate in %; ⁵ Zielvolumen nach FDG-PET; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷Ergebnis für Neue Therapie, Test auf Nicht-Unterlegenheit, mit Konfidenzintervallen; ⁸ n. s. – nicht signifikant;

Bei inoperablen Patient*innen im Stadium I führte die PET-gesteuerte Bestrahlung zur besseren Lokalkontrolle ohne Steigerung der Toxizität.

11.2.1.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie enthält keine explizite Empfehlung in dieser Indikation.

11.2.1.4 Stand der Versorgung

In dieser Indikation wird die PET-CT auch in Deutschland eingesetzt. Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

11.2.2 NSCLC Erstdiagnose, Stadium II oder III, Entscheidung über kurativen Therapieanspruch

11.2.2.1 Einleitung

Im Stadium II ist der Therapieanspruch kurativ. Die Operation ist die entscheidende, auf Kuration ausgerichtete Therapiemodalität, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Die postoperativen 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIA zwischen 45 und 55%, für das Stadium IIB zwischen 35 und 45%. Im Stadium IIA und IIB sollte eine Systemtherapie, adjuvant oder als Induktionstherapie, durchgeführt werden.

Das Stadium III umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Patient*innen. Grundsätzlich besteht auch hier ein kurativer Therapieanspruch. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen für das Stadium IIIA zwischen 15 und 40%, für das Stadium IIIB zwischen 5 und 10% [1, 5-7]. Vor allem Ausmaß und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sind prognostisch relevant. Beim Lymphknotenstatus N2 des Stadiums IIIA ermöglicht die Subklassifikation nach Robinson eine Therapie in Abhängigkeit vom mediastinalen Lymphknotenbefall.

11.2.2.2 Stand des Wissens

Entscheidend für die Therapiefestlegung ist ein optimales, prätherapeutisches Staging. PET und PET-CT haben eine hohe Sensitivität und Spezifität bei Patient*innen mit klinisch begrenztem, potenziell kurativ behandelbarem NSCLC. Zur Beurteilung von Lungenrundherden unklarer Dignität hat die PET-CT in Metaanalysen eine Sensitivität von bis zu 0,96 und eine Spezifität von etwa 0,8, siehe [Tabelle 9](#).

Tabelle 9: Sensitivität und Spezifität der FDG-PET/PET-CT in Metaanalysen zur Beurteilung von Lungenherden unklarer Dignität bei Patient*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom [1]

Autor und Jahr	Sensitivität	Spezifität
Fischer 2001	96%±1%	78%±3%
Gould 2001	91% (89-93%)	78% (Median)
Hellwig 2001	96% (94-97%)	80% (76-85%)
Wahidi 2007	87%	83%
Ung 2007	79-100%	40-90%

Zum Nachweis positiver Lymphknoten ergab sich in Metaanalysen für die PET-CT eine Sensitivität von bis zu 0,85 und eine Spezifität etwa 0,9, siehe [Tabelle 10](#).

Tabelle 10: Sensitivität und Spezifität der FDG-PET in Metaanalysen zum mediastinalen Staging des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms [1]

Autor und Jahr	Sensitivität	Spezifität
Gould 2003	85% (67-91%)	90% (82-96%)
Tolozza 2003	84% (78-89%)	89% (83-93%)
Birim 2003	83% (77-87%)	92% (89-95%)
Silvestri 2007	74% (69-79%)	85% (84-88%)
Hellwig 2009	83% (65-89%)	89% (81-95%)

Daten zum Einfluss der PET auf die Therapieplanung und konkret auf die Thorakotomie-Raten mit kurativer Intention wurden in zwei randomisierten Studien aus den Niederlanden und aus Australien erhoben, siehe [Tabelle 11](#).

Tabelle 11: Einfluss der PET auf die Rate von Thorakotomien in kurativer Intention bei Patient*innen mit lokal nicht fortgeschrittenem, operablem NSCLC

Studie Erstautor	Patient*innen	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Thorakotomie ²	„überflüssige“ Thorakotomie ³ (RR ⁴)
PLUS [8]	NSCLC, Stadien I-III	Konventionelle Diagnostik	Konventionelle Diagnostik plus PET	188	81 vs 65 ⁵	41 vs 21 0,51 ^{4, 6} p = 0,003
Viney et al., [9]	NSCLC, Stadien I-II	Konventionelle Diagnostik	Konventionelle Diagnostik plus PET	183	98 vs 96 ⁵	

Legende: ¹ N - Anzahl Patient*innen; ² Thorakotomie durchgeführt; Rate in %; ³ „überflüssige“ Thorakotomie – explorative Thorakotomie, pathologisches Stadium IIIA-N2/IIIB, oder postoperatives Rezidiv/Tod innerhalb von 12 Monaten nach Resektion; Rate in %; ⁴ RR – Reduktion des relativen Risikos; ⁵ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁶**Ergebnis für Neue Therapie**;

In der PLUS-Studie aus den Niederlanden führte die PET bei 17% der Patient*innen zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens, in der australischen Studie bei 13% [9].

11.2.2.3 Leitlinien

Die S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom enthält diese Empfehlungen [1]:

Empfehlung 6.26: Bei kurativer Behandlungsintention im klinischen Stadium IB–IIIB und im metastasierten Stadium IVA mit M1B (solitäre Metastase) soll auch bei negativem klinischem Untersuchungsbefund eine Untersuchung auf extrathorakale Metastasen mittels MRT Schädel und Ganzkörper-FDG-PET-CT erfolgen.

Empfehlung 6.27: Sofern eine kurative Behandlungsintention besteht, soll im Falle einer im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET-CT) nachgewiesenen mediastinalen Lymphknoten-Veränderung bzw. -Vergrößerung eine definitive Evaluation des Lymphknotenstatus erfolgen.

Empfehlung 6.29: Im Falle einer im bildgebenden Verfahren (CT, PET oder PET-CT) nachgewiesenen mediastinalen Lymphknoten-Veränderung bzw. -Vergrößerung und eines negativen pathologischen Befundes des Nadelaspirationsverfahrens (EBUS, EUS, TBNA, TTNA) soll eine Mediastinoskopie, eine VATS oder ein geeignetes chirurgisches Verfahren durchgeführt werden.

Diagnostik: Für eine Klassifikation in das Stadium IIIA₃ mit präoperativem Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen ist ein Staging mittels Mediastinoskopie, Feinnadelbiopsie oder PET erforderlich.

In ONKOPEDIA sind die diagnostischen Empfehlungen folgendermaßen zusammengefasst, siehe [Tabelle 12](#) [2]:

Tabelle 12: Ausbreitungsdiagnostik beim NSCLC

Untersuchung	Anmerkung
Sonographie Oberbauch	
FDG-PET-CT ¹	bei kurativem Therapiekonzept
EUS / EBUS ² mit Biopsie	bei V. a. mediastinalen Lymphknotenbefall
Mediastinoskopie	falls kein ausreichendes mediastinales Staging durch endoskopische Untersuchungen erfolgen kann
MRT ⁴ Schädel	Methode der ersten Wahl zur Diagnostik zerebraler Metastasen
CT ³ Schädel	falls MRT ⁴ Schädel nicht durchführbar
Knochenszintigraphie	falls PET-CT ¹ nicht durchführbar
CT ³ Abdomen (einschl. Nebennieren und unterer Leberrand)	falls PET-CT ² nicht durchführbar
MRT ⁴ Ganzkörper	Alternative, falls PET-CT nicht möglich; bei fehlendem kurativen Therapieanspruch nicht indiziert
Pleurapunktion und ggf. Videothorakoskopie	bei Pleuraerguss, ggf. Pleurabiopsie und Thorakoskopie

Legende: ¹ PET-CT – Positronenemissionstomographie mit Computertomographie; ² EUS/EBUS – endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie; ³ CT – Computertomographie; ⁴ MRT – Magnetresonanztomographie;

11.2.2.4 Stand der Versorgung

PET-CT zum Staging bei kurativem Ansatz (Detektion von Fernmetastasen) ist Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung.

11.2.3 NSCLC Erstdiagnose, Stadium III, lokal fortgeschritten, geeignet für Chemoradiotherapie, Entscheidung über das Zielfeld der Bestrahlung

11.2.3.1 Einleitung

Im fortgeschrittenen Stadium III (IIIA₃, IIIA₄, IIIB und IIIC) gehört die primäre Chemoradiotherapie zum Therapiestandard. Die Kombination von Strahlentherapie mit der medikamentösen Tumorthherapie ist effektiver als die Strahlentherapie allein [1, 2].

11.2.3.2 Stand des Wissens

Ziel der Bestrahlung ist eine langfristige Tumorkontrolle unter weitestmöglicher Vermeidung von kurz- mittel- und langfristigen Strahlenschäden. Eine Option zur Optimierung der Bestrahlungsplanung ist ein prätherapeutisches Staging mittels PET. Daten zum Einfluss der PET auf die Therapieplanung wurden in einer randomisierten Studie aus Deutschland erhoben, siehe [Tabelle 13](#).

Tabelle 13: PET-gesteuerte Bestrahlung bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem, nicht operablem NSCLC, geeignet für Chemoradiotherapie

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	lokaler Progress ² (HR ³)	Grad 3/4 Toxizität ⁴
PET-Plan [10]	NSCLC, lokal fortgeschritten, geeignet für Chemoradiotherapie	Konventionelle Bestrahlung	PET-gesteuerte Bestrahlung	205	29 vs 14 ⁶ 0,57 nicht unterlegen	16 vs 17

Legende: ¹ N - Anzahl Patient*innen; ² Lokoregionärer Progress nach 1 Jahr, Rate in %; ³HR – Hazard Ratio; ⁴ CTCAE Grad; Rate in %; ⁵ Zielvolumen nach FDG-PET; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷Ergebnis für Neue Therapie, Test auf Nicht-

Unterlegenheit, mit Konfidenzintervallen; ⁸ n. s. – nicht signifikant;

In PET-Plan führte die PET zu einer Reduktion der lokalen Progressionsrate ohne Steigerung der Toxizität. Auch in der ESPATÜ-Studie war PET Bestandteil des Staging und Basis der differenzierten Therapiefestlegung [11].

11.2.3.3 Leitlinien

Die S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom enthält keine explizite Empfehlung zum Einsatz der PET zur Bestrahlungsplanung [1], die Empfehlungen zur PET-CT beim Staging sind allerdings auf diese Situation übertragbar.

11.2.3.4 Stand der Versorgung

PET-CT zum Staging bei kurativem Ansatz (Detektion von Fernmetastasen) ist Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung. Eine Bestrahlungsplanung mittels PET wird mangels Kostenübernahme nicht regelhaft durchgeführt.

11.2.4 NSCLC, weitere Indikationen

11.2.4.1 Zusammenfassung

Weitere Indikationen für den Einsatz der PET beim NSCLC, die sich aus einem regelhaften Einsatz beim Staging von Patient*innen ableiten, sind:

- Charakterisierung von Lungenrundherden, insbesondere Beurteilung der Dignität peripherer Lungenrundherde bei Patient*innen mit erhöhtem Operationsrisiko und wenn eine Diagnosestellung mit einer invasiven Methodik nicht möglich ist
- Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Verdacht)
- Definition des oligometastatischen Tumorstadiums beim NSCLC, insbesondere des M-Stadiums M1b (S3-Leitlinie), bei dem ein kuratives Vorgehen durch ein multimodales kuratives Therapiekonzept prinzipiell möglich ist.
- Entscheidung über eine zusätzliche Lokalthherapie unter molekular zielgerichteter Therapie bei starken Treibern (EGFR, ALK, ROS1). Hier kann es im Verlauf bei rein lokalisiertem Progress sinnvoll sein, eine Lokalthherapie nach PET-CT festzulegen.

11.2.5 SCLC Erstdiagnose, Stadium II, Operation geplant

11.2.5.1 Einleitung

Kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC – Small Cell Lung Cancer) machen etwa 12-15% der Lungenkarzinome aus. In Deutschland erkranken jährlich ca. 7.000–8.000 Personen [1, 12]. Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsprogredienz. Diese biologischen Attribute begründen die hohe Sensibilität des Tumors gegenüber Chemo- und Strahlentherapie. Andererseits führen sie auch zu einer frühzeitigen Disseminierung und hohen Rezidivraten. In den Stadien I–III (Very Limited Disease, Limited Disease) besteht ein kurativer Therapieanspruch. Im Stadium I und II werden etwa nur 5% der Patient*innen mit SCLC diagnostiziert. Etwa ein Drittel der Patient*innen mit kleinzelligem Lungenkarzinom befindet sich bei Erstdiagnose im Stadium III (Limited Disease). Hier besteht ein kurativer Therapieanspruch. Standard ist die simultane kombinierte Chemoradiotherapie. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 20 und 30% [1, 12].

11.2.5.2 Stand des Wissens

Voraussetzung für die Entscheidung über eine Therapie in kurativer Intention oder nicht-kurativer Intention ist ein umfassendes Staging. Als Methode der ersten Wahl wird die PET empfohlen. Hintergrund sind mehrere Metaanalysen. Sie zeigen eine Sensitivität von bis zu 100% und eine Spezifität von über 90% [13-15]. Auf der Basis der PET-Ergebnisse wird das therapeutische Vorgehen bei etwa 20-30% der Patient*innen geändert, bei den meisten Patient*innen durch „Upgrading“ von Limited Disease zu Extensive Disease.

Das korrekte Staging ist unerlässliche Voraussetzung für die Festlegung des Therapieanspruchs, auch zur Vermeidung von Therapie-assoziiertter Toxizität. Eine aktuell publizierte, skandinavische Studie zur Intensität der Strahlentherapie im Rahmen von kurativen Therapiekonzepten wurde auf der Basis der PET durchgeführt. Das Zielvolumen umfasste den Primärtumor und PET-positive Lymphknoten. Ergebnisse sind in [Tabelle 14](#) zusammengefasst [16].

Tabelle 14: PET-gesteuerte Bestrahlung bei Patient*innen mit SCLC und Limited Disease

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	ÜL ²	ÜL-Rate ³ (OR ⁴)
Gronberg, [16]	SCLC, Limited Disease	Chemotherapie + 45 Gy in 30 Fraktionen	Chemotherapie + 60 Gy in 40 Fraktionen	170	22,9 vs 41,6 ⁵	48,1 vs 74,2 3,09 p = 0,0005

Legende: ¹ N - Anzahl Patient*innen; ² ÜL – Mediane Überlebenszeit, in Monaten; ³ ÜLR – Überleben nach 2 Jahren, Rate in %; ⁴ OR – Odds Ratio; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Ergebnis für Neue Therapie;

In dieser randomisierten Phase-2-Studie führte die Intensivierung der Bestrahlung zur signifikanten Verbesserung der Überlebensrate nach 2 Jahre (primärer Studienendpunkt). Voraussetzung für die gezielte Bestrahlung der betroffenen Lymphknoten war ein PET-Staging.

11.2.5.3 Leitlinien

Die S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom konstatiert:

Die Genauigkeit der FDG-PET-Untersuchung im Lymphknoten-Staging des kleinzelligen Lungenkarzinoms ist wahrscheinlich mit der beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom vergleichbar. Aktuell können bezüglich des mittels FDG-PET untersuchten Lymphknoten-Status für das kleinzellige Lungenkarzinom keine spezifischen Empfehlungen gegeben werden. Durch den additiven Einsatz der FDG-PET-Untersuchung beim kleinzelligen Lungenkarzinom können zusätzliche Patient*innen identifiziert werden, deren Tumorstadium richtig von „limited disease“ auf „extensive disease“ hochgestuft wird (Evidenzgrad 1b).

Die Empfehlungen aus ONKOPEDIA sind in [Tabelle 15](#) zusammengefasst [2, 12]:

Tabelle 15: Diagnostik bei Lungentumorverdacht

Untersuchung	Empfehlung
Stufe 1	
Bildgebender Nachweis einer thorakalen Raumforderung	
Röntgen Thorax Übersicht in 2 Ebenen	
Labor	Blutbild, Elektrolyte, Harnsäure, Nierenparameter, Leberparameter, LDH, Gerinnung, evtl. NSE oder Procalcitonin
CT ¹ Thorax / Oberbauch mit KM ⁶ / FDG-PET-CT ⁷	Methode der ersten Wahl
MRT ² Thorax / Oberbauch mit KM ⁶	Alternative zu CT ¹
Stufe 2	
Histologische oder zytologische Sicherung	
Bronchoskopie mit Biopsie ³	bei bildgebendem Verdacht

transthorakale Biopsie, Mediastinoskopie, Thorakoskopie	bei negativer Bronchoskopie ggf. Alternative zur Histologiegewinnung
Stufe 3	
Ausschluss einer Organmetastasierung	
CT Abdomen oder MRT Abdomen	alternativ Sonographie Oberbauch bei zweifelsfreiem Nachweis einer abdominalen Metastasierung alternativ PET-CT, insbesondere bei kurativem Ansatz
MRT Schädel	alternativ CT Schädel bei zweifelsfreiem Nachweis einer intrazerebralen Metastasierung
Knochenszintigraphie	alternativ PET-CT, insbesondere bei kurativem Ansatz
Stufe 4	
Feststellung der intrathorakalen Tumorausbreitung	
PET-CT ⁴	bei lokal bestrahlbarem oder resezierbarem Tumor zum Ausschluss einer Fernmetastasierung (Alternative zu CT/MRT Abdomen und Knochenszintigraphie; PET positive Befunde sollten histo- oder zytologisch gesichert werden, wenn sie das Behandlungskonzept ändern.
EUS / EBUS ⁵ mit Biopsie	bei potenziell resezierbarem Tumor mit bildgebender Vergrößerung von N2 Lymphknoten (kein bulk) zum Nachweis / Ausschluss eines mediastinalen Lymphknotenbefalls
Mediastinoskopie	bei potenziell resezierbarem Tumor mit bildgebender Vergrößerung von N2 Lymphknoten (kein bulk) zum Nachweis / Ausschluss eines mediastinalen Lymphknotenbefalls insbesondere bei negativem EUS / EBUS
Pleurapunktion	bei Pleuraerguss und fehlender Organmetastasierung
Thorakoskopie	bei fehlender Organmetastasierung zum Nachweis einer Pleuritis carcinomatosa bei Pleuraerguss und negativer Pleurapunktion

Legende: ¹ CT – Computertomographie; ² MRT – Magnetresonanztomographie; ³ Alternative bei peripheren Raumforderungen: Bürste, Nadel o. a.; ⁴ FDG-PET-CT – Positronenemissionstomographie mit Computertomographie; ⁵ EBUS – endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie; ⁶ KM – Kontrastmittel; ⁷ wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Diagnose eines NSCLC oder eines SCLC besteht;

11.2.5.4 Stand der Versorgung

PET-CT zum Staging bei kurativem Ansatz (Detektion von Fernmetastasen) ist Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung.

11.3 Literatur/Referenzen

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2019. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al.: ERS/ESTS guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J 34:17-41, 2009. DOI: 10.1183/09031936.00184308

-
4. Ball D, Tao Mai G, Vinod S et al.: Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 20:494-503, 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30896-9
 5. Mountain CF: Revisions in the International system for staging lung cancer. *Chest* 111:1710-1717, 1997. PMID: 9187198
 6. Travis TD, Brambilla B, Nicholson AG et al.: The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thor Oncol* 10:1243-1260, 2015. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
 7. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. *Lancet* 375:1267-1277, 2010. PMID: 20338627
 8. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF et al.: Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 359:1388-1393, 2002. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)08352-6
 9. Viney RC, Boyer MJ, King MT et al.: Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22:2357-2362, 2004. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.126
 10. Nestle U, Schimek-Jasch T, Kremp S, et al. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 21:581-592, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30013-9
 11. Guberina M, Eberhardt W, Stuschke M, et al. Pretreatment metabolic tumour volume in stage IIIA/B non-small-cell lung cancer uncovers differences in effectiveness of definitive radiochemotherapy schedules: analysis of the ESPATUE randomized phase 3 trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:1439-1447, 2019. DOI: 10.1007/s00259-019-4270-x
 12. Wolf M et al.: Kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>
 13. Kut V, Spies W, Spies S et al.: Staging and monitoring of small cell lung cancer using [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography (FDG-PET). *Am J Clin Oncol* 30:45-50, 2007. DOI: 10.1097/01.coc.0000239095.09662.19
 14. Ruben JD, Ball DL: The Efficacy of PET Staging for Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Cost Analysis in the Australian Setting. *J Thorac Oncol* 7:1015-1020, 2012. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31824fe90a
 15. Lu YY, Chen JH, Liang JA et al.: 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extensive disease in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 35:697-703, 2014. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000122
 16. Gronberg BH, Killingberg KT, Flotten O et al.: High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22:321-331, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30742-7

11.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Andreas Buck (Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin), PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Christoph Pöttgen (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsche Tumorzentrum, Klinik für Strahlentherapie), Prof. Dr. Martin Wolf (Klinikum Kassel, Medizinische Klinik IV Hämatologie/Onkologie/Immunologie)

12. Lymphome: Aggressive B-Zell-Lymphome

12.1 Zusammenfassung

Die PET gehört zum Standard in der Diagnostik von Patient*innen mit aggressiven B-Zell-Lymphomen. Eingesetzt wird vor allem die ^{18}F -FDG-PET.

Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET-CT bei:

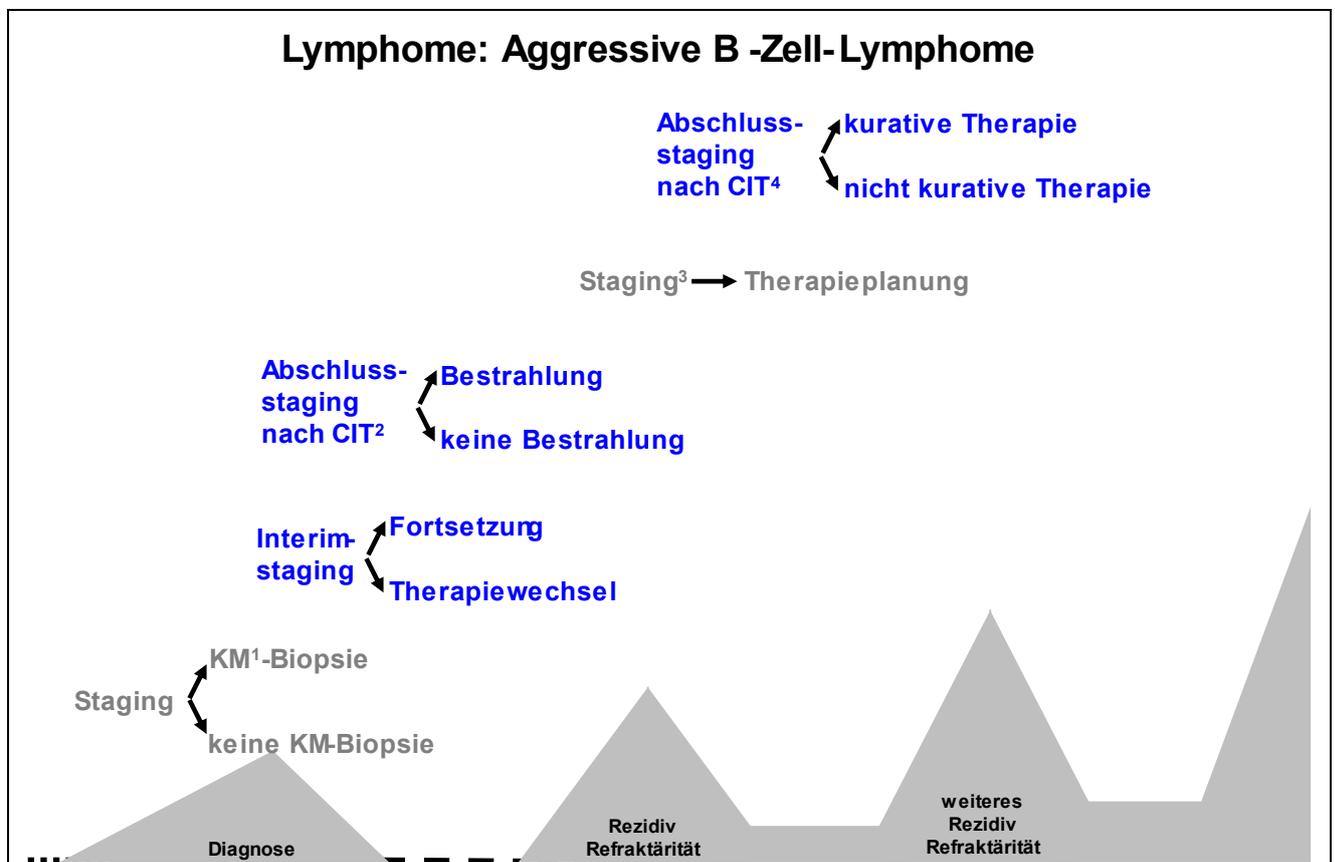
- Staging zur Erstellung eines Ausgangsbefundes für die Verlaufsbeobachtungen
- Wechsel des Therapiekonzeptes bei Nicht-Ansprechen
- Bestrahlung PET-positiver Resttumore nach Chemoimmuntherapie
- Rezidiv/Refraktärität – Staging und Erfolgskontrolle

Die Indikationen leiten sich aus den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien ab. Diese wurden in der Mehrheit bei Patient*innen mit diffusen, großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) durchgeführt. Die Indikationen des Einsatzes der PET gelten auch bei anderen großzelligen B-Zell-Lymphomen, die nach den gleichen Prinzipien wie das DLBCL behandelt werden. Hierzu gehören das T-Zell/Histiozyten-reiche großzellige B-Zell-Lymphom, das primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphom der unteren Extremität („leg type“), das Epstein-Barr-Virus-positive diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom, das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom, das plasmoblastische Lymphom und das follikuläre Lymphom Grad 3b [1, 2].

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom des zentralen Nervensystems unterscheidet sich im Hinblick auf Biologie und Behandlung von den zuvor genannten Subtypen, siehe [Kapitel 16](#).

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 10](#) dargestellt.

Abbildung 10: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim aggressiven B-Zell-Lymphom



12.2 Indikationen

12.2.1 Staging vor Therapie

12.2.1.1 Einleitung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems [2]. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6-8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.

Die Heilungsrate von Patient*innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom liegt bei etwa 60-70%.

12.2.1.2 Stand des Wissens

Die Detektion von Lymphommanifestationen gelingt am sichersten mit der Positronen-Emissionstomographie (PET) unter Verwendung des Tracers ¹⁸Fluordesoxyglukose (FDG). Die FDG-PET ist in der Ausbreitungsdiagnostik und der Evaluierung des Behandlungsergebnisses internationaler Standard. Sie erfolgt in der Regel mit Hilfe der Ganzkörper-PET-CT, in der pathologische Glukoseanreicherungen (PET-Komponente) anatomischen Strukturen (CT-Komponente) zugeordnet werden. Bei Verwendung der PET-CT wird das Ergebnis der Ausbreitungsdiagnostik mithilfe der auf der Ann-Arbor-Klassifikation basierenden Lugano-Klassifikation beschrieben [3].

Das PET-CT kann bei Diagnose bezüglich Knochenmarkinfiltration und Staging zusätzliche Informationen liefern und führt in 10-30% der Fälle zu einem so genannten ‚Upstaging‘ [4].

12.2.1.3 Leitlinien

Die Durchführung einer PET ist Standard der Primärdiagnostik in den aktuellen Leitlinien, sowohl zur Erfassung aller Manifestationen als auch als Ausgangsbefund für die weitere Therapiesteuerung.

12.2.1.4 Stand der Versorgung

Das initiale Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom mittels PET ist Bestandteil der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ des G-BA mit Beschluss vom 19. Dezember 2019.

12.2.2 Therapiewechsel bei Nicht-Ansprechen

12.2.2.1 Einleitung

Ein relevanter Anteil von Patient*innen mit aggressiven B-Zell-Lymphomen wird durch die Standard-Chemoimmuntherapie nicht geheilt. Nur bei etwa einem Viertel dieser Patient*innen ist eine Heilung durch Zweit- oder Drittlinientherapie mit Intensivierung der Chemotherapie oder durch innovative Konzepte wie der CAR-T-Zelltherapie möglich.

