

Der Onkologe

Organ der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Elektronischer Sonderdruck für M. Dietlein

Ein Service von Springer Medizin

Onkologie 2010 · 16:18–27 · DOI 10.1007/s00761-009-1767-0

© Springer-Verlag 2010

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

M. Dietlein · H.T. Eich · M. Fuchs · P. Borchmann · A. Engert · C. Kobe

PET beim Hodgkin-Lymphom

Verbessert die Positronenemissionstomographie die Behandlung?

M. Dietlein¹ · H.T. Eich² · M. Fuchs^{3,4} · P. Borchmann^{3,4} · A. Engert^{3,4} · C. Kobe¹

¹ Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universität zu Köln

² Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universität zu Köln

³ German Hodgkin Study Group (GHSG), Köln

⁴ Klinik I für Innere Medizin, Universität zu Köln

PET beim Hodgkin-Lymphom

Verbessert die Positronenemissionstomographie die Behandlung?

Mit der Einführung des BEACOPP-Protokolls (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison) in der höheren Dosierungsstufe (BEACOPP_{eskaliert}) in der HD9-Studie der German Hodgkin Study Group (GHSG) stieg die Rate für ein rezidivfreies Überleben nach mehr als 5 Jahren auf 87% an [6]. Diese hohe Rate von Langzeitremissionen ist derzeit realistisch kaum zu steigern. Eher ist es wahrscheinlich, dass Patienten mit einer frühzeitigen Response auch mit einer weniger intensiven Chemotherapie eine dauerhafte Remission erreichen könnten. Angesichts der inzwischen exzellenten Langzeitprognose der vielen jungen Hodgkin-Patienten kommt der Rate an therapieassoziierten Zweittumoren, kardiopulmonalen Spättoxizitäten und Fertilitätsstörungen eine immer größere Bedeutung zu [1]. Die laufende 6. Studiengeneration der GHSG untersucht daher in den Studien HD16 bis HD18 die Frage, ob mit einer responseadaptierten Therapiereduktion ein unverändert gutes Behandlungsergebnis erreicht werden kann. Für die Patienten mit unzureichender metabolischer Response in der PET unter Chemotherapie ist durch die Kombination der Chemotherapie mit einer Immuntherapie (CD-20-Antikörper Ri-

tuximab) eine weitere Optimierung denkbar (Arm B der HD18-Studie der GHSG).

Vom prognostischen zum prädiktiven Wert der PET

Nachdem die FDG-PET sowohl unter laufender Chemotherapie als auch nach Abschluss der Chemotherapie einen konsistent hohen prognostischen Wert erreichte, also frühzeitig zwischen Respondern und Non-Respondern unterschied, bietet sich die FDG-PET als ein Entscheidungskriterium für die responseadaptierte Therapie an. Dabei ist das mittels CT dokumentierte Therapieansprechen ein wichtiges Einschlusskriterium zur Durchführung der PET. Auch setzt die Interpretation der PET stets die Kenntnis der CT (initial und zum Untersuchungszeitpunkt)

voraus, insbesondere da auch geringe FDG-Anreicherungen unter Chemotherapie lokalisiert werden müssen und für die Bewertung relevant sind. Bei der responseadaptierten Therapie geht es meistens um eine Verminderung der Chemotherapiezyklen (HD18-Studie der GHSG für fortgeschrittene Stadien) bzw. um einen Verzicht auf die Strahlentherapie (HD16-Studie der GHSG für frühe Stadien, HD18-Studie bei Nachweis von Restgewebe $\geq 2,5$ cm nach Abschluss der Chemotherapie). In mehreren internationalen Studien wird derzeit untersucht, in welchem Ausmaß eine Chemotherapie reduziert werden kann, wenn in der Interim-PET ein Therapieansprechen nachgewiesen worden ist (■ Tab. 1). Es zeichnet sich ab, dass diese Frage dezidiert für die verschiedenen Tumorstadien und für jedes Chemotherapieprotokoll beantwort-

Tab. 1 Laufende Studien zur responseadaptierten Therapie auf Basis einer Interim-PET

Studientitel	Studiengruppe	Hodgkin Lymphom
RAPID trial	U.K. NCRI Lymphoma Group	Frühe Stadien
HD16	GHSG	Frühe Stadien
H10 protocol	EORTC-GELA-IIL	Frühe Stadien
PET-adapted	GITIL	Fortgeschrittene Stadien
RATHIL	U.K. NCRI Lymphoma Group	Fortgeschrittene Stadien
HD0801	IIL	Fortgeschrittene Stadien
HD18	GHSG	Fortgeschrittene Stadien

EORTC European Organization for Research and Treatment of Cancer, GELA Group d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte, GHSG German Hodgkin Study Group, IIL Intergruppo Italiano del Linfomi, GITIL Gruppo Italiano Therapie Innovative.

Hier steht eine Anzeige.



