

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. A. Drzezga

**Diagnostische Wertigkeit von [¹⁸F]FDG-PET und Knochenmarkbiopsie
bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Conrad-Amadeus Voltin
aus Göttingen

promoviert am 17. November 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. C. A. Kobe
2. Gutachter: Professor Dr. med. Dr. h. c. C. Scheid
3. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. B. von Tresckow

Erklärung

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfestellung Dritter sowie ohne Gebrauch anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt zu haben. Jegliche direkt oder indirekt aus fremden Quellen übernommenen Gedankenansätze sind als solche kenntlich gemacht worden.

Bei der Definition von Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs, nachfolgenden Analyse und Manuskripterstellung unterstützten mich folgende Fakultätsangehörige:

Professor Dr. med. C. A. Kobe
Oberarzt
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln

Frau Dipl.-Math. H. Kaul
Biometrikerin
Studienzentrale der GHSG an der Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln

Für die vorliegende Promotion wurde medizinische Bildgebung ausgewertet, welche Partnerinstitutionen aus der Bundesrepublik Deutschland und dem europäischen Ausland im Rahmen von GHSG-Studien angefertigt haben. Die Datenerhebung erfolgte nach entsprechender Anleitung durch Herrn Professor Dr. med. C. A. Kobe unter meiner Verantwortung. Darüber hinaus hat mich Frau Dipl.-Math. H. Kaul bei der Erstellung von Illustrationen und Tabellen beraten.

Weitere Personen waren am Abfassungsprozess der eingereichten Dissertationsschrift nicht beteiligt. Insbesondere habe ich keinen Auftrag an eine Promotionsberaterin bzw. einen Promotionsberater vergeben. Ebenso wurde meinerseits keinerlei geldwerte Leistung an Dritte für Arbeiten erbracht, welche mit dem Inhalt der vorliegenden Promotion in Zusammenhang stehen. Die Dissertation habe ich weder in gleicher noch ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Verpflichtung zur guten wissenschaftlichen Praxis

Der „Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten“ (Amtliche Mitteilungen der Universität zu Köln, AM 132/2020) folgend verpflichte ich mich, alle ausgewiesenen Vorgaben bei meiner wissenschaftlichen Arbeit zu berücksichtigen und umzusetzen.

Köln, den 12. Februar 2022

Unterschrift: .....

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1. ZUSAMMENFASSUNG	6
2. EINLEITUNG	7
2.1. Hodgkin-Lymphom	7
2.1.1. Epidemiologie	7
2.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren	7
2.1.3. Klinisches Erscheinungsbild	8
2.1.4. Histologische Merkmale und Klassifikation	8
2.1.5. Ausbreitungsdiagnostik und stadienbasierte Behandlungsstrategien	9
2.2. GHSG-Studien der 6. Generation	12
2.3. Positronenemissionstomographie	13
2.3.1. Physikalisches Prinzip und apparative Grundlagen	13
2.3.2. Korrekturverfahren und nachträgliche Bildrekonstruktion	13
2.3.3. Beurteilung des Tumormetabolismus mit dem Radiotracer [¹⁸ F]FDG	14
2.4. Aufnahme von nuklearmedizinischer Bildgebung in die Ausbreitungsdiagnostik beim Hodgkin-Lymphom	15
2.5. Fragestellung und Untersuchungsziel	15
3. VERÖFFENTLICHUNG	17
4. DISKUSSION	23
4.1. Bewertung der Ergebnisse aus klinischer Perspektive	23
4.2. Einfluss auf deutsche Richtlinien für die Patientenversorgung	24
5. LITERATURVERZEICHNIS	26
6. ANHANG	34
6.1. Abbildungsverzeichnis	34
6.2. Tabellenverzeichnis	34

Abkürzungsverzeichnis

ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin
Anti-HBs	Antikörper gegen das Oberflächenprotein des Hepatitis-B-Virus
Anti-HBc	Antikörper gegen ein Kernprotein des Hepatitis-B-Virus
Anti-HCV	Antikörper gegen das Hepatitis-C-Virus
AVD	Adriamycin, Vinblastin und Dacarbazin
β -HCG	β -Untereinheit des humanen Choriongonadotropins
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CT	Computertomographie
eBEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison in dosiseskalierter Form
EKG	Elektrokardiogramm
[¹⁸ F]FDG	2-[¹⁸ F]Fluor-2-desoxy-D-glucose
γ -GT	γ -Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHSG	<i>German Hodgkin Study Group</i> (Deutsche Hodgkin Studiengruppe)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
LDH	Laktatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
PVAG	Prednison, Vinblastin, Doxorubicin und Gemcitabin
SUV	<i>standardized uptake value</i> (standardisierter Aufnahmewert)
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon

1. Zusammenfassung

Die 2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG)-Positronenemissionstomographie (PET) konnte sich beim Staging des Hodgkin-Lymphoms als therapierelevante bildgebende Methode etablieren. Um festzustellen, ob Knochenmarkbiopsien adäquat durch eine PET zu ersetzen sind, haben wir die diagnostische Wertigkeit der [¹⁸F]FDG-PET mit den Ergebnissen des Biopsieverfahrens verglichen.

In unsere Analyse wurden alle bis zum 31. Dezember 2015 für die HD16-, HD17- sowie HD18-Studie der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (*German Hodgkin Study Group*, GHSG) rekrutierten Patienten eingeschlossen, bei denen initial sowohl eine Knochenmarkbiopsie als auch [¹⁸F]FDG-PET erfolgt war. Im Zuge der PET-Auswertung stufen wir das Knochenmark zunächst als fokal befallen oder unauffällig ein. Sofern eine Knochenmarkbeteiligung festzustellen war, erfolgte zusätzlich die Dokumentation von Läsionsanzahl und -lokalisierung. Eine oberhalb des Leberuptakes gelegene diffuse [¹⁸F]FDG-Aufnahme haben wir aufgezeichnet, jedoch nicht als Befall gewertet.

Im Zuge der Ausbreitungsdiagnostik durchliefen insgesamt 832 Studienteilnehmer eine [¹⁸F]FDG-PET-Untersuchung, welche dem zentralen GHSG-Referenzpanel vorlag. Bei 19 der 20 Patienten mit positiver Knochenmarkbiopsie ließen sich [¹⁸F]FDG-avide Knochenmarkherde identifizieren. Darüber hinaus stellten wir anhand der PET-Bildgebung 110 weitere Knochenmarkbeteiligungen fest, die mittels Biopsie nicht aufgefallen waren. Von den 129 Patienten mit fokalen Knochenmarkläsionen in der [¹⁸F]FDG-PET zeigten 43 ein unifokales Befallsmuster, 17 ein bifokales, 11 ein trifokales sowie 58 ein multifokales. Zusätzlich wurde in 152 Fällen eine diffus gesteigerte [¹⁸F]FDG-Aufnahme des Knochenmarks dokumentiert.

Sofern man neben der Knochenmarkbiopsie ebenso die PET als Referenzstandard berücksichtigt, erzielte letztere im Rahmen unserer Studie eine Sensitivität sowie Spezifität von 99,2 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 95,8 – 100) bzw. 100 % (95 %-KI: 99,5 – 100) und einen positiv sowie negativ prädiktiven Wert von 100 (95 %-KI: 97,2 – 100) bzw. 99,9 % (95 %-KI: 99,2 – 100).

Die [¹⁸F]FDG-PET identifizierte im untersuchten Patientenkollektiv eine hohe Anzahl von Knochenmarkbeteiligungen, welche bei der Biopsie nicht auffallen waren. Angesichts ihres hohen negativ prädiktiven Werts ist die PET ein geeignetes diagnostisches Verfahren zum Ausschluss etwaiger Befälle durch das Hodgkin-Lymphom. Auf eine Knochenmarkbiopsie kann daher bei Durchführung der [¹⁸F]FDG-PET regelhaft verzichtet werden.

2. Einleitung

2.1. Hodgkin-Lymphom

2.1.1. Epidemiologie

In der Bundesrepublik Deutschland erhalten zwei bis drei von 100.000 Einwohnern jährlich die Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms.¹ Weltweit wird lediglich eine Neuerkrankung unter 100.000 Personen pro Jahr angenommen. Bei Betrachtung des Geschlechteranteils fällt auf, dass Männer von diesem Malignom im Verhältnis 3:2 häufiger betroffen sind.²

Für das Hodgkin-Lymphom wurden bezogen auf das Erkrankungsalter in den industrialisierten Ländern zwei Häufigkeitsgipfel ausgemacht: Es kommt zum einen insbesondere bei Erwachsenen zwischen dem 15. und 34. Lebensjahr vor und tritt ebenso vermehrt jenseits des 60. Lebensjahrs in Erscheinung.³ Aufgrund dieser, sich von anderen Tumorerkrankungen wesentlich unterscheidenden, Altersstruktur ist das Hodgkin-Lymphom eines der relevantesten Malignome sowie die häufigste hämatologische Neoplasie junger Erwachsener.^{4,5}

Hinsichtlich der Häufigkeit des histologischen Subtyps fällt ebenso eine altersspezifische Verteilung auf: Während im jungen Erwachsenenalter insbesondere die nodulär-sklerosierende Variante identifiziert wird,⁶ dominiert bei älteren Patienten vor allem der gemischtzellige Subtyp.⁷

2.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ursache des Hodgkin-Lymphoms ist bislang nicht eindeutig geklärt. Bei molekularbiologischen Untersuchungen hat sich ergeben, dass Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen aus B-Lymphozyten entstehen, welche im Keimzentrum der Lymphknoten gebildet werden.⁸⁻¹⁰

Da das Malignom Patienten mit zurückliegender infektiöser Mononukleose häufiger betrifft, hält man das Epstein-Barr-Virus in diesem Zusammenhang für einen begünstigenden Erreger.¹¹ Die Annahme wurde 1985 durch Nachweis des viralen Antigens im Nukleus von Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen gestützt.¹² Angesichts der bei Erwachsenen nach dem 30. Lebensjahr über 95% liegenden Durchseuchungsrate,^{13,14} sind jedoch weitere Risikofaktoren wahrscheinlich. Neben genetischer Prädisposition ist eine Verbindung zu Umwelteinflüssen, HIV-Infektionen sowie Tabakrauchen bekannt.¹⁵⁻¹⁸