12.2.2.2 Stand des Wissens

Standard der Therapie bei Patient*innen mit aggressiven B-Zell-Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien ist die Applikation von 6-8 Zyklen CHOP und 8 Gaben Rituximab. In der randomisierten PETAL-Studie wurde gezeigt, dass die Therapie bei Patient*innen mit gutem metabolischen Ansprechen nach den ersten beiden Zyklen R-CHOP (89% der Patient*innen) auf 6 Zyklen R-CHOP ohne weitere Rituximab-Gaben beschränkt werden kann [23]. Dies bedeutet eine raschere Wiedereingliederung der Patient*innen in Familie und Beruf. In einer unter Verwendung der Lebensqualitätsdaten der PETAL-Studie und der Behandlungsdaten von 809 mit verschiedenen R-CHOP-Varianten behandelten Patient*innen durchgeführten Kosten-

Wirksamkeitsanalyse des internationalen PETRA-Konsortiums wurde die Möglichkeit der Therapiereduktion bei gutem metabolischem Ansprechen in der Interim-PET-CT bestätigt („net monetary benefit“ bei einer „willingness-to-pay“ von 50.000 € = +5.449 €). Gleichzeitig ergab die Analyse, dass die Therapie bei schlechtem Ansprechen nicht reduziert werden sollte („net monetary benefit“ = -5.281 €) [24]. Die Interim-PET-CT ist damit ein wichtiges Steuerungselement im Verlauf der Therapie.

Im Gegensatz zur Empfehlung einer Therapiereduktion bei günstigem Interim-PET-Befund konnte in der PETAL-Studie keine Behandlungsverbesserung durch Therapieintensivierung bei ungünstigem Befund erreicht werden. Da nur ein einziges, ausschließlich auf Chemotherapie beruhendes Therapieregime getestet wurde, ist aus diesem Ergebnis nicht zu schließen, dass eine Therapiemodifikation bei ungünstiger Interim-PET-CT prinzipiell erfolglos sein muss. Insbesondere nicht auf reiner Chemotherapie basierende Therapieverfahren, wie die erst in den letzten Jahren entwickelten immuntherapeutischen Ansätze, könnten für die betroffenen Patient*innen von Nutzen sein. Die Prüfung derartiger Hypothesen ist Aufgabe zukünftiger Studien.

Zum Einsatz der PET bei der Therapiesteuerung im Rezidiv liegen aufgrund der Heterogenität der Patient*innen keine Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien vor. Allerdings entsprechen die Regeln des Vorgehens bzgl. der Überwachung denen der Erstlinientherapie. Im Rezidiv wird häufiger ein diskrepantes Ansprechen unterschiedlicher Lokalisationen beobachtet. Hier lenkt die PET auch die Entnahme erneuter Biopsie für eine differenzierte, histologische und molekularbiologische Diagnostik.

12.2.2.3 Leitlinien

Während der Erstlinien- oder Rezidivtherapie wird in der Regel eine Zwischenuntersuchung durchgeführt, deren Ziel die Bestätigung einer potenziell erfolgreichen Behandlungsstrategie ist. Zu welchem Zeitpunkt und mit welcher Methode die Erhebung der Zwischenbilanz zu erfolgen hat, wurde nicht definiert. Meist wird das Zwischenstaging nach Durchlaufen eines Drittels oder der Hälfte des Therapieprotokolls unter Verwendung der CT durchgeführt. Interim-PET-CT-Untersuchungen nach dem zweiten R-CHOP-Zyklus erlauben es, die Rituximab-Applikationen bei günstigem Befund zu reduzieren, und sind bei persistierender Positivität ein prognostischer Parameter [13].

12.2.2.4 Stand der Versorgung

Die Durchführung einer PET nach 2-6 Zyklen einer Chemotherapie/Chemoimmuntherapie ist Bestandteil der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ des G-BA mit Beschluss vom 17. Mai 2018.

12.2.3 Bestrahlung positiver Resttumore nach Abschluss der systemischen Therapie

12.2.3.1 Einleitung

Die Stellung der Strahlentherapie ist im Behandlungskonzept diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome nicht durch randomisierte Studien abgesichert. Historisch hat sich die Radiotherapie von der alleinigen kurativen Therapiemodalität zur konsolidierenden Therapie im Sinne einer „Involved Field“-Bestrahlung nach abgeschlossener Chemotherapie entwickelt. Aktuell wird die Indikation zur konsolidierenden Radiotherapie durch eine PET-Untersuchung nach abgeschlossener Chemotherapie gesteuert. Die früher übliche „Involved Field“ Behandlung von anatomischen Regionen wurde durch die „Involved Site“-Bestrahlung des Initialbefalls abgelöst [5].

12.2.3.2 Stand des Wissens

In Analogie zum Hodgkin-Lymphom wurde in lokalisierten Stadien (I, II) aggressiver B-Zell-Lymphome früher regelhaft eine „Involved field“-Bestrahlung durchgeführt. In randomisierten Studien ergab sich mit diesem Vorgehen gegenüber der alleinigen Chemotherapie lediglich eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, nicht jedoch des Gesamtüberlebens [6, 7, 16]. Da die Strahlentherapie bei Langzeitüberlebenden Zweitmalignomen und kardiovaskuläre Krankheiten auslösen kann [17], sollte sie auf Patient*innen beschränkt werden, für die ein Nutzen wahrscheinlich ist.

Randomisierte Studien zum Nutzen der Strahlentherapie bei PET-positiven Resttumoren liegen nicht vor. Ein Nutzen im Hinblick auf eine gezielte Indikation zur Strahlentherapie lässt sich aber aus zwei in lokalisierten und einer in fortgeschrittenen Stadien durchgeführten Untersuchungen ableiten.

In der NCCN S1001-Studie erhielten Patient*innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom in lokalisierten Stadien nach drei Zyklen R-CHOP eine PET-CT, an die sich bei PET-negativen Patient*innen (89%) ein weiterer Zyklus R-CHOP und bei PET-positiven Patient*innen (11%) eine „Involved field“-Radiotherapie mit nachfolgender Radioimmuntherapie anschlossen [12]. Die Langzeitdaten waren in beiden Patientengruppen sehr gut (progressionsfreies 5-Jahres-Überleben 89% versus 86%; 5-Jahres-Gesamtüberleben 91% versus 85%). Durch die PET-CT konnte bei 89% der Patient*innen auf eine Strahlentherapie verzichtet werden. Das gleiche Studiendesign (ohne Radioimmuntherapie) wurde in einer von der British Columbia Cancer Agency durchgeführten Beobachtungsstudie eingesetzt [16]. Nach drei Zyklen R-CHOP waren 77% der Patient*innen PET-negativ und 23% PET-positiv. Dreijährige Progressionsfreiheit (92% versus 60%) und 3-Jahres-Gesamtüberleben (96% versus 83%) waren bei PET-negativen, nicht bestrahlten Patient*innen besser als bei PET-positiven, bestrahlten Patient*innen. In dieser Studie konnte 77% der Patient*innen die Strahlentherapie erspart bleiben.

In fortgeschrittenen Stadien diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome wurde eine Indikation zur Strahlentherapie früher in erster Linie bei Vorliegen von initialem „Bulk“ ($\geq 7,5$ cm Lymphomdurchmesser) oder Skelettmanifestationen postuliert [8, 9]. Dass nicht alle Patient*innen mit „Bulk“ oder Skelettmanifestationen eine Radiotherapie benötigen und andererseits auch Patient*innen ohne diese Manifestationen von der Strahlentherapie profitieren können, legt eine bei Patient*innen in fortgeschrittenen Stadien durchgeführte Studie aus British Columbia nahe [10]. Nach ≥ 6 Zyklen R-CHOP waren 72% der Patient*innen PET-negativ und 28% PET-positiv. Bei PET-negativen Patient*innen wurde die Therapie beendet, bei PET-positiven Patient*innen schloss sich eine Strahlentherapie an, sofern dies möglich war. Dies war bei etwa der Hälfte der Patient*innen (53%) der Fall. Dreijährige Progressionsfreiheit (83% versus 76% versus 34%) und 3-Jahres-Gesamtüberleben (87% versus 87% versus 44%) waren bei PET-negativen und bestrahlten PET-positiven Patient*innen nahezu identisch und deutlich besser als bei nicht bestrahlten PET-positiven Patient*innen. 60% der Patient*innen mit „Bulk“ und 73% der Patient*innen mit Skelettmanifestationen wurden unter R-CHOP PET-negativ und daher nicht bestrahlt. Der Behandlungserfolg war bei diesen Patient*innen genauso gut wie bei PET-negativen Patient*innen ohne „Bulk“ (Progressionsfreiheit 82% versus 84%) oder Skelettmanifestationen (81% versus 84%). Zusammenfassend konnte durch die Abschluss-PET-Untersuchung 60% der Patient*innen mit „Bulk“ und 73% der Patient*innen mit Skelettmanifestationen eine Bestrahlung erspart werden. Umgekehrt erhielten 15% der Gesamtpopulation bei persistierender PET-Positivität und strahlentherapeutischer Machbarkeit eine Bestrahlung, mit Behandlungsdaten, die genauso gut waren wie bei PET-negativen Patient*innen. Aufgrund dieser Daten ist nicht davon auszugehen, dass die Frage der Bestrahlung PET-positiver Restmanifestationen jemals randomisiert geprüft werden wird. Die Situation ist ähnlich wie beim fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphom, für das in der HD15-Studie der Wert der Abschluss-PET-CT für die Indikationsstellung zur Strahlentherapie gezeigt wurde, ohne dass die Patient*innen einer Randomisierung unterzogen wurden [18].

Beim fast immer in lokalisiertem Stadium auftretenden primär mediastinalen B-Zell-Lymphom galt die Strahlentherapie früher als obligat. Die Erkrankung betrifft überwiegend junge Frauen, bei denen das Risiko der Auslösung eines radiogenen Mammakarzinoms außerordentlich hoch ist [17,19]. Der Vergleich mehrerer prospektiver Studien legt den Schluss nahe, dass bei Erreichen von PET-Negativität durch die Chemotherapie auf die Bestrahlung verzichtet werden kann. In der UK NCRI R-CHOP14 versus R-CHOP21-Studie wurden 58% der Patient*innen nach Abschluss der Chemotherapie bestrahlt [20]. Nach 5 Jahren lag das progressionsfreie Überleben bei 80% und das Gesamtüberleben bei 84%. Demgegenüber wurden in der PET-gesteuerten DA-EPOCH-R-Studie nur 4% der Patient*innen bestrahlt, mit einem progressionsfreien 5-Jahres-Überleben von 93% und einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 97% [21]. Dieses Ergebnis wurde in der PETAL-Studie bestätigt, in der auf eine Postchemotherapie-PET-CT bei Vorliegen einer bereits frühzeitig negativen Interim-PET-CT verzichtet werden konnte [22]. Der Anteil bestrahlter Patient*innen lag bei 7%, das Langzeitüberleben bei 98%. Zusammenfassend kann unter Verwendung der PET-CT bei über 90% der meist sehr jungen Patientinnen mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom auf eine mediastinale Strahlentherapie verzichtet werden, was mit einer bedeutenden Reduktion des Mammakarzinom-Risikos und der damit verbundenen lebenslangen Kontrolluntersuchungen [19] einhergeht.

12.2.3.3 Leitlinien

Die Durchführung einer PET ist Standard der Abschlussdiagnostik nach Durchführung der Standard-Immunchemotherapie in den aktuellen Leitlinien.

12.2.3.4 Stand der Versorgung

Die Durchführung einer PET nach 6 Zyklen einer Chemotherapie/Chemoimmuntherapie ist Bestandteil der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ des G-BA mit Beschluss vom 17. Mai 2018.

12.2.4 Rezidiv/Refraktärität – Staging und Erfolgskontrolle

12.2.4.1 Einleitung

Als Standardtherapie für Rezidive gilt bei Patient*innen unterhalb des 60. Lebensjahr aber auch bei älteren Patient*innen ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (SZT) [2]. Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Rezidiv auf die konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht.

12.2.4.2 Stand des Wissens

In der Therapie des rezidierten aggressiven B-NHL stellt das Therapieergebnis nach der Zweitlinientherapie ein wesentliches Entscheidungskriterium für die Wahl entweder einer nachfolgenden autologen SZT zur Konsolidierung bzw. verschiedener Therapiemodalitäten in der Drittlinientherapie dar (CART, allogene SZT). Sowohl für die autologe SZT [25] als auch für die allogene SZT [26], besitzt das PET-CT eine sehr gute prognostische Bedeutung, die über die einer nur CT-basierten Diagnostik hinausgeht. Moderne Therapiestudien benutzen ausschließlich eine PET-CT-basierte Diagnostik, die nach den Lugano-Kriterien ausgewertet wird [3], so dass Ergebnisse neuerer Studien nur bei Verwendung dieser Diagnostik für die individuellen Patient*innen angemessen bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden können.

12.2.4.3 Leitlinien

Das umfassende Abschluss-Staging ist obligater Bestandteil der Behandlung von Patient*innen mit aggressiven B-Zell-Lymphomen und Überleitung zur Nachsorge.

Der Entwurf der S3-Leitlinie sieht diese Empfehlung vor: Die Ausbreitungsdiagnostik und die Erfolgskontrolle der Zweitlinientherapie, insbesondere der Induktionstherapie soll mit PET-CT erfolgen und nach den Lugano-Kriterien bewertet werden.

12.2.4.4 Stand der Versorgung

Das initiale Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom mittels PET ist Bestandteil der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ des G-BA. Die Kriterien sind auf die Rezidivsituation übertragbar.

12.3 Literatur/Referenzen

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
2. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, April 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
3. 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; 32:3059-3067. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800
4. Cheson BD: Role of functional imaging in the management of lymphoma J Clin Oncol 29: 1844– 1854, 2011.DOI: 10.1200/JCO.2010.32.5225

-
5. Sehn LH, Congiu AG, Culligan DJ, et al. No Added Benefit of Eight Versus Six Cycles of CHOP When Combined with Rituximab in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Results from the International Phase III GOYA Study. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 783. DOI:10.1182/blood-2018-99-116845
 6. Campbell BA, Connors JM, Gascoyne RD, Morris WJ, Pickles T, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with abbreviated systemic therapy and consolidation radiotherapy: involved-field versus involved-node radiotherapy. *Cancer* 2012; 118:4156-4165. DOI:10.1002/cncr.26687
 7. Stephens DM, Li H, LeBlanc ML et al. Continued risk of relapse independent of treatment modality in limited stage diffuse large B-cell lymphoma: final and long-term analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. *J Clin Oncol* 2016; 34:2997-3004. DOI:10.1200/JCO.2015.65.4582
 8. Held G, Murawski N, Ziepert M et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:1112-1118. DOI:10.1200/JCO.2013.51.4505
 9. Held G, Zeynalova S, Murawski N et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol* 2013; 31:4115-4122. DOI:10.1200/JCO.2012.48.0467
 10. Freeman CL, Savage KJ, Villa DR, et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2021; 137:929-938. DOI:10.1182/blood.2020005846
 11. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008; 26:2258-2263. DOI:10.1200/JCO.2007.13.6929
 12. Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001 [published correction appears in *J Clin Oncol* 2020; 38:3459]. *J Clin Oncol* 2020; 38:3003-3011. DOI:10.1200/JCO.20.00999
 13. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9:105-116. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70002-0
 14. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2015; 170:504-514. DOI:10.1111/bjh.13463
 15. Récher C, Coiffier B, Haioun C et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1858-1867. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61040-4
 16. Sehn LH: Chemotherapy alone for localized diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer J* 18:421-426, 2012. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31826c5907
 17. Dührsen U, Deppermann KM, Pox C, Holstege A: Evidence-Based Follow-up for Adults With Cancer. *Dtsch Arztebl Int* 116:663-669, 2019. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0663
 18. Engert A, Haverkamp H, Kobe C 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* 379:1791-1799, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5
 19. Mulder RL, Hudson MM, Bhatia S et al.: Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer From the International Guideline Harmonization Group. *J Clin Oncol* 38:4194-4207, 2020. DOI: 10.1200/jco.20.00562
-

-
20. Gleeson M, Hawkes EA, Cunningham D, et al.: Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) in the management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a subgroup analysis of the UK NCRI R-CHOP 14 versus 21 trial. *Br J Haematol* 175:668-672, 2016. DOI: 10.1111/bjh.14287
 21. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al.: Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 368:1408-1416, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1214561
 22. Hüttmann A, Rekowski J, Müller SP, et al.: Six versus eight doses of rituximab in patients with aggressive B cell lymphoma receiving six cycles of CHOP: results from the "Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas" (PETAL) trial. *Ann Hematol* 98:897-907, 2019. DOI: 10.1007/s00277-018-3578-0
 23. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 36:2024-2034, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.8093
 24. Greuter MJE, Eertink JJ, Jongeneel G, et al. Cost-effectiveness of reducing treatment intensity based on interim PET outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. (To be submitted)
 25. Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J et al.: Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 125: 2579-2581, 2015. DOI: 10.1182/blood-2014-10-606939
 26. Lambert JR, Bomanji JB, Peggs KS et al.: Prognostic role of PET scanning before and after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma. *Blood* 115: 2763-2768, 2010. DOI: 10.1182/blood-2009-11-255182

12.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Ulrich Dührsen (Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Abteilung für Hämatologie, Essen), Prof. Dr. Dirk Hellwig, Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Nuklearmedizin, Prof. Dr. Bertram Glass (Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Helios-Klinikum Berlin-Buch), Prof. Dr. Regine Kluge (Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Carsten Kobe (Universitätsklinik Köln, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Georg Lenz (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A, Münster), Prof. Dr. Lorenz Trümper (Universitätsmedizin Göttingen, Universitäts-Krebszentrum G-CCC, Hämatologie & Onkologie, Göttingen)

13. Lymphome: Aggressive T-Zell-Lymphome

13.1 Zusammenfassung

Die PET gehört zum Standard in der Diagnostik von Patient*innen mit aggressiven T-Zell-Lymphomen. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET.

Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET-CT bei:

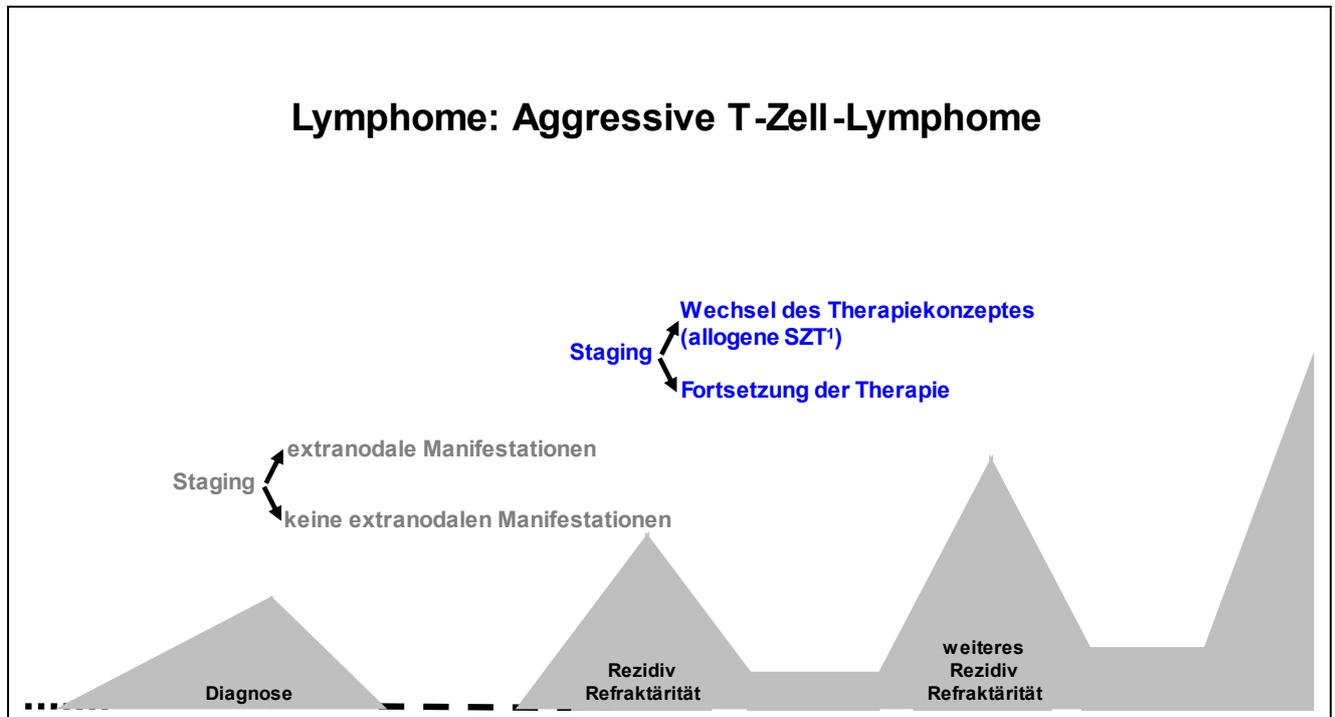
- Initiales Staging zur Erstellung eines Ausgangsbefundes für die Verlaufsbeobachtungen
- Wechsel des Therapiekonzeptes bei Nicht-Ansprechen

Die Indikationen leiten sich aus den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien bei Patient*innen mit aggressiven Lymphomen ab. Die relativ größte Gruppe bei den aggressiven T-Zell-Lymphomen waren die peripheren T-Zell-Lymphome not otherwise specified (PTCL-nos). Weiterhin dazu gehören: extranodale NK/T-Zell Lymphom, nasaler Typ (ENKTL), Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL), monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell-Lymphom (MEITL), hepatosplenisches T-Zell-Lymphom (HSTL), subkutanes Panniculitis-like T-Zell-Lymphom (SPTCL), peripheres T-Zell-Lymphom, NOS (PTCL, NOS), angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL), anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK+ (ALCL, ALK+), anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK- * (ALCL, ALK-). Die Indikationen des Einsatzes der PET

gelten auch bei anderen aggressiven T-Zell-Lymphomen, die nach den gleichen Prinzipien wie das PTCL-nos behandelt werden [1]. Zum aktuellen Stand der als „aggressiv“ eingeschätzten PTCL verweisen wir auf die entsprechenden Leitlinien [1, 2]. Eine weitere Indikation der PET ist die Abschätzung der Prognose aufgrund der metabolischen Aktivität. Diese Untersuchungen sind prognostisch relevant, bisher allerdings nicht prädiktiv für eine spezifische Therapie.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 11](#) dargestellt.

Abbildung 11: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim aggressiven T-Zell-Lymphom



Legende: ¹ SZT – Stammzelltransplantation;

13.2 Indikationen

13.2.1 Staging vor Therapie

13.2.1.1 Einleitung

Periphere T-Zell-Lymphome (PTCL) sind sehr oft aggressiv verlaufende Lymphome mit dem Phänotyp reifer post-thymischer T- und NK-Zellen und primär nodalen oder extranodalen Manifestationen. PTCL machen in Europa ca. 10% aller neu diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphome aus. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Der Anspruch der systemischen Primärtherapie ist kurativ, bei den häufigeren Entitäten muss unter der typischen Erstlinientherapie in ca. 30% der Fälle ein primär refraktärer Verlauf befürchtet werden. Das Ansprechen auf eine Folgetherapie ist meist schlecht, weswegen eine Behandlung in Studien zu empfehlen ist.

13.2.1.2 Stand des Wissens

Als Standard der bildgebenden Diagnostik ist eine CT von Hals, Thorax und Abdomen erforderlich. Die PET-CT besitzt bei extranodalen nicht-kutanen Manifestationen, insbesondere im GI-Trakt, eine der CT überlegene Sensitivität. So können beim Staging von PTCL mittels FDG-PET häufig zusätzliche Manifestationen gefunden werden. Die diagnostische PET-CT-Untersuchung entspricht internationalem Standard [3].

13.2.1.3 Leitlinien

Die Durchführung einer PET ist Standard der Primärdiagnostik in den aktuellen Leitlinien.

13.2.1.4 Stand der Versorgung

Das initiale Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen mittels PET ist Bestandteil der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ des G-BA und der Richtlinie Krankenhausbehandlung des G-BA mit Beschluss vom 19. Dezember 2019.

13.2.2 Weitere Indikationen

13.2.2.1 Zusammenfassung

Eine weitere Indikation für den Einsatz der PET bei aggressiven T-Zell-Lymphomen ist:

- Abschätzung der Prognose

Eine Subgruppen-Analyse aus der PETAL-Studie hat gezeigt, dass die Kombination aus dem Total Metabolic Tumor Volume (TMTV) und dem Interim-PET (iPET) eine sehr gute Abschätzung der Prognose ermöglicht [4]. In einer multivariaten Analyse wurden nur diese beiden Parameter als unabhängig identifiziert. Konkret hatten alle Patient*innen mit einem hohen TMTV bei Erstdiagnose und einem schlechten Ansprechen im iPET eine progrediente Erkrankung und verstarben innerhalb eines Jahres. Damit können diese Patient*innen mit sehr schlechter Prognose frühzeitig identifiziert und mit anderen Therapiekonzepten behandelt werden.

PET-Positivität am Ende der Induktionstherapie [5, 6] und nach autologer Stammzelltransplantation ist ein starker Prädiktor für eine kürzere Überlebenszeit [7]. In der randomisierten Studie Chemo-T zur Versorgung von aggressiven T-Zell-Lymphomen konnte mit einer geplanten multivariablen Analyse zur Bedeutung des Abschluss-Staging mittels FDG-PET-CT gezeigt werden, dass nur das Ansprechen in der PET, nicht aber das mittels CT beurteilte Ansprechen, ein unabhängiger Prognosefaktor für das progressionsfreie Überleben ist [8].

13.3 Literatur/Referenzen

1. Hopfinger G et al.: Periphere T-Zell Lymphome, Mai 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome/@@guideline/html/index.html>
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
3. 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* 32:3059-3067, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800
4. Schmitz C, Rekowski J, Müller SP et al.: Baseline and interim PET-based outcome prediction in peripheral T-cell lymphoma: A subgroup analysis of the PETAL trial. *Hematol Oncol* 38:244-256, 2020. DOI: 10.1002/hon.2697
5. El-Galaly TC, Pedersen MB, Hutchings M, et al. Utility of interim and end-of-treatment PET/CT in peripheral T-cell lymphomas: a review of 124 patients. *Am J Hematol* 90:975–980, 2015. DOI: 10.1002/ajh.24128
6. Tomita N, Hattori Y, Fujisawa S, et al. Post-therapy 18F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting outcome in patients with peripheral T cell lymphoma. *Ann Hematol* 94:431–436, 2015. DOI: 10.1007/s00277-014-2227-5
7. Sohn BS, Yoon DH, Kim KP, et al. The role of 18F-fluorodeoxy- glucose positron emission tomography at response assessment after autologous stem cell transplantation in T-cell non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Hematol* 92:1369–1377, 2013. DOI: 10.1007/s00277-013-1782-5

8. Gleeson et al., CHOP versus GEM-P in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma (CHEMO-T): a phase 2, multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Haematol* 5: e190-e200, 2018. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30039-5

13.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Dirk Hellwig (Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Nuklearmedizin), PD Dr. Marco Herling (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin), Dr. Regine Kluge (Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Carsten Kobe (Universitätskliniken Köln, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Lorenz Trümper (Universitätsmedizin Göttingen, Universitäts-Krebszentrum G-CCC, Hämatologie & Onkologie, Göttingen), Prof. Dr. Peter Reimer (Ev. Krankenhaus Essen-Werden Klinik für Hämatologie, Internistische Onkologie und Stammzelltransplantation), Prof. Dr. Gerald Wulf (Universitätsmedizin Göttingen, Universitäts-Krebszentrum G-CCC, Hämatologie & Onkologie, Göttingen)

14. Lymphome – follikuläres Lymphom

14.1 Zusammenfassung

Die PET gehört zu den diagnostischen Optionen in der Diagnostik von Patient*innen mit follikulärem Lymphom. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET.