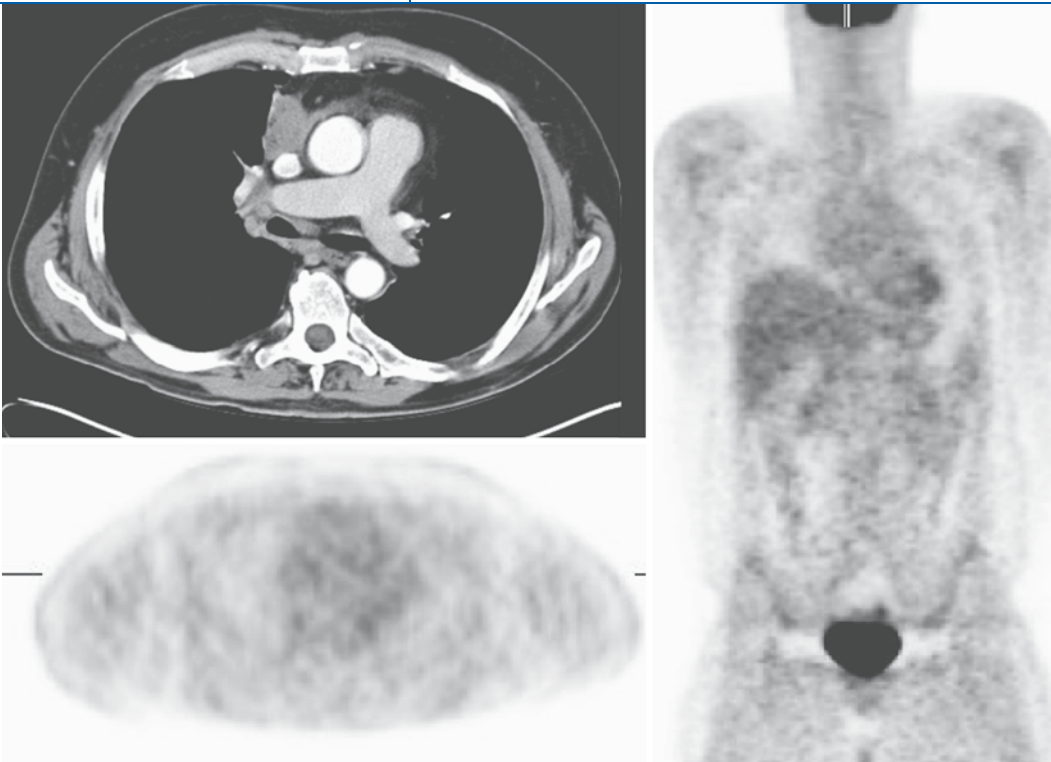


Abb. 1 ◀ Interim-PET nach 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert}. Das in der CT sichtbare Restgewebe im vorderen Mediastinum zeigt keine FDG-Akkumulation, gewertet als Score 0, PET-negativ

tet werden muss. Nachdem in solche Therapieoptimierungsstudien für erwachsene Patienten und für die pädiatrische Onkologie sowohl national wie international ein großer Teil der Patienten eingebracht wird, stellt die regelhafte Anwendung der PET bzw. der PET/CT beim Hodgkin-Lymphom die Realität dar. Durch die begleitende wissenschaftliche Ausrichtung ist ein Erkenntnisgewinn über einen unmittelbaren patientenrelevanten Nutzen der PET absehbar.

Solche Daten liegen für die PET nach Abschluss der Chemotherapie bereits vor. Nach Abschluss einer Chemotherapie, die aus 6 oder 8 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} bzw. aus 8 Zyklen BEACOPP 14 bestand, konnte in der HD15-Studie aus der 5. Studiengeneration der GHSG gezeigt werden, dass der Verzicht auf eine Strahlentherapie bei PET-negativem Restgewebe über das mittlere Beobachtungsintervall von 18 Monaten zu keiner Erhöhung der Rezidivrate führte [16]. Wiederum dürfen die Konsequenzen aus der PET und die Indikation zur Strahlentherapie nicht unabhängig von der zuvor durchgeführten Chemotherapie betrachtet werden. Im Falle einer reduzierten Chemotherapie oder bei Verzicht auf einzelne Substanzen einer etablierten Polychemotherapie muss möglicherweise die dann gerin-

gere Wirkung der Chemotherapie durch anschließende Bestrahlung kompensiert werden.

PET vor Behandlungsbeginn

Die Einstufung als frühes, mittleres oder fortgeschrittenes Stadium durch das initiale Staging entscheidet über Art und Umfang der Chemotherapie und Strahlentherapie. Wird die PET zusätzlich zur CT, Sonographie und Knochenmarkpunktion bei der Festlegung der Krankheitsausbreitung (Staging) eingesetzt, so ergab sich in den Studien bei etwa 10–20% der Patienten eine Änderung des Krankheitsstadiums und ggf. eine Änderung der Therapie [21, 24]. Dabei sind die Effekte auf eine Managementänderung auf Basis einer PET/CT höher als bei alleiniger Durchführung der PET. Unter 99 prospektiv untersuchten Patienten hätte in der Studie von Hutchings et al. [11] die PET in 9% und die PET/CT in 17% aufgrund eines veränderten Stagings zu Managementänderungen geführt. Dabei steht ein Upstaging im Vordergrund.

Ein inhärentes methodisches Problem ist, dass der potenzielle Überlebensvorteil durch die intensivere Therapie nach Ausweitung der Diagnostik beim einzelnen Patienten nicht gemessen werden kann.

Es gibt keine randomisierten Daten, inwieweit eine Therapieentscheidung nach einem Staging unter Hinzunahme der PET im Vergleich zu einem Staging ohne PET zu einer Verbesserung des rezidivfreien Überlebens führt. Trotz einer Vielzahl von Studien zur diagnostischen Güte der FDG-PET kann die Frage nicht beantwortet werden, ob ein mittels PET entdeckter zusätzlicher Befund den gleichen Stellenwert hat wie ein bereits in der anatomischen Bildgebung eindeutiger Befund. Zusätzlich bietet die PET Aussagen über einen Knochenmarkbefall [22], der einer ungezielten Knochenmarkpunktion entgehen kann. Die positive PET ermöglicht dann eine gezielte Knochenmarkpunktion.

Im primären Staging ist die PET insbesondere dann eine weitere diagnostische Option, wenn die klinische Präsentation des Hodgkin-Lymphoms unklar ist bzw. wenn grenzwertig große Lymphknoten in der CT gesehen werden und ein Befall dieser Lymphknotenstation die Therapiestrategie ändern würde. Wenn umgekehrt die Zuordnung in ein fortgeschrittenes Stadium aufgrund der CT oder der Biopsie bereits eindeutig ist, kann von einer PET keine Änderung im Regime der Chemotherapie erwartet werden. Allerdings scheint aufgrund einer „virtuellen“

Überlegung an 30 Patienten mit Hodgkin-Lymphom ein Einfluss auf die spätere Bestrahlungsplanung möglich [12].

Ein zweiter, aktueller Gesichtspunkt zugunsten der Durchführung einer PET vor Behandlungsbeginn hat sich durch den hohen Stellenwert der PET bei der Bewertung des frühen Therapieansprechens ergeben. Ein internationales Expertengremium hat die initiale PET empfohlen, um nachfolgend die Interpretation der PET unter oder nach Chemotherapie zu optimieren [3, 15]. Zwar gehört das Hodgkin-Lymphom zu den Entitäten mit initial durchgehend vorhandener FDG-Speicherung in den Lymphomanifestationen. Daher darf ein negatives Interim-PET als Response gewertet werden. Die hypothetische Alternative einer bereits initial fehlenden FDG-Aufnahme entspräche einer Rarität. Probleme ergäben sich im Falle einer auffälligen FDG-Anreicherung in der Interim-PET. In dieser Situation ist für die Differenzierung, ob eine positive Interim-PET tatsächlich einem Tumorrest oder aber einem therapieassoziierten entzündlichen Herd entspricht, die unmittelbare Gegenüberstellung mit dem initialen PET-Befund von großem Wert.