2.1.3. Klinisches Erscheinungsbild

Als Erstmanifestation geben Patienten mit Hodgkin-Lymphom zumeist eine schmerzlose Schwellung von zervikalen Lymphknoten an.¹⁹ Diese können miteinander zu Konglomeraten verbacken sein und fallen bei der klinischen Untersuchung durch ihre derbe Konsistenz auf.²⁰

Im Rahmen der Anamnese sollten zusätzlich weitere unspezifische Erscheinungen abgefragt werden. Hierzu zählt insbesondere eine als B-Symptomatik geführte Trias mit nachfolgendem Beschwerdebild²¹:

- ungewollte Gewichtsabnahme um 10 % innerhalb von 6 Monaten
- ausgeprägte nächtliche Hyperhidrose
- anhaltende oder rezidivierende, unerklärte Temperaturerhöhung über 38,0 °C

Das lymphomtypische Pel-Ebstein-Fieber zeichnet sich durch einen undulierenden Kurvenverlauf aus.^{22,23}

Des Weiteren können Müdigkeit sowie Leistungsminderung und Pruritus am gesamten Integument bestehen.^{20,24} Als seltenes, jedoch charakteristisches Anzeichen gilt eine nach Alkoholgenuß auftretende Schmerzhaftigkeit der befallenen Lymphknoten.²⁵

Sofern eine raumfordernde mediastinale Tumormanifestation zur Verdrängung und Kompression von Nachbarstrukturen führt, dominieren oftmals unspezifische Symptome wie Dyspnoe, retrosternales Druckgefühl oder Reizhusten.²⁶ Bei einer Ausbreitung auf den Knochen, das Knochenmark oder extralymphatische Organe kommen in Abhängigkeit von der Lokalisation ggf. weitere Beschwerden hinzu: Während ossärer und osteomedullärer Befall mit Knochenschmerz sowie -frakturen einhergehen können,²⁷ manifestieren sich Beteiligungen der Leber beispielsweise z. T. durch eine erhebliche Organvergrößerung.²⁸

2.1.4. Histologische Merkmale und Klassifikation

Das Hodgkin-Lymphom charakterisiert sich durch mehrkernige Riesenzellen sowie große mononukleäre Zellen.²⁹⁻³¹ Diese sogenannten Sternberg-Reed- bzw. Hodgkin-Zellen sind von einem reaktiven Infiltrat aus Lymphozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, Makrophagen sowie Fibroblasten umgeben. Bei allen bekannten Subtypen ist das histologische Erscheinungsbild durch ein deutliches Übergewicht der Inflammationszellen gekennzeichnet.³² Die malignen B-Zellen stammen aus dem Keimzentrum des Lymphknotens und weisen nahezu immer ein monoklonales Re-Arrangement der Immunglobulin-Schwerketten auf.⁸⁻¹⁰

Anhand von klinischen, morphologischen und molekulargenetischen Merkmalen kann zwischen dem klassischen und nodulär lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphom unterschieden werden.³³⁻³⁷ Während sich ersteres vorwiegend zervikal, mediastinal, axillär sowie paraaortal manifestiert, geht die nodulär lymphozytenprädominante Form insbesondere mit zervikalen, axillären und inguinalen Befunden einher.³⁸ Lediglich bei dem in vier Varianten (Tabelle 1) unterteilten klassischen Hodgkin-Lymphom, das 95 % der Fälle ausmacht,³⁹ sind typische Sternberg-Reed- und Hodgkin-Zellen nachweisbar.⁴⁰

Tabelle 1: Histologische Kriterien zur Einteilung des klassischen Hodgkin-Lymphoms gemäß Weltgesundheitsorganisation^{38,41,42}

Unterform	Häufigkeit	Merkmale
noduläre Sklerose	~ 70 %	Lakunarzellen und Kollagenfasern, die das lymphatische Gewebe durchsetzen
Mischtyp	20 – 25 %	heterogenes Infiltrat von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten mit Histozyten sowie Plasmazellen bei interstitieller Fibrose
lymphozytenreicher Typ	~ 5 %	Dominanz kleiner Lymphozyten in nahezu vollständiger Abwesenheit von ggf. lediglich interfollikulär lokalisierbaren eosinophilen und neutrophilen Granulozyten
lymphozytenarmer Typ	< 1 %	durch Sternberg-Reed- und Hodgkin-Zellen geprägter Befund mit verhältnismäßig wenigen Lymphozyten

2.1.5. Ausbreitungsdiagnostik und stadienbasierte Behandlungsstrategien

Zur Diagnosesicherung wird die Exstirpation eines verdächtigen Lymphknotens mit nachfolgender Beurteilung durch einen erfahrenen Referenzpathologen empfohlen. Ein Feinnadelaspirat reicht hingegen aufgrund des geringen Anteils von Sternberg-Reed- und Hodgkin-Zellen sowie der teils unvollständig wiedergespiegelten Lymphknotenarchitektur zumeist nicht aus.⁴³ Bei initialer Klassifikation als reaktive Veränderung und gleichzeitiger Aggravation der Symptomatik sollte eine erneute Biopsie angestrebt werden.⁴⁴ Zur Ermittlung des vorliegenden Stadiums erfolgen im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung meist ebenso die in Tabelle 2 aufgeführten Maßnahmen.

Tabelle 2: Grundbestandteile der prätherapeutischen Statuserhebung^{43,45}

Verfahren	Einzelelemente bzw. Anmerkung
Labordiagnostik	Differenzialblutbild, BSG, LDH, alkalische Phosphatase, γ -GT, GOT, GPT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, HIV-1- und HIV-2-spezifische Antikörper, Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HCV sowie β -HCG bei allen Frauen
Bildgebung	Thorax-Röntgen, kontrastmittelgestützte CT des Halses, Thorax und Abdomens sowie PET
Knochenmarkpunktion	eingeschränkt empfohlene diagnostische Maßnahme seit Aktualisierung der S3-Leitlinie durch Version 2.0
Untersuchungen zur Toxizität	Lungenfunktionsdiagnostik, EKG, Echokardiographie, TSH, Evaluation des Gonadenstatus sowie Beratung durch die Reproduktionsmedizin bei Kinderwunsch

Eine präzise Festlegung des sogenannten Ann-Arbor-Stadiums (Tabelle 3) ist von zentralem Stellenwert, da die Therapie beim Hodgkin-Lymphom insbesondere hierauf basierend erfolgt. Für die Erstlinienbehandlung sind grundsätzlich sowohl Chemo- als auch Strahlentherapie geeignet.⁴³ Chirurgische Maßnahmen finden innerhalb der etablierten Konzepte hingegen keine Berücksichtigung.⁴⁶

Tabelle 3: Einteilung der Hodgkin-Lymphome nach Ann-Arbor-Klassifikation²¹

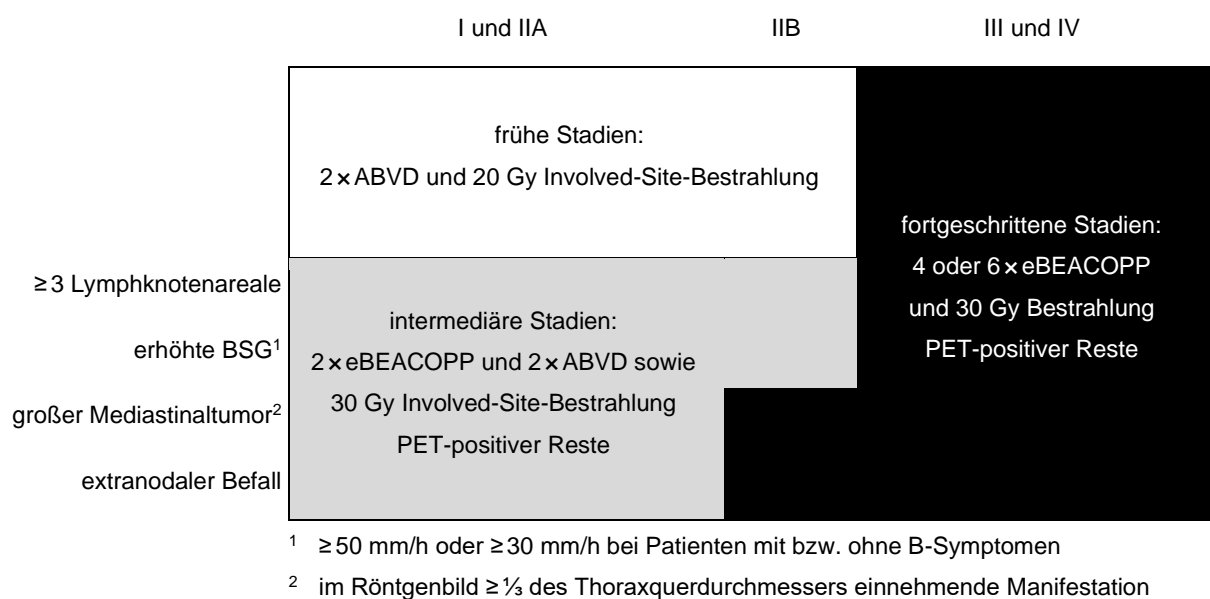
Stadium	Lokalisation
I	einzelne Lymphknotenregion oder singuläre extralymphatische Läsion
II	≥ 2 Lymphknotenregionen oder lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems auf einer Seite des Zwerchfells
III	≥ 2 Lymphknotenregionen bzw. lokalisierte extralymphatische Manifestationen auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	disseminiert in einem bzw. mehreren Organen außerhalb des lymphatischen Systems mit oder ohne Beteiligung von Lymphknoten

Zusatzkennzeichen A und B: Abwesenheit bzw. Vorliegen von B-Symptomen.