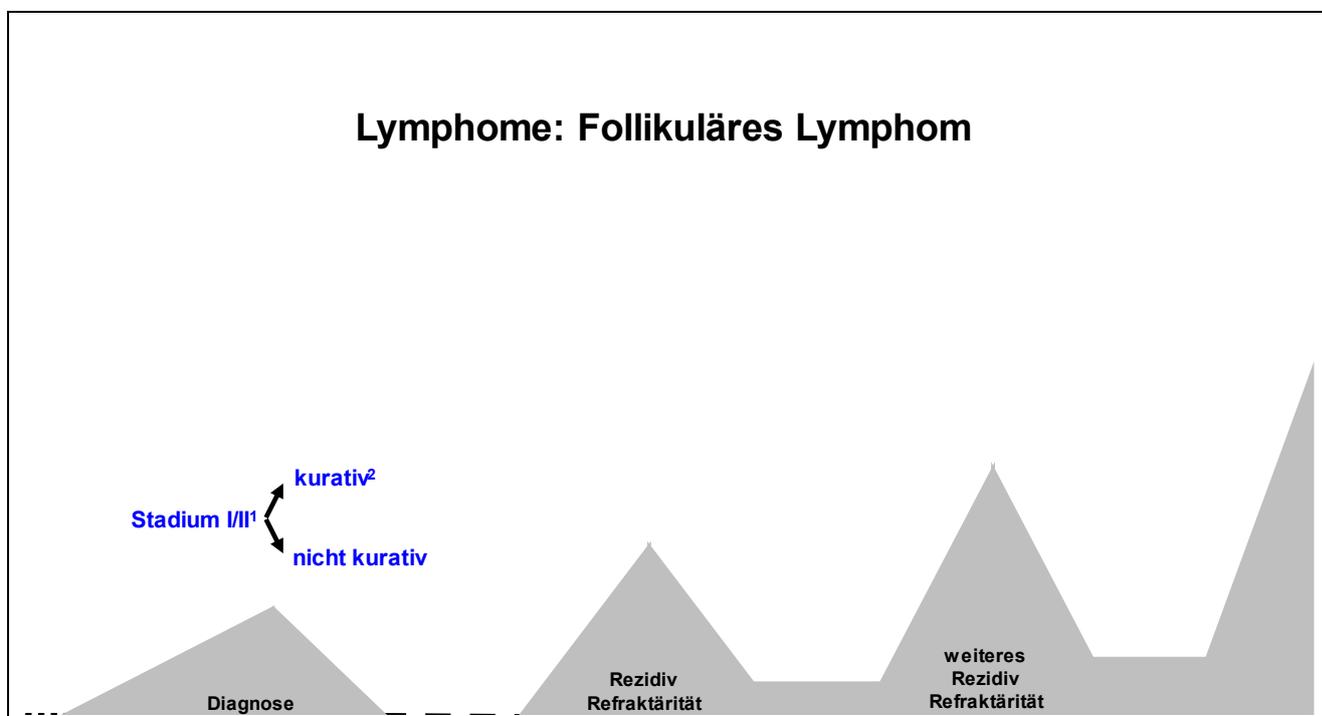
Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET-CT bei:

- Stadium I/II vor Bestrahlung in kurativer Intention

Weitere mögliche Einsatzgebiete sind die Lokalisation des Biopsie-Ortes bei V. a. maligne Transformation und vor allem die Abschätzung der Prognose durch das Abschluss-Staging nach Chemoimmuntherapie.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 12](#) dargestellt.

Abbildung 12: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim follikulären Lymphom



Legende: ¹ Stadieneinteilung nach Lugano Classification; ² Radiotherapie in kurativer Intention;

14.2 Indikationen

14.2.1 Staging vor Therapie

14.2.1.1 Einleitung

Das folliculäre Lymphom ist das häufigste indolente Lymphom [1, 2]. Die WHO unterscheidet verschiedene Grade. Folliculäre Lymphome Grad 1-3A gehören zu den indolenten, Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen. Häufigste, klonale, genetische Aberration ist eine balancierte Translokation t(14;18) mit Überexpression des BCL2-Proteins. Diese Translokation ist charakteristisch für das folliculäre Lymphom, aber nicht spezifisch.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bis über zwei Jahrzehnte. Etwa 20% der Patient*innen haben einen aggressiveren Verlauf mit Progress innerhalb von 24 Monaten nach Diagnosestellung. Die große Mehrzahl der Patient*innen mit folliculärem Lymphom wird erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert. Der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) ermöglicht die Differenzierung von drei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im Stadium I/II hat die Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen einen kurativen Anspruch. Eine medikamentöse Therapie wird in den fortgeschrittenen Stadien bei klinischer Symptomatik eingeleitet. Mit der Kombination aus Chemotherapie und einem Anti-CD20-Antikörper werden Remissionsraten von $\geq 90\%$ erreicht.

14.2.1.2 Stand des Wissens

Eine lokale Bestrahlung („involved field“) mit einer Gesamtdosis von 24-30 Gy ist in der Lage, langanhaltende Krankheitsfreiheit und potenzielle Heilungen zu erzielen [13]. Nach 10 Jahren sind ca. 85% der Patient*innen in Stadium I (oder LK <2cm), aber lediglich 35% in Stadium II (oder LK > 3-5 cm) weiterhin krankheitsfrei. Sehr niedrige Rezidivraten wurden in der Kombination von Bestrahlung mit Rituximab beobachtet [4]. Allerdings wurde dieser Ansatz nicht in randomisierten Studien getestet.

Im lokalisierten Stadium I mit Bulk (LK $\geq 5-7$ cm) oder im Stadium II ist neben der Strahlentherapie eine Immunchemotherapie wie für die Stadien III und IV eine Therapieoption.

In der „Lugano Classification“ wird die Durchführung einer PET im Rahmen des initialen Staging empfohlen [5].

Hintergrund dieser internationalen Festlegung ist, dass mindestens 95% der folliculären Lymphome vermehrt FDG anreichern [6-8]. Die histologischen Grade 1, 2 und 3 des folliculären Lymphoms unterscheiden sich nicht in ihrer Stoffwechselaktivität (gemessen mit dem „Standardized Up-take Value“, SUV) [9, 10]. Mit Hilfe der PET-CT werden bei Diagnosestellung mehr nodale und extranodale Manifestationen entdeckt als mit der CT [9, 11, 12]. In je zwei prospektiven [10, 13] bzw. retrospektiven [8, 12] mit 24-133 Patient*innen führte die PET-CT bei 25-62% der Patient*innen zu einem „Up-Staging“ von einem limitierten zu einem fortgeschrittenen Stadium. Dies bedeutet, dass bei bis zu zwei Dritteln der Patient*innen, bei denen eine Heilung durch Strahlentherapie nach computertomographischen Kriterien prinzipiell möglich erscheint, ein kuratives Behandlungskonzept ausscheidet. Wegen der Gefahr gravierender Langzeitnebenwirkungen (Zweitmalignome, kardiovaskuläre Erkrankungen) bei im Übrigen ausgezeichneter Prognose (medianes Überleben etwa 20 Jahre) sollte Patient*innen in einem nach PET-CT-Kriterien fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine Strahlentherapie erspart werden. Die PET-CT stellt eine wichtige Untersuchungsmethode dar, um die Indikation der kurativ intendierten Strahlentherapie auf diejenigen Patient*innen zu beschränken, bei denen der erhoffte Nutzen die langfristigen Risiken überwiegt.

Aufgrund geringer Sensitivität und inkonsistenter Studienergebnisse kann die PET-CT die Knochenmarkbiopsie beim folliculären Lymphom nicht ersetzen [14-19].

14.2.1.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt [1]:

Sofern die körperliche Untersuchung, die Knochenmarkbiopsie und bereits vorliegende bildgebende Untersuchungsbefunde einschließlich CT und ggf. alternativ auch MRT keinen Hinweis auf ein Stadium III oder IV ergeben, sollte vor geplanter kurativer Bestrahlung des folliculären Lymphoms eine PET-CT zur genauen Bestimmung des Ausbreitungsstadiums und zur Festlegung der Größe des Strahlenfelds durchgeführt werden.

Die Empfehlungen in ONKOPEDIA sind inhaltlich identisch [2].

14.2.1.4 Stand der Versorgung

In dieser Indikation ist eine PET-CT nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung, wird aber in Einzelfällen durchgeführt. Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

14.2.2 Staging nach Abschluss der Therapie

14.2.2.1 Einleitung

Die Abschlussuntersuchung nach der Induktionstherapie beschreibt den Behandlungserfolg. Ob bei Patient*innen mit gutem Ergebnis auf die Erhaltungstherapie verzichtet werden kann und ob Patient*innen mit schlechtem Ergebnis von zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen profitieren, wird Gegenstand zukünftiger Studien sein.

14.2.2.2 Stand des Wissens

Unabhängig von seiner möglichen Eignung als Therapiesteuerungselement ist das Ergebnis der Abschlussuntersuchung von entscheidender prognostischer Bedeutung, die die weitere Lebensplanung der Patient*innen beeinflusst. In der PRIMA-Studie erreichten 29,9% der Patient*innen nach CT-Kriterien eine komplette Remission und 71,1% ein weniger günstiges Therapieergebnis [21]. Das progressionsfreie Überleben betrug bei Erreichen einer kompletten Remission nach 30 Monaten 90,5% und bei Ausbleiben einer kompletten Remission 75,9%. Nach heute üblichen PET-CT-Kriterien erreichten im selben Studienkollektiv 75,6% der Patient*innen eine komplette metabolische Remission und 24,4% ein schlechteres metabolisches Ergebnis. Nach 30 Monaten betrug das progressionsfreie Überleben bei Erreichen einer kompletten metabolischen Remission 87,5% und bei Ausbleiben einer kompletten metabolischen Remission 54,9%. Die Daten zeigen, dass die CT den Anteil an Patient*innen mit sehr guter (und mit beiden Untersuchungsverfahren nahezu identischer Prognose) deutlich unterschätzt (29,9% versus 75,6%). Bei Anwendung der CT wird etwa 45% des Gesamtpatientenkollektivs fälschlicherweise mitgeteilt, dass die Behandlung nicht sehr erfolgreich gewesen sei. Mit der PET-CT ist der Anteil erfolgreich behandelter Patient*innen mehr als doppelt so groß. Gleichzeitig gelingt es, eine etwa ein Viertel der Patient*innen umfassende Gruppe mit deutlich eingeschränkter Prognose zu identifizieren. Bei einer meist günstig verlaufenden Erkrankung wie dem folliculären Lymphom ist eine verlässliche Abschätzung der Prognose für die weitere Lebensplanung essenziell. Diese Abschätzung gelingt mit der PET-CT wesentlich besser als mit der CT. Die Ergebnisse der PRIMA-Studie werden durch eine kleine randomisierte Studie, in die auch Patient*innen mit anderen Lymphomen eingeschlossen wurden [21], drei prospektive Studien [22] und eine Metaanalyse bestätigt [23]. In einigen Studien wurde nicht nur das progressionsfreie Überleben, sondern auch das Gesamtüberleben durch die PET-CT vorhergesagt. Die prognostische Aussage der Abschluss-PET-CT erwies sich als unabhängig vom FLIPI [24] und diesem in ihrer Vorhersagekraft deutlich überlegen [20].

14.2.2.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt [1]:

Nach Abschluss der Induktionstherapie sollte eine PET-CT durchgeführt werden.

14.2.2.4 Stand der Versorgung

In dieser Indikation ist eine PET-CT nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung.

14.2.3 Weitere Indikationen

14.2.3.1 Zusammenfassung

Weitere Indikationen für den Einsatz der PET beim follikulären Lymphom sind:

- Biopsie bei V. a. maligne Transformation [2]:

Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3%/Jahr. Bei maligner Transformation ändert sich die Therapie und wird wie bei Patient*innen mit aggressiven B-Zell-Lymphomen durchgeführt.

- Abschätzung der Prognose

Die PET-CT erkennt in der Ausgangsuntersuchung oft mehr Läsionen als die CT. In einer umfassenden Untersuchung, der Daten aus drei prospektiven Behandlungsstudien zugrunde lagen [24-26], korrelierten das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei multivariater Analyse statistisch signifikant mit dem metabolischen Tumolvolumen vor Therapiebeginn, nicht dagegen mit dem FLIPI oder dem Vorliegen einer Knochenmarkinfiltration [21]. Sofern die erst in den letzten Jahren eingeführte Bestimmung des metabolischen Tumolvolumens eine breite Anwendung findet, liefert sie Informationen für die Lebensplanung der Patient*innen und die Entwicklung von Therapieverfahren für prognostisch ungünstige Krankheitsfälle.

14.3 Literatur/Referenzen

1. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>
3. Lowry L, Smith P, Qian W et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 100:86-92, 2011. DOI:10.1016/j.radonc.2011.05.013
4. Witzens-Harig M, Hensel M, Unterhalt M, Herfarth K: Treatment of limited stage follicular lymphoma with Rituximab immunotherapy and involved field radiotherapy in a prospective multicenter Phase II trial-MIR trial. *BMC* 11:87, 2011. DOI:10.1186/1471-2407-11-87
Cheson BD: Role of functional imaging in the management of lymphoma *J Clin Oncol* 29: 1844– 1854, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.5225
5. 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; 32:3059-3067. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800
6. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R et al.: (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med* 51:25-30, 2010. DOI: 10.2967/jnumed.109.067892
7. Elstrom R, Guan L, Baker G et al.: Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 101:3875-3876, 2013. DOI: 10.1182/blood-2002-09-2778
8. Wirth A, Foo M, Seymour JF et al.: Impact of [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:213-219, 2008. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.051
9. Karam M, Novak L, Cyriac J et al.: Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer*, 107:175-183, 2006. DOI: 10.1002/cncr.21967

-
10. Luminari S, Biasoli I, Arcaini L et al.: The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol* 24:2108-2112, 2013. DOI: 10.1093/annonc/mdt137
 11. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S et al.: Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:2307-2314, 2010. DOI: 10.1007/s00259-010-1539-5
 12. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T et al.: Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? *Clin Lymphoma Myeloma* 8:287-93, 2008. DOI: 10.3816/CLM.2008.n.040
 13. Metser U, Dudebout J, Baetz T et al.: [(18) F]-FDG PET/CT in the staging and management of indolent lymphoma: A prospective multicenter PET registry study. *Cancer* 123:2860-2866, 2017. DOI: 10.1002/cncr.30672
 14. Chen YK, Leh CL, Tsui CC et al.: F-18 FDG PET for evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Clin Nucl Med* 36:553-559, 2011. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318217aeff
 15. Cho SF, Chang CC, Liu YC et al.: Utilization of 18F-FDG PET/CT as a staging tool in patients with newly diagnosed lymphoma. *Kaohsiung J Med Sci* 31:130-137, 2015. DOI: 10.1016/j.kjms.2014.11.012
 16. Ngeow JYY, Quek RHH, Ng DCE et al.: High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. *Ann Oncol* 20:1543-1547, 2009. DOI: 10.1093/annonc/mdp030
 17. Ujjani CS, Hill EM, Wang H et al.: (18) F-FDG PET-CT and trephine biopsy assessment of bone marrow involvement in lymphoma. *Brit J Haematol* 174:410-416, 2016. DOI: 10.1111/bjh.14071
 18. Adams HJ, Kwee TC, Fijnheer R et al.: Utility of quantitative FDG-PET/CT for the detection of bone marrow involvement in follicular lymphoma: a histopathological correlation study. *Skeletal Radiol* 43:1231-1236, 2014. DOI:
 19. Perry C, Lerman H, Joffe E et al.: The Value of PET/CT in Detecting Bone Marrow Involvement in Patients With Follicular Lymphoma. *Medicine (Baltimore)* 95:e2910, 2016. DOI: 10.1097/MD.0000000000002910
 20. Trotman J, Barrington SF, Belada D et al.: Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:1530-1542, 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30618-1
 21. Gomez Leon N, Delgado-Bolton RC, Del Campo Del Val L et al.: Multicenter Comparison of Contrast-Enhanced FDG PET/CT and 64-Slice Multi-Detector-Row CT for Initial Staging and Response Evaluation at the End of Treatment in Patients With Lymphoma. *Clin Nucl Med* 42:595-602, 2017. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001718
 22. Trotman J, Luminari S, Boussetta S et al.: Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *Lancet Haematol* 1:e17-27, 2014. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)70008-0
 23. Pyo J, Kim WK, JaceneJA et al.: End-therapy positron emission tomography for treatment response assessment in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res* 19:6566-6577, 2013. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1511
 24. Luminari S, Biasoli I, Versari A et al.: The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol* 25:442-447, 2014. DOI: 10.1093/annonc/mdt562
-

-
25. Trotman J, J, Fournier M, Lamy T et al.: Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol* 29:3194-3200, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.0736
26. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A et al.: Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol* 30:4317-4322, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.0934

14.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Christian Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung), Prof. Dr. Martin Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern), Prof. Dr. Ulrich Dührsen (Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Abteilung für Hämatologie, Essen), Prof. Dr. Dirk Hellwig, Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Nuklearmedizin), Prof. Dr. M. Herold (Helios Klinikum Erfurt, Leiter Onkologisches Zentrum a. D., Erfurt), Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern, München), Prof. Dr. Regine Kluge (Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Carsten Kobe (Universitätskliniken Köln, Klinik für Nuklearmedizin).

15. Lymphome – Hodgkin-Lymphom

15.1 Zusammenfassung

Die PET gehört zum Standard in der Diagnostik von Patient*innen mit Hodgkin-Lymphom. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET.

Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET-CT bei:

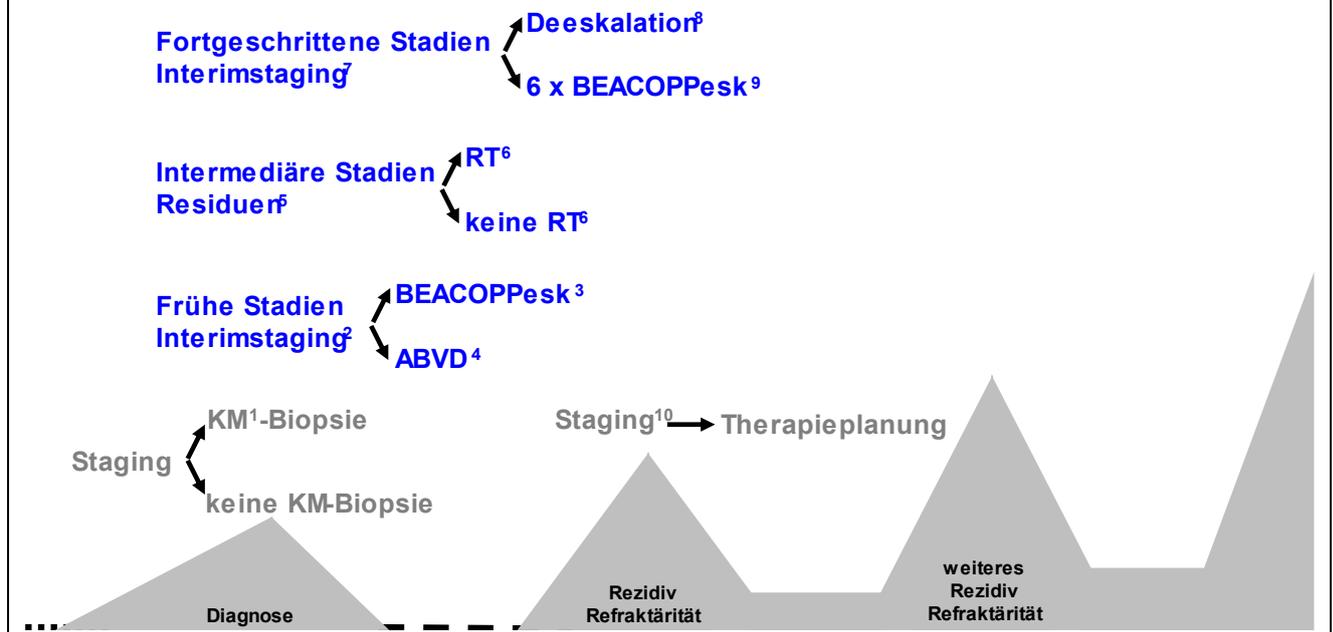
- Staging zur Stadieneinteilung und Entscheidung über die Notwendigkeit einer Knochenmarkbiopsie
- Interimstaging zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie
- Abschlussuntersuchung zur Entscheidung über die Bestrahlung PET-positiver Resttumore
- Rezidiv/Refraktärität – Staging und Erfolgskontrolle

Die Indikationen leiten sich aus den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien ab und sind bereits Bestandteil der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ des G-BA.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 13](#) dargestellt.

Abbildung 13: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim Hodgkin-Lymphom

Lymphome: Hodgkin -Lymphom



Legende: ¹ KM – Knochenmark; ² nach 2 Zyklen; ³ BEACOPPeskaliert: Cyclophosphamid 1250mg/m² d1; Doxorubicin 35mg/m² d1; Etoposid(-phosphat) 200mg/m² d1-3; Procarbazin 100mg/m² d1-7; Prednison 40mg/m² d1-14; Vincristin 1,4mg/m² (max 2mg) d8; Bleomycin 10mg/m² d8; peg. G-CSF 6mg d4; ⁴ ABVD: Doxorubicin 25mg/m² d1/d15; Bleomycin 10mg/m² d1/d15; Vinblastin 6mg/m² d1/d15; DTC 375mg/m²; ⁵ nach Abschluss der Chemotherapie; ⁶ RT – Radiotherapie; ⁷ nach 2 Zyklen; ⁸ 4 weitere Zyklen; ⁹ 6 weitere Zyklen; ¹⁰ Staging als Ausgangsbefund für die Erfolgskontrolle;

15.2 Indikationen

15.2.1 Staging vor Therapie, Erstlinie

15.2.1.1 Einleitung

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems [1, 2]. Betroffen sind vor allem Jugendliche und junge Erwachsene. Ein Hodgkin-Lymphom kann aber auch im höheren Lebensalter auftreten, ca. 25% aller Patient*innen mit Hodgkin-Lymphom sind älter als 60 Jahre. Auf der Grundlage der initialen Stadieneinteilung hat die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG) eine Stratifizierung für die risikoadaptierte Therapie entwickelt: Patient*innen mit niedrigem Rezidivrisiko werden mit kurzen Chemotherapieprotokollen in Kombination mit Bestrahlung, Patient*innen mit hohem Rezidivrisiko mit intensiver Chemotherapie behandelt. Durch die stadienadaptierte Therapie können heute über 80% aller Patient*innen langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin-Lymphom eine der am besten behandelbaren, onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter.

15.2.1.2 Stand des Wissens

Die FDG-PET ist eine hochsensitive Methode zum Nachweis von Manifestationen des Hodgkin-Lymphoms. Sowohl in der Ausbreitungsdiagnostik als auch in der Evaluierung des Behandlungsergebnisses ist sie inzwischen internationaler Standard. Die Ausbreitungsdiagnostik erfolgt in der Regel mit Hilfe der Ganzkörper-PET-CT, in der pathologische Glukoseanreicherungen (PET-Komponente) anatomischen Strukturen (CT-Komponente) zugeordnet werden. Bei Verwendung der PET-CT wird das Ergebnis der Ausbreitungsdiagnostik

mithilfe der auf der Ann Arbor-Klassifikation basierenden Lugano-Klassifikation beschrieben [3]. Die Beurteilung erfolgt unter Verwendung des Deauville-Scores (DS).

Bei Durchführung einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zum Staging kann bei unauffälligem Befund hinsichtlich des Skelettsystems und des Knochenmarks auf die Knochenmarkpunktion verzichtet werden [4]. Der negativ-prädiktive Wert der PET liegt bei 99%.

15.2.1.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt [2]:

Bei keinem Hinweis auf einen Knochenmarkbefall in der PET-CT, soll auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden.

Die Empfehlungen in ONKOPEDIA sind inhaltlich identisch [1]: Die Durchführung einer PET ist Standard der Primärdiagnostik, sowohl zur Erfassung aller Manifestationen auch als Ausgangsbefund für die weitere Therapiesteuerung.

15.2.1.4 Stand der Versorgung

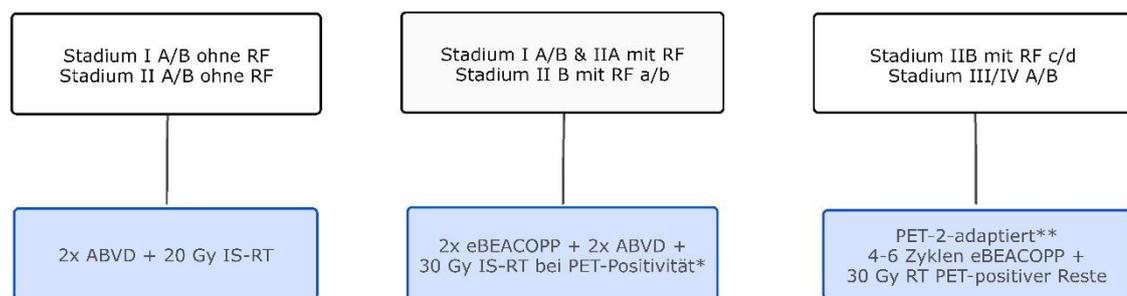
Das initiale Staging beim Hodgkin-Lymphom mittels PET ist Bestandteil der im Beschlussentwurf des G-BA vom 22. April 2021 vorgesehenen Änderung der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“.

15.2.2 Erstdiagnose, frühe Stadien, Entscheidung über Bestrahlung positiver Resttumore

15.2.2.1 Einleitung

Der aktuelle Therapiestandard in Deutschland ist in [Abbildung 14](#) dargestellt.

*Abbildung 14: Algorithmus für die Stadien-adaptierte Therapie bei Erstdiagnose von Patient*innen zwischen 18 und 60 Jahren (außerhalb von Studien)*



Legende:

RF: Risikofaktoren

IS-RT: involved-site Radiotherapie

ABVD: Doxorubicin 25mg/m² d1/d15; Bleomycin 10mg/m² d1/d15; Vinblastin 6mg/m² d1/d15; DTC 375mg/m² d1/d15

BEACOPPesc: Cyclophosphamid 1250mg/m² d1; Doxorubicin 35mg/m² d1; Etoposid(-phosphat) 200mg/m² d1-3; Procarbazin 100mg/m² d1-7; Prednison 40mg/m² d1-14; Vincristin 1,4mg/m² (max 2mg) d8; Bleomycin 10mg/m² d8; peg. G-CSF 6mg d4

* PET-Positivität = DS ≥ 4

** 6 Zyklen nur bei PET-2-Positivität

Risikofaktoren:

a: ≥ 3 LK-Areale

b: hohe BSG

c: großer Mediastinaltumor (MT)

d: Extranodal-Befall (E-Befall)

Standardtherapie für frühe Stadien ist eine Kombinationstherapie, bestehend aus einer Chemotherapie gefolgt von einer Involved-Site-Radiotherapie (IS-RT). Diese Kombination ist sowohl einer alleinigen Strahlentherapie als auch einer alleinigen Chemotherapie hinsichtlich der Tumorkontrolle überlegen [5, 6]. Standard für die Chemotherapie sind 2 Zyklen des ABVD-Regimes [7]. Als Standard für die Dosis der Strahlentherapie gelten 20 Gy.

15.2.2.2 Stand des Wissens

Einige Patient*innen in frühen Stadien haben trotz der frühen Diagnose eine ungünstige Prognose. Im Rahmen der HD16-Studie zeigte sich, dass eine PET mit einem Deauville Score 4 (DS4) nach 2x ABVD im Vergleich zu einem DS 1-3 mit einem deutlich schlechteren progressionsfreien Überleben verbunden ist (80,9% vs 93,1) [8]. Die Rolle der PET zur Eskalation der Therapie bei Patient*innen in frühen Stadien wurde in der EORTC H10-Studie untersucht [9]. Die Ergebnisse sind in [Tabelle 16](#) zusammengestellt:

Tabelle 16: PET-CT zur Steuerung der Bestrahlung in frühen Stadien

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	PFÜ ²
EORTC H 10 [9]	frühe Stadien, PET positiv nach 2 Zyklen	ABVD + involved field Bestrahlung	BEACOPPeskaliert + involved field Bestrahlung	361	77,4 vs 90,6 ⁴ 0,42 ⁵ p = 0,002

Legende: ¹ N - Anzahl Patient*innen; ² PFÜ – progressionsfreie Überlebensrate nach 5 Jahren, in %; ³ RT – Radiotherapie; ⁴ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁵ Unterschiede zwischen den Gruppen; ⁶ Grenze für Nicht-Unterlegenheit 8%;

Die Studie zeigt deutlich, dass eine ePET (early PET) in frühen Stadien nicht nur ein prognostischer Marker ist, sondern auch prädiktiv zur Eskalation der Therapie sein kann.

Eine weitere und aktuelle Frage ist, ob bei definierten Patientengruppen auf die Involved Field Bestrahlung verzichtet werden kann. Hintergrund ist das erhöhte Risiko für sekundäre solide Tumoren, insbesondere Brustkrebs bei Frauen, die im Alter zwischen 14 und 19 Jahren bestrahlt wurden [10], sowie auf erhöhte Kardiotoxizität nach einer Strahlentherapie vor dem 45. Lebensjahr [11]. Bei Patient*innen, die bis zum 50. Lebensjahr wegen eines Hodgkin-Lymphoms therapiert worden waren, wiesen Patient*innen, die eine zusätzliche Strahlentherapie erhalten hatten, eine wesentlich höhere 30-Jahres-Mortalität durch andere Ursachen auf, als Patient*innen, die nur eine Chemotherapie erhalten hatten [12]. Ein Verzicht auf die Involved-Field-Bestrahlung kann in dieser Altersgruppe bei PET-Negativität nach 2 Zyklen diskutiert werden. Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass sowohl in der RAPID- [13] als auch in der H10-Studie bei PET-negativen Patient*innen ohne konsolidierende Strahlentherapie ein PFS von über 90% erzielt wurde und sich das Weglassen der Strahlentherapie nicht in einer Verschlechterung des kurzfristigen Gesamtüberlebens niederschlug. Dem steht gegenüber, dass Zweitmalignome nach Behandlung von Hodgkin-Lymphomen vor dem 50. Lebensjahr mit einem Faktor von 4,6 häufiger auftraten als in der altersgematchten Normalbevölkerung [14].