PET während Chemotherapie (Interim-PET)

Bei einem Ansprechen auf die Chemotherapie ist ein Effekt auf den Zuckerstoffwechsel bereits frühzeitig nach wenigen Zyklen Chemotherapie erkennbar. Daher ist die PET schon während einer laufenden Chemotherapie geeignet, Responder von Non-Respondern zu unterscheiden. Die Trennschärfe der Interim-PET ist größer als die einer CT (■ **Abb. 1**; [10]). In vielen Studien zur PET nach 2, 3 oder 4 Zyklen Chemotherapie wurde nachgewiesen, dass Patienten mit einer negativen PET nur selten ein Rezidiv erleiden (■ **Tab. 2**; [8, 10, 19, 27]). In den abgeschlossenen Studien aus ■ **Tab. 2** wurden keine Therapiekonsequenzen aus der negativen PET gezogen, sondern die Patienten erhielten den jeweiligen Therapiestandard unabhängig vom Ergebnis der PET. Lediglich in einer kleinen Studie aus Israel wurde für 43 PET-negative Patienten die Konsequenz einer reduzierten

Onkologe 2010 · 16:18–27 DOI 10.1007/s00761-009-1767-0
© Springer-Verlag 2010

M. Dietlein · H.T. Eich · M. Fuchs · P. Borchmann · A. Engert · C. Kobe PET beim Hodgkin-Lymphom. Verbessert die Positronen-emissionstomographie die Behandlung?

Zusammenfassung

Wenn die FDG-PET nach 2 Zyklen Chemotherapie (Interim-PET) negativ ist, entwickelt sich nur selten ein Rezidiv. Daraus folgt ein hoher negativer prognostischer Wert der FDG-PET im Therapiemonitoring des Hodgkin-Lymphoms. Der Schritt zur responseadaptierten Therapie (Therapie-Deeskalation) mittels Interim-PET sollte in Therapieoptimierungsstudien wissenschaftlich begleitet werden. Dies erhöht die Patientensicherheit und sollte eine Referenzbegutachtung der Interim-PET einschließen. Nach Abschluss der Chemotherapie konnte in der HD15-Studie der German Hodgkin Study Group (GHSg) ein progressionsfreies Überleben bei 95%

der PET-negativen Patienten in partieller Remission gezeigt werden. Bei Verzicht auf eine Strahlentherapie bei Patienten in partieller Remission mit Restgewebe $\geq 2,5$ cm erhöhte sich die Rate an Frührezidiven im Vergleich zur Patientengruppe in kompletter Remission nicht. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bleibt abzuwarten. Eine solche Therapiekonsequenz muss sich aber stets an der Intensität der zuvor durchgeführten Chemotherapie orientieren.

Schlüsselwörter

PET · Lymphom · Hodgkin · Chemotherapie · Strahlentherapie

PET in Hodgkin's lymphoma. Can positron emission tomography improve the therapy?

Abstract

PET-negative patients after 2 cycles of chemotherapy (interim-PET) rarely develop a relapse. Thus, the negative prognostic value of interim-PET in therapy monitoring of Hodgkin's lymphoma is high. The next clinical step towards response-adapted therapy (therapy de-escalation) using interim-PET should be embedded in clinical trials and scientific evaluation. This increases the safety for the patients and PET should be evaluated by a second reader. After completion of chemotherapy the progression-free survival was 95% for PET-negative patients in partial remission, as shown in the HD15 trial of the German Hodg-

kin Study Group (GHSg). Thus, consolidation radiotherapy can be omitted in PET patients with residual tissue of ≥ 2.5 cm without increasing the risk for progression or early relapse as compared to patients in complete remission. The impact of this finding on the overall survival at 5 years must be awaited. However, such therapy consequences must always be oriented to the intensity of the preceding chemotherapy.

Keywords

PET · Lymphoma · Hodgkin · Chemotherapy · Radiotherapy

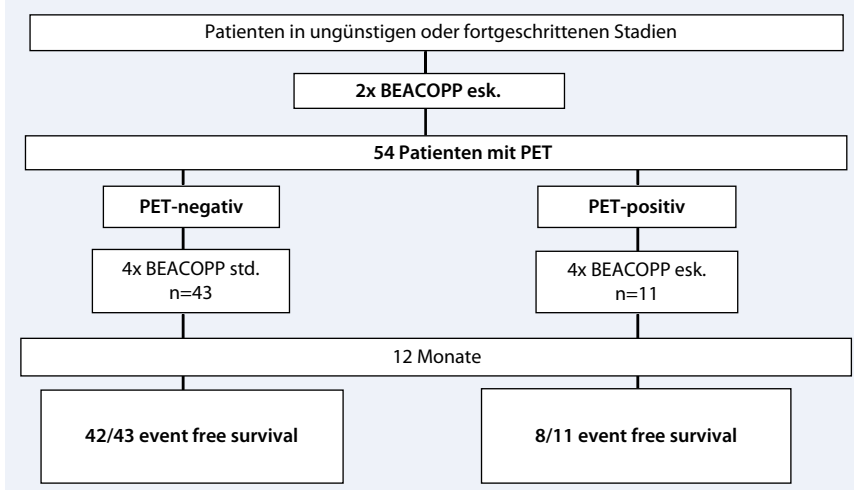


Abb. 2 ▲ Prädiktiver Wert der FDG-PET nach 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert}. In dieser Pilot-Studie aus Israel wurden aus dem Ergebnis der Interim-PET Konsequenzen für die Intensität der Chemotherapie gezogen [4]. BEACOPP esk. BEACOPP_{eskaliert}, BEACOPPstd. BEACOPP_{Standard}

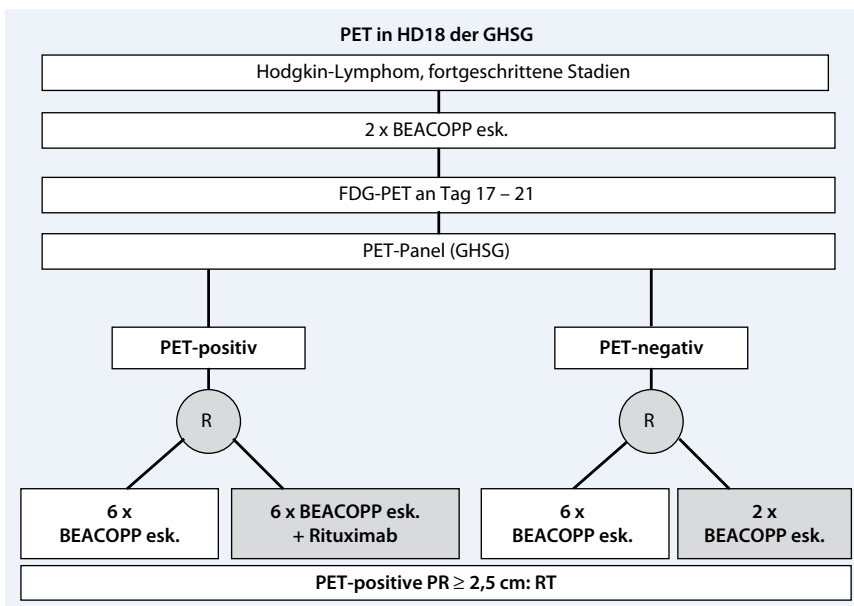


Abb. 3 ▲ Interim-PET in HD18 der German Hodgkin Study Group (GHSG). Der innovative Arm ist die Therapie-Deeskalation auf insgesamt 4 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} bei PET-negativen Patienten. PR partielle Remission, R Randomisation, RT Radiatio, BEACOPP esk. BEACOPP_{eskaliert}