Da über 80 % der Betroffenen langfristig geheilt werden, zählt das Hodgkin-Lymphom zu den hinsichtlich der Prognose günstigsten onkologischen Erkrankungen des Erwachsenenalters. Die Therapie ist möglichst unmittelbar nach Diagnosestellung, Stadiendefinition sowie

Abschluss fertilitätserhaltender Maßnahmen einzuleiten.⁴⁴ Während für Patienten in frühen Stadien eine zytostatische Behandlung mit ABVD empfohlen wird, erfolgt diese beim fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphom anhand des intensiveren eBEACOPP-Schemas.^{43,47-51} Im intermediären Stadium können zwei Zyklen eBEACOPP mit zwei Kursen ABVD kombiniert werden.⁵² Sofern die PET-Diagnostik nach Abschluss der Chemotherapie negativ ausfällt, besteht beim intermediären und fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphom keine Indikation zur Bestrahlung.⁵³⁻⁵⁵ Ein detaillierter Algorithmus für die Erstlinienbehandlung der klassischen Subtypen vor dem 60. Lebensjahr ist in Abbildung 1 zusammengefasst. Aufgrund der höheren Toxizität sollten Betroffene oberhalb der genannten Altersgrenze regelhaft nicht nach dem eBEACOPP-Regime behandelt werden⁵⁶: Für intermediäre Stadien besteht in diesen Fällen eine Empfehlung zur zytostatischen Therapie mit vier Zyklen A(B)VD und 30 Gy Involved-Site-Bestrahlung. Bei fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom ist eBEACOPP hingegen durch sechs bis acht Kurse A(B)VD zu ersetzen.⁴³ Alternativ kann das im Rahmen einer prospektiven GHSG-Studie untersuchte PVAG-Schema verwendet werden.⁵⁷

Abbildung 1: Stadiengerechte Therapie des klassischen Hodgkin-Lymphoms unter Berücksichtigung von Risikofaktoren⁵⁸



Da Patienten mit nodulär lymphozytenprädominanter Variante im Stadium IA ohne Risikofaktoren eine äußerst günstige Prognose haben, besteht für sie die Empfehlung zur alleinigen 30-Gy-Strahlentherapie.⁵⁹ In allen anderen Fällen erfolgt die Versorgung analog zum klassischen Hodgkin-Lymphom.⁴³

2.2. GHSg-Studien der 6. Generation

Ab 2008 rekrutierte die GHSg international Patienten für drei prospektiv randomisierte Phase-III-Studien, welche individualisierte Versorgungskonzepte untersuchen sollten. Diese befassten sich jeweils mit der Erstlinientherapie des frühen, intermediären sowie fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms.^{51,53,55}

Durch die HD16-Studie wurde ein PET-gesteuertes Bestrahlungskonzept nach zwei Zyklen ABVD bei frühen Stadien evaluiert. Für Patienten mit negativer [¹⁸F]FDG-PET folgte im experimentellen Arm auf die zytostatische Therapie keine weitere Behandlung, während jene, deren PET-Diagnostik positiv ausgefallen war, strahlentherapeutisch versorgt worden sind. Demgegenüber sah der Standardarm eine Bestrahlung auch bei negativem Untersuchungsbefund vor. Hierdurch sollte geklärt werden, ob die Toxizität mit einer PET-adaptierten Strategie reduzierbar ist, ohne gegenüber der kombinierten Chemo- und Strahlentherapie einen relevanten Nachteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens zu generieren.⁵⁵

Die HD17-Studie hatte zum Ziel, das Behandlungsregime für mittlere Stadien weiter zu individualisieren. Im experimentellen Arm erfolgte nach zwei Zyklen eBEACOPP sowie zwei Kursen ABVD lediglich bei PET-positivem Befund eine Involved-Node-Strahlentherapie. Dem Standardarm zugeordnete Patienten erhielten unabhängig vom Ergebnis der [¹⁸F]FDG-PET eine Involved-Field-Bestrahlung. Hierdurch sollte primär ermittelt werden, ob eine Reduktion der Behandlungstoxizität unter Wahrung des progressionsfreien Überlebens möglich ist.⁵³

Im Rahmen der HD18-Studie wurde eine Optimierung der Therapie für fortgeschrittene Stadien untersucht. Die Randomisation der Patienten erfolgte anhand einer zentral begutachteten PET-Bildgebung nach zwei Zyklen eBEACOPP: Der Untergruppe mit positiver [¹⁸F]FDG-PET wurden vor einer 2011 in Kraft getretenen Verfahrensänderung darauffolgend entweder sechs Kurse eBEACOPP oder sechs Zyklen eBEACOPP mit Rituximab bzw. bei Therapieallokation zu einem späteren Zeitpunkt lediglich vier weitere Zyklen eBEACOPP zugeteilt. Alle PET-negativen Patienten sollten hingegen während der initialen Studienphase zwei oder sechs zusätzliche Kurse eBEACOPP und nach Protokolländerung weitere zwei oder vier Zyklen eBEACOPP erhalten. Als primärer Endpunkt galt eine Nichtunterlegenheit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens im experimentellen Arm gegenüber dem Standardarm. Die Strahlentherapie nach Abschluss der zytostatischen Behandlung wurde auf Patienten mit [¹⁸F]FDG-aviden Lymphomresiduen beschränkt.⁵¹

2.3. Positronenemissionstomographie

2.3.1. Physikalisches Prinzip und apparative Grundlagen

Bei der PET werden Radionuklide verwendet, die im Rahmen des Zerfallsprozesses zwei γ -Quanten emittieren. Zu den für die klinische Diagnostik vornehmlich eingesetzten Isotopen zählen [^{15}O], [^{13}N], [^{11}C], [^{68}Ga] und [^{18}F].⁶⁰ Alle Positronenstrahler weisen einen Überschuss an Protonen auf, welcher zur energetischen Instabilität des Atomkerns führt. Beim Zerfall des Protons zu einem Neutron im Kern der verwendeten Nuklide wird sowohl die positive Ladung abgegeben als auch ein Positron freigesetzt, das den Atomkern verlässt und seine kinetische Energie verliert, nachdem es mehrere Millimeter zurückgelegt hat.⁶¹ Durch den geschilderten Vorgang nimmt die Ordnungszahl des Radionuklids ab, während seine Massenzahl unverändert bleibt. Sobald das vollständig ausgebremste Positron auf ein Elektron trifft, zerstrahlen beide zu zwei unmittelbar entgegengesetzten Photonen. Diese sogenannte Vernichtungsstrahlung resultiert energetisch betrachtet aus den Ruhmassen von Positron sowie Elektron und geht regelhaft mit 511 keV auf beide emittierten γ -Quanten über.⁶²

Im Rahmen der PET werden Photonen mittels zahlreicher ringförmig um den Patienten angeordneter γ -Detektoren registriert, die aus einem Szintillationskristall und dem daran angeschlossenen Photomultiplier aufgebaut sind. Beim Auftreffen von γ -Quanten am Szintillator kommt es jeweils zu einem Lichtblitz. Nachfolgend wird das hierbei entstandene Stromsignal von der Elektronik des Bildgebungssystems in einen Spannungsimpuls umgewandelt. Das vollständige PET-Signal basiert jedoch auf einer Koinzidenzmessung, die durch eine Registrierung der beiden γ -Quanten eines Annihilationsprozesses im Abstand weniger Nanosekunden definiert ist. Bei der Datenverarbeitung können schließlich alle wahren Ereignisse ermittelt werden, die definitionsgemäß jeweils auf einer Linie zwischen den aktivierten Detektoren stattgefunden haben. Anhand des Time-of-Flight-Prinzips ist darüber hinaus die Zeitdifferenz zwischen beiden Koinzidenzereignissen zu bestimmen und dadurch eine genauere Ortung auf der Line-of-Response möglich. Das System lokalisiert eine Vielzahl von Annihilationsprozessen in kurzer Zeit, welche die Grundlage des PET-Datensatzes bilden.⁶¹

2.3.2. Korrekturverfahren und nachträgliche Bildrekonstruktion

Die Photonenschwächung hängt von der Strahlungsabsorption im umgebenden Gewebe ab. Während die effektspezifische Korrektur an konventionellen PET-Scannern durch Transmissionsmessungen mit eigener Strahlenquelle erfolgt, ist sie bei Hybridgeräten

basierend auf den Hounsfield-Einheiten des CT-Datensatzes möglich. Die jeweilige Abschwächung wird durch bilineare Transformation mit sogenannten μ -Werten berücksichtigt. Das geschilderte Verfahren stellt eine wichtige Grundlage für die Quantifizierung regionaler Aktivitätskonzentrationen durch den SUV her. Ein weiterer Vorteil des PET/CT ergibt sich aus der Überlagerung von Informationen über den funktionellen Status und anatomische Strukturen.⁶⁰ An der Entwicklung des ersten Kombinationsgeräts haben maßgeblich die Forschungsgruppen um David W. Townsend sowie Ronald Nutt gearbeitet.^{63,64} Als weiteres Hybridverfahren wird die integrierte PET/MRT seit 2010 in der Versorgung onkologischer Patienten erprobt und angewendet.⁶⁵ Für die Schwächungskorrektur eignen sich hierbei Dixon-Sequenzen, anhand derer softwarebasiert eine Klassifikation des abgebildeten Gewebes erfolgt.⁶⁶

Die erzeugten PET-Datensätze werden abschließend durch iterative Verfahren optimiert. Ebenso finden im Rahmen der Rekonstruktion Streuungs- und Zufallskoinzidenzen Berücksichtigung. Dennoch muss man bei der Bildinterpretation einberechnen, dass die Signale nicht vom Zerfallsort des radioaktiven Isotops ausgehen, sondern einige Millimeter hiervon entfernt jeweils durch Vernichtungsstrahlung entstehen.⁶⁰ Diese Gegebenheit führt zur physikalischen Unschärfe und limitiert konsekutiv das räumliche Auflösungsvermögen der PET.⁶¹