15.2.2.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt:

Die PET-CT kann nach 2 Zyklen ABVD als individuelle Entscheidung – z. B. bei jungen Patient*innen durchgeführt werden. Im Falle einer negativen PET-CT wird der Nutzen der konsolidierenden Strahlentherapie mit dem potenziellen Sekundärmalignomrisiko abgewogen.

15.2.2.4 Stand der Versorgung

Die im Beschlussentwurf des G-BA vom 22. April 2021 vorgesehene Änderung der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ zu Staginguntersuchungen beim Hodgkin-Lymphom soll auch eine PET zur Steuerung der Bestrahlung und ggf. zur Intensivierung der systemischen Therapie umfassen.

15.2.3 Erstdiagnose, intermediäre Stadien, Entscheidung über Bestrahlung positiver Resttumore

15.2.3.1 Einleitung

Der aktuelle Therapiestandard in Deutschland ist in [Abbildung 14](#) dargestellt.

Standardtherapie für intermediäre Stadien ist eine Kombinationstherapie bestehend aus einer Chemotherapie gefolgt von einer Involved-Site-Radiotherapie (IS-RT). Der frühere Standard, bestehend aus 4 Zyklen ABVD gefolgt von 30Gy IF-RT wurde in der GHSG HD14-Studie unter Verwendung von 2 Zyklen BEACOPPeskaliert gefolgt von 2 Zyklen ABVD (2+2) und 30Gy IF-RT hinsichtlich der Tumorkontrolle (PFS nach 5 Jahren) von 89,1% auf 95,4% deutlich verbessert [15, 16]. Die moderat erhöhte Toxizität des Studienamrs mit BEACOPPeskaliert hatte keine erhöhte Mortalität zur Folge. Auch war die Fertilität nach dem „2+2“-Schema (2x BEACOPPeskaliert + 2x ABVD) gemessen an der Geburtenrate gegenüber 4x ABVD nicht reduziert. Die Rate an sekundären hämatologischen Neoplasien war nicht erhöht. Der Benefit des „2+2“-Schemas gilt über alle Risikogruppen innerhalb der intermediären Stadien. Ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte bisher aber aufgrund der zur Verfügung stehenden effektiven Salvage-Therapien nicht gezeigt werden. Für Patient*innen, die aufgrund von Komorbiditäten kein BEACOPPeskaliert erhalten können oder eine Therapie mit BEACOPPeskaliert ablehnen, stellt die Therapie mit 4x ABVD eine akzeptable Alternative dar.

15.2.3.2 Stand des Wissens

Im Rahmen der HD17-Studie der GHSG wurde geprüft, ob bei PET-negativen Patient*innen nach dem „2+2“-Schema auf eine Strahlentherapie verzichtet werden kann, ohne dass es zu einem relevanten Wirkungsverlust kommt (Nicht-Unterlegenheit). Die Ergebnisse sind in [Tabelle 17](#) zusammengestellt:

Tabelle 17: PET-CT zur Steuerung der Bestrahlung in intermediären Stadien

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	PFÜ ²
HD17 [17]	Intermediäre Stadien	RT ³ mit 30 Gy involved field	RT mit 30 Gy PET positive Resttumoren	1.100	97,3 vs 95,1 ⁴ 2,23 ⁵ nicht unterlegen ⁶

Legende: ¹ N - Anzahl Patient*innen; ² PFÜ – progressionsfreie Überlebensrate nach 5 Jahren, in %; ³ RT – Radiotherapie; ⁴ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁵ Unterschiede zwischen den Gruppen; ⁶ Grenze für Nicht-Unterlegenheit 8%;

Die Studie konnte die vorab festgesetzte Nicht-Unterlegenheitsschranke von 8% sicher ausschließen (mittlere Nachbeobachtungszeit 46 Monate, Unterschied im 5-Jahres PFS (95%-CI) 2.2% (-5.3 -0.9). Der PET-adaptierte Verzicht auf die konsolidierende Strahlentherapie geht somit nicht mit einem relevanten Wirkungsverlust einher.

Analog zu den frühen (HD16) und fortgeschrittenen (HD18) Stadien zeigte sich nun auch hier bei den intermediären Stadien, dass erst ab einer PET-Positivität von DS4 (über Leberniveau) ein erhöhtes Rezidivrisiko und damit schlechteres PFS entsteht (81,6% vs 98,1%), wohingegen der in der HD17-Studie verwendete Grenzwert DS3 keinerlei prognostischen Einfluss hat. Der PFS Unterschied für Patient*innen mit DS4 nach 2+2 Chemotherapie hatte keinen Unterschied im Gesamtüberleben zur Folge, so dass hieraus aktuell keine Konsequenzen für den klinischen Alltag gezogen werden müssen.

Aufgrund dieser Gesamtergebnisse stellt die PET-adaptierte Therapie mittels „2+2“-Schema mit Beschränkung der konsolidierenden Radiotherapie nur auf Patient*innen mit DS4 den neuen Therapiestandard für

intermediäre Stadien dar. 84% dieser Patientengruppe müssen somit nicht mehr konsolidierend bestrahlt werden, sondern sind mit der alleinigen Chemotherapie ausreichend behandelt.

15.2.3.3 Leitlinien

Der Verzicht auf die Bestrahlung bei PET-Negativität ist Gegenstand der aktuellen Empfehlungen [1, 2].

15.2.3.4 Stand der Versorgung

Die im Beschlussentwurf des G-BA vom 22. April 2021 vorgesehene Änderung der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ zu Staginguntersuchungen beim Hodgkin-Lymphom umfasst nach unserem Verständnis auch die Steuerung der Bestrahlung in intermediären Stadien.

15.2.4 Erstdiagnose, fortgeschrittene Stadien, Entscheidung über Intensität der Chemotherapie

15.2.4.1 Einleitung

Der aktuelle Therapiestandard in Deutschland ist in [Abbildung 14](#) dargestellt.

15.2.4.2 Stand des Wissens

Standard für fortgeschrittene Stadien ist eine Chemotherapie mit BEACOPPeskaliert, gefolgt von einer Bestrahlung PET-positiver Reste. Diese Kombination zeigte in einer Metaanalyse gegenüber ABVD eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens, weshalb ABVD sicher nicht als Therapie der ersten Wahl empfohlen werden kann.

Im Rahmen der HD15-Studie der GHSG wurde geprüft, ob die Bestrahlung auf die Patient*innen beschränkt werden kann, die nach Ende der Chemotherapie noch PET-positive Restlymphome hatten. Es zeigte sich, dass die Patient*innen mit PET-negativen Restlymphomen auch ohne konsolidierende Bestrahlung eine gleich gute Prognose hatten wie die Patient*innen, bei denen nach Ende der Chemotherapie eine CR/CRu vorlag. Der negative prädiktive Wert (NPV) der PET liegt in dieser Situation bei 94%.

Patient*innen mit PET-positiven residuellen Lymphomen sollen eine lokale Bestrahlung mit 30Gy erhalten. Aufgrund der guten Prognose dieser Patient*innen (PFS nach 4 Jahren 86,2%) ist eine Intensivierung der systemischen Therapie z.B. mittels einer Hochdosistherapie nicht gerechtfertigt.

Im Rahmen der HD18-Studie der GHSG wurde untersucht, ob die Chemotherapie bei gut ansprechenden Patient*innen noch weiter reduziert werden kann [14]. Die Ergebnisse sind in [Tabelle 18](#) zusammengestellt:

Tabelle 18: PET-CT zur Steuerung der Intensität der Chemotherapie in fortgeschrittenen Stadien

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	PFÜ ²
HD18 [18]	Fortgeschrittene Stadien, PET negativ nach 2 Zyklen BEACOPPeskaliert	6 weitere Zyklen BEACOPPeskaliert	4 weitere Zyklen BEACOPPeskaliert	1.005	90,8 vs 92,2 ³ 1,4 ⁴ nicht unterlegen ⁵

Legende: ¹ N - Anzahl Patient*innen; ² PFÜ – progressionsfreie Überlebensrate nach 5 Jahren, in %; ³ RT – Radiotherapie; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁵ Unterschiede zwischen den Gruppen; ⁶ Grenze für Nicht-Unterlegenheit 8%;

Es zeigte sich, dass bei Patient*innen, die nach 2 Zyklen BEACOPPeskaliert bereits PET-negativ waren, die Therapie auf insgesamt 4 Zyklen BEACOPPeskaliert verkürzt werden kann, ohne dass die Tumorkontrolle dadurch beeinträchtigt wird. Im Gegenteil ist das Gesamtüberleben in der HD18 Studie für die Patient*innen mit der auf 4 Zyklen reduzierten Therapie signifikant verbessert worden. Deshalb ist die PET-gesteuerte Therapie analog der HD18-Studie Standard für die fortgeschrittenen Stadien: Patient*innen mit negativem PET nach 2 Zyklen erhalten nur 4 Zyklen BEACOPPeskaliert, Patient*innen, bei denen nach 2 Zyklen noch PET-

positive Reste bestehen, sollten weiterhin mit insgesamt 6 Zyklen BEACOPPeskaliert und ggf. einer Bestrahlung PET-positiver Reste behandelt werden.

15.2.4.3 Leitlinien

Die Verkürzung der Chemotherapie bei PET-Negativität ist Gegenstand der aktuellen Empfehlungen [1].

15.2.4.4 Stand der Versorgung

Die im Beschlussentwurf des G-BA vom 22. April 2021 vorgesehene Änderung der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ zu Staginguntersuchungen beim Hodgkin-Lymphom umfasst auch die Steuerung der Bestrahlung in fortgeschrittenen Stadien.

15.2.5 Staging vor Therapie, Rezidiv

15.2.5.1 Einleitung

Generell wird auch bei Patient*innen mit Rezidiv die Kuration mittels Therapieintensivierung angestrebt. Für die meisten Patient*innen im 1. Rezidiv stellt eine Reinduktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl dar, sofern sie sich für eine Hochdosis-Therapie eignen.

15.2.5.2 Stand des Wissens

Die FDG-PET ist auch im Rezidiv eine hochsensitive Methode zum Nachweis von Manifestationen des Hodgkin-Lymphoms. Die Diagnostik im Rezidiv unterscheidet sich nicht von der Diagnostik bei Erstdiagnose [1, 2]. Sowohl in der Ausbreitungsdiagnostik als auch in der Evaluierung des Behandlungsergebnisses ist die PET inzwischen internationaler Standard.

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Phase-II-Studien publiziert, die den Stellenwert der PET vor der autologen Stammzelltransplantation untersucht haben [19]. Hierbei scheint eine positive PET vor der Transplantation mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit einherzugehen. Basierend auf dieser Feststellung wurden Konzepte zur Intensivierung der weiteren Therapie geprüft. Diese erfolgte entweder durch Gabe einer weiteren Induktionstherapie mit einem anderen Regime oder durch eine doppelte autologe HDCT. Für beide Konzepte liegen aktuell nur Phase-II-Daten vor, so dass eine generelle Empfehlung nicht ausgesprochen werden kann [20, 21].

Eine alleinige Strahlentherapie kann bei Patient*innen mit lokalisiertem Rezidiv erwogen werden, die keine B-Symptome oder Anämie aufweisen und außerhalb des initialen Strahlenfeldes rezidivieren [22]. Voraussetzung für diesen Ansatz ist der PET-basierte Ausschluss weiterer Manifestationen außerhalb des geplanten Bestrahlungsfeldes.

15.2.5.3 Leitlinien

Die Durchführung einer PET ist Standard der Rezidivdiagnostik in den aktuellen Leitlinien zur Erfassung aller Manifestationen und ggf. als Ausgangsbefund für die weitere Therapiesteuerung.

15.2.5.4 Stand der Versorgung

Das initiale Staging beim Hodgkin-Lymphom mittels PET ist Bestandteil der im Beschlussentwurf des G-BA vom 22. April 2021 vorgesehenen Änderung der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“.

15.3 Literatur/Referenzen

1. Fuchs M et al.: Hodgkin Lymphom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patient*innen, Version 3.0, Oktober 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029OLI_S3_Hodgkin-Lymphom_Erwachsene_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2020-11_1.pdf

-
3. 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; 32:3059-3067. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800
 4. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B 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? *Ann Oncol* 25: 921-937, 2014. DOI: [10.1007/s00259-013-2623-4](https://doi.org/10.1007/s00259-013-2623-4)
 5. Engert A, Franklin B, Eich HT et al.: Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Plus Extended-Field Radiotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in Early Favorable Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the GHSG HD7 Trial. *J Clin Oncol* 25:3495-3502, 2007. DOI:10.1200/JCO.2006.07.0482
 6. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt J et al.: Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 357:1916-1927, 2007. DOI:10.1056/NEJMoa064601
 7. Engert A, Plütschow A, Eich HT et al.: Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 357:1916-1927, 2007. DOI:10.1056/NEJMoa1000067
 8. Fuchs M, Goergen H, Kobe C et al.: Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 37:2835-2845, 2019. DOI: 10.1200/JCO.19.00964
 9. André MPE, Girinsky T, Federico M et al.: Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 35:1786-1794, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.6394
 10. Dörffel W, Riepenhausen M, Lüders H, Brämswig J, Schellong G: Secondary Malignancies Following Treatment for Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int* 112:320-327, 2015. DOI: [10.3238/arztebl.2015.0320](https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0320)
 11. Andersson A, Enblad G, Erlanson M et al.: High risk of cardiovascular side effects after treatment of Hodgkin's lymphoma - is there a need for intervention in long-term survivors? *Ups J Med Sci.* 126, 2021. DOI: 10.48101/ujms.v126.6117
 12. De Vries S, Schaapveld M, Janus CPM et al.: Long-term cause-specific mortality in Hodgkin lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst* 113:760-769, 2021. DOI: 10.1093/jnci/djaa194
 13. Radford J, Illidge T, Counsell N et al.: Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 372:1598-1607, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1408648
 14. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM et al.: Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 373:2499-2511, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1505949
 15. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al.: Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 28:4199-4206, 2010. DOI:[10.1200/JCO.2010.29.8018](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.8018)
 16. Von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M et al.: Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 30:907-913, 2012. DOI:[10.1200/JCO.2011.38.5807](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5807)
 17. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C et al.: PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:223-234, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30601-X
-

-
18. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al.: PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): Final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 390:2790-2802, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7
 19. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T et al.: Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplant for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 116:4934-4937, 2010. DOI:10.1182/blood-2010-05-282756
 20. Morschhauser F, Brice P, Fermé C et al.: Risk-Adapted Salvage Treatment with Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. *J Clin Oncol* 26:5980-5987, 2008. DOI:10.1200/JCO.2007.15.5887
 21. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD et al.: Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 119:1665-1670, 2012. DOI:10.1182/blood-2011-10-388058
 22. Josting A, Nogova L, Franklin J et al.: Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 23:1522-1529, 2005. DOI:10.1200/JCO.2005.05.022

15.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Peter Borchmann und Michael Fuchs (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. Dirk Hellwig (Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Regine Kluge (Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Carsten Kobe (Universitätskliniken Köln, Klinik für Nuklearmedizin)

16. Lymphome – Mantelzell-Lymphom

16.1 Zusammenfassung

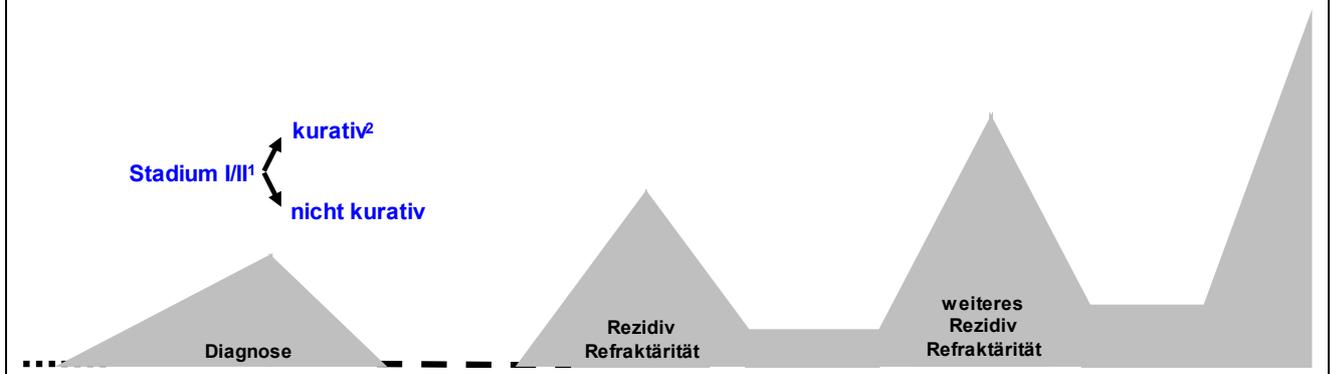
Die PET gehört zu den diagnostischen Optionen in der Diagnostik von Patient*innen mit Mantelzell-Lymphom. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET. Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET-CT bei:

- Stadium I/II vor Bestrahlung in kurativer Intention.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 15](#) dargestellt.

Abbildung 15: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim Mantelzell-Lymphom

Lymphome: Mantelzell-Lymphom



Legende: ¹ Stadieneinteilung nach Lugano Classification; ² RT – Radiotherapie;

16.2 Indikationen

16.2.1 Staging vor Therapie

16.2.1.1 Einleitung

Das Mantelzell-Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert, zeigt aber klinisch häufig einen aggressiven Verlauf [1]. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit Überexpression von Cyclin D1.

Die große Mehrzahl der Patient*innen wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Prognose kann mittels des biologisch-klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI-c) abgeschätzt werden. Die mediane Überlebenszeit liegt bei etwa 5 Jahren.

Für die Minderheit der Patient*innen, die in einem limitierten Stadium I-II mit geringer Tumormasse (d. h. ohne „bulky disease“) diagnostiziert werden, stellt die verkürzte Immunchemotherapie mit konsolidierender Strahlentherapie eine bevorzugte Therapieoption dar.

16.2.1.2 Stand des Wissens

In einer retrospektiven Analyse von 179 Patient*innen im Stadium I/II wurde eine 10-Jahres-Überlebensrate durch Radiotherapie von 74% und durch Chemoradiotherapie von 62% erreicht. Die Raten für das progressionsfreie Überleben lagen bei 31 bzw. 43% [2]. Diese Daten deuten auf ein kuratives Potenzial der Chemoradio- und der Radiotherapie hin.

In den lokalisierten Stadien I/II wird in der „Lugano Classification“ die Durchführung einer PET im Rahmen des initialen Staging empfohlen [3].

16.2.1.3 Leitlinien

Die Empfehlungen in ONKOPEDIA lauten [1]: Die Durchführung einer PET-CT hat nur bei frühen Stadien zur Sicherung des lokalen Stadiums therapeutische Konsequenzen.

In den europäischen Guidelines wird eine PET-CT im Rahmen des Ausgangsstagings speziell in lokalisierten Stadien empfohlen [4]. Darüber hinaus ist die PET-CT entsprechend den Lugano-Kriterien als eine Option in

der Beurteilung des Therapieansprechens nach Abschluss der Induktionstherapie aufgeführt. Dagegen wird von einer PET-CT im Rahmen der routinemäßigen Nachsorge abgeraten.

16.2.1.4 Stand der Versorgung

In dieser Indikation ist eine PET-CT nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung, wird aber in Einzelfällen durchgeführt. Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

16.3 Literatur/Referenzen

1. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. Dabaja BS, Zelenetz AD, Ng AK et al.: Early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Ann Oncol* 28:2185-2190, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx334
3. 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; 32:3059-3067. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800
4. Dreyling M, Aurer I, Cortelazzo S et al.: Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma* 59:1814-1828, 2018. DOI: 10.1080/10428194.2017.1403602

16.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Christian Buske (Universitätsklinikum Ulm, Institut für Experimentelle Tumorforschung), Prof. Dr. Martin Dreyling (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III, Großhadern), Prof. Dr. Dirk Hellwig, Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung für Nuklearmedizin), Prof. Dr. M. Herold (Helios Klinikum Erfurt, Leiter Onkologisches Zentrum a.D., Erfurt), Prof. Dr. Regine Kluge (Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Carsten Kobe (Universitätskliniken Köln, Klinik für Nuklearmedizin).

17. Lymphome – Primäres ZNS Lymphom

17.1 Zusammenfassung

Das Primäre ZNS-Lymphom (PZNSL) ist ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), das sich ausschließlich im ZNS manifestiert. Der Therapieanspruch ist kurativ.

Die PET gehört zum Standard in der Diagnostik von Patient*innen mit aggressiven B-Zell-Lymphomen, allerdings weicht der Einsatz der PET beim PZNSL vom Einsatz der PET bei den anderen aggressiven B-Zell-Lymphomen ab.

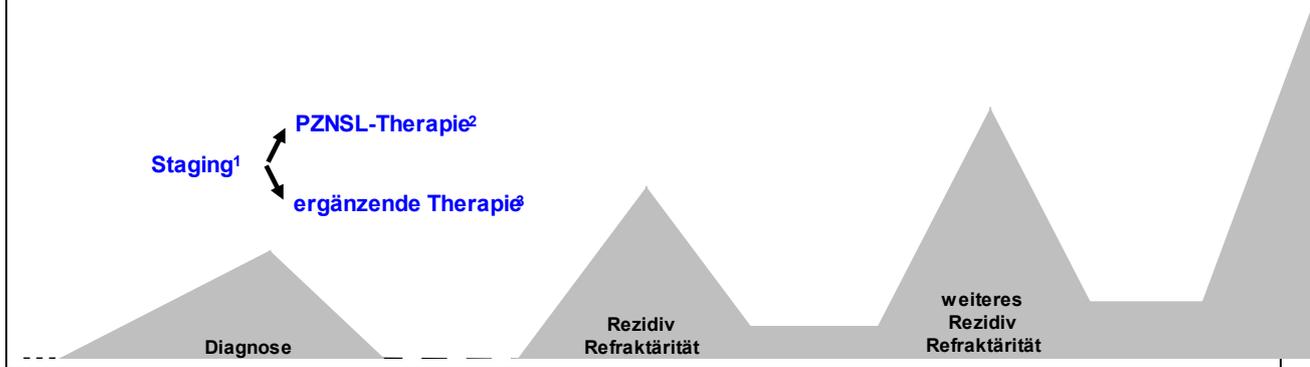
Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET-CT bei:

- Staging vor Therapiebeginn

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 16](#) dargestellt.

Abbildung 16: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim primären ZNS Lymphom

Lymphome: ZNS -Lymphom (PZNSL)



Legende: ¹ Stadieneinteilung, ; ² siehe aggressive B-Zell-Lymphome; ³ siehe aggressive B-Zell-Lymphome;

17.2 Indikationen

17.2.1 Staging vor Therapie

17.2.1.1 Einleitung

Das Primäre ZNS Lymphom (PZNSL) bei immunkompetenten Patient*innen ist eine sehr seltene Erkrankung. Es ist definiert als ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), das sich ausschließlich im ZNS manifestiert. Alle Altersgruppen können betroffen sein, das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei ca. 67 Jahren. Der Therapieanspruch ist kurativ [1].

Therapieansätze umfassen Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX)-basierte Protokolle zur Induktion, in Kombination mit Rituximab und weiteren Zytostatika, z. B. Cytarabin, Thiotepa oder oralen Alkylanzien. Konsolidierungstherapien umfassen die Hochdosischemotherapie, nicht-myeloablative Chemotherapien und die Radiotherapie.

Die Heilungsrate von Patient*innen mit PZNSL liegt bei etwa 60-80%, abhängig vom Risiko-Score.

17.2.1.2 Stand des Wissens

Entscheidend für die rasche Einleitung der PZNSL-spezifischen Lymphomtherapie ist der Ausschluss von Manifestationen außerhalb des ZNS. Im Vordergrund steht hier die Detektion der sog. subklinischen, systemischen Läsionen. In einer aktuellen Metaanalyse bei 1.040 Patient*innen aus Studien lag die Detektionsrate subklinischer Manifestationen im CT bei 2,5%, in der PET-CT bei 4,9% (p=0,03). Dazu kam in der PET-CT eine relevante, potenziell Therapie-ändernde Rate inzidenteller, sekundärer Neoplasien von 3,1% [2].

Die Detektion extrakranieller Manifestationen ändert das Therapiekonzept beim PZNSL.

17.2.1.3 Leitlinien

Die Durchführung einer PET ist Standard der Primärdiagnostik in den aktuellen Leitlinien [1, 3, 4].

17.2.1.4 Stand der Versorgung

Das initiale Staging bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom mittels PET ist Bestandteil der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ des G-BA mit Beschluss vom 19. Dezember 2019.

17.2.2 Weitere Indikationen

17.2.2.1 Zusammenfassung

Der Wert einer Therapiesteuerung durch Interimstaging ist beim PZNSL nicht gesichert.

17.3 Literatur/Referenzen

1. Illerhaus G et al.: Primäres Lymphom des Zentralnervensystems, ONKOPEDIA, in Vorbereitung 2021.
2. Park HY, Suh CH, Huang RY et al.: Diagnostic Yield of Body CT and Whole-Body FDG PET-CT for Initial Systemic Staging in Patients With Suspected Primary CNS Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 216:1172-1182, 2021. DOI: 10.2214/AJR.20.24036
3. NCCN Guidelines Version 5.2020 Primary CNS Lymphoma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
4. 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; 32:3059-3067. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800

17.3.1 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Gerald Illerhaus (Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart, Katharinenhospital, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin)

18. Mammakarzinom

18.1 Zusammenfassung

Die PET gehört nicht zu den Standarduntersuchungen in der Versorgung von Patient*innen mit Mammakarzinom. Allerdings bietet die PET die Möglichkeit einer Therapiesteuerung bei

- Erstdiagnose, Stadium höher als cT2 oder cN+ (≥ 4 positive Lymphknoten)
- Induktionstherapie (neoadjuvante Therapie) zur Reduktion oder zum Verzicht auf Chemotherapie

Diese Ansätze werden derzeit im Rahmen randomisierter, FDG-PET-gesteuerter Studien untersucht.

18.2 Indikationen

18.2.1 Mammakarzinom, Erstdiagnose, neoadjuvante Therapie

18.2.1.1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktales Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das Mammakarzinom macht ein Drittel aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [2, 3, 4]. Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert.

Lokal fortgeschrittene Karzinome umfassen die Stadien IIB und III. Der Therapieanspruch ist kurativ, das Rezidivrisiko aber deutlich erhöht. Es ist vor allem abhängig von der lokalen Ausbreitung, dem Befall regionaler Lymphknoten und von der Biologie der Erkrankung. Die Therapie ist multimodal.

Bei Patientinnen mit HER2-positivem oder triple negativem Mammakarzinom, aber auch bei Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom und weiteren Risikofaktoren besteht in der Regel die Indikation zur medikamentösen Chemotherapie. Diese wird bei den prognostisch ungünstigeren, biologischen Formen des triple negativen und des HER2 positiven Mammakarzinoms bevorzugt primär (neoadjuvant) verabreicht. Ein möglicher Vorteil der primären Systemtherapie besteht in der Möglichkeit der „in vivo“-Beobachtung des Tumoransprechens und der Steuerung der weiteren Therapie in Abhängigkeit vom Therapieansprechen.

18.2.1.2 Stand des Wissens

Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Patient*innen haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose. HER2 ist ein Rezeptor mit einer Tyrosinkinase-Domäne. Standard in der neoadjuvanten Therapie ist die duale Anti-HER2-Blockade in Kombination mit Chemotherapie [2, 3, 4].

In einer aktuellen, randomisierten Studie wird die Steuerung der Chemotherapie auf der Basis des initialen Ansprechens auf die duale HER-2 Blockade getestet. Das Studiendesign ist:

Arm A	duale HER2-Blockade + Chemotherapie
Arm B	duale HER2-Blockade – PET negativ weitere duale HER2-Blockade duale HER2-Blockade – PET positive Chemotherapie

In der Zwischenanalyse zeigten 227 von 285 (80%) der Patient*innen in Arm B ein Ansprechen im FDG-PET [5]. Daten zum primären Studienendpunkt, der krankheitsfreien Überlebensrate nach 3 Jahren, liegen noch nicht vor.