Chemotherapie gezogen und nur 1 von 43 Patienten erlitt ein Rezidiv (Abb. 2; [4]). Generell geht eine positive Interim-PET mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv einher. Der positive prognostische Wert der Interim-PET liegt insbesondere nach einer ABVD-basierten Therapie sehr hoch (Tab. 2), die PET-positiven Patienten zeigen also sehr häufig ein Therapieversagen. Hingegen erleiden nach dem dosisintensiven Chemotherapieprotokoll BEACOPP_{eskaliert} nur einige der PET-positiven Patienten ein Therapieversagen, sodass dann der po-

sitive prognostische Wert der PET entsprechend niedriger liegt [19]. Die wissenschaftlich bewiesene Trennschärfe für die Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern in der Interim-PET entspricht zunächst einem hohen Wert der PET zur Prognose des progressionsfreien Überlebens. Ein solcher prognostischer Wert der FDG-PET ist zwar nicht gleichzusetzen mit dem prädiktiven Wert für ein dezidiertes Therapiekonzept. Die Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern führt aber schon heute zu Managementveränderungen bei vie-

len international organisierten Studiengruppen (Tab. 1). Gegenstand der 6. Studiengeneration der GHSG sind in der HD18-Studie gezielte Fragen nach der optimalen Anzahl an Chemotherapiezyklen ± Immuntherapie bzw. ± Strahlentherapie (Abb. 3). Der prädiktive Wert der Interim-PET wird für jedes Chemotherapieprotokoll separat zu prüfen sein [13].

Die responseadaptierte Therapie mittels PET mündet grundsätzlich in zwei gegenläufigen Strategien (Abb. 4):

1. Die Remissionsrate der intensiven BEACOPP-Chemotherapie ist beim fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphom mit 87% nach 5 Jahren anderen Regimen deutlich überlegen [6]. Bei einer intensiven Chemotherapie mit sehr hohen Werten für das rezidivfreie Überleben wird der frühzeitig negative PET-Befund genutzt, um die Anzahl der Chemotherapiezyklen zu verringern. Dadurch wird die Toxizität der Chemotherapie verringert und es gilt zu belegen, dass die rezidivfreien Überlebensraten langfristig keinen signifikanten Unterschied zeigen. Da neben der Rezidivgefährdung auch die Toxizität und die Langzeitfolgen der Chemotherapie (Herz- und Lungenerkrankungen, bösartige Zweittumoren) über das langfristige Überleben entscheiden, ist wegen der vermutlich geringeren Langzeiteffekte der individualisierten Chemotherapie sogar eine Steigerung des Gesamtüberlebens und der Lebensqualität denkbar. Besonders die in Deutschland üblichen BEACOPP_{eskaliert}-Chemotherapieprotokolle für fortgeschrittene Stadien des Hodgkin-Lymphoms eignen sich für eine solche Deeskalation. In Deutschland wird eine solche responseadaptierte Therapie mit einer FDG-PET nach 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} innerhalb der HD18-Studie der GHSG angeboten (Abb. 3). Protokollgemäß erfolgt eine Zweitbegutachtung der PET, bei der Interpretation als PET-negativ (Therapiekonsequenz!) wird ein international abgestimmter Maßstab angelegt. Im Falle einer positiven PET erhält der Patient weiterhin den bisherigen Standard der BEACOPP_{eskaliert}-Chemotherapie, je nach

Tab. 2 Daten zum prognostischen Wert einer Interim-PET

Studie	Patienten	ChT-Zyklen vor PET	PET-positiv		PET-negativ		Follow-up (Monate)
			Patienten	Therapie-Ver-sagen n (%)	Patienten	Therapie-Ver-sagen n (%)	
Hutchings et al. 2005 [9]	85	2/3	13	8 (62)	72	4 (6)	6–125
Hutchings et al. 2006 [10]	77	2	16	11 (69)	61	3 (5)	2–41
Zinzani et al. 2006 [27]	40	2	8	7 (88)	32	1 (3)	12–27
Gallamini et al. 2006 [7]	108	2	20	18 (90)	88	3 (3)	2–47
Gallamini et al. 2007 [8]	260	2	50	43 (86)	210	10 (5)	4–62
Markova et al. 2009 [19]	50	4 BEACOPP _{eskaliert}	14	2 (14)	36	1 (3)	≥ 12

Eine positive PET geht nach einer ABVD-basierten Therapie mit einer hohen Rate an Therapieversagern einher. Dies trifft für eine BEACOPP-basierte Therapie so nicht zu. Der negative Vorhersagewert der PET liegt konsistent hoch. Dieser hohe negative Vorhersagewert ist Grundlage für die Therapie-Deeskalation in HD18 der GHSG.ChT Chemotherapie. Therapieversagen steht für Progression, Rezidiv und therapieassoziierte Ereignisse.

- Randomisationsarm ergänzt um eine Immuntherapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab.
2. ABVD-basierte Chemotherapie-regime beim fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom erreichen nach 5 Jahren eine Remissionsrate von nur 67% [6]. Das Argument für den Einsatz von ABVD ist die niedrigere Toxizität des Regimes für die durch ABVD heilbaren Patienten. Hierbei wird aber eine Steigerung der Toxizität und Morbidität für die progredienten und rezidivierenden Patienten in Kauf genommen. Dieses Konzept ist in den angelsächsischen Ländern stärker verbreitet und in Deutschland bei jungen Patienten im fortgeschrittenen Stadium unüblich. In einigen Studien wird dann eine umgekehrte Strategie mit der PET verfolgt: Die innovativen Therapiekonsequenzen („experimenteller Arm“) sind auf die positive Interim-PET ausgerichtet. Patienten mit einer positiven PET erhalten eine Intensivierung ihrer Chemotherapie (z. B. eine Umstellung der Chemotherapie von ABVD auf BEACOPP_{eskaliert}, ggf. Hochdosistherapie in Kombination mit einer Stammzelltransplantation). Für die gravierende Befundinterpretation als PET-positiv wird eine deutliche Erhöhung des Zuckerstoffwechsels gefordert. Hierdurch erklären sich Unterschiede in der PET-Interpretation.