2.3.3. Beurteilung des Tumormetabolismus mit dem Radiotracer [¹⁸F]FDG

Für die nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik werden, der Erstbeschreibung von George Charles de Hevesy folgend,⁶⁷ Radionuklide an biologisch aktive Substanzen gebunden.⁶⁸ Bei Patienten mit onkologischer Diagnose untersuchte man den Tracer [¹⁸F]FDG erstmals in den 1980er-Jahren.⁶⁹ Dieses Glukoseanalogon wird über Transporter aktiv in Zellen aufgenommen. Nach Phosphorylierung der [¹⁸F]FDG durch das Enzym Hexokinase bleiben die sich bei gewöhnlichem Traubenzucker anschließenden Stoffwechselprozesse jedoch aus. Da [¹⁸F]FDG-6-phosphat kein Substrat der Glykolyse ist und somit ein terminales Metabolit darstellt, akkumuliert es allmählich irreversibel im Zielgewebe.⁶⁸ Vor der PET-Untersuchung sollten Patienten möglichst über 4 bis 6 Stunden Nüchternheit einhalten. Nach Injektion des Radiotracers ist bei onkologischen Fragestellungen eine Wartezeit von 60 Minuten bis zur Bildakquisition vorgesehen.⁷⁰ Als möglicher Grund für die erhöhte [¹⁸F]FDG-Aufnahme zahlreicher maligner Tumore kann neben gesteigertem Glukosetransport grundsätzlich ebenso eine vermehrte Hexokinase-spezifische Aktivität angesehen werden.⁷¹⁻⁷³

2.4. Aufnahme von nuklearmedizinischer Bildgebung in die Ausbreitungsdiagnostik beim Hodgkin-Lymphom

Als maßgebliche Wegbereiter der nuklearmedizinischen Bildgebung beim Hodgkin-Lymphom können C. Lowell Edwards und Raymond L. Hayes angesehen werden, die 1969 erstmals einen Patienten mittels [⁶⁷Ga]Zitrat-Szintigraphie untersucht haben.⁷⁴ In den Folgejahren zeigten Studien, dass sich vitale Lymphomresiduen durch dieses diagnostische Verfahren mit höherer Spezifität gegenüber der CT identifizieren lassen.⁷⁵⁻⁷⁷ Wegen des eingeschränkten räumlichen Auflösungsvermögens einer γ -Kamera ist die Genauigkeit jedoch verglichen zur heute etablierten PET-Bildgebung gering.⁷⁸ Zudem ging die [⁶⁷Ga]Zitrat-Szintigraphie mit verhältnismäßig hoher Strahlenbelastung einher und war aufgrund des in der Leitlinie empfohlenen mehrtägigen Untersuchungsprotokolls erheblich aufwendiger.^{68,79}

2.5. Fragestellung und Untersuchungsziel

Beim Hodgkin-Lymphom gilt Knochenmarkbefall als Zeichen vaskulärer Disseminierung und beeinflusst die therapeutische Strategie,³⁸ da Patienten definitionsgemäß Stadium IV zuzuordnen sind.²¹ Der historische Beschluss des 1971 im US-amerikanischen Ann Arbor tagenden Expertengremiums empfahl die Biopsie zur Knochenmarkbeurteilung.⁸⁰ Diese invasive und potentiell mit Schmerzen einhergehende diagnostische Maßnahme kennzeichnet sich durch ein geringes, jedoch nicht unerhebliches Risiko für Komplikationen.⁸¹ Außerdem ist eine Lymphominfiltration bei negativem Befund der Biopsie nicht sicher ausgeschlossen, da lediglich ein geringer Knochenmarkanteil untersucht wird.

Durch Überarbeitung der internationalen Beurteilungskriterien für maligne Lymphome gewann die PET seit 2007 im Rahmen des Stagings [¹⁸F]FDG-avidier Subtypen zunehmend an Stellenwert.⁸² Verschiedene Arbeitsgruppen evaluierten daher retrospektiv den Nutzen einer [¹⁸F]FDG-PET bei der Identifikation von Knochenmarkbefällen. Insbesondere für das Hodgkin-Lymphom war basierend auf den veröffentlichten Ergebnisse eine gegenüber dem Biopsieverfahren überlegene diagnostische Sensitivität der PET-Bildgebung anzunehmen.⁸³⁻⁸⁷ Aus den RATHL-Daten ging hervor, dass durch eine Biopsie bei unauffälliger [¹⁸F]FDG-PET/CT äußerst selten zusätzliche Knochenmarkbeteiligungen feststellbar sind.⁸⁸

Das als Promotionsgrundlage dienende Forschungsprojekt hatte zum Ziel, anhand einer Patienten aller Ann-Arbor-Stadien umfassenden Kohorte aus den drei prospektiv randomisierten GHSG-Studien HD16, HD17 und HD18 die diagnostische Wertigkeit der PET-basierten Detektion von Knochenmarkinfiltrationen zu bestimmen. Des Weiteren sollten die

erhobenen Daten Aufschluss darüber geben, ob man bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom von der etablierten Biopsie absehen kann, sofern eine [¹⁸F]FDG-PET Bestandteil des initialen Stagings war.

3. Veröffentlichung

Die Ergebnisse der vorgelegten Promotionsarbeit sind im von den Europäischen und Japanischen Gesellschaften für Medizinische Onkologie herausgegebenen Fachjournal *Annals of Oncology* publiziert worden.



Annals of Oncology 29: 1926–1931, 2018
doi:10.1093/annonc/mdy250
Published online 13 July 2018

ORIGINAL ARTICLE

Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18

C.-A. Voltin¹, H. Goergen², C. Baues³, M. Fuchs², J. Mettler¹, S. Kreissl⁴, J. Oertl¹, B. Klaese^{5,6}, A. Moccia^{6,7}, A. Drzezga¹, A. Engert⁴, P. Borchmann⁴, M. Dietlein¹ & C. Kobe^{1*}

¹Department of Nuclear Medicine; ²German Hodgkin Study Group (GHSG); Department of Internal Medicine I; Departments of ³Radiation Oncology; ⁴Internal Medicine I, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany; ⁵Department of Nuclear Medicine, Inselspital, Bern University Hospital and University of Bern, Bern; ⁶Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Bern; ⁷Department of Medical Oncology, Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI), Bellinzona, Switzerland

*Correspondence to: Prof. Carsten Kobe, Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Cologne, Kerpener Straße 62, 50937 Cologne, Germany. Tel: +49-221-478-7534; Fax: +49-221-478-86439; E-mail: carsten.kobe@uk-koeln.de

Background: Bone marrow (BM) involvement defines advanced-stage Hodgkin lymphoma and thus has impact on the assignment to treatment. Our aim was to evaluate whether the established BM biopsy may be omitted in patients if ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) scanning is carried out during staging.

Patients and methods: Our analysis set consisted of 832 Hodgkin lymphoma patients from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18 who underwent both PET scanning and BM biopsy before treatment. All PET studies were centrally reviewed and BM was categorized as showing focal involvement or not.

Results: Taking BM biopsy as reference standard, baseline PET showed a negative predictive value of 99.9% [95% confidence interval (CI) 99.2% to 100%] with true-negative results in 702 of 703 cases. The sensitivity of PET for detecting BM involvement was 95.0% (95% CI 75.1% to 99.9%) as it could identify 19 out of 20 patients with positive BM biopsy. Moreover, PET found 110 additional subjects with focal BM lesions who would have been considered negative by biopsy.

Conclusions: When compared with BM biopsy, PET was able to detect focal BM lesions in a large number of additional patients. This indicates that conventional BM biopsy may substantially underestimate the actual incidence of BM involvement. Given the high negative predictive value, baseline PET scanning can safely be used to exclude BM involvement in Hodgkin lymphoma. BM biopsy should be considered only in such patients in whom PET-detected lesions lead to a change of treatment protocol.

Registered trials: The trials included in this analysis were registered at ClinicalTrials.gov: HD16—NCT00736320, HD17—NCT01356680, and HD18—NCT00515554.

Key words: Hodgkin lymphoma, staging, bone marrow involvement, PET, bone marrow biopsy

Introduction

Hodgkin lymphoma is a haematological malignancy, which can be successfully treated with modern therapy regimens. In contrast to early-stage disease, which commonly responds well to a less toxic combination of chemotherapy and involved field radiation, advanced-stage Hodgkin lymphoma requires extended cytotoxic treatment [1–5]. Accurate staging is therefore crucial in the context of risk-adapted treatment strategies.

Bone marrow (BM) involvement is considered a sign of generalized disease and influences therapy selection, as it allocates patients to stage IV according to the Ann Arbor classification [6]. From the 1970s until recently, BM biopsy was regarded as the gold standard for assessing BM status [7]. This invasive procedure is, however, painful for the patient and carries the risk of severe complications [8]. Moreover, the information it yields applies to only a very small portion of the BM.

Over the last 20 years, ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in combination with computed tomography (CT) has become an established tool in the staging of lymphoma patients [9–14]. Several working groups have therefore retrospectively studied the utility of PET/CT for detecting BM involvement. The superior sensitivity of this diagnostic tool when compared with BM biopsy was reported to be particularly marked for Hodgkin lymphoma [15–18].

Based on data collected prospectively within the German Hodgkin Study Group (GHSG) trials HD16, HD17, and HD18, we examined the value of PET scans for identifying BM involvement. Moreover, our aim was to evaluate whether BM biopsy may be omitted in Hodgkin lymphoma patients if PET scanning is carried out during staging.

Patients and methods

Analysis set

The analysis set was based on 832 patients with newly diagnosed biopsy-proven Hodgkin lymphoma who underwent PET scanning in addition to BM biopsy during staging and were recruited for one of the following open-label, randomised, phase III GHSG trials between May 2008 and December 2015 (Figure 1):

1. HD16 for early-stage favourable disease (stage I and II without risk factors);
2. HD17 for early-stage unfavourable disease (stage I and II with risk factors except for IIB with large mediastinal mass or extra-nodal involvement);
3. HD18 for advanced-stage disease (stage IIB with large mediastinal mass or extra-nodal involvement, III, and IV) [5].

HD16, HD17, and HD18 have been approved by the ethics committees of all participating centres and were conducted according to the Declaration of Helsinki. In compliance with the Good Clinical Practice guidelines of the International Conference on Harmonization, subjects gave written informed consent before inclusion. While a BM biopsy was recommended for all patients, PET imaging was not mandatory at staging.