18.2.1.3 Leitlinien

In der aktuellen S3-Leitlinie Mammakarzinom (Version 4.3, Februar 2020) wird die FDG-PET nicht als Standarduntersuchung, sondern nur bei unklaren Befunden in den Standarduntersuchungen empfohlen. So wird die FDG-PET-CT als eine diagnostische Möglichkeit bei symptomatischen Patientinnen mit lokalen/lokoregionären Rezidiv und dem „dringenden Verdacht auf eine Fernmetastasierung und diese Metastasierung nicht sicher nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann“ aufgeführt (Empfehlung 5.7).

Die NCCN guidelines (Version 2.2021) geben weitergehende Empfehlungen und nennen die FDG-PET-CT als optionale Bildgebung bei:

- Erstdiagnose, ≥ 4 histologisch gesicherte, axilläre Lymphknotenmetastasen Empfehlung BINV-2 [6]
- Erstdiagnose, Stadium höher als cT2 oder cN+. Empfehlung BINV-12 [7-9]
- Rezidiv/M1 Situation Empfehlung BINV-18 [10]

Die FDG-PET-CT wird auch als Untersuchung im Follow-up von Patient*innen mit metastasierter Erkrankung genannt, die bei „klinischer Indikation“ eingesetzt werden kann (gleicher Status wie Tumormarker), Empfehlung BINV-S3.

Bei Patient*innen mit inflammatorischem Mammakarzinom ist die FDG-PET als eine Alternative zur Skelettszintigraphie genannt. Empfehlung IBC-1.

In ONKOPEDIA wird die PET beim Mammakarzinom nicht als Standarduntersuchung empfohlen.

18.2.1.4 Stand der Versorgung

Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

18.3 Literatur/Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status 2021. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primae%29_systemische_Therapie.pdf

-
4. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
 5. Perez-Garcia M, Gebhardt G, Borrego MR et al.: Chemotherapy de-escalation using an ¹⁸F-FDG-PET-based pathological response-adapted strategy in patients with HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a multicentre, randomised, open-label, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* May 18, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00122-4
 6. van der Hoeven JJ, Krak NC, Hoekstra OS et al.: 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 22:1253-1259, 2004. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.058
 7. Fuster D, Duch J, Paredes P et al.: ns F. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 26:4746-4751, 2008. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.1496
 8. Groheux D, Moretti JL, Baillet G et al.: Effect of (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:695-704, 2008. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.056
 9. Aukema TS, Straver ME, Peeters MJ et al.: Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/CT in patients with stage II-III breast cancer. *Eur J Cancer* 46:3205-3210, 2010. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.034
 10. Morris PG, Lynch C, Feeney JN et al.: Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28:3154-3159, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.5743

18.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Andreas Hartkopf (Universitätsklinikum Tübingen, Translationale & Systemische Gynäkoonkologie, Department für Frauengesundheit), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie), Prof. Dr. Marcus Schmidt (Johannes Gutenberg-Universität, Abteilung für Konservative und Molekulare Gynäkologische Onkologie, Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Mainz), Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (Universitätsklinikum Heidelberg, Gynäkologische Onkologie, NCT), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt); Prof. Dr. Wolfgang Weber (Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik für Nuklearmedizin), Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik)

19. Melanom

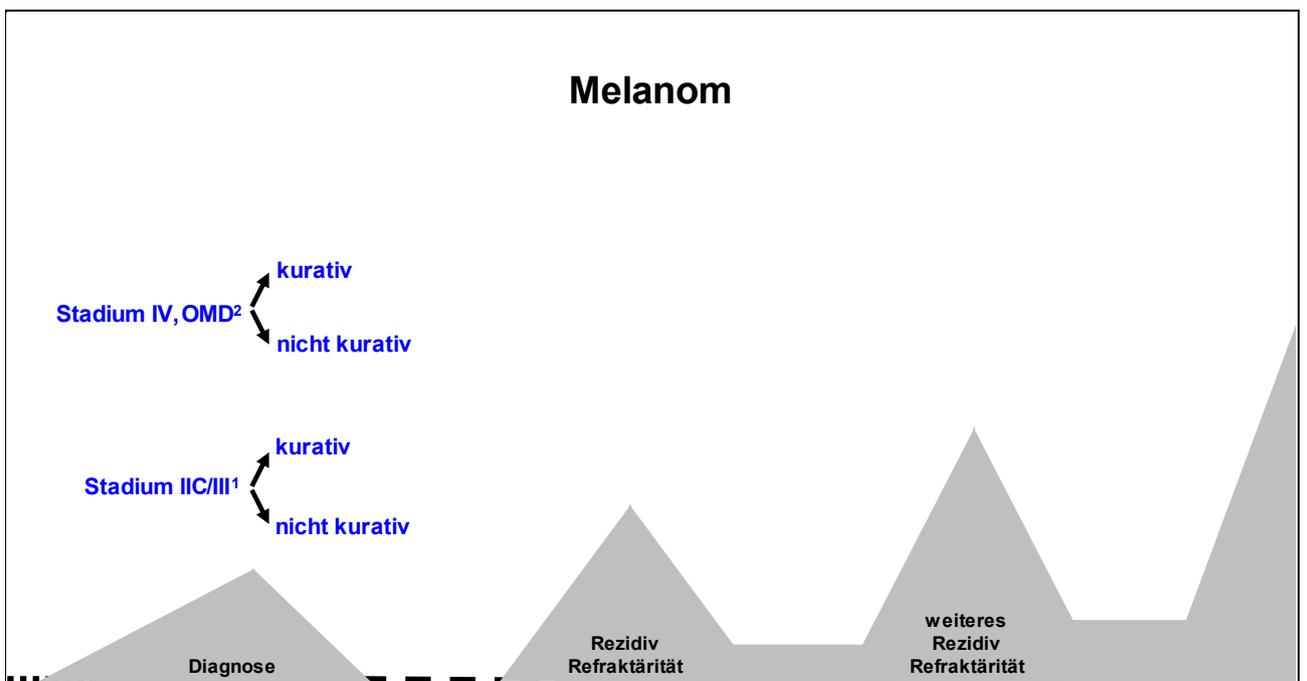
19.1 Zusammenfassung

Die PET gehört zu den diagnostischen Optionen bei Patient*innen mit Melanom. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET. Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET-CT in diesen Indikationen:

- Stadium IIC, IIIA und IIIB: Entscheidung über Lymphadenektomie und adjuvante systemische Therapie
- Stadium IV, oligometastatische Erkrankung: Entscheidung über kurative Therapie.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 17](#) dargestellt.

Abbildung 17: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim Melanom



Legende: ¹ Stadium IIIA und IIIB; ² OMD - ⁵ OMD – oligometastatische Erkrankung;

19.2 Indikationen

19.2.1 Erstdiagnose, Stadium III

19.2.1.1 Einleitung

Das maligne Melanom galt noch vor wenigen Jahrzehnten als ein seltener Tumor, die Inzidenz hat sich aber seit den 70er Jahren vervielfacht. Insbesondere bei jungen Erwachsenen ist das Melanom zu einem der häufigsten Krebserkrankungen geworden. Das Melanom ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und ist für mehr als 90% aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich.

Die Therapie von Patient*innen mit Melanom orientiert sich am Krankheitsstadium sowie an weiteren biologischen und klinischen Risikofaktoren [1]. Bei lokal begrenztem Melanom in den Stadien I-III steht die Operation an erster Stelle, der Therapieanspruch ist kurativ. In den Stadien IIB-IIIC kann eine zusätzliche, adjuvante Systemtherapie das Rezidivrisiko senken. Therapieziele im Stadium IV sind vor allem Linderung bzw. Verhinderung von Symptomen und Verlängerung der Überlebenszeit. Bei einer Subgruppe von Patient*innen, z. B. mit solitären Metastasen, ist auch in dieser Situation eine Heilung möglich.

Für die adjuvante Therapie des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion stehen folgende Optionen zur Verfügung, differenziert nach dem BRAF-Mutationsstatus:

- Patient*innen ohne BRAF-Mutation
 - Immuntherapie mit einem Anti-PD-1-Antikörper, d. h. entweder mit Nivolumab oder mit Pembrolizumab
- Patient*innen mit BRAF-V600-Mutation
 - Immuntherapie mit einem Anti-PD-1-Antikörper, d. h. entweder mit Nivolumab oder mit Pembrolizumab oder
 - gezielte Therapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib.

19.2.1.2 Stand des Wissens

Voraussetzung für die Einleitung einer adjuvanten Therapie ist das optimale Staging. Dabei muss der diagnostische Stellenwert der PET und PET-CT stadienabhängig differenziert betrachtet werden [2, 3]. Bis

einschließlich Stadium IIB ist die Sensitivität der PET und PET-CT zum Nachweis der klinisch okkulten lokoregionären Lymphknotenmetastasierung niedrig und der Wächterlymphknoten-Szintigraphie mit nachfolgender Lymphknotendissektion und der Sonographie deutlich unterlegen [1]. Im Stadium III sind schnittbildgebende Verfahren heute der Standard in der Ausbreitungsdiagnostik. Dabei hat sich gezeigt, dass die PET-CT in der Diagnostik den anderen Verfahren in der diagnostischen Genauigkeit überlegen ist [5, 6]. Die große Mehrzahl der Daten wurde vor mehr als 10 Jahren generiert. In mehreren Metaanalysen wurde gezeigt, dass die PET-CT im Vergleich zu Ganzkörper-MRT bzw. -CT das sensitivste und spezifischste Verfahren zur Detektion von extrazerebralen Fernmetastasen ist [7, 8].

Die aktuelle S3-Leitlinie weist daraufhin, dass für die praktische Durchführung mittels Schnittbildgebung auch die praktische und ökonomische Verfügbarkeit der jeweiligen Bildgebungsmethode zu berücksichtigen ist, so dass alternativ zur PET-CT auch die Ganzkörper-MRT bzw. Ganzkörper-CT eingesetzt werden kann.

19.2.1.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie enthält diese Empfehlungen [1]:

Empfehlung 4.34: PET und PET-CT sollen nicht routinemäßig als initiale Staginguntersuchungen bis Stadium IIA/IIB durchgeführt werden.

Empfehlung 6.13: Schnittbildgebende Verfahren sind heute der Standard in der Ausbreitungsdiagnostik ab Stadium III des malignen Melanoms. Dabei hat sich gezeigt, dass die PET-CT in der Diagnostik den anderen Verfahren in der diagnostischen Genauigkeit überlegen ist.

19.2.1.4 Stand der Versorgung

Mit Beschluss vom 18. Dezember 2018 zur Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V hat der G-BA die PET und PET-CT (mit ¹⁸Fluorodesoxyglukose) beim Melanom in diesen Indikationen aufgenommen, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3643/2018-12-20_ASV-RL_Ergaenzung-Hauttumoren_BAnz.pdf:

- zur Beurteilung der Operabilität, auch vor Einleitung einer systemischen medikamentösen Therapie - wenn der „Sentinel Node“ Tumorbefall zeigt und eine erweiterte Lymphadenektomie geplant ist, und/oder
- wenn im CT/MRT oder bei klinischer Untersuchung vergrößerte, metastasenverdächtige Lymphknoten nachgewiesen wurden.

Außerhalb der ASV erfolgt die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

19.2.2 Stadium IV, resektable Metastasen

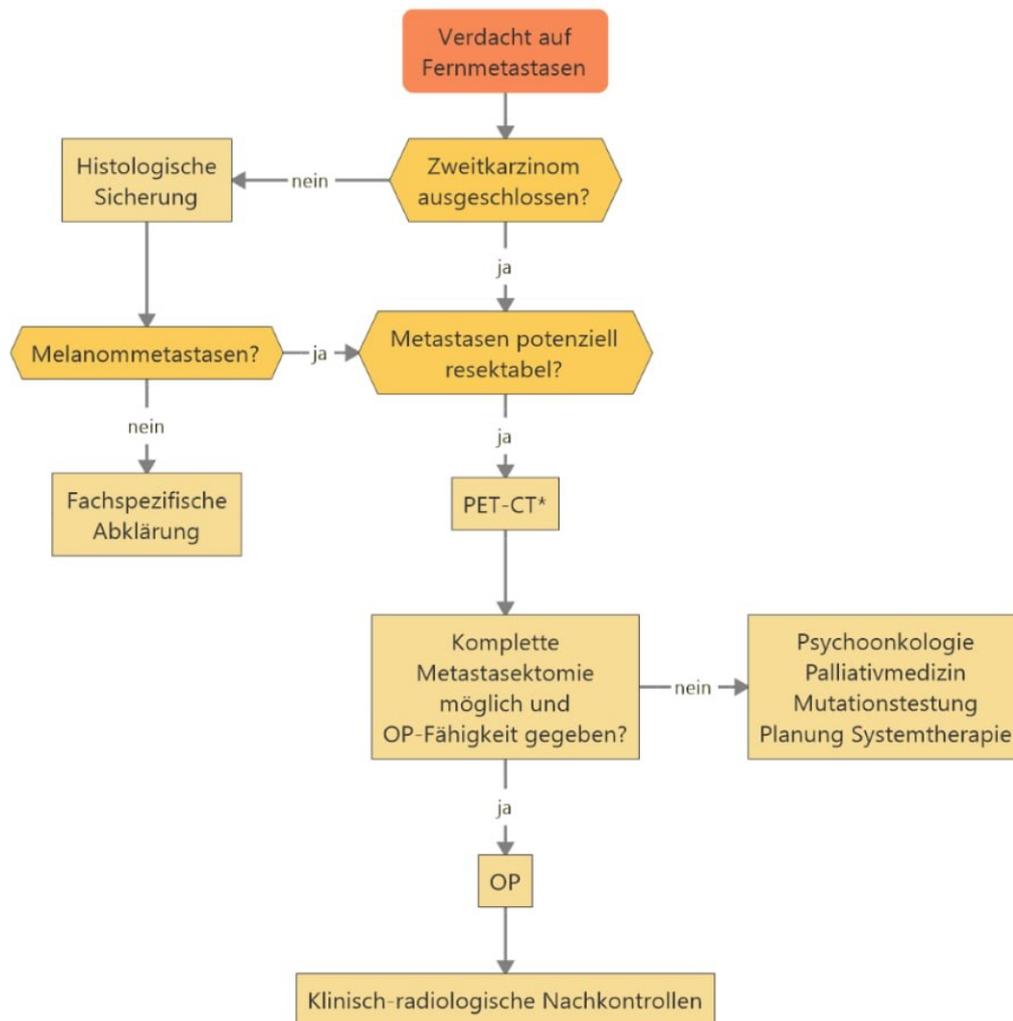
19.2.2.1 Einleitung

Die optimale Behandlung von Patient*innen mit resektablen Metastasen ist unklar. Eine Option ist die Resektion der Metastasen mit Erreichen einer R0 Situation und Durchführung einer adjuvanten, systemischen Therapie. Diese Situation ist durch die Zulassung bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren abgedeckt.

19.2.2.2 Stand des Wissens

Ein Algorithmus ist in der [Abbildung 18](#) dargestellt [1].

Abbildung 18: Algorithmus zu Diagnostik und OP-Indikation bei V.a. Fernmetastasen [1]



* alternativ andere Ganzkörperdiagnostik mittels Schnittbildgebung, falls PET/CT nicht verfügbar

19.2.2.3 Leitlinien

Siehe [Kapitel 19. 2. 2. 2.](#)

19.2.2.4 Stand der Versorgung

Mit Beschluss vom 18. Dezember 2018 zur Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V hat der G-BA die PET und PET-CT (mit ¹⁸Fluorodesoxyglukose) beim Melanom in diesen Indikationen aufgenommen, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3643/2018-12-20_ASV-RL_Ergaenzung-Hauttumoren_BAnz.pdf :

- zum Ausschluss weiterer Metastasen, wenn sonst alle im CT/MRT erkennbaren Metastasen resektabel erscheinen.

Außerhalb der ASV erfolgt die Kostenerstattung auf Einzelantrag.

19.2.3 Weitere Indikationen

19.2.3.1 Zusammenfassung

In den oben aufgeführten ASV-Beschluss des G-BA wurden auch das Merkelzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom der Haut aufgenommen.

19.3 Literatur/Referenzen

1. S3 - Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Juli 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf
2. Jimenez-Requena F, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C et al.: Meta-analysis of the performance of (18)F-FDG PET in cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:284-300, 2010. DOI: 10.1007/s00259-009-1224-8
3. Krug, B, Pirson AS, Crott R, Broght VT: The diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in cutaneous malignant melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:1434-1445, 2010. DOI: 10.1007/s00259-010-1475-4
4. Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA et al.: Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer* 110:1107-1114, 2007. DOI: 10.1002/cncr.22868
5. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI et al.: Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 103:129-142, 2011. DOI: 10.1093/jnci/djq455
6. Dinnes J, Ferrante di Ruffano L, Takwoingi Y et al.: Ultrasound, CT, MRI, or PET-CT for staging and re-staging of adults with cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD012806, 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD012806.pub2
7. Pfannenbergl C, Aschoff P, Schanz S et al.: Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer* 43:557-564, 2007. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.11.014
8. Müller-Horvat C, Radny P, Eigentler TK et al.: Prospective comparison of the impact on treatment decisions of whole-body magnetic resonance imaging and computed tomography in patients with metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 42:342-350, 2006. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.10.008

19.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Markus Essler (Universitätsklinikum Bonn, Nuklearmedizinische Klinik), Dr. Michael Fluck (Fachklinik Münster-Hornheide, Abteilung für Internistische Onkologie und Hämatologie), Prof. Dr. Ulrich Keilholz (Charité Universitätsmedizin Berlin, Charité Comprehensive Cancer Center), Prof. Dr. Andreas Mackensen (Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 5, Erlangen), Prof. Dr. Dirk Schadendorf (Univierstitätsklinikum Essen, Klinik für Dermatologie)

20. Multiples Myelom

20.1 Zusammenfassung

Die PET gehört international zum Standard in der Diagnostik von Patient*innen mit Multiplem Myelom (MM), in Deutschland gehört es zu den diagnostischen Optionen. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET.

Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET bei:

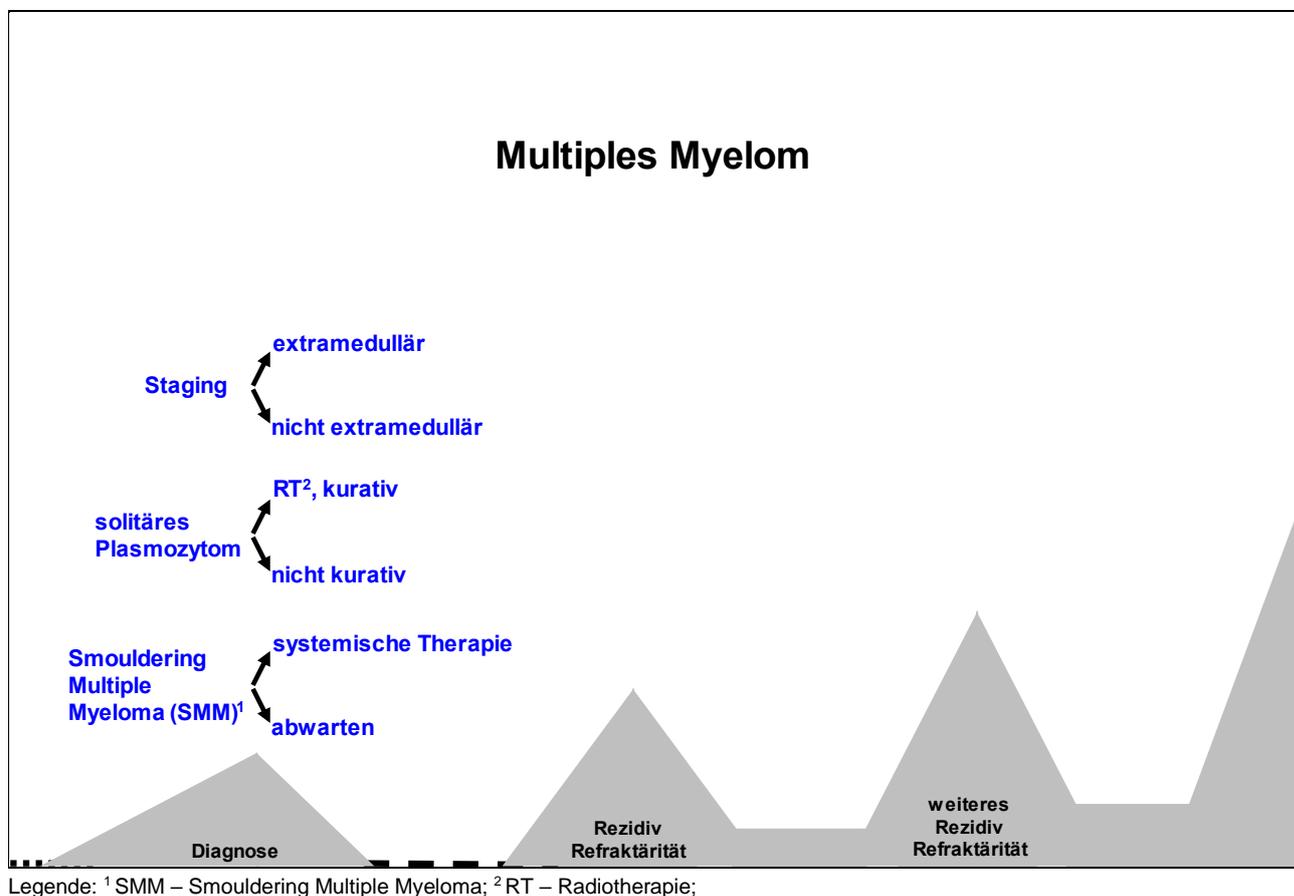
- Smouldering Multiple Myeloma (SMM) bei Entscheidung zur Einleitung einer systemischen Therapie
- V. a. solitäres Plasmozytom mit kurativem Therapieanspruch, wenn ein Ganzkörper-MRT nicht durchgeführt werden kann,
- Nachweis extramedullärer Manifestationen, wenn ein Ganzkörper-MRT nicht durchgeführt werden kann,

Eine große Chance der PET liegt in der Fähigkeit, zwischen biologisch inaktiven und aktiven Läsionen zu unterscheiden. Damit kann das Ansprechen auf eine systemische Therapie und der Status der MRD-Negativität als wichtiger prognostischer Aussage bestätigt werden. Der prädiktive, Therapie-steuernde Einsatz

der PET in dieser Indikation im Vergleich zu anderen Methoden ist nicht ausreichend belegt für eine Empfehlung.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 19](#) dargestellt.

Abbildung 19: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim Multiplen Myelom



20.2 Indikationen

20.2.1 Solitäres Plasmazytom

20.2.1.1 Einleitung

Das Multiple Myelom ist eine seltene, biologisch ausgesprochen heterogene Krebserkrankung [1, 2]. Eine Systemtherapie ist bei Patient*innen mit Multiplen Myelom bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) oder bei Erfüllung der sog. SLiM-CRAB Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)* indiziert [3, 4]. Neben der Knochenmarkdiagnostik zur Quantifizierung der Knochenmarkinfiltration und der umfassenden Charakterisierung der Myelomzellen beinhaltet die Diagnostik bei Erstdiagnose und im Rezidiv radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen. Standard ist die MR-Tomographie [3, 4].

Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet werden [1, 2].

20.2.1.2 Stand des Wissens

Eine Sonderform des Multiplen Myeloms ist das solitäre Plasmazytom [5, 6]. Es ist definiert als isolierter Plasmazelltumor ohne systemische Beteiligung, also ohne den Nachweis eines monoklonalen Plasmazellklons in der Beckenkambibiopsie. Die WHO unterscheidet solitäre ossäre Plasmazytome und

extraossäre, extramedulläre Plasmozytome. Die Diagnose muss bioptisch gesichert werden. Therapie der Wahl ist die lokale Bestrahlung in kurativer Intention (Gesamtdosis bis 50-60 Gy). Bis zu 50% der Patient*innen entwickeln im weiteren Verlauf ein Multiples Myelom.

In einer zusammenfassenden Analyse von 14 Studien mit 395 Patient*innen hatte die PET eine Sensitivität zum Nachweis intramedullärer Manifestationen von 61,1% und eine Spezifität von 94,1% [7].

20.2.1.3 Leitlinien

Die International Myeloma Working Group empfiehlt PET-CT, low-dose Ganzkörper-CT oder Ganzkörper-MRT in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit [3, 12]. In ONKOPEDIA werden Ganzkörper-MRT oder PET als Untersuchung empfohlen.

20.2.1.4 Stand der Versorgung

PET oder PET-Hybrid ist eine Alternative zur Sicherung der Diagnose eines solitären Plasmozytoms, falls ein Ganzkörper-MRT nicht durchführbar ist. Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

20.2.2 Extramedulläre Manifestation

20.2.2.1 Einleitung

Eine Besonderheit beim Multiplen Myelom sind extramedulläre Manifestationen, d. h. monoklonale Plasmazellherde außerhalb des Knochenmarks [8, 9]. Prinzipiell kann sich ein Multiples Myelom in allen Organen manifestieren, in sehr seltenen Fällen im zentralen Nervensystem [10]. Ein Auftreten extramedullärer Manifestationen ist zumeist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Ausnahme sind meist solitär im oberen Respirationstrakt lokalisierte extramedulläre Plasmozytome, die durch eine lokale Therapie zum Teil heilbar sind [11].

20.2.2.2 Stand des Wissens

Neben der Knochenmarksdiagnostik zur Quantifizierung der Knochenmarkinfiltration und der umfassenden Charakterisierung der Myelomzellen beinhaltet die Diagnostik bei Erstdiagnose und im Rezidiv radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen. Standard ist die MR-Tomographie [3].

In einer zusammenfassenden Analyse von 14 Studien mit 395 Patient*innen hatte die PET eine Sensitivität von 96,0% und eine Spezifität von 77,8% zum Nachweis extramedullärer Manifestationen [6].

20.2.2.3 Leitlinien

Die International Myeloma Working Group empfiehlt PET-CT, low-dose Ganzkörper-CT oder Ganzkörper-MRT in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit [3, 12]. In ONKOPEDIA werden Ganzkörper-MRT oder PET als Untersuchung empfohlen.

20.2.2.4 Stand der Versorgung

PET oder PET-Hybrid ist eine Alternative zum Ausschluss extramedullärer Manifestationen, falls ein Ganzkörper-MRT nicht durchführbar ist. Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

20.2.3 Schwelendes Multiples Myelom (Smouldering Multiple Myeloma, SMM)

20.2.3.1 Zusammenfassung

Die asymptomatische Vorstufe des Multiplen Myeloms wird als schwelendes Myelom (Smouldering Multiple Myeloma, SMM) bezeichnet. Eines der Kriterien zur Abgrenzung vom behandlungsbedürftigen Myelom ist der Nachweis bzw. Ausschluss fokaler Knochenherde und extramedullärer Manifestationen, siehe [Kapitel 19.2.2](#). Die aktuellen IMWG-Diagnosekriterien sehen dafür ein Ganzkörper MRT oder – bei Nicht-Verfügbarkeit – eine PET vor [13, 14].

20.2.4 Erhaltungstherapie

20.2.4.1 Zusammenfassung

Die therapeutischen Optionen bei Patient*innen mit behandlungsbedürftigem Multiplen Myelom haben sich in den letzten beiden Jahrzehnten vervielfacht, die Prognose hat sich auch in fortgeschrittenen Stadien und bei

vorbehandelten Patient*innen verbessert. Eine wissenschaftliche und klinisch besonders relevante Frage ist die Therapiesteuerung bei Erreichen einer Remission, konkret die Rolle langfristiger Erhaltungstherapien. Hier kann die PET eine zentrale Rolle spielen. Die metabolische Aktivität kann die Definition einer kompletten Remission erweitern und den Status der MRD-Negativität als wichtiger prognostischer Aussage ergänzen [15, 16]. Erste Ergebnisse randomisierter klinischer Studien deuten auf eine Rolle der PET-Aktivität nach der Induktionstherapie und vor Einleitung einer Erhaltungstherapie hin [17, 18].