Betrachtet man die Gesamtheit der derzeit rekrutierenden Studien für Hodgkin-Patienten, so dominiert die Deeskalati-

Tab. 3 Intensität der FDG-Anreicherung gemäß einer 5-Punkte-Skala [17, 20]

Score (PET-Bogen)	Beschreibung	PET-Interpretation (Randomisationsbogen)
0	Keine FDG-Aufnahme	PET-negativ
1	FDG-Aufnahme geht nicht über den mediastinalen Bloodpool hinaus	PET-negativ
2	FDG-Aufnahme mehr als der mediastinale Bloodpool, geht aber nicht über die Untergrundaktivität der Leber hinaus	PET-positiv
3	FDG-Aufnahme deutlich und mehr als die Untergrundaktivität in der Leber	PET-positiv
4	Nachweis neuer FDG-Speicherherde, Progress unter Chemotherapie, Ausschlusskriterium zur PET in HD18, kommt in HD18 protokollgemäß nicht vor	PET-positiv

Die Intensität der FDG-Anreicherung wird gemäß einer 5-Punkte-Skala beschrieben [17, 20]. Die Interpretation als PET-negativ und damit die Therapiereduktion ist in der HD18-Studie der GHSG und in der EuroNet-PHL-C1-Studie der pädiatrischen Studiengruppe auf die Scores 0 und 1 beschränkt.

onsstrategie mit Prüfung auf Nichtunterlegenheit der Therapiealternativen [13].

Bei der Interim-PET ist die PET-Untersuchung möglichst zum Ende eines Chemotherapiezyklus durchzuführen, um den maximal möglichen Abstand zur letzten Chemotherapiegabe einzuhalten. Für die Interim-PET in HD18 steht bei einem 3-wöchigen Chemotherapiezyklus ein enges Zeitfenster zwischen Tag 17 bis 21 des 2. Therapiezyklus zur Verfügung.

Wie definiert sich „positiv“ im Interim-PET?

Als Untersucher ist man gerade in Grenzfällen auf eindeutig definierte Kriterien angewiesen. Kernproblem ist die Interpretation schwacher FDG-Anreicherungen (Score 2 in **Tab. 3**), wenn also die FDG-Aufnahme im Restgewebe über den mediastinalen Bloodpool hinausgeht, aber die Untergrundaktivität der Leber nicht übersteigt. In einer solchen Konstellati-

on ist die FDG-Anreicherung visuell bereits gut sichtbar und die semiquantitative Auswertung mittels „standardized uptake value“ (SUV) erhöht nicht den Grad der diagnostischen Sicherheit.

Betrachtet man die internationale Studienlage mit Eskalations- und Deeskalationsstrategien aufgrund der Interim-PET, so wird deutlich, warum unter den Experten keine Einigkeit herrscht [17, 20]. Denn es ist ein Unterschied, ob bei einer Therapie mit über 87%iger Remissionsrate eine Therapiereduktion durch eine Untersuchung oder ob bei einer Therapie mit einer 67%igen Remissionsrate eine erforderliche Intensivierung erkannt werden soll (**Abb. 5**). Diese gegensätzlichen Therapiekonsequenzen bei Einsatz derselben Methode erfordern eine differenzierte Vorgehensweise. Die Anwendung der Kriterien je nach Ausgangslage der Patienten – eine etwas höhere Spezifität bei der Auswahl der Patienten, die eine relevante Therapieintensivierung erfahren sollen, und

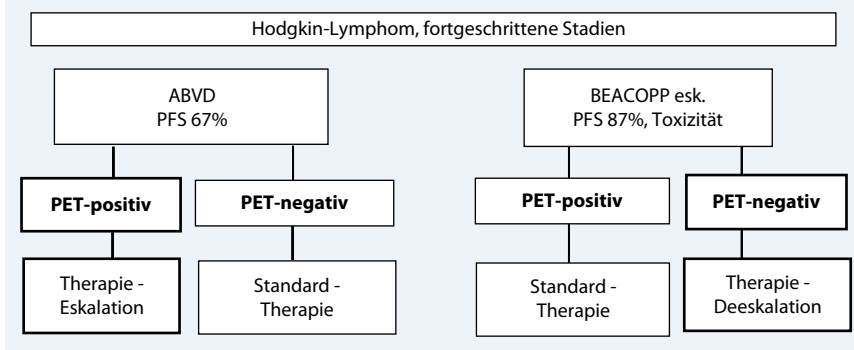


Abb. 4 ▲ Abhängig von der Intensität der Chemotherapie werden international in den diversen Studien aus dem Ergebnis der Interim-PET unterschiedliche Therapiekonsequenzen gezogen. Bei wenig intensiver Chemotherapie bedeutet der innovative Arm Therapie-Eskalation (falls PET-positiv), bei intensiver Chemotherapie führt der innovative Arm zur Therapie-Deeskalation (falls PET-negativ). PFS progressionsfreies Überleben („progression free survival“), BEACOPP esk. BEACOPP_{eskaliert}

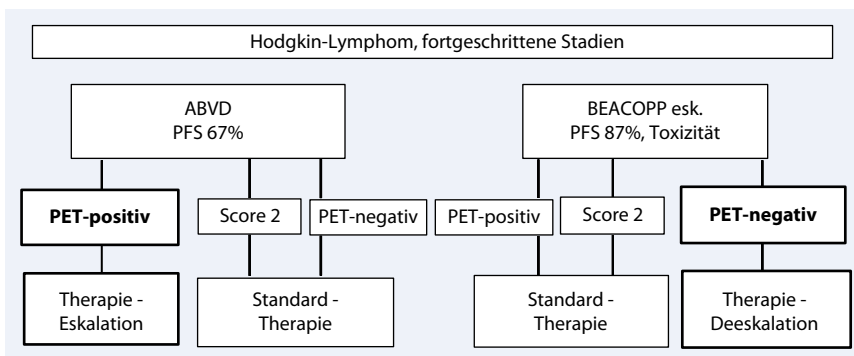


Abb. 5 ▲ Score 2 beschreibt einen gering erhöhten FDG-Uptake im Restgewebe, visuell zwischen FDG-Uptake im mediastinalen Bloodpool und FDG-Uptake in der Leber. Die Datenlage hierzu ist limitiert. Patienten mit einer solchen Konstellation werden in den verschiedenen Studienprotokollen dem Standardarm zugeordnet. Hierbei orientiert sich bei einem Score 2 die Behandlung unter ABVD an den PET-negativen Patienten, unter BEACOPP an den PET-positiven Patienten. BEACOPP esk. BEACOPP_{eskaliert}