BM biopsy

Unilateral BM biopsy was routinely obtained from the iliac bone and interpretation carried out by experienced haemato-pathologists. Only biopsy-proven BM involvement allocated patients to disease stage IV, as PET was not accepted for the assessment of BM status when conducting the HD16, HD17, and HD18 trials. Together with other diagnostic findings, biopsy results were reported to the GHSG trial coordination centre.

Central PET review

A multidisciplinary panel of experts from medical oncology, nuclear medicine, radiation oncology, and radiology carried out a central review of all available PET scans, as well as CT, magnetic resonance (MR), and X-ray images. Baseline PET examinations were assessed visually and rated positive for BM involvement if at least one site of focal uptake within the skeleton had an intensity exceeding that in the liver and could not be attributed to any other cause (e.g. bone cysts or elevated uptake caused by BM biopsy). The multi-trial review board categorized BM involvement as unifocal, bifocal, trifocal, or multifocal (\geq four FDG-avid BM lesions) and additionally recorded the lesion locations. All cases with diffusely increased skeletal FDG uptake higher than in the liver were documented but not interpreted as BM involvement. Moreover, follow-up PET scans

after two (HD16, HD18) or four cycles of chemotherapy (HD17) were evaluated to confirm the initial findings, as only skeletal FDG uptake that remitted in parallel with nodal response on treatment was considered to represent BM involvement.

Statistical analysis

All patient characteristics were obtained from the study database and analysed using descriptive statistics. To establish how representative our sample was, we compared the baseline features of all included subjects with those of patients not evaluated for this study by conducting exact Fisher and Wilcoxon rank-sum tests. Sensitivity, specificity, positive predictive, and negative predictive value of PET for detecting BM involvement as well as the respective 95% exact binomial confidence intervals (CI) were calculated using the biopsy results as reference standard. In a second step, the diagnostic performance was assessed considering both PET findings and BM biopsy as gold standard. Moreover, the group of patients showing BM involvement on PET was compared with subjects without any FDG-avid BM lesions in relation to a series of clinical parameters by exact Fisher and Wilcoxon rank-sum tests. All statistical calculations were carried out using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) and *P*-values of <0.05 considered to be statistically significant.

Results

Patients

The median age of the 832 patients studied was 32 years (range 18–75) with a male-to-female ratio of 1.4. Of these, 791 (95%) underwent PET/CT imaging, 31 (4%) PET alone, and 10 (1%) PET/MR. Subjects with a baseline PET scan that was available to the central review panel were recruited significantly more often by university hospitals and in median at a later date than patients not analysed within this study ($P < 0.001$ each). Among analysed subjects, 156 (19%) had a large mediastinal mass while 310 of 831 (37%) presented with high erythrocyte sedimentation rates (ESR). Moreover, extra-nodal involvement was identified in 110 patients (13%) and more than three involved lymph node areas were found in 520 (63%) cases. A total of 317 subjects (38%) presented with B symptoms. Further characteristics and their

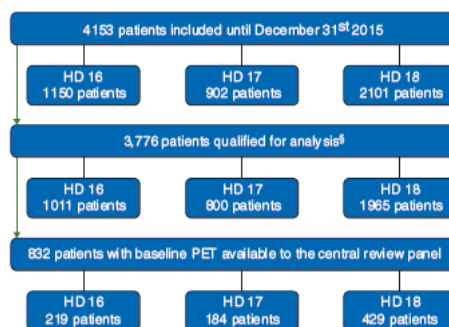


Figure 1. Flow chart diagram illustrating patient inclusion process of the present analysis. ^aA total of 377 subjects were excluded due to revised Hodgkin lymphoma diagnosis ($n=34$), missing documentation of BM biopsy ($n=47$), or unavailable interim PET scans ($n=296$).

distribution across patients from the different trials are provided in Table 1.

BM biopsy and PET findings

Of 20 cases with positive BM biopsy (2%), 19 were detected by PET. One patient had positive BM biopsy while showing only diffusely increased FDG uptake within the skeleton. In total, PET found 129 subjects (16%) with focal BM lesions and therefore identified 110 additional cases who would have been considered negative by biopsy (Table 2). A unifocal pattern was observed in 43 patients with BM involvement according to PET (33%), a bifocal in 17 (13%), a trifocal in 11 (9%), and a multifocal in 58 (45%). All FDG-avid BM lesions responded to treatment: While six subjects still had focally enhanced BM FDG uptake at interim PET imaging, none of them presented with BM lesions after completion of chemotherapy. Detailed information regarding the relationship between FDG uptake pattern and biopsy results can be found in Table 3.

Diffusely increased FDG uptake within the skeleton was documented in 152 patients (18%). According to PET findings, these subjects were considered negative with regard to BM involvement as none of them showed focal BM lesions.

Association with clinical characteristics

Patients with BM involvement on PET had a significantly higher frequency of B symptoms, elevated ESR levels, extra-nodal disease, involvement of three or more nodal areas, less favourable international prognostic scores, and advanced clinical stages. Moreover, the mean haemoglobin level and lymphocyte count

were found to be significantly lower in this group. A comparison of further baseline features is presented in Table 4.

Diagnostic performance

When regarding positive BM biopsy as the reference standard, PET showed a sensitivity, specificity, positive predictive, and negative predictive value of 95.0% (95% CI 75.1% to 99.9%), 86.5% (95% CI 83.9% to 88.7%), 14.7% (95% CI 9.1% to 22.0%), and 99.9% (95% CI 99.2% to 100%), respectively.

Considering both BM biopsy and PET findings as gold standard, the sensitivity, specificity, positive predictive, and negative predictive value of PET were 99.2% (95% CI 95.8% to 100%), 100% (95% CI 99.5% to 100%), 100% (95% CI 97.2% to 100%), and 99.9% (95% CI 99.2% to 100%), respectively.

Discussion

Our study on the value of BM biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by PET yielded the following major findings: First, baseline PET imaging identifies biopsy-proven BM involvement with high sensitivity. Second, with its excellent negative predictive value, PET is a highly accurate and reliable tool for exclusion of BM involvement.

Our findings are in line with observations of previous studies investigating the accuracy of PET-based BM assessment: In the RATHL trial, fewer than 1% of subjects had biopsy-confirmed BM involvement while showing no marrow lesions on PET, from which the authors inferred that BM biopsy is no longer needed within routine staging of Hodgkin lymphoma patients [14]. The retrospective analysis by El-Galaly et al. included a large number

Table 1. Baseline characteristics of patients included in the analysis

Characteristics		HD16 (n = 219)	HD17 (n = 184)	HD18 (n = 429)	Total (n = 832)
Age (years)	Median	36	30	32	32
	Range	18–75	18–60	18–60	18–75
Sex	Female	80 (37%)	98 (53%)	167 (39%)	345 (41%)
	Male	139 (63%)	86 (47%)	262 (61%)	487 (59%)
Recruiting centre	University hospital	99 (45%)	86 (47%)	211 (49%)	396 (48%)
	Non-university hospital	85 (39%)	72 (39%)	168 (39%)	325 (39%)
	Practice	35 (16%)	26 (14%)	50 (12%)	111 (13%)
CS	I–II	219 (100%)	184 (100%)	69 (16%)	472 (57%)
	III	None	None	192 (45%)	192 (23%)
	IV	None	None	168 (39%)	168 (20%)
	B symptoms	Yes	20 (9%)	50 (27%)	247 (58%)
	No	199 (91%)	134 (73%)	182 (42%)	525 (62%)
GHSG risk factors	Elevated ESR ^a	None	71 (39%)	239/428 (56%)	310/831 (37%)
	Large mediastinal mass ^b	None	25 (14%)	131 (31%)	156 (19%)
	Involvement of three or more nodal areas	None	143 (78%)	377 (88%)	520 (63%)
	Extra-nodal involvement	None	21 (11%)	89 (21%)	110 (13%)

Data are n (%) or n/N (%) unless otherwise indicated.

^a≥ 50 mm/h for patients without B symptoms and ≥ 30 mm/h in case of B symptoms.

^b≥ 1/3 of the maximal thoracic diameter as measured on chest X-ray.

CS, clinical stage; GHSG, German Hodgkin Study Group; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

of patients from four Danish centres and reported PET/CT to identify biopsy-proven BM involvement with a sensitivity and negative predictive value of 85% and 99%, respectively [16]. In the study of Weiler-Sagie et al, the sensitivity and negative predictive value were 97% and 99%, respectively [17]. Purz et al evaluated the value of PET for detecting BM involvement prospectively and found a sensitivity as well as negative predictive value of 100% in their paediatric cohort [19].

With the Cotswold modifications to the Ann Arbor classification, invasive procedures have been omitted from routine staging of Hodgkin lymphoma, while BM biopsy has remained in the work-up until recently [7]. However, this diagnostic tool only examines a very small portion of the BM and may consequently miss patchy involvement due to sampling errors. When compared with bilateral BM biopsy, involvement was reported to be missed by unilateral biopsy in ~20% of cases [20, 21]. In contrast, PET examines the entire BM and is able to detect BM involvements beyond the iliac bone (supplementary Figure S1, available at *Annals of Oncology* online). According to our findings, BM biopsy may substantially underestimate the actual incidence of BM involvement. It therefore appears somehow questionable to

investigate the diagnostic accuracy of PET using unilateral biopsy as reference. The low positive predictive value of PET when compared with BM biopsy most probably resulted from the high number of patients with BM involvement not detected by biopsy.

We observed that staging with PET allows more reliable assessment of the BM status particularly in subjects with fewer focal lesions. However, since the detection of BM involvement allocates patients to Ann Arbor stage IV, PET can lead to treatment intensification in individual subjects, without any improvement in outcome having been shown so far. In our cohort, only 1% of otherwise early-stage patients had BM involvement according to PET. Thus, positive PET findings do not influence assignment to therapy in the vast majority of patients.

The observation that most of the PET-detected BM lesions responded rapidly to treatment may be explained by the use of dose-escalated bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone (BEACOPP_{esc}). Nevertheless, it should be taken into account that the present analysis was not appropriate for comparison of the highly effective BEACOPP_{esc} with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD), as none of our patients with BM involvement received ABVD only.