20.3 Literatur/Referenzen

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx096
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-548, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
4. Rajkumar SV: Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 35:e418-e423, 2016. DOI: 10.14694/EDBK_159009
5. Dimopoulos MA, Mouloupioulos, Maniatis A, Alexanian R: Solitary plasmocytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 65:2037-2044, 2000. PMID: 10979944
6. Lu YY, Chen JH, Lin WY et al.: FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple Myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 37:833-837, 2012. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31825b2071
7. Weber DM: Solitary bone and extramedullary plasmocytoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:373-376, 2005. PMID: 16304406
8. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A et al.: Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologia* 97:1651-1767, 2012. DOI: 10.3324/haematol.2021.065698
9. Blade J, Fernandez de Larrea C, Rosinol L: Soft-tissue plasmocytomas in multiple myeloma: Incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol* 29:3805-3812, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9290
10. Chamberlain MC, Glantz M: Myelomatous meningitis. *Cancer* 112:1562-1567, 2008. DOI: 10.1002/cncr.23330
11. Reed V, Shah J, Medeiros LJ et al.: Solitary plasmocytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer* 117:4468-4474, 2011. DOI: 10.1002/cncr.26031
12. Cavo M, Terpos E, Nanni C: Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders. A consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 18:e206-e217, 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4
13. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV et al.: International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 20:e302-e12, 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30309-2
14. Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al.: Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 18: e206–217, 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4

-
15. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al.: Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 118: 5989–5995, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-06-361386
 16. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, et al.: PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 21: 4384–4390, 2015. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0396
 17. Moreau P, Attal M, Caillot D, et al.: Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial: results of the IMAJEM study. *J Clin Oncol* 35: 2911–18, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.2975
 18. Moreau P, Zweegman S, Perrot A et al.: Evaluation of the prognostic value of positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) at diagnosis and follow-up in transplant-eligible newly diagnosed Multiple Myeloma (TE NDMM) patients treated in the phase 3 CASSIOPEIA companion study. *ASH 2019, Abstract 692*, 2019.

20.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II), Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Medizinische Klinik V), Prof. Dr. Stefan Knop und Prof. Dr. Martin Kortüm (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II), Prof. Dr. Constantin Lapa (Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg)

21. Neuroendokrine Neoplasien

21.1 Zusammenfassung

Die PET gehört zum Standard in der Diagnostik von Patient*innen mit neuroendokrinen Neoplasien (NEN). Eingesetzt wird vor allem die Somatostatin-Rezeptor-PET-CT.

Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET-CT bei:

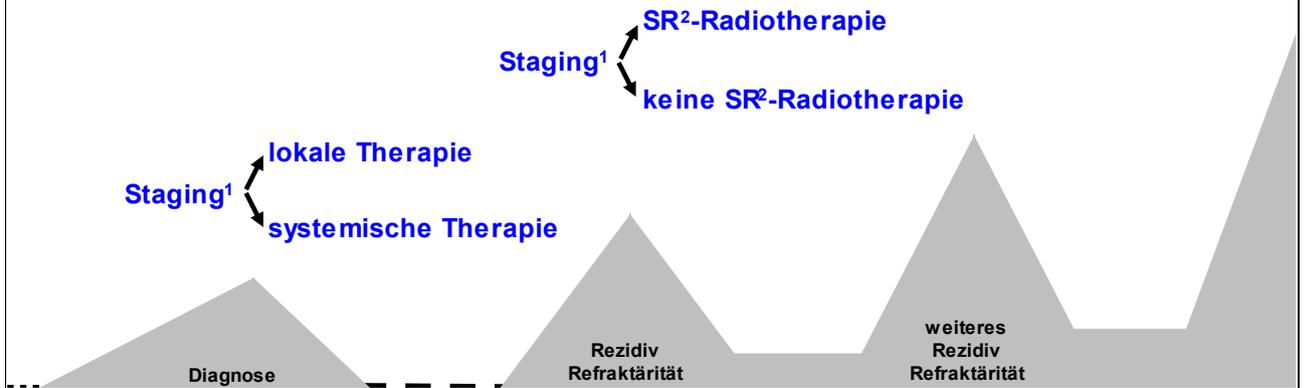
- Staging bei Erstdiagnose

Ein ähnlicher Effekt ist auch bei rezidivierter Erkrankung zu erwarten.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 20](#) dargestellt.

Abbildung 20: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen bei neuroendokrinen Tumoren

Neuroendokrine Neoplasien (NEN, NET)



Legende: ¹ Staging einschl. Bildgebung und Labordiagnostik; ² SR – Somatostatin-Rezeptor

21.2 Indikationen

21.2.1 Staging vor Therapie

21.2.1.1 Einleitung

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind eine seltene und heterogene Tumorentität. Gemeinsam ist diesen Neoplasien die Abstammung von Zellen des disseminierten neuroendokrinen Zellsystems. Neuroendokrine Neoplasien gehören zu den seltenen Tumorentitäten (ca. 0,5-2 pro 100 000 Einwohner / Jahr). Zu den besonderen Eigenschaften dieser Zellen gehört die Synthese von bestimmten Hormonen oder biogenen Aminen, klinisch wird zwischen hormonell bzw. funktionell aktiven und inaktiven Tumoren unterschieden [1, 2].

Klinisch bedeutsam ist die Unterscheidung zwischen den gut differenzierten, meist langsam wachsenden „neuroendokrinen Tumore“ (NET) und den schlecht differenzierten „neuroendokrinen Karzinome“ (NEC) mit einem meist sehr aggressiven Krankheitsverlauf. Prinzipiell können NEN in allen Organsystemen vorkommen, die häufigsten Primartumorlokalisationen befinden sich im Bereich des Gastrointestinaltrakts (~65%) und der Lunge (~25%), etwa 50% der Patient*innen befinden sich bei Diagnosestellung bereits in einem metastasierten Stadium.

21.2.1.2 Stand des Wissens

Nach Diagnose einer neuroendokrinen Neoplasie ist eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) erforderlich, siehe [Tabelle 19](#). Fernmetastasen treten am häufigsten in der Leber (~80%) auf, aber auch in Peritoneum (~10-20%), Knochen (~10-30%) und der Lunge (~10%). Besonderen Stellenwert hat die Durchführung einer Somatostatin (SR)-Rezeptor-Bildgebung mittels SR-PET-CT durch radioaktiv markierte Somatostatin-Liganden (⁶⁸Gallium-DOTATOC, DOTATATE, DOTANOC) bei gut differenzierten NEN. Dabei weist die PET-CT eine deutlich höhere Sensitivität auf als die klassische Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie, bei allerdings geringer Sensitivität für neuroendokrine Karzinom.

Tabelle 19: Ausbreitungsdiagnostik [1]

	Untersuchung	Anmerkung

Konventionelle Diagnostik	Sonographie CT/MRT KM-CT/MRT	
Funktionelle Bildgebung	[68-Ga] – PET-CT (DOTATOC/DOTATATE/DOTANOC) ¹⁸ F-FDG-PET	Bei Erstdiagnose jedes NET G1-2 Ausnahme: Magen NET Typ 1, Rektum- NET G1 (<1cm ohne RF), Zufallsbefund Appendix-NET (<1cm ohne RF) hohe Sensitivität bei schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (optional z B präoperativ oder Nachweis von Knochenfiliae)
Endoskopie	Gastroskopie Koloskopie	Bei luminalen NEN
Labor	Tumormarker: Chromogranin A, NSE CEA Organfunktionen Bei funktionell aktiven Tumoren erweiterte Diagnostik 5-HIES im 24h Sammelurin	Bei Erstdiagnose, ggf. im Verlauf Chromogranin: Cave PPI, wenn möglich Absetzen für 10-14 Tage Tumormarker bei MANEC Leber-, Nierenwerte, Blutbild, Gerinnung bei Karzinoid Syndrom und NET des Dünndarms
Echokardiographie	Bei Karzinoid-Syndrom	Endokardfibrose (Hedinger-Syndrom); Klappenvitien

Für die nuklearmedizinische Bildgebung von SSR-positiven NEN stehen verschiedene Radiopharmaka mit hohen Affinitäten vor allem für den SSR-Subtyp 2 zur Verfügung [2]. Prinzipiell ist von einer Gleichwertigkeit der drei am häufigsten genutzten Somatostatin-Analoga DOTATATE, DOTATOC und DOTANOC in der Bildgebung von NET auszugehen [3, 4]. In einer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass auch ⁶⁴Cu-DOTATATE als gleichwertig zu ⁶⁸Ga-DOTATOC angesehen werden kann. In einer prospektiven Vergleichsstudie zeigte sich für gastrointestinale NET eine klare signifikante Überlegenheit für die ⁶⁸Ga-DOTA-Peptid-PET-CT im Vergleich zu Octreoscan und CT/MRT, mit einer Sensitivität von jeweils 95,1, 30,9 und 45,3% [5]. Der Einsatz der PET führte bei 32,8% der Patient*innen zu einer Änderung des therapeutischen Konzeptes durch zusätzliche Befunde in der ⁶⁸Ga-DOTA-Peptid-PET-CT [6, 7].

Die FDG PET zeigte in einer prospektiven Studie bei G1 und G2 NET eine gute prognostische Vorhersagekraft mit einer HR von 3,6 in Bezug auf die Mortalität und einer HR von 2,5 bezüglich des progressionsfreien Überlebens [8].

21.2.1.3 Leitlinien

Die aktuelle S2k-Leitlinie empfiehlt [2]:

Eine initiale SSR-Bildgebung soll bevorzugt mittels PET-CT bei jedem NET G1 oder NET G2 erfolgen. Ausnahmen hiervon sind: Magen-NET Typ I und Rektum-NET G1 (jeweils <1cm und ohne Risikofaktoren), und der Zufallsbefund eines Appendix-NET (<1cm) ohne Risikofaktoren.

Soweit möglich und verfügbar soll die funktionelle SSR-Bildgebung mittels eines SSTR- PET-CT erfolgen.

21.2.1.4 Stand der Versorgung

Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

21.3 Literatur/Referenzen

1. Pavel M et al.: Neuroendokrine Neoplasien, ONKOPEDIA in Vorbereitung.
2. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore, 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-026l_S2k_Neuroendokrine_Tumore_2018-07.pdf
3. Poeppel TD Binse I, Petersenn S et al.: 68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. J Nucl Med 52:1864–1870, 2011. DOI: 10.2967/jnumed.111.091165
4. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M et al.: Comparison of 68Ga-DOTATATE and 68Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 39: 1271–1277, 2012. DOI: 10.1007/s00259-012-2123-y
5. Sadowski SM, Neychev V, Millo C et al.: Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. J Clin Oncol 2015; 34: 588–596, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0987
6. Schmid-Tannwald C, Schmid-Tannwald CM, Morelli JN et al.: Comparison of abdominal MRI with diffusion-weighted imaging to 68Ga-DOTATATE PET/CT in detection of neuroendocrine tumors of the pancreas. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 40: 897–907, 2013. DOI: 10.1007/s00259-013-2371-5
7. Johnbeck CB, Knigge U, Loft A et al.: Head-to-Head Comparison of 64 Cu-DOTATATE and 68 Ga-DOTATOC PET/CT: A Prospective Study of 59 Patients with Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med 58:451-457, 2017. DOI: 10.2967/jnumed.116.180430
8. Binderup T, Knigge U, Johnbeck CB et al.: 18F-FDG PET is Superior to WHO Grading as a Prognostic Tool in Neuroendocrine Neoplasms and Useful in Guiding PRRT: A Prospective 10-Year Follow-up Study. J Nucl Med 62:808-815, 2021. DOI: 10.2967/jnumed.120.244798

21.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Alexander Haug (Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin), Prof. Dr. Marianne Pavel (Universitätsklinikum Erlangen, Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie) und PD Dr. Marianne Sinn (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, II. Medizinische Klinik)

22. Ösophaguskarzinom einschl. Karzinom des gastroösophagealen Übergangs

22.1 Zusammenfassung

Die PET gehört zu den diagnostischen Optionen zum Nachweis von Fernmetastasen bei Patient*innen mit einem Ösophaguskarzinom vor kurativ intendierter Therapie. Die Empfehlungen betreffen das Plattenepithel- und das distale Adenokarzinom einschl. des Karzinom des gastroösophagealen Übergangs. Daten neuerer, vergleichender Studien zur klinischen Überlegenheit der PET gegenüber anderen bildgebenden Schnittbildverfahren liegen nicht vor. Eingesetzt beim Ösophaguskarzinom wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET.

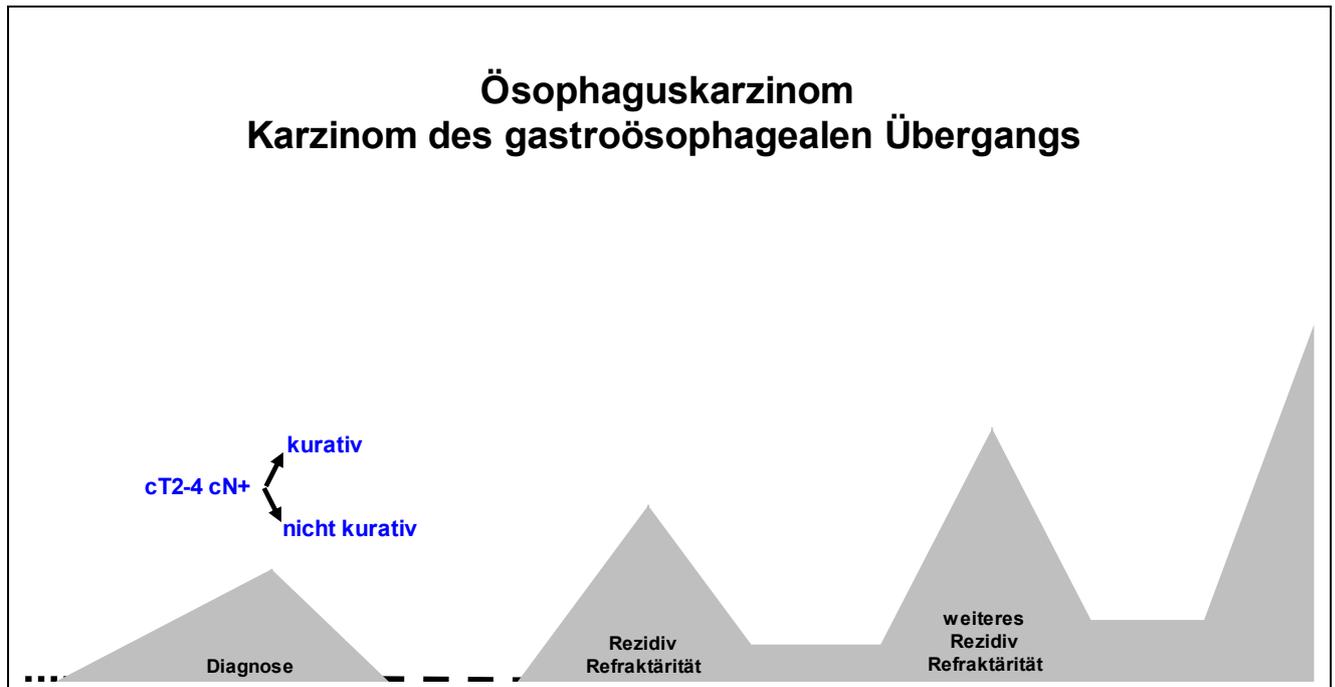
Therapie-steuernd ist die PET bei

- Erstdiagnose, cT2-4 cN+

Darüber hinaus hat die Bestimmung der metabolischen Aktivität mittels PET prognostische Relevanz bei Radio- und bei Chemoradiotherapie, ist allerdings derzeit nicht prädiktiv für weitere Therapiemaßnahmen. Weitere potenzielle Einsatzgebiete sind der V. a. Lokalrezidiv und die genauere Abgrenzung der Zielvolumina im Rahmen der Strahlentherapieplanung.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 21](#) dargestellt.

Abbildung 21: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim Ösophaguskarzinom und beim Karzinom des gastroösophagealen Übergangs



22.2 Indikationen

22.2.1 Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, M0, Therapie in kurativer Intention

22.2.1.1 Einleitung

Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus [1]. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen, Tumorstadium und Lokalisation des Tumors (thorakal versus cervical) [2, 3].

Abhängig von Stadium und Lokalisation besteht die Behandlung aus chirurgischer Resektion, Radio- oder Chemoradiotherapie, häufig im Rahmen multimodaler Konzepte. Ca. 30-40% der Patient*innen befinden sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium mit kurativem Therapieanspruch. Die multimodale Therapie ist aufwändig, eingreifend und auch mit dem Risiko langfristiger Nebenwirkungen verbunden. Sie soll auf Patient*innen mit einem kurativen Therapieanspruch begrenzt werden. Ziel der Therapie ist auch ein Funktionserhalt des Ösophagus [2, 3]. Voraussetzung für die Therapieempfehlung ist ein optimales Staging bei Erstdiagnose und dabei ist der Ausschluss von Fernmetastasen wichtig.

22.2.1.2 Stand des Wissens

Der gegenwärtige Standard der präoperativen Diagnostik sieht umfassende Untersuchungen zur Charakterisierung und Ausdehnung des Ösophaguskarzinoms und zur Komorbidität vor, siehe Kapitel 2.1.3.

Die Computertomographie (CT) ist der gegenwärtige Standard zum Nachweis von Fernmetastasen (M-Staging).

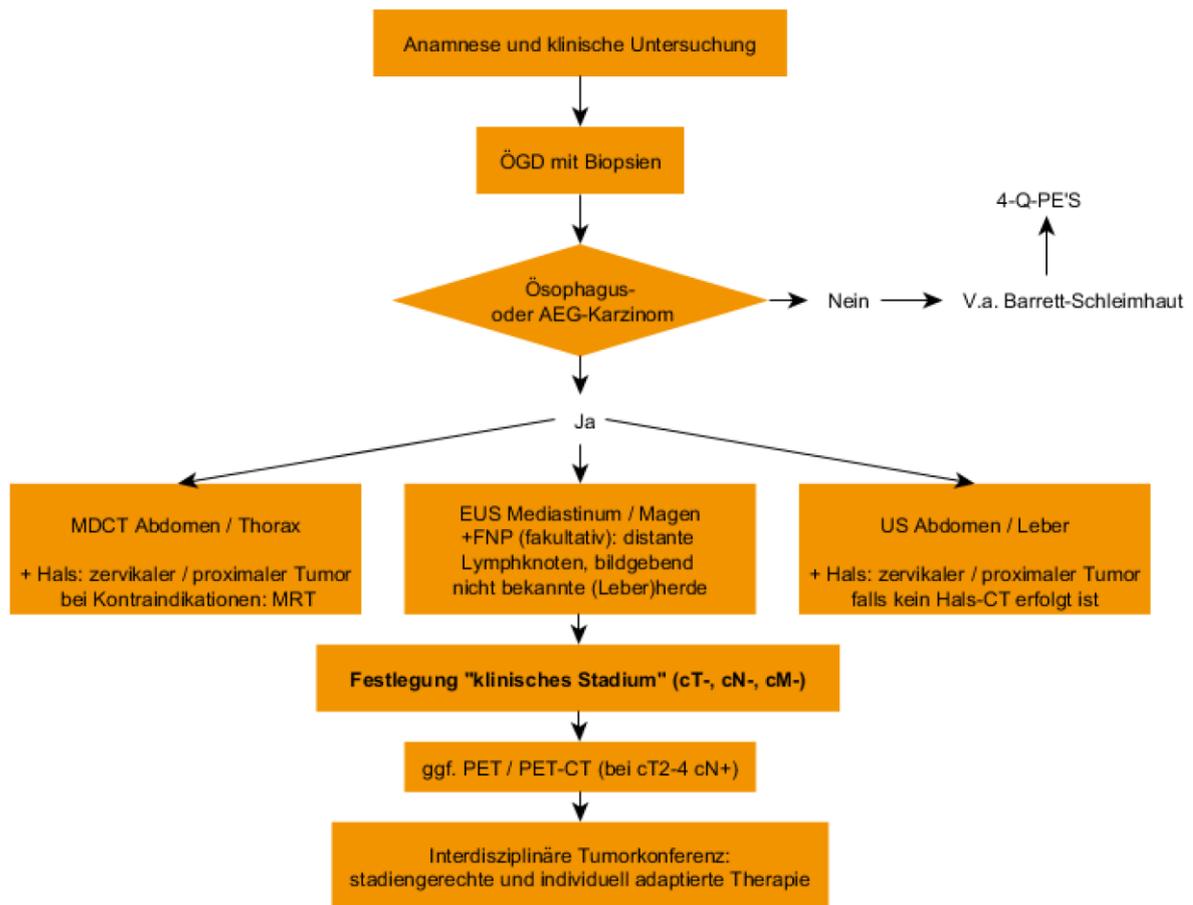
Die große Mehrzahl der zugrunde liegenden Daten zum Vergleich der PET mit anderen Verfahren wurde vor mehr als 10 Jahren generiert. Daraus ergaben sich Hinweise auf eine höhere Sensitivität der PET-CT gegenüber der CT beim Nachweis von Fernmetastasen (PET-CT:71%, CT:52%) [2, 4, 5]. Eine umfassende Analyse des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahr 2013 kam zu dem Schluss, dass der patientenrelevante Nutzen der PET bzw. PET-CT bei Ösophaguskarzinomen nicht belegt ist. Die Definition von Patientenrelevanz entsprach der institutseigenen, HTA-basierten Methodik. Die Rate der Patient*innen, bei denen die PET zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens führte, lag in den 4 ausgewerteten Studien zwischen 5 und 26% [6].

In einer neueren Kohortenstudie (Evidenzlevel 1b) aus Großbritannien bei insgesamt 811 Patient*innen ohne eindeutigen Metastasennachweis im herkömmlichen Staging wurde routinemäßig eine FDG-PET-CT durchgeführt [7]. Bei 7,1% der Patient*innen wurde ein Verdacht auf Metastasen bestätigt, bei 13% unerwartete Metastasen, in 0,8% synchrone Karzinome und bei 2,1% weitere pathologische Befunde detektiert. Hinsichtlich der Prädiktion unerwarteter Metastasen war die Analyse auf 700 Patient*innen mit in der CT nachgewiesenen cM0-Befunden beschränkt. Insgesamt wurde das therapeutische Vorgehen bei 23% der Patient*innen durch die PET-CT geändert.

22.2.1.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie enthält diesen diagnostischen Algorithmus, siehe [Abbildung 22](#) [3].

Abbildung 22: Diagnostischer Algorithmus bei Erstdiagnose eines Ösophaguskarzinoms mit potenziell kurativem Therapieanspruch [2]



Abkürzungen:

AEG = Karzinome des gastro-ösophagealen Übergangs (adenocarcinoma of esophagogastric junction);
 CT = Computertomographie; EUS = endoskopischer Ultraschall; FNP = Feinnadel Biopsie; MDCT = Multi-detector Computed Tomography;
 MRT = Magnetresonanztomographie; ÖGD = Ösophagogastrroduodenoskopie; PET = Positronen-Emissions-Tomographie;
 US = Ultraschall; 4-Q-PE'S = 4- Quadranten Probeexzisionen

Die aktuelle S3-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom empfiehlt [2]:

Empfehlung 6.13: Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT 2-4 und cN+) kann zusätzlich eine PET-CT-Untersuchung zum M-Staging eingesetzt werden, falls der Patient potenziell kurativ behandelbar ist bzw. das Ergebnis klinische Konsequenzen hat.

In ONKOPEDIA ist die PET Bestandteil von Diagnostik und Staging [3].

22.2.1.4 Stand der Versorgung

Die PET / PET-CT ist Bestandteil der Diagnostik im Rahmen der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung von Patient*innen mit Ösophaguskarzinom zur Detektion bzw. zum Ausschluss von Fernmetastasen mit dem Ziel der kurativ intendierten Therapie.

22.2.2 Ösophaguskarzinom, Ansprechen auf präoperative Radio- oder Chemoradiotherapie

22.2.2.1 Einleitung

Standard ist die perioperative Chemotherapie. Kritisch ist, bei Patient*innen ohne und mit unzureichendem Ansprechen auf die systemische Therapie den Zeitpunkt für die Operation in potenziell kurativer Absicht nicht zu verpassen.

22.2.2.2 Stand des Wissens

Für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus und Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs konnte die prognostische Bedeutung eines PET-Ansprechens in Einzelstudien und Metaanalysen gezeigt werden [8].

Für Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs gilt: Das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie bestimmt nach aktueller Datenlage nicht die Wahl der postoperativen Chemotherapie, weder in Bezug auf ihre Durchführung noch auf eine Intensivierung oder einen Medikamentenwechsel. Einzig bei einer Tumorprogression unter der präoperativen Therapie sollte diese postoperativ nicht fortgesetzt werden. Ob eine frühe Response-Evaluation mittels PET-CT nach einem Kurs präoperativer Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU diese Situation verändern kann, ist nicht geklärt. Interessant sind die Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie (DOCTOR) [9], in der die Behandlung für Patient*innen ohne metabolisches Tumoransprechen eskaliert wurde entweder auf Docetaxel, Cisplatin, 5-FU (DCF) oder auf DCF + Radiotherapie. Über 90% der Patient*innen mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs erhielten danach eine Operation. Durch die zusätzliche Radiotherapie scheint sowohl das progressionsfreie Überleben (nach 3 Jahren 46% vs 29%) als auch das Gesamtüberleben (nach 5 Jahren 46% vs 31%) verbessert werden zu können.

Ein Wechsel des Therapieregimes bei fehlendem PET-Ansprechen war bei Plattenepithelkarzinomen in retrospektiven Analysen bislang nicht vorteilhaft [10].

Aktuelle Empfehlungen gibt es in dieser Indikation nicht.

22.2.2.3 Stand der Versorgung

Die Kontrolle des frühen metabolischen Ansprechens (Early Metabolic Response, EMR) ist derzeit kein Routineverfahren.

22.2.3 Weitere Indikationen

22.2.3.1 Zusammenfassung

- Rezidivdiagnostik: Bei V.a. ein Rezidiv kann die ¹⁸F-FDG-PET eingesetzt werden, um ein solches als stoffwechselaktiven Befund zu detektieren, insbesondere wenn dies mit einer KM-CT nicht sicher gelingt [11]. Eine Metaanalyse zeigte, dass ¹⁸F-FDG PET und PET-CT eine gepoolte Sensitivität von 89 – 100% and eine gepoolte Spezifität von 55 – 94% zur Diagnose eines Rezidivs nach initial kurativ intendierter Therapie haben [12]. Im Vergleich zwischen PET und CT zeigte sich, dass CT eine niedrigere Sensitivität (65 – 89%) hat wegen der eindeutigen Abgrenzung zwischen postoperativen Veränderungen und Vernarbungen von Rezidiven. Dafür hat die CT die höhere Spezifität (79 – 91%) wegen falsch positiver Anreicherungen im Magen und thorakalen Lymphknoten. Eine PET-CT kombiniert beide Verfahren und ist daher die genaueste Modalität [13].
- 2.4. Strahlentherapieplanung: Zur genaueren Abgrenzung der Tumorumfänge im Rahmen der Strahlentherapieplanung kann ¹⁸F-FDG-PET hilfreich sein [14].