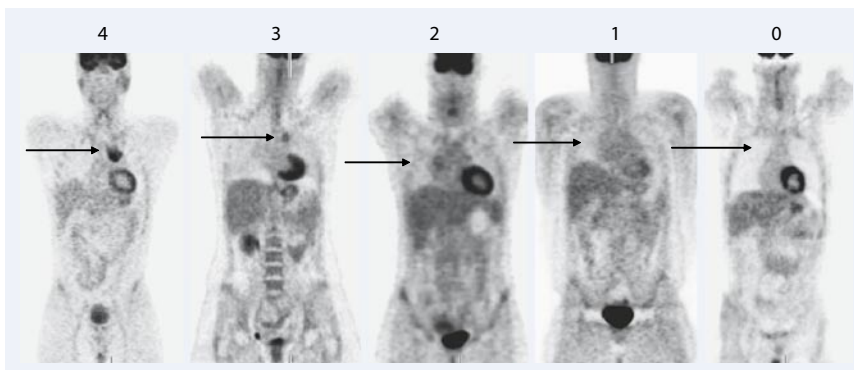


Abb. 6 ▲ Intensität des FDG-Uptake in den Scores 0–4. Hierbei sind die Scores 3 und 4 eindeutig PET-positiv, die Scores 0 und 1 eindeutig PET-negativ. Bei Score 2 richten sich die Therapiekonsequenzen am Studienprotokoll aus

umgekehrt eine hohe Sensivität bei der Auswahl der Patienten, die weiterhin mindestens die äußerst effektive Standardbehandlung erhalten sollen – erscheint angebracht. International besetzte Expertengruppen [20] und Studiengruppen haben sich zum Ziel gesetzt, die Bewertungskri-

terien zu validieren. In erster Linie werden die Studienergebnisse abzuwarten sein, in denen ein Bewertungsschlüssel für die Intensität der FDG-Anreicherung implementiert gewesen war. Zum jetzigen Zeitpunkt wird in der HD18-Studie der GHSG und in der EuroNet-PHL-C1 Studie der

pädiatrischen Studiengruppe ein übereinstimmendes Bewertungssystem genutzt (■ Tab. 3, ■ Abb. 6; [17, 18]).

Es erhöht die Patientensicherheit, wenn in der HD18-Studie die Patienten mit dem Score 2 weiterhin die Standardtherapie erhalten und die Deeskalation zunächst auf die Patienten mit den Scores 0 und 1 begrenzt wird (■ Abb. 3, 5). Nach den bisherigen Erfahrungen im Panel der GHSG erfüllen in der HD18-Studie mehr als die Hälfte der Patienten die PET-Kriterien für den Score 0 oder 1. Nach den Daten von Avigdor et al. [2] und Markova et al. [19] wäre nach 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} mit einer Rate PET-negativer Patienten von 71%, bzw. nach 4 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} von 67% zu rechnen.

Um eine unspezifische FDG-Aufnahme in Muskulatur und braunes Fettgewebe bei den meistens jungen Patienten in kalter Jahreszeit oder in klimatisierten Räumen zu minimieren, kann die Gabe von Betablockern vor Durchführung der PET hilfreich sein. Alternativ oder ergänzend ist eine behagliche, warme Lagerung der Patienten mittels Heizdecken vor bzw. zwischen der FDG-Injektion und der PET-Datenakquisition ratsam.

Was bedeutet PET-positiv im Interim-PET für den Patienten?

Eine positive Interim-PET geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv einher, wobei das Ausmaß der Rezidivgefährdung von der Zusammensetzung der Chemotherapeutika und von der Durchführung einer Strahlentherapie abhängt. Blieb der Patient nach 2 bis 4 Zyklen ABVD PET-positiv und erfolgte keine Umstellung der Chemotherapie, ergaben sich die Rezidivraten von über 90% [9, 10]. In dem Regime von 2 Zyklen BEACOPP, dann Umstellung auf 4 Zyklen ABVD ± Strahlentherapie konnte in einer israelischen Studie für die PET-positiven Patienten ein progressionsfreies Überleben nach 4 Jahren von 53% beobachtet werden [2]. In einem Subkollektiv aus der HD15-Studie erfolgte bei einer FDG-Speicherung in der Interim-PET nach 4 Zyklen die protokollgemäße Komplettierung auf 6–8 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} und – abhängig von der PET nach Abschluss der Chemotherapie – eine perkutane Bestrah-

lung, wobei die Rezidivrate auf etwa 15% begrenzt werden konnte [19]. Damit ist der positive prognostische Wert der PET stark von der Intensität der Chemotherapie abhängig.

PET nach Abschluss der Chemotherapie

Die Unterscheidung von vitalem Resttumor gegen Narbengewebe spielt bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphom eine große Rolle, da nach Abschluss der Chemotherapie etwa 40% der Patienten Restgewebe in der CT aufweisen und zu diesem Zeitpunkt die Entscheidung über eine Strahlentherapie zu treffen ist. Restgewebe bzw. vergrößerte Lymphknoten nach Chemotherapie bestehen ganz überwiegend oder ausschließlich aus Entzündungszellen. Schon seit vielen Jahren ist der hohe prognostische Wert einer negativen PET nach Abschluss der Chemotherapie bekannt. Patienten mit einer unauffälligen PET erleiden nur selten ein Rezidiv, der negative Vorhersagewert lag in der Mehrzahl der