Diffusely increased BM FDG uptake is a common finding in the initial staging of Hodgkin lymphoma. In our cohort, the number of patients showing this uptake pattern (18%) was higher than reported by previous studies that were based on an evaluation of nuclear medicine reports only. In contrast, Zwarthoed et al reviewed PET images for their analysis and observed an incidence of 29% [22]. Even though one of our subjects with diffusely increased FDG uptake had a positive BM biopsy, we agree with the authors of previous studies that this uptake pattern is best interpreted as a sign of benign changes (inflammatory processes, red marrow hyperplasia due to anaemia) [23, 24]. However, in rare cases, it may conceal focal lesions and thus lead to false-negative PET results [25].

Shortcomings of the present analysis should be mentioned: First, we cannot prove FDG-avid BM lesions to actually represent

Table 2. Correlation between the results of baseline PET and BM biopsy

	BM biopsy negative (n = 812)	BM biopsy positive (n = 20)
BM PET negative (n=703)	702	1
HD16	219	0
HD17	181	0
HD18	302	1
BM PET positive (n=129)	110	19
HD16	0	0
HD17	3	0
HD18	107	19

BM, bone marrow; PET, positron emission tomography.

Table 3. Distribution of BM FDG uptake patterns between patients with negative and positive BM biopsy

		BM biopsy negative (n = 110)	BM biopsy positive (n = 19)	Total (n = 129)
No. of BM lesions in PET	1	42 (38%)	1 (5%)	43 (33%)
	2	17 (15%)	None	17 (13%)
	3	10 (9%)	1 (5%)	11 (9%)
	≥4	41 (37%)	17 (89%)	58 (45%)
Location of BM lesions in PET	Spinal column	66 (60%)	16 (84%)	82 (64%)
	Left pelvis	56 (51%)	17 (89%)	73 (57%)
	Right pelvis	50 (45%)	17 (89%)	67 (52%)
	Ribs, sternum, scapula, and/or clavicle	37 (34%)	8 (42%)	45 (35%)
	Long bones, hand bones, foot bones, and/or skull	21 (19%)	10 (53%)	31 (24%)

Data are n (%).
BM, bone marrow; PET, positron emission tomography.

Table 4. Comparison between baseline features of patients with and without BM involvement according to PET

Characteristics		BM PET negative (n = 703)	BM PET positive (n = 129)	P-value
Age (years)	Median	32	33	0.7
	Range	18–75	18–59	
Sex	Female	301 (43%)	44 (34%)	0.08
	Male	402 (57%)	85 (66%)	
IPS	0–1	385/696 (55%)	26/128 (20%)	<0.001
	2–3	280/696 (40%)	70/128 (55%)	
	4–7	31/696 (4%)	32/128 (25%)	
CS	I	78 (11%)	None	<0.001
	II	383 (54%)	11 (9%)	
	III	163 (23%)	29 (22%)	
	IV	79 (11%)	89 (69%)	
B symptoms	Yes	232 (33%)	85 (66%)	<0.001
	No	471 (67%)	44 (34%)	
GHSG risk factors	Elevated ESR	228 (32%)	82/128 (64%)	<0.001
	Large mediastinal mass	135 (19%)	21 (16%)	
	Involvement of three or more nodal areas	400 (57%)	120 (93%)	
	Extra-nodal involvement	79 (11%)	31 (24%)	
Disseminated involvement of organs other than the BM	Yes	75 (11%)	85 (66%)	<0.001
	No	628 (89%)	44 (34%)	
Advanced CS without considering BM involvement ^a	Yes	305 (43%)	126 (98%)	<0.001
	No	398 (57%)	3 (2%)	
Haemoglobin (g/dl)	Mean	13.6	12.3	<0.001
	SD	±4.8	±1.9	
Leukocyte count (×10 ³ /μl)	Mean	10.3	10.6	0.5
	SD	±5.1	±5.2	
Lymphocyte count (×10 ³ /μl)	Mean	1.7 ^b	1.5 ^c	0.01
	SD	±0.9	±0.8	
Platelet count (×10 ³ /μl)	Mean	333.1	353.6	0.08
	SD	±121.4	±128.8	
Albumin (g/dl)	Mean	4.2 ^d	4.1	0.8
	SD	±2.7	±3.5	

Data are n (%) or n/N (%) unless otherwise indicated.
^aCS IIB with large mediastinal mass or extra-nodal involvement, CS III, or other disseminated organ involvement.
^bUnavailable data in six patients.
^cUnavailable data in one patient.
BM, bone marrow; PET, positron emission tomography; IPS, international prognostic score; CS, clinical stage; GHSG, German Hodgkin Study Group; ESR, erythrocyte sedimentation rate; SD, standard deviation.

lymphoma infiltration, as directed biopsies were not taken. Nevertheless, our assumption is strongly supported by the observation that all lesions completely remitted on PET scans during the course of therapy. Second, the present analysis is retrospective in nature and pretreatment PET imaging was not mandatory for the trials evaluated. However, baseline characteristics of patients with and without initial PET do not indicate a relevant bias. On the other hand, a major strength of our study was the large number of patients that we were able to investigate and who have been treated within international, multicentre, and controlled clinical trials. Moreover, as PET interpretation was carried out by a central panel of experts, the reported findings can be considered very reliable.

In conclusion, PET appears to identify BM lesions with a higher sensitivity than routine biopsy of the iliac bone. We can

rely on the excellent sensitivity and negative predictive value of PET irrespective of the gold standard chosen for calculation. Biopsy-based confirmation of single FDG-avid BM lesions hardly seems justified in general, but should be considered in subjects in whom BM involvement is leading to upstaging and subsequently more intensive treatment. Importantly, our findings strongly support to protect patients with negative PET results from the painful procedure of BM biopsy.

Acknowledgements

We thank all participating PET centres for their ongoing support.

Funding

This work was not funded by research or departmental grants.

Disclosure

The authors have declared no conflicts of interest.

References

- Engert A, Plütschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363(7): 640–652.
- André MP, 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* 2017; 35(16): 1786–1794.
- Gordon LI, Hong F, Fisher RI et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013; 31(6): 684–691.
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374(25): 2419–2429.
- 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* 2017; 390(10114): 2790–2802.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31(11): 1860–1861.
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1630–1636.
- Bain BJ. Bone marrow biopsy morbidity and mortality. *Br J Haematol* 2003; 121(6): 949–951.
- Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004; 90(3): 620–625.
- Raanani P, Shasha Y, Perry C et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol* 2006; 17(1): 117–122.
- Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91(4): 482–489.
- Rigacci L, Vitolo U, Nassi L et al. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma: a prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol* 2007; 86(12): 897–903.
- 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(27): 3059–3068.
- Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A et al. PET-CT for staging and early response: results from the response-adapted therapy in advanced Hodgkin lymphoma study. *Blood* 2016; 127(12): 1531–1538.
- Moulin-Romsee G, Hindié E, Cuenca X et al. ¹⁸F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(6): 1095–1105.
- El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(36): 4508–4514.
- Weiler-Sagie M, Kagna O, Dann EJ et al. Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(6): 1133–1140.
- Chen-Liang TH, Martin-Santos T, Jerez A et al. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients. *Am J Hematol* 2015; 90(8): 686–690.
- Purz S, Mauz-Körholz C, Körholz D et al. [¹⁸F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3523–3528.
- Wang J, Weiss LM, Chang KL et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy. *Cancer* 2002; 94(5): 1522–1531.
- Brunning RD, Bloomfield CD, McKenna RW, Peterson LA. Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. *Ann Intern Med* 1975; 82(3): 365–366.
- Zwarthoed G, El-Galaly TC, Canepari M et al. Prognostic value of bone marrow tracer uptake pattern in baseline PET scans in Hodgkin lymphoma: results from an International Collaborative Study. *J Nucl Med* 2017; 58(8): 1249–1254.
- Salaun PY, Gastinne T, Bodet-Milin C et al. Analysis of ¹⁸F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(11): 1813–1821.
- Adams HJ, de Klerk JM, Fijnheer R et al. Variability in bone marrow ¹⁸F-FDG uptake in Hodgkin lymphoma patients without lymphomatous bone marrow involvement: does it have an explanation? *Nucl Med Commun* 2016; 37(1): 23–29.
- Chiang SB, Rebenstock A, Guan L et al. Diffuse bone marrow involvement of Hodgkin lymphoma mimics hematopoietic cytokine-mediated FDG uptake on FDG PET imaging. *Clin Nucl Med* 2003; 28(8): 674–676.

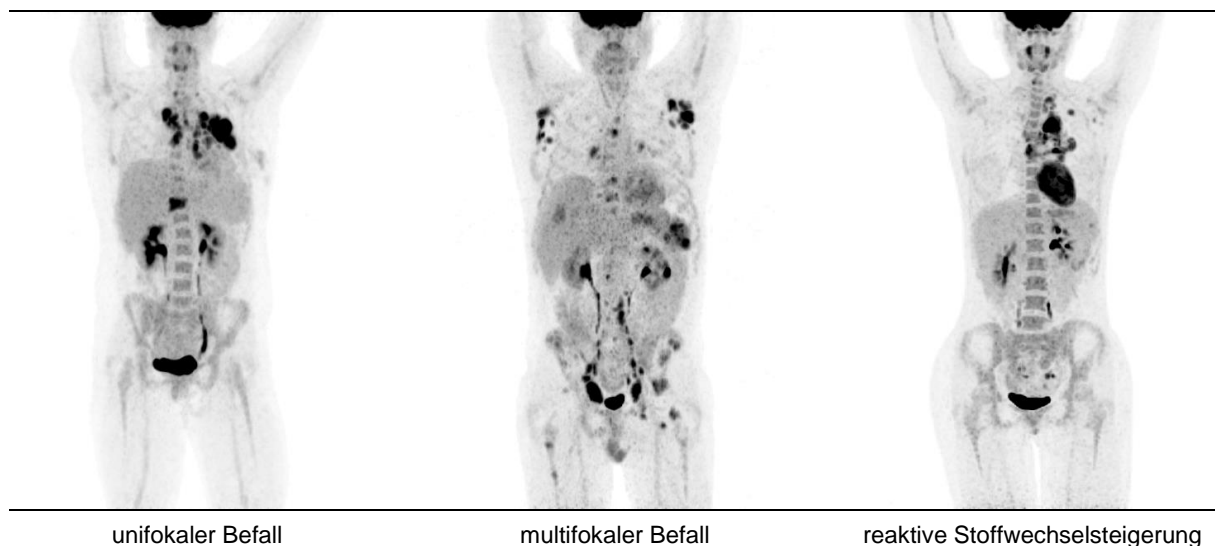
4. Diskussion

4.1. Bewertung der Ergebnisse aus klinischer Perspektive

Mit den Beschlüssen des in Ann Arbor beratenden Expertengremiums wurde beim Hodgkin-Lymphom eine Stadiendefinition etabliert, welche berücksichtigte, dass die Prognose vom Befallsmuster abhängig ist. Daher gehörte die explorative Laparotomie bis zur Etablierung moderner bildgebender Verfahren langjährig den empfohlenen Bestandteilen des Stagings an.⁸⁹ Als letzte für alle Patienten empfohlene invasive Maßnahme blieb neben der zur Diagnosesicherung erforderlichen Lymphknotenexstirpation die Knochenmarkbiopsie.²⁶