22.3 Literatur/Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023OLI_Plattenepithel_Adenokarzinom_Oesophagus_2019-01.pdf
2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
3. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, Dezember 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>

-
4. van Vliet EP, Heijnenbrok-Kal MH, Hunink MGM et al.: Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 98:547-557, 2008. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604200
 5. Tranchemontagne, J., Stadification initiale du cancer de l'oesophage: revue systematique sur la performance des methodes diagnostiques. Initial staging of oesophageal cancer: systematic review of the performance of diagnostic methods. Agence d'evaluation des technologies et des modes d'intervention en sante (AETMIS). *ETMIS* 5(6). Montreal 2009. http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/phpwcms_filestorage/7ac0a496adba3a5246b95c152b930c63.pdf
 6. Positronen-Emissionstomographie (PET) und (PET/CT) bei Ösophaguskarzinom. IQWiG-Berichte – Nr. 172. https://www.iqwig.de/download/d06-01h_abschlussbericht_pet-und-pet-ct_bei-oesophaguskarzinom.pdf?rev=186467
 7. Findlay JM, Bradley KM, Maile EG et al.: Pragmatic staging of oesophageal cancer using decision theory involving selective endoscopic ultrasonography, PET and laparoscopy. *Br J Surg* 102:1488-1499, 2015. DOI: 10.1002/bjs.9905
 8. Han S, Kim YI, Woo S, Kim TH, Ryu JS. Prognostic and predictive values of interim ¹⁸F-FDG PET during neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nucl Med* 35:447-457, 2021. DOI: 10.1007/s12149-021-01583-x
 9. Barbour A, Walpole E, Mai G et al.: Preoperative cisplatin, fluorouracil, and docetaxel with or without radiotherapy after poor early response to cisplatin and fluorouracil for resectable oesophageal adenocarcinoma (AGIT DOCTOR): results from a multicentre, randomised controlled phase II trial. *Ann Oncol* 31:236-245, 2020. DOI:10.1016/j.annonc.2019.10.019
 10. Greally M, Chou JF, Molena D et al.: Positron-Emission Tomography Scan-Directed Chemoradiation for Esophageal Squamous Cell Carcinoma: No Benefit for a Change in Chemotherapy in Positron-Emission Tomography Nonresponders. *J Thorac Oncol* 14::540-546, 2018. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.10.152
 11. Sun L, Su, XH, Guan YS et al.: Clinical usefulness of ¹⁸F-FDG PET/CT in the restaging of esophageal cancer after surgical resection and radiotherapy. *World J Gastroenterol* 15:1836-1842, 2009. DOI: 10.3748/wjg.15.1836
 12. Goense L, van Rossum PS, Reitsma JB, et al.: Diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET and PET/CT for the detection of recurrent esophageal cancer after treatment with curative intent: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med* 56:995-1002, 2015. DOI: 10.2967/jnumed.115.155580
 13. Elsherif SB, Andreou S, Virarkar M et al.: Role of precision imaging in **esophageal cancer**. *J Thorac Dis* 12:5159–5176, 2020. DOI: 10.21037/jtd.2019.08.15
 14. Wang YC, Hsieh TC, Yu CY et al.: The clinical application of 4D ¹⁸F-FDG PET/CT on gross tumor volume delineation for radiotherapy planning in esophageal squamous cell cancer. *J Radiat Res* 53: 594–600, 2012. DOI: 10.21037/jtd.2019.08.15

22.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Salah Al-Batran (Krankenhaus Nordwest, Frankfurt), Prof. Dr. F. Lordick (Universitätsklinikum, Universitäres Krebszentrum Leipzig UCCL), Prof. Dr. Markus Möhler (Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik), Prof. Dr. Rainer Porschen (Kreiskrankenhaus Osterholz, Osterholz-Scharmbeck), Prof. Dr. Christoph Rischpler (Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Matthias Schmidt (Universitätsklinikum Köln, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Michael Stahl (Evangelische Huysenstiftung, Kliniken Essen-Mitte), Prof. Dr. Peter Thuss-Patience (Charité Universitätsmedizin Berlin)

23. Ovarialkarzinom

23.1 Zusammenfassung

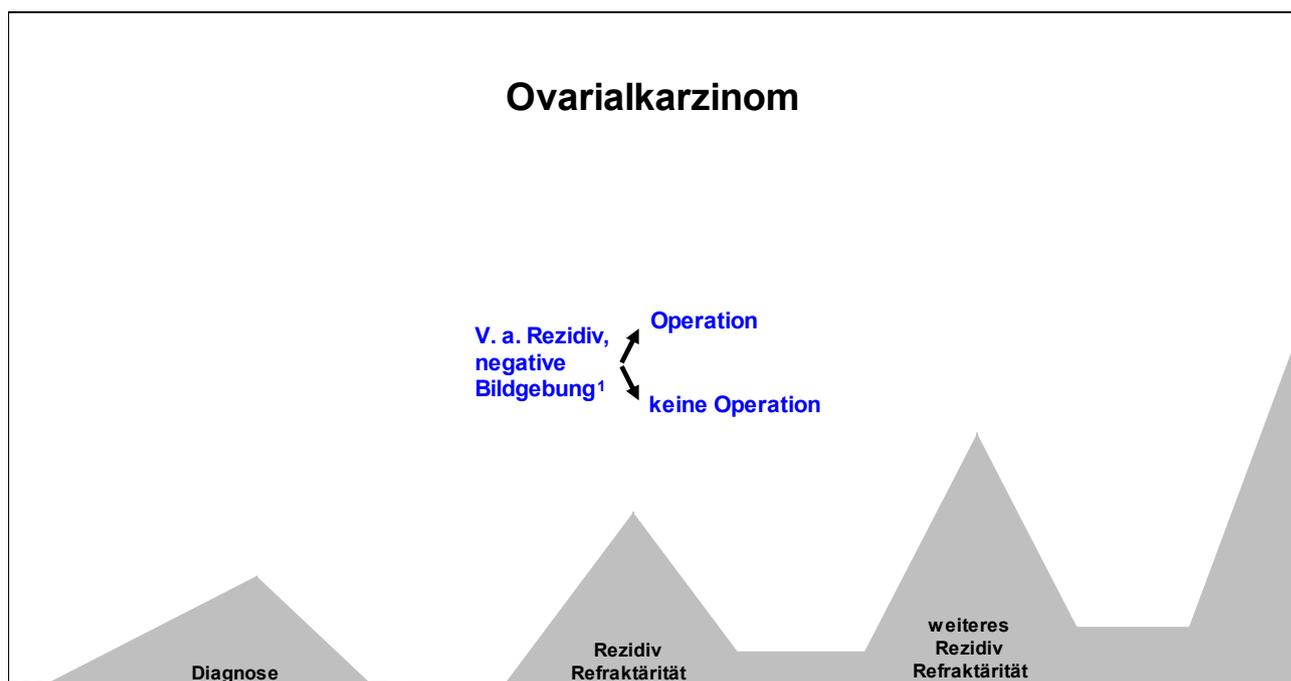
Die PET gehört zu den diagnostischen Optionen bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET bei:

- V. a. Rezidiv bei negativer Bildgebung mit anderen Verfahren, vor chirurgischer Resektion

Weitere Optionen sind der Einsatz der PET bei Verdacht auf Peritonealkarzinose sowie die Therapie- und Verlaufskontrolle bei Peritonealkarzinose.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 23](#) dargestellt.

Abbildung 23: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim Ovarialkarzinom



Legende: ¹ Transvaginalsonographie, Abdominalsonographie, CT, MRT

23.2 Indikationen

23.2.1 Ovarialkarzinom, Rezidiv, vor zytoreduktiver Chirurgie

23.2.1.1 Einleitung

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus.

Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber unter 50%. In den Stadium I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar. Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert [2]. In den letzten Jahren hat die Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren zur Verlängerung der progressionsfreien und auch der Gesamtüberlebenszeit geführt.

Der von uns im Folgenden verwendete Begriff „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Indikation „epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom“.

Standard der Diagnostik bei dem Verdacht auf eine ovarielle Raumforderung ist eine gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung, als erste apparative Maßnahme eine Transvaginalsonographie sowie orientierende Abdomensonographie [2]. CT, MRT und PET können zur weiteren Diagnostik eingesetzt werden. Im direkten Vergleich zeigte sich hierbei für die PET-CT eine höhere Genauigkeit [2-4]. Die aktuelle S3-Leitlinie zum Ovarialkarzinom stellt fest, dass die FDG-PET eine bessere Erkennung einer Peritonealkarzinose als rein morphologische Verfahren erlaubt und auch bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen der CT und der MRT überlegen ist [5]. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, dass bezüglich der Anwendung von CT, MRT oder PET-CT keine überzeugenden Daten bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorliegen. Das entsprach der Schlussfolgerung eines IQWiG-Berichtes von 2011 [6]. In einer aktuelleren Cochrane-Analyse wurden Sensitivität und Spezifität von FDG-PET-CT und MRT zur Diagnostik eines, unvollständigen chirurgischen Debulking untersucht. Sie bestätigte die hohe Spezifität der beiden Methoden, aber auch die geringe Sensitivität [7].

In der Rezidivdiagnostik haben sich die CT, die PET bzw. PET-CT und die MRT etabliert. PET und PET-CT weisen dabei eine höhere diagnostische Güte auf und können insbesondere in der Rezidivdiagnostik bei negativen CT oder MRT eingesetzt werden. Die Sensitivität der PET-CT in der Rezidivdiagnostik beträgt ca. 90% [8-14]. Allerdings lagen bisher keine Studienergebnisse zum Zusammenhang des Einsatzes der PET-CT vor, die einen Einfluss auf patientenrelevante Outcomes wie Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität (QoL) nachweisen [15].

Die Leitliniengruppe S3 Ovarialkarzinom weicht von der Einschätzung des IQWiG in seinem FDG-PET-bzw. PET-CT-Abschlussbericht zum Ovarialkarzinom teilweise ab, da in diesem Bericht relevante Studien zum Teil nicht berücksichtigt wurden und von den Mitgliedern der Leitliniengruppe bei bestimmten klinischen Konstellationen klare Vorteile bei Durchführung der PET oder PET-CT für die betroffenen Patientinnen gesehen werden [2].

Die Einschätzung der S3-Leitlinie wird aktuell durch Ergebnisse einer randomisierten Studie aus China zum Einsatz der PET bei der Selektion von Patientinnen für ein chirurgisches Debulking im Rezidiv bei fortgeschrittener, platin sensitiver Erkrankung bestätigt [16]. Ergebnisse sind in [Tabelle 20](#) zusammengefasst.

Tabelle 20: PET-basierte, sekundäre, zytoreduktive Operation bei Patientinnen mit rezidiviertem, platin sensitivem Ovarialkarzinom

Erstautor / Jahr	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
Shi, 2021 [16]	Rezidiv nach platin-basierter Chemotherapie, resektabel nach PET-Kriterien ⁵	Chemotherapie	Chemotherapie + Operation	357	11,9 vs 17,4 ⁶ 0,58 ⁷ p < 0,0001	53,9 vs 58,1 0,82 n. s. ⁸

Legende: ¹ N - Anzahl Patient*innen; ² PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ Beurteilung der Resektabilität auf der Basis der PET-CT; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

Die Aussagekraft der Auswertung zur Gesamtüberlebenszeit ist durch Cross-over eingeschränkt. Bei 11 Patientinnen (6%) im Kontrollarm wurde eine initiale chirurgische Resektion durchgeführt, bei weiteren 48 (37%) während der Zweitlinientherapie.

23.2.1.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt den Einsatz der PET bei V. a. Rezidiv und negativer konventioneller Bildgebung.

23.2.1.4 Stand der Versorgung

Die PET ist Bestandteil der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V in dieser Indikation:

- Rezidiv oder V.a. Progression zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bzw. einer Peritonealkarzinose, wenn die mit Sonographie, CT und MRT (bei V.a. Fernmetastasierung auch Knochenszintigraphie) erhältlichen Informationen zur Morphologie keine Entscheidung zwischen konkreten Therapieoptionen erlauben und eine patientenrelevante Konsequenz für nachfolgende therapeutische Entscheidungen, Patientenprognose und / oder Lebensqualität erwartet werden kann.

Außerhalb der ASV erfolgt die Kostenerstattung auf Einzelantrag.

23.3 Literatur/Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OLI_S3_Ovarialkarzinom_2020-04.pdf
3. Kinkel, K., et al., Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization--meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology*, 2005. 236(1): p. 85-94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15955864>
4. Nam, E.J., et al., Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol*, 2010. 116(3): p. 389-94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926121>
5. Yuan, Y., et al., Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Radiol*, 2012. 81(5): p. 1002-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21349672>
6. IQWiG, Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT bei Ovarialkarzinom. 2011. Themenkomplex1_Konsentierung_4H
7. Rose J, Hoogendam JP, van de Wetering FT et al.: Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for assessing tumour resectability in advanced epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD012567, 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD012567.pub2
8. Forstner, R., et al., Ovarian cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology*, 1995. 197(3): p. 619-26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7480729>
9. Forstner, R., et al., ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol*, 2010. 20(12): p. 2773-80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839002>
10. Gu, P., et al., CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*, 2009. 71(1): p. 164-74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378417>
11. Peng, N.J., et al., Early detection of recurrent ovarian cancer in patients with low-level increases in serum CA-125 levels by 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography. *Cancer Biother Radiopharm*, 2011. 26(2): p. 175-81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21510748>
12. Risum, S., et al., Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission

tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. 19(4): p. 600-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509556>

13. Takekuma, M., et al., Positron emission tomography with ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*, 2005. 10(3): p. 177-81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990965>
14. Torizuka, T., et al., Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002. 29(6): p. 797-803. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12029554>
15. Bristow, R.E., L.D. Lagasse, and B.Y. Karlan, Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. Patient selection and review of the literature. *Cancer*, 1996. 78(10): p. 2049-62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8918397>
16. Shi T, Zhu J, Feng Y et al.: Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:439-449, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00006-1

23.4 Beteiligte Expert*innen

Dr. Jacek Grabowski (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Frank Grünwald (Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Jalid Sehouli (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis), Prof. Dr. Uwe Wagner (Philipps Universität Marburg, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe), Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik)

24. Prostatakarzinom

24.1 Zusammenfassung

Die PET gehört zum Standard in der Diagnostik von Patienten mit Prostatakarzinom. Eingesetzt wird vor allem die PSMA-PET mit unterschiedlichen, radioaktiven Tracern: ⁶⁸Ga-PSMA-11, ¹⁸F-PSMA-1007 oder ¹⁸F-rhPSMA7.

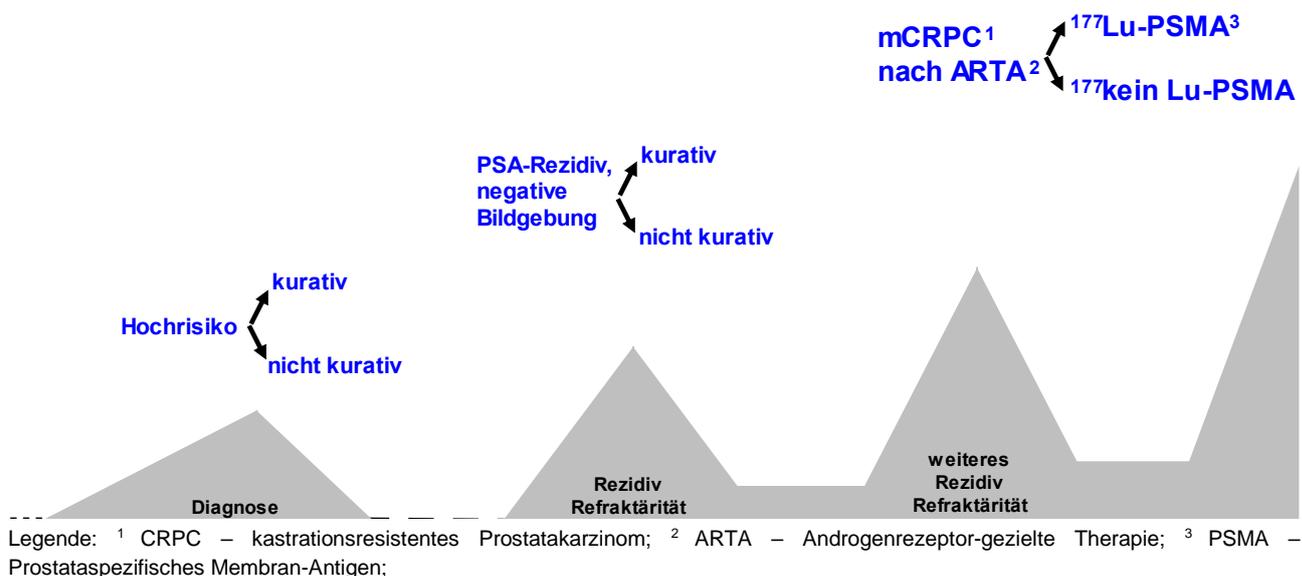
Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET in diesen Indikationen:

- Hochrisiko bei Erstdiagnose zur Entscheidung über kurative Lokalthherapie oder nicht-kurative Therapie
- PSA-Rezidiv zur Entscheidung über kurative Lokalthherapie oder nicht-kurative Therapie
- metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) nach systemischer Therapie mit neuen hormonellen Substanzen und Taxanen zur Entscheidung über eine Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 24](#) dargestellt.

Abbildung 24: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim Prostatakarzinom

Prostatakarzinom



24.2 Indikationen

24.2.1 Erstdiagnose - Hochrisiko, Staging

24.2.1.1 Einleitung

Basis der Entscheidung über das weitere Vorgehen bei Erstdiagnose sind vor allem Tumorstadium, Gleason-Score und initialer PSA-Wert [1]. Besonders kritisch ist die Situation bei Patienten mit Hochrisiko-Faktoren: Gleason-Score 8-10 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA ≥ 20 ng/ml. Hier entscheidet die bildgebende Diagnostik über eine Lokaltherapie in kurativer Absicht (radikale Prostatektomie, Strahlentherapie) oder einen nicht-kurativen Therapieansatz.

24.2.1.2 Stand des Wissens

Standard der bildgebenden Diagnostik sind Sonographie, Schnittbildverfahren (CT, MRT) und ggf. die Skelettszintigraphie. Ein weiteres bildgebendes Verfahren ist PSMA-PET. Hierbei werden radioaktiv markierte Liganden verwendet, die mit hoher Affinität an das Prostata-spezifische Membran Antigen (PSMA) binden, z. B. ⁶⁸Ga-PSMA-11. In einer Metaanalyse zur Detektion von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Erstdiagnose eines Intermediär- oder Hoch-Risiko-Prostatakarzinoms hat PSMA-PET oder PSMA-PET-CT eine Sensitivität von 0,71 (KI 0,59-0,81) und eine Spezifität von 0,95 (KI 0,87-0,99) [2, 3].

In der proPSMA-Studie wurde das Staging von Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom vor Prostatektomie oder Bestrahlung randomisiert zwischen konventioneller Diagnostik (CT + Skelettszintigraphie) oder ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET-CT [4]. Die Ergebnisse sind in [Tabelle 21](#) zusammengefasst.

Tabelle 21: Vergleich von konventioneller Diagnostik und PET beim Hochrisiko-Prostatakarzinom

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	Genauigkeit ² (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
proPSMA, 2020 [4]	Erstdiagnose, Hochrisiko ³	CT + Skelettszintigraphie	⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET-CT	302	75 vs 94 p < 0,0001	38 vs 85	91 vs 98

Legende: ¹ N - Anzahl Patienten; ² Genauigkeit in der Identifikation von pelvinen Lymphknoten- oder von Fernmetastasen; ³ Hochrisiko: ISUP Grad 3-5 und/oder \geq cT3 und/oder PSA \geq 20ng/mL, und radikale Prostatektomie oder Bestrahlung in kurativer Absicht geplant; ⁴ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Diagnostik;**

24.2.1.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie Prostatakarzinom empfiehlt, dass die PSMA-PET-CT beim High-Risk-Prostatakarzinom (Gleason-Score 8-10 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA >20ng/ml) zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad 1+).

24.2.1.4 Stand der Versorgung

In dieser Indikation wird die PET-CT auch in Deutschland eingesetzt. Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

24.2.2 PSA-Rezidiv

24.2.2.1 Einleitung

Das biochemische Rezidiv nach kurativer Therapie ist eine relativ häufige Situation. Die besondere klinische Relevanz liegt in dem weiterhin kurativen Potenzial bei erfolgreicher Therapie eines Lokalrezidivs in der Prostataloge. Abhängig von der initialen Behandlung stehen die Salvage-Strahlentherapie bzw. die Salvage-Prostatektomie zur Verfügung.

24.2.2.2 Stand des Wissens

Das biochemische oder PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie ist definiert durch einen in mindestens zwei Messungen bestätigten Anstieg des PSA-Wertes auf >0,2ng/ml [1]. Standard der Diagnostik zur Lokalisation des Rezidivs sind Schnittbildverfahren.

Es liegen Ergebnisse zahlreicher, retro- und prospektiver Kohortenstudien zum Einsatz von PET bei Patienten mit biochemischem Rezidiv vor, auch aus Deutschland. Die Mehrzahl der Studien setzt das PET bei negativer, konventioneller Schnittbilddiagnostik ein. Die Daten lassen sich folgendermaßen zusammenfassen [5-9]:

- Bei bis zu 80% der Patienten sind mittels PET Tumormanifestationen nachweisbar.
- Nur bei 30-50% dieser Patienten ist das Rezidiv auf die Prostataloge begrenzt.
- Bei bis zu 50% der Patienten führt das PET-Ergebnis zu einer Änderung der Therapiestrategie.

Allerdings sind die Patientenkollektive in diesen Studien sehr heterogen. Der mediane PSA-Wert liegt zwischen 0,2 und 6 ng/mL. Aktuelle Studien deuten auf einen Stellenwert von PET auch bei oligometastatischer Erkrankung hin [10, 11].

24.2.2.3 Leitlinien

In der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom wird empfohlen, dass im Rahmen einer Rezidivdiagnostik nach primär kurativer Therapie eine PET-Hybrid-Bildgebung primär zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen kann, falls sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt (Empfehlungsgrad 0). Gleichzeitig soll ein negatives PSMA-PET eine frühe Salvage-Therapie nicht verzögern.

24.2.2.4 Stand der Versorgung

In Deutschland wird PET und PET-Hybrid fast regelhaft bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach negativer, konventioneller Schnittbilddiagnostik eingesetzt. Diese Sequenz ist kritisch zu hinterfragen. Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

In der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) ist die PET Bestandteil der Diagnostik bei Patienten mit v. a. Lokalrezidiv, PSA-Anstieg und einem negativen MRT der Beckenregion. Diese Sequenz (MRT → PET) ist kritisch zu hinterfragen.

24.2.3 Metastasiert, kastrationsresistent, rezidiert/refraktär nach konventioneller Therapie

24.2.3.1 Einleitung

Die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Vor allem die Einführung neuer Arzneimittel zur systemischen Therapie hat in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit geführt. Aber auch nach Ausschöpfen aller empfohlenen Therapieoptionen besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf.

24.2.3.2 Stand des Wissens

Für Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter und rezidivierender/refraktärer Erkrankung ist bei gutem Allgemeinzustand nach Ausschöpfen aller empfohlenen Therapieoptionen ein Therapieversuch mit Lutetium-¹⁷⁷Lu-PSMA möglich [1]. In einer Übersichtsarbeit von 2019 mit Ergebnissen von 671 Patienten aus 16 Studien zeigte sich bei 75 % der Patienten unter ¹⁷⁷Lu-PSMA ein Rückgang des PSA-Wertes [12]. Dies wurde auch in der offenen, randomisierten Phase-II-Studie TheraP zum Vergleich von ¹⁷⁷Lu-PSMA versus Cabazitaxel bestätigt. In die Studie eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem PSA-Wert > 20ng/ml und einer PSMA-positiven Erkrankung in der PSMA-PET-CT. Zum Ausschluss führten dagegen FDG-positive, PSMA-negative Läsionen. In dieser selektionierten Patientengruppe war die Rate von Patienten mit einem Rückgang des PSA-Wertes um >50 % unter ¹⁷⁷Lu-PSMA mit 65 vs 37 % signifikant höher als unter Cabazitaxel [13].

In der VISION-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bei Patienten nach Vortherapie mit einer Androgenrezeptor-gerichteten Therapie (ARTA) und einem Taxan untersucht [14]. 831 Patienten wurden 2:1 randomisiert zwischen der Radioligand-Therapie und lokalen Therapiestandard. Einschlusskriterium war ein positives PSMA-PET. Daten sind in [Tabelle 22](#) zusammengefasst.

Tabelle 22: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bei Patienten mit PSMA PET-positivem mCRPC

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Methode	N ¹	RR ²	PFÜ ²	PFÜ ²
VISION [14]	metastasiert, kastrationsresistent, nach Vortherapie mit ARTA und Taxan	lokaler Therapie-standard	¹⁷⁷ Lu-PSMA alle 6 Wochen (maximal 6 Zyklen)	831	90,8 vs 92,2 ³ 1,4 ⁴ nicht	90,8 vs 92,2 ³ 1,4 ⁴ nicht	90,8 vs 92,2 ³ 1,4 ⁴ nicht unterlegen ⁵

Legende:¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ – progressionsfreie Überlebensrate nach 5 Jahren, in %; ³ RT – Radiotherapie; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;

Die Hinzunahme von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zum Behandlungsstandard nach Wahl des Behandlers führt zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

24.2.3.3 Leitlinien

Die S3-Leitlinie Prostatakarzinom empfiehlt, dass Patienten mit kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung in gutem Allgemeinzustand nach Ausschöpfen der empfohlenen Therapieoptionen ein Therapieversuch mit ¹⁷⁷Lu-PSMA auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden kann (Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad 3).

24.2.3.4 Stand der Versorgung

¹⁷⁷Lu-PSMA ist bisher nicht als Arzneimittel zugelassen. Voraussetzung für den Einsatz ist die Durchführung einer PSMA-PET.

24.3 Literatur / Referenzen

1. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2021. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.01.pdf
2. Evangelista L, Zattoni F, Cassarino G et al.: PET/MRI in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48:859-873, 2021. DOI: [10.1007/s00259-020-05025-0](https://doi.org/10.1007/s00259-020-05025-0).
3. Tu X, Zhang X, Liu Z et al.: The Role of (68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph Node Staging in Intermediate/High Risk Patients with Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-Analysis. *Front Oncol* 10: 1–11, 2020. DOI: [10.3389/fonc.2020.01365](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01365)
4. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): A prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 395:1208–1216, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7).
5. Emmett, L. et al. Prospective, Multisite, International Comparison of (18)F-Fluoromethylcholine PET/CT, Multiparametric MRI, and (68)Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Men with High-Risk Features and Biochemical Failure After Radical Prostatectomy: Clinical Performance and Patient Outcomes. *J Nucl Med* **60**, 794-800 (2019).
6. Fendler WP, Calais J, Eiber M et al.: Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 5:856-863, 2019. DOI: [10.1001/jamaoncol.2019.0096](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0096)
7. Valle L, Shabsovich D, de Meerleer G et al.: Use and Impact of Positron Emission Tomography/Computed Tomography Prior to Salvage Radiation Therapy in Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: A Scoping Review. *Eur Urol Oncol* Feb 23, 2021. DOI: [10.1016/j.euo.2021.01.007](https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.01.007)
8. Han S, Woo S, Kim YJ, et al. Impact of (68) Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2018; 74(2):179–190. DOI: [10.1016/j.eururo.2018.03.030](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.030).
9. Roach PJ, Francis R, Emmett L et al.: The Impact of ⁶⁸ Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med* 59:82-88, 2018. DOI: [10.2967/jnumed.117.197160](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.197160)
10. Phillips, R, Shi YW, Deek M et al.: Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 6:650-659, 2020. DOI: [10.1001/jamaoncol.2020.0147](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0147)
11. Zilli T, Dirix P, Heikkilä P et al.: The Multicenter, Randomized, Phase 2 PEACE V-STORM Trial: Defining the Best Salvage Treatment for Oligorecurrent Nodal Prostate Cancer Metastases. *Eur Urol Focus* 7:241-244, 2020. DOI: [10.1016/j.euf.2020.12.010](https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.12.010)
12. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al.: ¹⁷⁷Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: Safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44: 81–91, 2017. DOI: [10.1007/s00259-016-3481-7](https://doi.org/10.1007/s00259-016-3481-7)
13. Hofmann MS, Emmett L, Sandhu S et al.: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021, Feb. 11. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00237-3)

-
14. Morris MJ, de Bono JS, Chi KN et al.: Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). ASCO Meeting LBA 4, 2021.
<https://meetinglibrary.asco.org/record/196661/abstract>

24.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum), Prof. Dr. Dirk Böhmer (Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Radioonkologie), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Axel Heidenreich (Universitätsklinikum Köln, Klinik für Urologie), Prof. Dr. Bernd Joachim Krause (Universitätsklinikum Rostock, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin), Prof. Dr. Tobias Maurer (Universitätsklinikum Eppendorf, Martini-Klinik am UKE), Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg)

25. Schilddrüsenkarzinom

25.1 Zusammenfassung

Die PET gehört zum Standard in der Diagnostik von Patient*innen mit Schilddrüsenkarzinom. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET, beim klassischen differenzierten Schilddrüsenkarzinom mit unauffälligem Verlauf ist der Einsatz der Methode nicht erforderlich.

Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET in diesen Indikationen:

- Wenig- differenziertes bzw. radiojodnegatives/entdifferenziertes Schilddrüsenkarzinom: V. a. Rezidiv bei steigendem Thyreoglobulin-Wert und/oder morphologisch nachweisbaren Tumorherden vor Operation oder anderen lokalthérapeutischen Maßnahmen und negativer, konventioneller Diagnostik (Sonographie der Halsregion, ggf. Radiojodszintigraphie)
- Medulläres Schilddrüsenkarzinom (hier vorzugsweise als ¹⁸F-DOPA-PET): V.a. Rezidiv bei steigendem Calcitonin-Wert, bzw. V.a. postoperativ verbliebene Tumormanifestationen (Calcitonin > 150 pg/ml)
- Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom: Staging

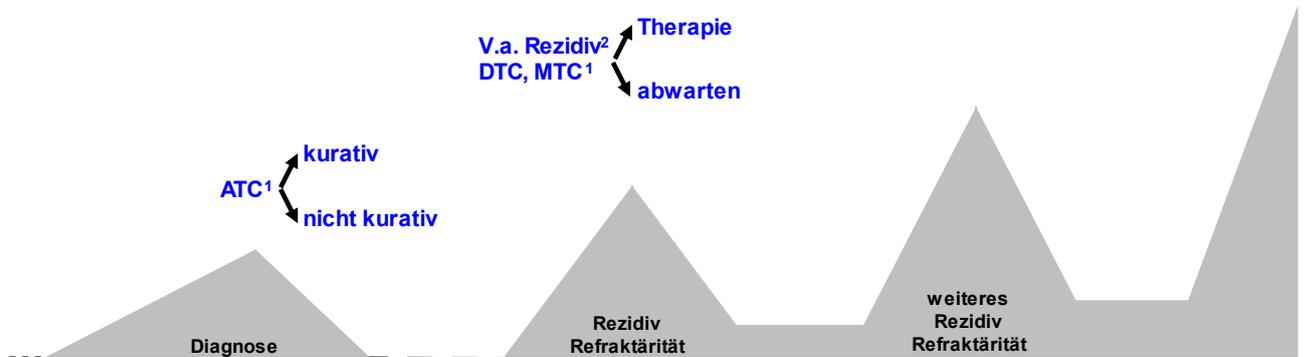
Weitere potenzielle Indikationen sind:

- Wenig differenziertes bzw. radiojodnegatives/entdifferenziertes oder fortgeschrittenes (metastasiertes) Schilddrüsenkarzinom:
 - o initiales Staging bei aggressiver Histologie (z.B. Poorly differentiated Thyroid Carcinoma, PDTC) bzw. fortgeschrittener metastasierter Erkrankung
 - o V.a. nicht Radiojod-speichernde Tumorerkrankungen (negative Radiojodbildgebung bei morphologisch fassbarer Erkrankung oder erhöhtem Thyreoglobulin)
 - o Diskrepanzen von klinischem Verlauf und konventioneller Bildgebung oder zwischen den konventionellen Bildgebungsmodalitäten
- Medulläres Schilddrüsenkarzinom (hier vorzugsweise als ¹⁸F-DOPA-PET):
 - o Initial bei Risiko einer ausgedehnten Lymphknoten- oder Fernmetastasierung (präoperativ erhöhtes Calcitonin > 500 pg/ml)
 - o Im Restaging bei Diskrepanzen von klinischem Verlauf und konventioneller Bildgebung oder zwischen den konventioneller Bildgebungsmodalitäten, sowie bei Therapierelevanz.

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 25](#) dargestellt.

Abbildung 25: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim Ovarialkarzinom

Schilddrüsenkarzinom



Legende: ¹ ATC – Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom; ² DTC – Differenziertes Schilddrüsenkarzinom, MTC – medulläres Schilddrüsenkarzinom

25.2 Indikationen

25.2.1 Wenig differenziertes bzw. radiojodnegatives/entdifferenziertes Schilddrüsenkarzinom – V. a. Rezidiv

25.2.1.1 Einleitung

Das Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste, maligne Erkrankung des endokrinen Systems. In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 7.000 Patient*innen [1]. Frauen sind häufiger als Männer betroffen. Die meisten Schilddrüsenkarzinome entstehen aus maligne transformierten, follikulären Zellen und werden histologisch in papilläre (72%), follikuläre (12%), Hürthle-Zell- und anaplastische Karzinome unterteilt. Die ersten drei Subentitäten werden auch unter dem Oberbegriff des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (engl.: Differentiated Thyroid Cancer (DTC)) zusammengefasst.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig [2]. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation, adjuvante Radiojodtherapie und konsekutive TSH-Suppression. Die krebspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten für alle Schilddrüsenkarzinome liegen in Deutschland bei über 90%. 7-23% der Patient*innen mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom entwickeln Fernmetastasen, von ihnen werden im Verlauf etwa zwei Drittel Radiojod-refraktär. Die 10-Jahres-Überlebensrate der Patient*innen mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom liegt bei etwa 10%, gemessen ab dem Zeitpunkt des Nachweises von Fernmetastasen [3, 4, 5].

25.2.1.2 Stand des Wissens

Standard in der initialen Abklärung von Schilddrüsenknoten im Hinblick auf ein potenziell vorliegendes Schilddrüsenkarzinom sind der standardisierte Schilddrüsenultraschall, Schilddrüsenzintigraphie und die Feinnadelpunktion. Ist das Karzinom gesichert, hat die Sonographie des Organs und der Halsregion im initialen Staging eine besondere Wertigkeit [2, 6, 7]. In Deutschland werden Schilddrüsenkarzinome häufig erst anhand der Histologie bei Operation wegen Struma bzw. Hyperthyreose diagnostiziert.

Für die Erkennung von Fernmetastasen jedoch zeigt die ¹⁸F-FDG-PET in mehrere Studien eine hohe Sensitivität bis 85% und Spezifität bis 95% [8, 9].

In einer Studie wurden Patient*innen mit einem ausgedehnten oder metastasierten, differenzierten „high-risk“ Schilddrüsenkarzinom untersucht, die ein ¹⁸F-FDG-PET-CT nach der initialen Radiojodtherapie erhalten haben [10]. Hiervon hatten 29% FDG-averse Tumorkläsionen, 36% hatten Jod-averse Kläsionen und 8% hatten übereinstimmende FDG- und Jod-averse Metastasen. Die durchgeführte ¹⁸F-FDG-PET-CT Untersuchung führte in 21% der Fälle zur Änderung des Patient*innen-Managements (insbesondere bei Patient*innen im Stadium pT3bN1 und bei Fernmetastasen).

Standard in der Nachsorge beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom sind Sonographie der Halsregion und Thyreoglobulin-Diagnostik [6, 7]. Letztere umfasst die Bestimmung von Thyreoglobulin (Tg) und Thyreoglobulin-Antikörpern (Tg-Ak). Bei Anstieg des Tg und sonographisch verdächtigem Herdbefund wird eine Feinnadelbiopsie durchgeführt. Bei Patient*innen mit steigendem Tg, Ausschluss von Thyreoglobulin-Antikörpern und unauffälligem Sonographiebefund ist die Durchführung einer Radiojoddiagnostik als konventionelle Diagnostik indiziert. Bei negativer Radiojoddiagnostik und auffälligem Lokalbefund besteht der Verdacht auf Radiojod-refraktäre Manifestationen. Die PET hat unter anderem hier einen auch in internationalen Leitlinien empfohlenen Stellenwert. Die Mehrheit der diesbezüglichen Daten beruht auf retrospektiven Studien der vergangenen 20 Jahre. In einer aktuelleren Metaanalyse von 17 Studien mit 1.195 Patient*innen lag die Sensitivität der PET bei 0,86 und die Spezifität bei 0,84, allerdings bei hoher Heterogenität [15].

Ein hoher Stellenwert der ¹⁸F-FDG-PET-CT fand sich in Studien zu den als aggressiver gewerteten Tumor-Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms wie Hürthle-Zell-Tumor oder der großzelligen Variante [11-13]. In einer Studie von Nascimento et al. konnten 41% der Kläsionen nur mittels ¹⁸F-FDG-PET-CT detektiert werden [11].

Die ¹⁸F-FDG-PET-CT kann auch zur Risikostratifizierung genutzt werden. In einer retrospektiven Auswertung von Robbins et al. [14] an 400 Patient*innen zeigte sich, dass Patient*innen mit einem deutlich gesteigerten ¹⁸F-FDG-Uptake ein 7-fach höheres Sterberisiko hatten im Vergleich mit der Patientengruppe, die keine FDG-positiven Kläsionen aufwies.

Im präoperativen bzw. initialen Setting besteht der Wert der ¹⁸F-FDG-PET (in Kombination mit CT oder MRT) in einem empfindlichen Ganzkörperstaging (ohne Einsatz von jodhaltigem Röntgenkontrastmittel) bei high-risk-Konstellation für eine Fernmetastasierung. Bei Nachweis von Fernmetastasen würde klinisch der Eingriff im Halsbereich potentiell weniger extensiv ausfallen. Auch scheint eine Aussage zur Prognose möglich.

25.2.1.3 Leitlinien

Die 2019 veröffentlichte Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt die PET bei Patient*innen mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach kurativer Therapie, wenn die Werte der Tg-Diagnostik ansteigen und die Sonographie des Hals keinen Hinweis auf ein lokoregionäres Rezidiv ergeben hat [6]. Die Leitlinie der American Thyroid Association (ATA) aus dem Jahr 2015 (veröffentlicht 2016) legte die Schwelle des Tg Wertes auf >10 ng/dl [7]. Ein solch rigider und relativ hoher Grenzwert ist schwer begründbar.

25.2.1.4 Stand der Versorgung

In dieser Indikation wird die PET-CT auch in Deutschland eingesetzt. Im Rahmen der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung werden die Kosten übernommen. Außerhalb der ASV erfolgt die Kostenübernahme auf Einzelantrag.

25.2.2 Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom – V. a. Rezidiv

25.2.2.1 Einleitung

Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom ist eine sehr seltene, hochaggressive Erkrankung, die meist klinisch durch eine rasch, progrediente, in der Regel derbe und indolente Schwellung auffällt und bei Erstvorstellung nicht selten bereits eine klinische Symptomatik wie Schluckbeschwerden, Heiserkeit und Dyspnoe aufweist. Die zervikale Sonographie ist auch hier die Standarddiagnostik. Umgehend sind jedoch bildgebende Untersuchungen zur Ausbreitungsdiagnostik erforderlich und eine histologische Sicherung ist nötig. Die

Therapie stellt eine Herausforderung dar, aufgrund der Aggressivität der Erkrankung sowie der sehr spärlichen Datenlage.

25.2.2.2 Stand des Wissens

Beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom (ATC) kommt der PET ein hoher Stellenwert insbesondere im initialen Staging aber auch im Restaging zu. Hintergrund ist die hohe Relevanz der raschen Identifikation von limitierten Stadien mit potenziell kurativem Anspruch. Das PET-CT ist der CT in der Detektion metastasensusppekter Läsionen deutlich überlegen (Detektionsraten 99% vs 62%), durch ein PET-CT wird in bis zu 25% bis 50% der Fälle das initial angedachte Behandlungsschema angepasst [16-18].

Das ¹⁸F-FDG-PET-CT ist ein zusätzliches gut geeignetes Verfahren zur Tumornachsorge. Bei persistierender Tumorlast bietet die FDG-PET-CT die höchste diagnostische Genauigkeit [19]. Insbesondere kann bei diskordanter Bildgebung die im FDG-PET gemessene Stoffwechselaktivität informativer sein als die alleinige Beurteilung der Tumorgöße im CT [16, 17, 20, 21]. Es ist darüber hinaus auch eine Bewertung des Therapieansprechens bei systemischer und Strahlentherapie möglich [17, 20, 21].

25.2.2.3 Leitlinien

In der ESMO-Guideline von 2019 und der ATA-Guideline von 2021 wird die FDG-PET als hochsensitives Verfahren zum Staging empfohlen [6, 7].

25.2.2.4 Stand der Versorgung

In dieser Indikation wird die PET-CT auch in Deutschland regelmäßig eingesetzt. Im Rahmen der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung werden die Kosten übernommen. Außerhalb der ASV erfolgt die Kostenübernahme auf Einzelantrag.

25.2.1 Medulläres Schilddrüsenkarzinom

25.2.1.1 Zusammenfassung

Eine weitere Indikation ist der Einsatz der PET-CT in der Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei V.a. Metastasierung im initialen Staging, bei V. a. Rezidiv oder postoperativ verbliebenen Tumormanifestationen. Besonders geeignet beim MTC ist die 6-Fluoro-(¹⁸F)-L-Dihydroxyphenylalanin (¹⁸F-DOPA)-PET [22, 23]. Neben dem Rezidivrisiko auf der Basis des initialen Tumorstadiums ist beim MTC die hohe Rate von Patient*innen mit genetischer Prädisposition für weitere Neoplasien in anderen Organen zu berücksichtigen.

In einer aktuellen prospektiven und hochrangig publizierten Vergleichsstudie [24] zeigte sich eine klare Überlegenheit von ¹⁸F-DOPA-PET-CT im intermodalen Vergleich mit der Ganzkörper-CT oder -MRT mit einer Detektionsrate von 64% (CI 0,48-0,80), vor der Ganzkörper-CT mit 48% (CI 0,31-0,66), der ¹⁸F-FDG-PET-CT mit 40% (CI 0,24-0,56) und der Ganzkörper-MRT mit 40% (CI 0,24-0,56) [25, 26]. Auch weitere retrospektive Untersuchungen bestätigen dies. Bei einem Calcitonin Cut-off of 150 pg/ml fanden Sesti et al. Sensitivitäten und Spezifitäten von 79% und 80% für ¹⁸F-DOPA PET, 75% und 92% für Ultraschall, 80% und 25% für CT, 50% und 75% für MRI [27]. Für die Diagnostik im Halsbereich berichteten Rasul et al. Sensitivitäten für DOPA-PET beim Nachweis von zentralen und lateralen metastasierten Hals-Lymphknoten von 53% und 73%, im Gegensatz zu 20% and 39%, für die Hals-Sonographie [28].

Bei einem Calcitoninwert von > 1000 pg/ml vor der initialen Operation muss einer Lymphknotenmetastasierung ausgegangen werden [29], die ESMO-Leitlinie postuliert hier sogar einen Cut-off von 500 pg/ml. Bei Anwendung einer PET-CT mit dem Tracer ¹⁸F-DOPA fand sich eine höhere Nachweisrate für zervikale Lymphknotenmetastasen im Vergleich zur Ultraschall-Untersuchung des zentralen bzw. lateralen Kompartiments. Durch additiven Nachweis mediastinaler Lymphknoten-Metastasen bzw. Fernmetastasen durch die ¹⁸F-DOPA-PET-CT wurde bei insgesamt 12% der Patient*innen (6% durch den Nachweis mediastinaler Lymphknotenmetastasen und 6% durch Fernmetastasen) die Operationsplanung beeinflusst [30], der mediane Calcitoninwert lag in dem Kollektiv lediglich bei ca. 200 pg/ml.

Die ESMO-Leitlinie empfiehlt ab einem initialen Calcitoninwert von >500 pg/ml den Ausschluss von Fernmetastasen mittels Schnittbildgebung und, so verfügbar, mit ¹⁸F-DOPA-PET-CT [6].

In dieser Indikation wird die PET-CT auch in Deutschland regelmäßig eingesetzt. Im Rahmen der Ambulanten Spezialärztlichen Versorgung werden die Kosten für die ¹⁸F-FDG-PET-CT, jedoch nicht für die bei der Entität viel besser geeignete ¹⁸F-DOPA-PET-CT übernommen. Es erfolgt die Kostenübernahme auf Einzelantrag.

25.3 Literatur / Referenzen

1. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Available from: <http://www.gekid.de>.
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zum Schilddrüsenkarzinom, in Vorbereitung.
3. Busaidy, N.L. and M.E. Cabanillas, Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res*, 2012. 2012: p. 618985.
4. Durante, C., et al., Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(8): p. 2892-9.
5. Tumino, D., F. Frasca, and K. Newbold, Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017. 8: p. 312.
6. Filetti, S., et al., Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2019. 30(12): p. 1856-1883.
7. Haugen, B.R., et al., 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 2016. 26(1): p. 1-133.
8. Wang, W., et al., [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (¹³¹I) whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(7): p. 2291-302.
9. Chung, J.K., et al., Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative ¹³¹I whole-body scan. *J Nucl Med*, 1999. 40(6): p. 986-92.
10. Rosenbaum-Krumme, S.J., et al., (¹⁸F)-FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012. 39(9): p. 1373-80.
11. Nascimento, C., et al., Postoperative fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: an important imaging modality in patients with aggressive histology of differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2015. 25(4): p. 437-44.
12. Pryma, D.A., et al., Diagnostic accuracy and prognostic value of ¹⁸F-FDG PET in Hurthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med*, 2006. 47(8): p. 1260-6.
13. Lowe, V.J., et al., ¹⁸F-FDG PET of patients with Hurthle cell carcinoma. *J Nucl Med*, 2003. 44(9): p. 1402-6.
14. Robbins, R.J., et al., Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(2): p. 498-505.
15. Qichang, W., et al., Diagnostic performance of ¹⁸F-FDG-PET/CT in DTC patients with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*, 2019. 181(2): p. 93-102.
16. Poisson, T., et al., ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in anaplastic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. 37(12): p. 2277-85.

-
17. Bogsrud, T.V., et al., 18F-FDG PET in the management of patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2008. 18(7): p. 713-9.
 18. Nguyen, B.D. and P.C. Ram, PET/CT staging and posttherapeutic monitoring of anaplastic thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*, 2007. 32(2): p. 145-9.
 19. Smallridge, R.C., et al., American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*, 2012. 22(11): p. 1104-39.
 20. Lee, E.K., et al., Lesion-Based Evaluation Predicts Treatment Response to Lenvatinib for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Korean Multicenter Retrospective Study. *Thyroid*, 2019. 29(12): p. 1811-1819.
 21. Levy, A., et al., (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to assess response after radiation therapy in anaplastic thyroid cancer. *Oral Oncol*, 2015. 51(4): p. 370-5.
 22. Biondi, B., S. Filetti, and M. Schlumberger, Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2005. 1(1): p. 32-40.
 23. Wells, S.A., Jr., et al., Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2015. 25(6): p. 567-610.
 24. Terroir, M., et al., F-18-Dopa Positron Emission Tomography/Computed Tomography Is More Sensitive Than Whole-Body Magnetic Resonance Imaging for the Localization of Persistent/Recurrent Disease of Medullary Thyroid Cancer Patients. *Thyroid*, 2019. 29(10): p. 1457-1464.
 25. Caobelli, F., et al., Predictive and prognostic value of 18F-DOPA PET/CT in patients affected by recurrent medullary carcinoma of the thyroid. *Ann Nucl Med*, 2018. 32(1): p. 7-15.
 26. Verbeek, H.H., et al., Clinical relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 2012. 53(12): p. 1863-71.
 27. Sesti, A., et al., Relevance of calcitonin cut-off in the follow-up of medullary thyroid carcinoma for conventional imaging and 18-fluorine-fluorodihydroxyphenylalanine PET. *Anticancer Res*, 2014. 34(11): p. 6647-54.
 28. Rasul, S., et al., [(18)F]DOPA PET/ceCT in diagnosis and staging of primary medullary thyroid carcinoma prior to surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. 45(12): p. 2159-2169.
 29. Castinetti, F. and D. Taieb, Positron Emission Tomography Imaging in Medullary Thyroid Carcinoma: Time for Reappraisal? *Thyroid*, 2021. 31(2): p. 151-155.
 30. Brammen, L., et al., Medullary Thyroid Carcinoma: Do Ultrasonography and F-DOPA-PET-CT Influence the Initial Surgical Strategy? *Ann Surg Oncol*, 2018. 25(13): p. 3919-3927.

25.4 Beteiligte Expert*innen

PD Dr. Wilfried E. E. Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Innere Medizin, Tumorforschung), Prof. Dr. Martin Fassnacht (Universitätsklinikum Würzburg, Endokrinologie und Diabetologie), Prof. Dr. Michael Kreißl, Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin), Prof. Dr. Markus Luster (Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Nuklearmedizin)

26. Zervixkarzinom

26.1 Zusammenfassung

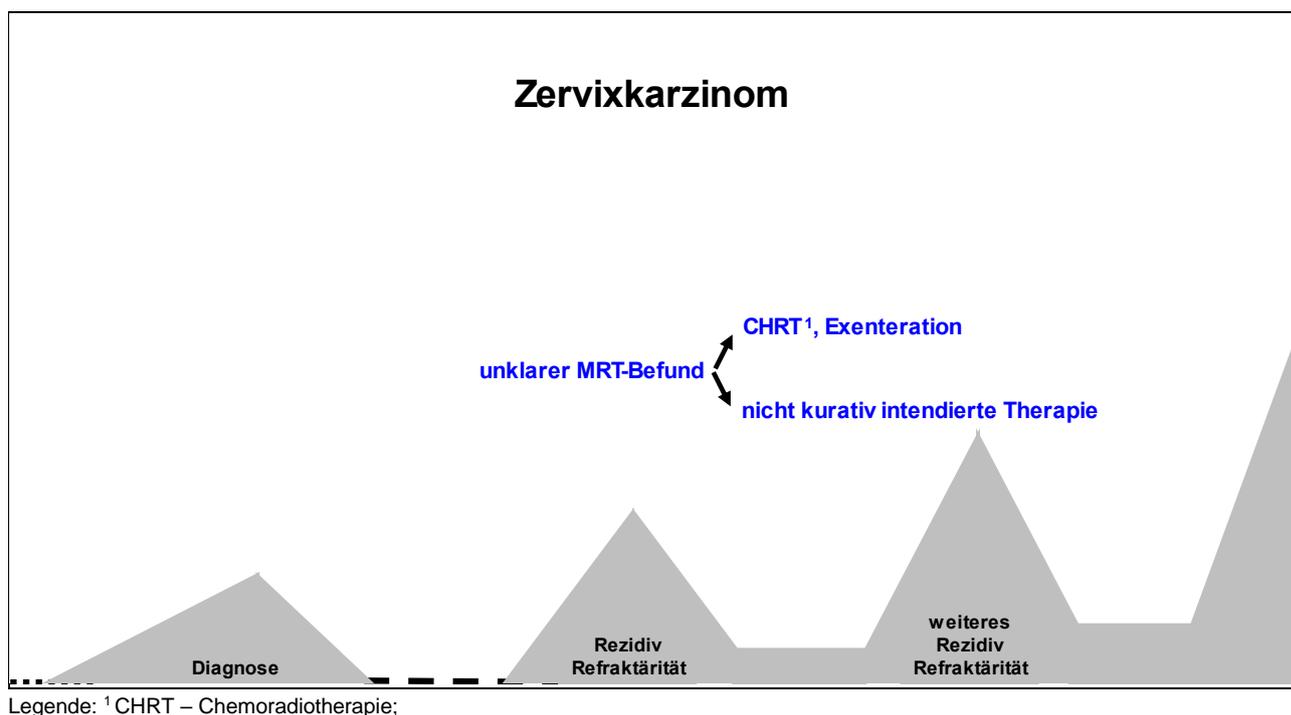
Die PET gehört zu den diagnostischen Optionen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom. Eingesetzt wird vor allem die ¹⁸F-FDG-PET.

Therapie-steuernd ist der Einsatz der PET-CT bei:

- Rezidiv, bei Erwägung eines lokalen Therapieverfahrens (Chemoradiotherapie, Exenteration)

Indikationen sind graphisch in [Abbildung 26](#) dargestellt.

Abbildung 26: Evidenzbasierte und empfohlene Indikationen beim Zervixkarzinom



26.2 Indikationen

26.2.1 Rezidiv

26.2.1.1 Einleitung

Das Zervixkarzinom ist weltweit das vierthäufigste Malignom der Frau. In Deutschland ist diese Tumorentität in den letzten Jahrzehnten u.a. durch die Früherkennungsuntersuchungen zu einer weniger häufigen Tumorart geworden [1]. Die Prognose für Erkrankte hat sich in den letzten 4 Jahrzehnten deutlich verbessert. Die Sterberaten sind seit 1980 deutlich zurückgegangen. Die Prognose ist stadienabhängig. Die krebspezifischen Überlebensraten liegen nach 10 Jahren zwischen 93% im Stadium I und 16% im Stadium IV.

26.2.1.2 Stand des Wissens

Zu Sensitivität, Spezifität und klinischer Relevanz der PET beim Zervixkarzinom liegt umfangreiche Literatur vor. Dennoch sind die Aussagen zur Wertigkeit der PET beziehungsweise der PET-CT sehr heterogen. Eingeschränkt wird die Wertigkeit in der Routinediagnostik bei Erstdiagnose durch die mangelnde Differenzierung zwischen Superinfektion und infiltrierendem Tumor sowie in der geringen Sensitivität und Spezifität der Identifikation von Lymphknotenmetastasen [2-4]. In einer aktuellen Metaanalyse zur bildgebenden Diagnostik wurde die MRT als Methode der Wahl zur Beschreibung der lokalen Tumormanifestation identifiziert [5]. Auch in der Diagnostik des Rezidivs ist die Datenlage zur PET heterogen [6-9]. Im Einzelfall kann der prätherapeutische Einsatz der PET-CT befürwortet werden, z. B. bei Unklarheiten in der MRT-Diagnostik, wenn eine histologische Klärung der paraaortalen Lymphknoten nicht möglich ist oder um Patientinnen für eine histologische Klärung der paraaortalen Lymphknoten auszuwählen [10, 11].

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt den Einsatz der PET im Rezidiv zum Ausschluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen insbesondere vor Einleitung von lokalen Therapiemaßnahmen, die kurz-, mittel- und langfristig mit hoher Morbidität belastet sein können. Die Empfehlung ist vor allem durch die hohe Spezifität der PET beim Nachweis von Metastasen begründet [1]. U. a. in einer Metaanalyse bezüglich der

Lymphknotendetektion zeigte die MRT die beste Sensitivität mit 88%, die PET die höchste Spezifität mit 94% [12].

26.2.1.3 Leitlinien

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt [1]:

- Das PET-CT sollte zur Therapieplanung des primären Zervixkarzinoms nicht eingesetzt werden.
- Bei Erwägung eines lokalen Verfahrens (Chemoradiotherapie, Exenteration) zur Therapie eines Rezidivs sollte zum Ausschluss von Lymphknoten- und Fernmetastasen eine PET-CT durchgeführt werden. In anderen Situationen sollte es nur bei Unklarheit durchgeführt werden, nicht aber in der Routine.

26.2.1.4 Stand der Versorgung

Die Kostenerstattung erfolgt auf Einzelantrag.

26.3 Literatur/Referenzen

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.1, 2021, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>, [Stand: 01.06.2021]
2. Gouy S, Morice P, Narducci F et al.: Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol* 31:3026-3033, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3520
3. Tsai CS, Lai CH, Chang TC et al.: A prospective randomized trial to study the impact of pretreatment FDG-PET for cervical cancer patients with MRI-detected positive pelvic but negative para-aortic lymphadenopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:477-484, 2010. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.020
4. Kang S, Kim SK, Chung DC et al.: Diagnostic value of 18F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis. *J Nucl Med* 51:360-367, 2010. DOI: 10.2967/jnumed.109.066217
5. Woo S, Atun R, Wart ZJ et al.: Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 30:5560-5577, 2020. DOI: 10.1007/s00330-020-06909-3
6. Liu B, Gao S and Li S: A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies. *Gynecol Obstet Invest* 82:209-222, 2017. DOI: 10.1159/000456006
7. Meads C, Auguste P, Davenport C et al.: Positron emission tomography/computerised tomography imaging in detecting and managing recurrent cervical cancer: systematic review of evidence, elicitation of subjective probabilities and economic modelling. *Health Technol Assess* 17:1-323, 2013. DOI: 10.3310/hta17120
8. Ding XP, Feng L, Ma L: Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: PET versus PET/CT: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 290:741-747. DOI: 10.1007/s00404-014-3263-z
9. Xiao Y, Wei J, Zhang Y and Yiong W: Positron emission tomography alone, positron emission tomography-computed tomography and computed tomography in diagnosing recurrent cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 10:222-231, 2014. DOI: 10.5114/aoms.2014.42572

-
10. De Cuypere M, Lovinfosse P, Goffin Fet al.: Added value of para-aortic surgical staging compared to (18)F-FDG PET/CT on the external beam radiation field for patients with locally advanced cervical cancer: An ONCO-GF study. Eur J Surg Oncol 46883-887, 2020. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.11.496
 11. Martinez A, Voglimacci M, Lusque A et al.: Tumour and pelvic lymph node metabolic activity on FDG-PET/CT to stratify patients for para-aortic surgical staging in locally advanced cervical cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 47:1252-1260, 2020. DOI: 0.1007/s00259-019-04659-z
 12. Meads C, Davenport C, Malysiak S et al.: Evaluating PET-CT in the detection and management of recurrent cervical cancer: systematic reviews of diagnostic accuracy and subjective elicitation. BJOG 121:398-407, 2014. DOI: 10.1111/1471-0528.12488

26.4 Beteiligte Expert*innen

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann (Gynäkologie, Erlangen), Prof. Dr. Anne Letsch (Hämatologie und Medizinische Onkologie, Kiel), Prof. Dr. Christoph Rischpler (Nuklearmedizin, Essen), Dr. Fredrik A. Stübs (Gynäkologie, Erlangen)

27. Weitere Indikationen

27.1 Zusammenfassung

In einer Vielzahl weiterer Indikationen wird die PET eingesetzt. Eine Zusammenstellung der Indikationen, bei denen diese Diagnostik im Rahmen von Einzelfallentscheidungen indiziert ist, findet sich in [Abbildung 27](#).

Abbildung 27: Weitere Indikationen

weitere Indikationen mit Einzelfallentscheidungen

- Biliäre Karzinome
- Blasenkarzinom (Urothelkarzinom)
- Endometriumkarzinom
- Gastrointestinale Stromatumore (GIST)
- Hepatozelluläres Karzinom
- Magenkarzinom (nicht gastroösophagealer Übergang)
- Nierenzellkarzinom
- Pankreaskarzinom
- Peniskarzinom
- Primäre peritoneale Malignome
- Weichgewebssarkome
- weitere, seltene Erkrankungen