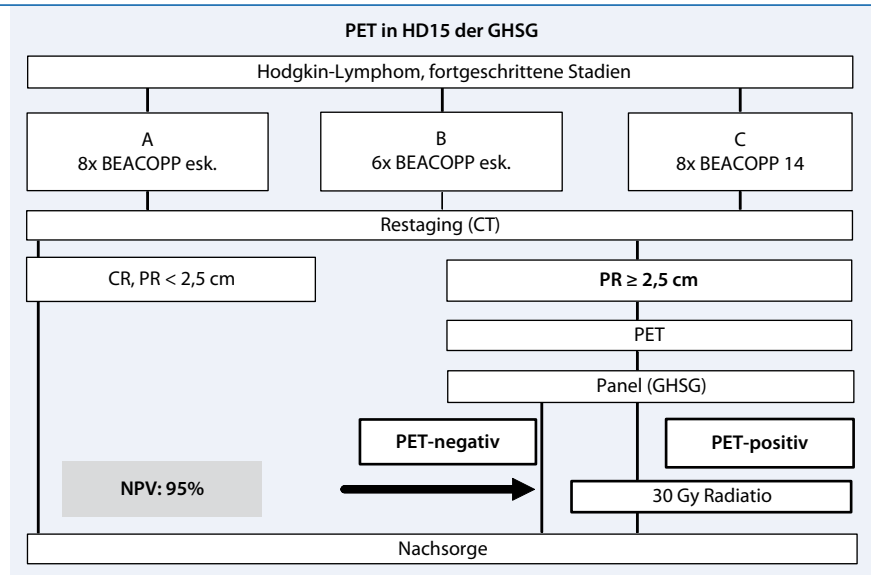


Abb. 7 ▲ PET nach Abschluss der Chemotherapie in HD15 der German Hodgkin Study Group (GHSG). Der negative prädiktive Wert der PET lag bei 95% und rechtfertigte die Hypothese, dass ein Verzicht auf eine Strahlentherapie möglich ist, ohne die Zahl der Frührezidive zu erhöhen. NPV negativer prädiktiver Wert, PR partielle Remission, CR komplette Remission, BEACOPP esk. BEACOPP_{eskaliert}

Studien konsistent bei etwa 95% und gilt als gut abgesichert [5, 25, 26].

Umgekehrt ist bei einer positiven PET die Rezidivwahrscheinlichkeit erhöht. Die Höhe der Rezidivrate hängt vom initialen

Risikoprofil (z. B. großer Mediastinaltumor, große nekrotische Tumorareale), von der Intensität der Chemotherapie, von der Intensität der FDG-Anreicherung und von der Durchführung der Strahlen-

Hier steht eine Anzeige.



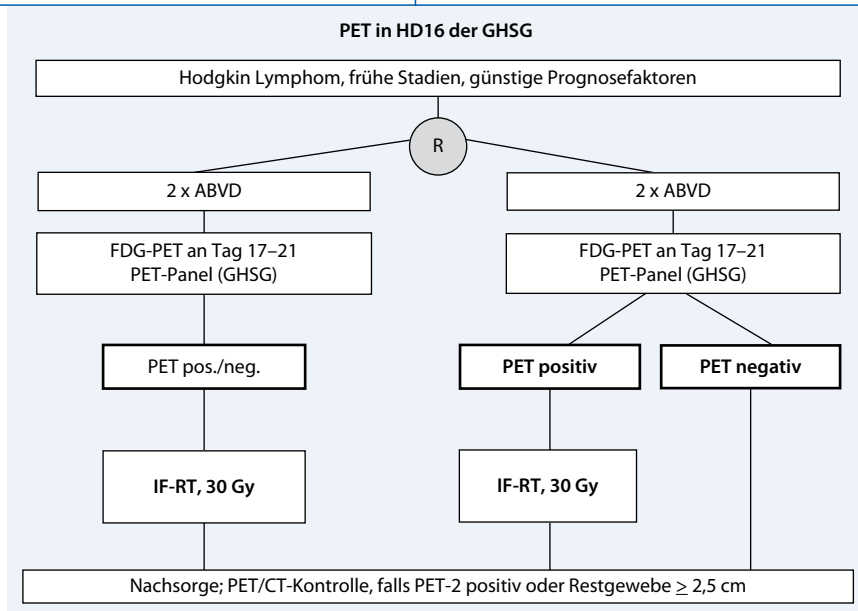


Abb. 8 ▲ PET in HD16 der German Hodgkin Study Group (GHSG). Der experimentelle Arm ist der Verzicht auf eine Strahlentherapie bei PET-negativen Patienten. IF, „involved field“, R Randomisation, RT Radiotherapie

therapie ab. In der Literatur schwanken die Werte zwischen 15% und 60%. Unter folgenden Voraussetzungen lag die Rezidivrate in der HD15-Studie der GHSG bei PET-positiven Patienten bei nur 15% [16]: Die Chemotherapie bestand aus 6 bzw. 8 Zyklen BEACOPP_{eskaliert}, eine FDG-Anreicherung oberhalb des mediastinalen Bloodpools wurde als PET-positiv gewertet, es erfolgte eine Referenzbegutachtung mit CT-Korrelation und eine zeitgerechte Strahlentherapie mit 30 Gy. Da in der HD15-Studie der GHSG auf eine histologische Überprüfung des positiven PET-Befunds aus mehreren Gründen (mögliche Komplikationen bei Eröffnung des Thorax, fragliche Repräsentativität bei einer Nadelpunktion) verzichtet wurde und die PET-positiven Patienten einer konsolidierenden Strahlentherapie zugeführt wurden, war der positive prognostische Wert der PET keine Zielgröße dieser Studie und führte nicht zu einer Therapie-Eskalation.

Inzwischen liegen prospektive Studiendaten vor, die sich mit dem Verzicht auf eine Strahlentherapie bei negativer PET beschäftigt haben (Abb. 7; [16, 23]). Damit hat die PET nicht nur einen prognostischen Wert, sondern ist zusätzlich ausschlaggebend für eine Therapieentscheidung. Die bisher verfügbaren Daten legen den Schluss nahe, dass eine solche

PET-basierte Therapiestratifikation nur möglich ist, wenn die vorangegangene Chemotherapie mit effektiven Substanzen durchgeführt worden ist [23]. Somit ist der prädiktive Wert der PET für die jeweilige Chemotherapie separat zu prüfen. In Deutschland, Tschechien, Österreich, Schweiz sowie in Amsterdam konnte in der HD15-Studie der GHSG auf der Basis einer Chemotherapie mit BEACOPP_{eskaliert} der Verzicht auf eine Strahlentherapie bei negativer PET erfolgreich umgesetzt werden [16]. Das rezidivfreie Überleben lag mit 95% bei Patienten mit FDG-negativem Restgewebe ohne Bestrahlung genauso hoch wie bei den Patienten mit einer kompletten Rückbildung in der CT. Der Zeitpunkt der Nachbeobachtung lag im Minimum bei 12 Monaten, im Mittel bei 18 Monaten. Damit ist schon heute die Aussage zu treffen, dass eine solche PET-basierte Strategie die Zahl der Frührezidive nicht erhöht. Da mehr als 75% der Patienten mit Restgewebe über 2,5 cm PET-negativ waren, führt diese Individualisierung der Therapiestrategie für viele Patienten zu einer Toxizitätsreduktion. Für die PET nach Ende der Chemotherapie ist in der laufenden HD18-Studie ein Abstand von 4 Wochen zur letzten Applikation von Chemotherapeutika vorgeschrieben.