Anhand der regelhaft am Beckenkamm vorgenommenen unilateralen Biopsie ist jedoch lediglich ein geringer Anteil des Knochenmarks zu beurteilen. Der Direktvergleich mit einer bilateralen Probenentnahme von Jun Wang und Co-Autoren deutet darauf hin, dass bei einseitiger Knochenmarkbiopsie durchschnittlich etwa 20% aller Infiltrationen nicht auffallen.⁹⁰ Im Rahmen der PET-Bildgebung kann hingegen nahezu das gesamte Knochenmark abgebildet werden (Abbildung 2).

Abbildung 2: Beurteilung des Knochenmarkstatus durch initiale PET-Diagnostik



Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen sowie unter Berücksichtigung der Fachliteratur scheint die Inzidenz von Knochenmarkbefällen beim Hodgkin-Lymphom im Rahmen des Biopsieverfahrens deutlich unterschätzt worden zu sein.^{91,92} Insbesondere bei Patienten mit wenigen skelettalen Läsionen ist die Ausdehnung des Lymphoms durch ein PET-basiertes Staging verlässlicher zu erfassen. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass eine

Knochenmarkinfiltration grundsätzlich Ann-Arbor-Stadium IV definiert und die [¹⁸F]FDG-PET somit zur Auswahl einer intensiveren Therapie führen kann.²¹ In der untersuchten Kohorte war durch die PET-Diagnostik jedoch lediglich bei 1 % der Patienten mit gemäß konventioneller Ausbreitungsdiagnostik frühem Hodgkin-Lymphom eine Knochenmarkbeteiligung festzustellen. Die gezielte bioptische Sicherung einzelner [¹⁸F]FDG-avidere Knochenmarkläsionen ist technisch in zahlreichen Lokalisationen nicht durchführbar und erscheint allenfalls gerechtfertigt, sofern sich ausschließlich aufgrund dieses Befunds ein fortgeschrittenes Stadium ergibt. Bei unauffälliger PET-Bildgebung kann angesichts des ausgezeichneten negativ prädiktiven Werts auf eine Knochenmarkbiopsie verzichtet werden.

Diese Schlussfolgerung ist ebenso anhand der Beobachtungen mehrerer Vorstudien zu treffen: Eine dänische Forschungsgruppe untersuchte an vier universitären Zentren retrospektiv 454 Patienten und berichtete, dass die [¹⁸F]FDG-PET/CT bioptisch gesicherte Knochenmarkbefälle mit einer Empfindlichkeit sowie einem negativ prädiktiven Wert von 85 bzw. 99 % nachweisen kann.⁸⁴ In der Auswertung von Michal Weiler-Sagie sowie Co-Autoren lagen Sensitivität und negativ prädiktiver Wert bei 97 bzw. 99%.⁸⁵ Anhand einer pädiatrischen Kohorte bewertete ebenso Sandra Purz mit Kollegen die diagnostische Wertigkeit der PET-basierten Detektion von Knochenmarkinfiltrationen und berichtete eine Empfindlichkeit sowie einen negativ prädiktiven Wert von 100%.⁹³

Die Ergebnisse der vorgelegten Originalarbeit bestätigen, dass eine [¹⁸F]FDG-PET bioptisch gesicherte Befälle mit hoher Sensitivität identifiziert. Des Weiteren ist die PET-Diagnostik angesichts ihres herausragenden negativ prädiktiven Werts eine äußerst sichere Methode zum Ausschluss von Knochenmarkbeteiligungen.

4.2. Einfluss auf deutsche Richtlinien für die Patientenversorgung

Basierend auf der am 17. August 2017 durch den G-BA in Auftrag gegebenen und mit dem vorliegenden Dissertationsprojekt umgesetzten Datenerhebung, wurde erneut eine Nutzenanalyse hinsichtlich des initialen Stagings beim Hodgkin-Lymphom vorgenommen. Hierfür definierte das oberste Beschlussgremium im deutschen Gesundheitswesen die Fragestellung, ob man anhand einer PET-basierten Ausbreitungsdiagnostik Knochenmarkbefälle zuverlässig identifizieren bzw. ausschließen kann. Die mit dem Sachverständigengutachten vorgelegten GHSG-Daten führten am 18. Oktober 2018 zu dem abschließenden Urteil, dass der Nutzen hinreichend belegt ist und dieses bildgebende Verfahren für eine ausreichende, zweckmäßige sowie wirtschaftliche Patientenversorgung beim initialen Staging des Hodgkin-Lymphoms benötigt wird. Nach Prüfung der gefassten Beschlüsse durch das Bundesministerium

für Gesundheit und Publikation im Bundesanzeiger entfalteten die jeweils angepasste Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ sowie „Methoden Krankenhausbehandlung“ schließlich am 12. Januar 2019 rechtliche Wirksamkeit.^{94,95} Ebenso wird in der aktuellen S3-Leitlinie auf die vorgelegte Publikation verwiesen und empfohlen, bei Ausschluss eines Knochenmarkbefalls mittels PET/CT keine Knochenmarkbiopsie durchzuführen.⁴³

5. Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut, 2021.
2. Zhou L, Deng Y, Li N, et al. Global, regional, and national burden of Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: estimates from the 2017 Global Burden of Disease study. *J Hematol Oncol* 2019; **12**: 107.
3. Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematol Oncol* 2004; **22**: 11-26.
4. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (Hrsg.). Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000, NIH-Veröffentlichungsnummer 06-5767. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006.
5. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Trends in Survival After Diagnosis With Hematologic Malignancy in Adolescence or Young Adulthood in the United States, 1981-2005. *Cancer* 2009; **115**: 4973-9.
6. Alexander FE, McKinney PA, Williams J, Ricketts TJ, Cartwright RA. Epidemiological Evidence for the 'Two-Disease Hypothesis' in Hodgkin's Disease. *Int J Epidemiol* 1991; **20**: 354-61.
7. Cozen W, Katz J, Mack TM. Risk Patterns of Hodgkin's Disease in Los Angeles Vary by Cell Type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; **1**: 261-8.
8. Küppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; **91**: 10962-6.
9. Kanzler H, Küppers R, Hansmann ML, Rajewsky K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Exp Med* 1996; **184**: 1495-505.
10. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood* 2000; **95**: 1443-50.
11. Rosdahl N, Larsen SO, Clemmesen J. Hodgkin's Disease in Patients with Previous Infectious Mononucleosis: 30 Years' Experience. *BMJ* 1974; **2**: 253-6.

12. Poppema S, van Imhoff G, Torensma R, Smit J. Lymphadenopathy Morphologically Consistent with Hodgkin's Disease Associated with Epstein-Barr Virus Infection. *Am J Clin Pathol* 1985; **84**: 385-90.
13. Pariente M, Bartolomé J, Lorente S, Crespo MD. Distribución por edad de los patrones serológicos de infección por el virus de Epstein-Barr: revisión de resultados de un laboratorio de diagnóstico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; **25**: 108-10.
14. Bertrand KA, Birmann BM, Chang ET, et al. A prospective study of Epstein-Barr virus antibodies and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010; **116**: 3547-53.
15. Bernard SM, Cartwright RA, Darwin CM, et al. Hodgkin's disease: case control epidemiological study in Yorkshire. *Br J Cancer* 1987; **55**: 85-90.
16. Kerzin-Storarr L, Faed MJ, MacGillivray JB, Smith PG. Incidence of familial Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1983; **47**: 707-12.
17. Goedert JJ, Coté TR, Virgo P, et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; **351**: 1833-9.
18. Kamper-Jørgensen M, Rostgaard K, Glaser SL, et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Ann Oncol* 2013; **24**: 2245-55.
19. Banfi A, Bonadonna G, Carnevali G, Oldini C, Salvini E. Preferential sites of involvement and spread in malignant lymphomas. *Eur J Cancer* 1968; **4**: 319-24.
20. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH, Hoelzer D. Grundkurs Hämatologie, 2. Auflage. Berlin, Wien: Blackwell Verlag GmbH, 2003.
21. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; **31**: 1860-1.
22. Pel PK. Aus der medicinischen Klinik in Amsterdam. Zur Symptomatologie der sog. Pseudo-Leukämie. *Berl Klin Wochenschr* 1885; **22**: 3-7.
23. Ebstein W. Das chronische Rückfallsfieber, eine neue Infektionskrankheit. *Berl Klin Wochenschr* 1887; **24**: 565-8.
24. Gobbi PG, Attardo-Parrinello G, Lattanzio G, Rizzo SC, Ascari E. Severe Pruritus Should be a B-Symptom in Hodgkin's Disease. *Cancer* 1983; **51**: 1934-6.
25. Atkinson K, Austin DE, McElwain TJ, Peckham MJ. Alcohol pain in Hodgkin's disease. *Cancer* 1976; **37**: 895-9.
26. Hiddemann W, Dreyling M, Stein H (Hrsg.). Lymphome: Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005.

27. Ostrowski ML, Inwards CY, Strickler JG, Witzig TE, Wenger DE, Unni KK. Osseous Hodgkin Disease. *Cancer* 1999; **85**: 1166-78.
28. Levitan R, Diamond HD, Craver LF. The liver in Hodgkin's disease. *Gut* 1961; **2**: 60-71.
29. Sternberg C. Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. *Ztschr Heilk* 1898; **19**: 21-90.
30. Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. *John Hopkins Hosp Rep* 1902; **10**: 133-96.
31. Peckham MJ, Cooper EH. Proliferation characteristics of the various classes of cells in Hodgkin's disease. *Cancer* 1969; **24**: 135-46.
32. Riede UN, Werner M (Hrsg.). Allgemeine und Spezielle Pathologie, 2. Auflage. Berlin: Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2017.
33. Nogová L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-Predominant and Classical Hodgkin's Lymphoma: A Comprehensive Analysis From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 434-9.
34. Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer* 1966; **19**: 317-44.
35. Falini B, Bigerna B, Pasqualucci L, et al. Distinctive expression pattern of the BCL-6 protein in nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Blood* 1996; **87**: 465-71.
36. Tedoldi S, Mottok A, Ying J, et al. Selective loss of B-cell phenotype in lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *J Pathol* 2007; **213**: 429-40.
37. Brune V, Tiacci E, Pfeil I, et al. Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. *J Exp Med* 2008; **205**: 2251-68.
38. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Hrsg.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4. Auflage. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.
39. Thomas C (Hrsg.). Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik, 14. Auflage. Stuttgart: Schattauer GmbH, 2006.
40. Höfler G, Kreipe H, Moch H (Hrsg.). Pathologie: Das Lehrbuch, 6. Auflage. München: Elsevier GmbH, 2019.
41. Klimm B, Franklin J, Stein H, et al. Lymphocyte-Depleted Classical Hodgkin's Lymphoma: A Comprehensive Analysis From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 3914-20.

42. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin Lymphoma: An Update on its Biology with New Insights into Classification. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; **9**: 206-16.
43. Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (Hrsg.). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 3.0, AWMF-Registernummer 018 - 029OL. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie, 2020. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_3.0.pdf (letzter Zugriff am 31. Januar 2022)
44. Fuchs M, Borchmann P, Greil R, et al. Hodgkin Lymphom: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@_@guideline/html/index.html#litID0E1ZAE (letzter Zugriff am 31. Januar 2022)
45. Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (Hrsg.). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten: Langversion 2.0, AWMF-Registernummer 018 - 029OL. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie, 2018. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_2/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_2.0.pdf (letzter Zugriff am 31. Januar 2022)
46. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrsg.). Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie, 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH, 2010.
47. Engert A, Franklin J, 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* 2007; **25**: 3495-502.
48. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2010; **363**: 640-52.
49. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2386-95.
50. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; **14**: 943-52.
51. 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* 2017; **390**: 2790-802.

52. 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* 2012; **30**: 907-13.
53. 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* 2021; **22**: 223-34.
54. 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* 2012; **379**: 1791-9.
55. 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* 2019; **37**: 2835-45.
56. Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9_{elderly}). *Ann Oncol* 2005; **16**: 124-3.
57. Böll B, Bredenfeld H, Görgen H, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; **118**: 6292-8.
58. Bröckelmann PJ. Therapie. Köln: Kompetenznetz Maligne Lymphome e. V., 2020. <https://lymphome.de/hodgkin-lymphom/therapie/> (letzter Zugriff am 9. Januar 2022)
59. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 2857-62.
60. Schlegel W, Karger CP, Jäkel O (Hrsg.). Medizinische Physik: Grundlagen – Bildgebung – Therapie – Technik. Berlin: Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2018.
61. Kramme R (Hrsg.). Medizintechnik: Verfahren – Systeme – Informationsverarbeitung, 3. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2015.
62. Krieger H. Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes, 6. Auflage. Berlin: Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2019.
63. Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A Combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology. *J Nucl Med* 2000; **41**: 1369-79.
64. Townsend DW. Combined Positron Emission Tomography–Computed Tomography: The Historical Perspective. *Semin Ultrasound CT MR* 2008; **29**: 232-5.

65. Drzezga A, Souvatzoglou M, Eiber M, et al. First Clinical Experience with Integrated Whole-Body PET/MR: Comparison to PET/CT in Patients with Oncologic Diagnoses. *J Nucl Med* 2012; **53**: 845-55.
66. Martinez-Möller A, Souvatzoglou M, Delso G, et al. Tissue Classification as a Potential Approach for Attenuation Correction in Whole-Body PET/MRI: Evaluation with PET/CT Data. *J Nucl Med* 2009; **50**: 520-26.
67. Hevesy G. The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants. *Biochem J* 1923; **17**: 439-45.
68. Dietlein M, Kopka K, Schmidt M (Hrsg.). Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung, 8. Auflage. Stuttgart: Schattauer GmbH, 2017.
69. Yonekura Y, Benua RS, Brill AB, et al. Increased Accumulation of 2-Deoxy-2-[¹⁸F]Fluoro-D-Glucose in Liver Metastases from Colon Carcinoma. *J Nucl Med* 1982; **23**: 1133-7.
70. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, et al. FDG-PET/CT in der Onkologie: Leitlinie. *Nuklearmedizin* 2007; **46**: 291-301.
71. Brown RS, Wahl RL. Overexpression of Glut-1 Glucose Transporter in Human Breast Cancer. An Immunohistochemical Study. *Cancer* 1993; **72**: 2979-85.
72. Kurata T, Oguri T, Isobe T, Ishioka S, Yamakido M. Differential Expression of Facilitative Glucose Transporter (GLUT) Genes in Primary Lung Cancers and Their Liver Metastases. *Jpn J Cancer Res* 1999; **90**: 1238-43.
73. Hennipman A, Smits J, van Oirschot B, et al. Glycolytic Enzymes in Breast Cancer, Benign Breast Disease and Normal Breast Tissue. *Tumour Biol* 1987; **8**: 251-63.
74. Edwards CL, Hayes RL. Tumor Scanning with ⁶⁷Ga Citrate. *J Nucl Med* 1969; **10**: 103-5.
75. Israel O, Front D, Lam M, et al. Gallium 67 Imaging in Monitoring Lymphoma Response to Treatment. *Cancer* 1988; **61**: 2439-43.
76. Front D, Israel O, Epelbaum R, et al. Ga-67 SPECT before and after Treatment of Lymphoma. *Radiology* 1990; **175**: 515-9.
77. Kostakoglu L, Yeh SD, Portlock C, et al. Validation of Gallium-67-Citrate Single-Photon Emission Computed Tomography in Biopsy-Confirmed Residual Hodgkin's Disease in the Mediastinum. *J Nucl Med* 1992; **33**: 345-50.
78. Dössel O. Bildgebende Verfahren in der Medizin: Von der Technik zur medizinischen Anwendung, 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH, 2016.
79. Kirsch CM. Leitlinie für die Gallium-Szintigraphie bei malignen Erkrankungen. *Nuklearmedizin* 1999; **38**: 265-6.

80. Rosenberg SA, Boiron M, DeVita VT Jr, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer Res* 1971; **31**: 1862-3.
81. Bain BJ. Morbidity associated with bone marrow aspiration and trephine biopsy - a review of UK data for 2004. *Haematologica* 2006; **91**: 1293-4.
82. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 579-86.
83. Cerci JJ, Trindade E, Buccheri V, et al. Consistency of FDG-PET Accuracy and Cost-Effectiveness in Initial Staging of Patients With Hodgkin Lymphoma Across Jurisdictions. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; **11**: 314-20.
84. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine Bone Marrow Biopsy Has Little or No Therapeutic Consequence for Positron Emission Tomography/Computed Tomography-Staged Treatment-Naive Patients With Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 4508-14.
85. Weiler-Sagie M, Kagna O, Dann EJ, Ben-Barak A, Israel O. Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; **41**: 1133-40.
86. Chen-Liang TH, Martin-Santos T, Jerez A, et al. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients. *Am J Hematol* 2015; **90**: 686-90.
87. Alzahrani M, El-Galaly TC, Hutchings M, et al. The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: a Danish-Canadian study. *Ann Oncol* 2016; **27**: 1095-9.
88. Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood* 2016; **127**: 1531-8.
89. Gallamini A. Hodgkin lymphoma staging 50 years later: no more knives or needles! *Ann Oncol* 2018; **29**: 1892-3.
90. Wang J, Weiss LM, Chang KL, et al. Diagnostic Utility of Bilateral Bone Marrow Examination: Significance of Morphologic and Ancillary Technique Study in Malignancy. *Cancer* 2002; **94**: 1522-31.
91. Munker R, Hasenclever D, Brosteanu O, Hiller E, Diehl V. Bone Marrow Involvement in Hodgkin's Disease: An Analysis of 135 Consecutive Cases. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 403-9.
92. Levis A, Pietrasanta D, Godio L, et al. A Large-Scale Study of Bone Marrow Involvement in Patients with Hodgkin's Lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004; **5**: 50-5.

93. Purz S, Mauz-Körholz C, Körholz D, et al. [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Detection of Bone Marrow Involvement in Children and Adolescents With Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 3523-8.
94. Hecken J. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum Initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5335/2018-10-18_KHMe-RL-PET_Initial-Staging_Hodgkin-Lymphome_TrG.pdf (letzter Zugriff am 20. Januar 2022)
95. Hecken J. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum Initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5337/2018-10-18_MVV-RL-PET_Initial-Staging_Hodgkin-Lymphome_TrG.pdf (letzter Zugriff am 20. Januar 2022)

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Stadiengerechte Therapie des klassischen Hodgkin-Lymphoms unter Berücksichtigung von Risikofaktoren	11
Abbildung 2:	Beurteilung des Knochenmarkstatus durch initiale PET-Diagnostik	23

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Histologische Kriterien zur Einteilung des klassischen Hodgkin-Lymphoms gemäß Weltgesundheitsorganisation	9
Tabelle 2:	Grundbestandteile der prätherapeutischen Statuserhebung	10
Tabelle 3:	Einteilung der Hodgkin-Lymphome nach Ann-Arbor-Klassifikation	10