In der 6. Studiengeneration der GHSG wird in der HD16-Studie für frühe Stadien

geprüft, ob nach einer stadiengerechten Chemotherapie ein Verzicht auf die Strahlentherapie möglich ist (Abb. 8). In der HD17-Studie für intermediäre Stadien wird es zusätzlich um die Implementierung der Involved-Node- (IN-)Bestrahlungstechnik gehen. Es wird auch in der Zukunft die Aufgabe von Multizenterstudien sein, auf der Basis des gesicherten hohen negativen prognostischen Werts der PET weitere responseadaptierte Therapiekonzepte mit patientenrelevantem Nutzen zu prüfen.

Stellenwert der PET in der Nachsorge

Es existiert kein internationaler Konsens, wie bei Patienten mit kompletter Remission die Nachsorge zu gestalten ist. In einer Studie von Jerusalem et al. [14] wurden 36 Patienten für 2–3 Jahre alle 4–6 Monate mittels PET untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die PET alle Rezidive zuverlässig vor dem Auftreten von klinischen Symptomen erkennen konnte, wobei es zu einer Reihe falsch-positiver Befunde kam. Im Jahr 2009 wurde eine prospektive Studie publiziert, wonach die FDG-PET in der Lage ist, unerwartete Rezidive jeweils bei etwa 10% der Hodgkin-Patienten nach 6 und 12 Monaten zu erkennen [28]: Unter 160 PET-Untersuchungen nach 6 Monaten erbrachten 14 PET-Untersuchungen (9%) ein richtig-positives Ergebnis, und unter 140 PET-Untersuchungen nach 12 Monaten wurde bei 14 PET-Untersuchungen (10%) ein richtig-positiver Befund erhoben. Einschränkend wiesen die Autoren darauf hin, dass der Rezidivverdacht bei positiver PET durch eine Histologie zu bestätigen ist und dass die Auswirkung einer positiven PET auf das klinische Management einer Analyse bedarf. Insbesondere bleibt unklar, ob der Zeitgewinn bei frühzeitiger Rezidiverkennung mittels PET zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse der Rezidivtherapie führt. Insgesamt reicht die bisherige Datenlage nicht aus, um eine Empfehlung zugunsten einer routinemäßigen Durchführung der PET in der Nachsorge zu geben.

Hiervon unterscheidet sich der gezielte Einsatz der PET bei begründetem Rezidivverdacht; in dieser Konstellation

ist die Testgüte der PET mit der PET in der Primärdiagnostik vergleichbar. Allerdings wird bei Rezidivverdacht in der Regel eine histologische Abklärung erforderlich sein, u. a. um ein Non-Hodgkin-Lymphom auszuschließen.

Fazit für die Praxis

Für die Durchführung der PET ist es wichtig, dass der Patient nüchtern und zum richtigen Zeitpunkt innerhalb eines Chemotherapiezyklus zur PET-Untersuchung erscheint. Auch wenn der prognostische Wert der PET im Therapiemonitoring und in der Therapiekontrolle belegt ist, sollte der Schritt zur responseadaptierten Therapie mittels PET in Therapieoptimierungsstudien wissenschaftlich begleitet werden. Dies erhöht die Patientensicherheit und sollte eine Referenzbegutachtung der Interim-PET einschließen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Dietlein
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universität zu Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln
markus.dietlein@uni-koeln.de

Literatur

1. Aleman BM, Belt-Dusebout AW van den, Klokman WJ et al (2003) Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 21:3431–3439
2. Avigdor A, Bulvik S, Levi I et al (2009) Two cycles of escalated BEACOPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim PET/CT scan is an effective regime for advanced high-risk Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* doi:10.1093/annonc/mdp271
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25:579–586
4. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A et al (2007) Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood* 109:905–909
5. Wit M de, Bohuslavizki KH, Buchert R et al (2001) ^{18}F -FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 12:29–37
6. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al (2003) Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 348:2386–2395
7. Gallamini A, Rigacci L, Merli F et al (2006) The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 91:475–481
8. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al (2007) Early interim $2\text{-}^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 25:3746–3752
9. Hutchings M, Mikhael NG, Fields PA et al (2005) Prognostic value of interim PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 16:1160–1168
10. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al (2006) FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin Lymphoma. *Blood* 107:52–59
11. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al (2006) Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 91:482–489
12. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al (2007) Clinical impact of FDG-PET/CT in the planning of radiotherapy for early-stage Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 78:206–212
13. Hutchings M, Barrington SF (2009) PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med* 50:215–305
14. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al (2003) Early detection of relapse by whole-body emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 14:123–130
15. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS et al (2007) Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the imaging subcommittee of international harmonization project in lymphoma. *J Clin Oncol* 25:571–578
16. Kobe C, Dietlein M, Franklin J et al (2008) Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin Lymphoma. *Blood* 112:3989–3994
17. Kobe C, Dietlein M, Mauz-Körholz C et al (2008) FDG-PET in Hodgkin lymphoma. *Nuklearmedizin* 47:235–238
18. Körholz D, Claviez A, Hasenclever D et al (2004) The concept of the GPOH-HD 2003 therapy study for pediatric Hodgkin's disease: evolution in the tradition of the DAL/GPOH studies. *Klin Padiatr* 216:150–156
19. Markova J, Kobe C, Skopalova M et al (2009) FDG-PET for assessment of early treatment response after 4 cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma has a high negative predictive value. *Ann Oncol* 20:1270–1274
20. Meignan M, Gallamini A, Haioun C (2009) Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma* doi:10.1080/1042890903040048
21. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A et al (2004) Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 90:620–625
22. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP et al (2005) ^{18}F -FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 46:958–963
23. Picardi M, De Renzo A, Pane F et al (2007) Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leuk Lymphoma* 48:1721–1727
24. Rigacci L, Vitolo U, Nassi L et al (2007) Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol* 86:897–903
25. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al (2001) Can positron emission tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol* 115:272–278
26. Weihrach MR, Re D, Scheidhauer K et al (2001) Thoracic positron emission tomography using ^{18}F -fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin's disease. *Blood* 98:2930–2934
27. Zinzani PL, Tani M, Fanti S et al (2006) Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol* 17:1296–1300
28. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M et al (2009) Role of ^{18}F fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 27:1781–1787



- Kongressnews
- Spannendes aus der Welt der Medizin
- Interviews

Jeden Monat neu!

Jetzt kostenlos downloaden unter

www.springer.de/podcast