



FOCUS ON MEDICAL IMAGING

EDITORIAL **p. 3**

NUT VAN MEDISCHE
BEELDVORMING BIJ
DE BEHANDELING VAN
LYMFOOM: VISIE VAN
DE HEMATOLOOG **p. 4**

NUT VAN CT EN MRI
BIJ LYMFOOM **p. 9**

NUT VAN DE
POSITRONEMISSIONS-
TOMOGRAFIË MET FDG
BIJ LYMFOOM **p. 11**



EDITORIAL

Publicatie van de vzw. Focus on Medical Imaging

Hoofdzetel
c/o Service de Médecine Nucléaire
Avenue Hippocrate, 10
1200 Woluwé-St-Lambert

Rédactiecomité

J. Verschakelen (hoofredacteur)
P. Dieleman
A. Hendlisz
R. Hustinx
M. Keyaerts
M. Lambert
J. Pringot
P. Smeets

Contact

info@focusonmedicalimaging.be

Verantwoordelijke uitgever

F. Jamar, 7, Virginie Plasstraat, 1140 Brussel

Graphic design

LN - Hélène Taquet - www.ln-graphics.be

Druk

JCBGAM B-1300 Waver - www.jcbgam.be

Het lymfoom is de vaakst voorkomende vorm van hematologische kanker. Volgens het kankerregister worden er in België elk jaar ongeveer 4.300 nieuwe gevallen vastgesteld. De laatste jaren is er heel wat vooruitgang geboekt bij de behandeling van de ziekte. Dat is zowel te danken aan de ontwikkeling van prognostische scores waarmee de behandeling kan worden aangepast aan de patiënt, als aan het gebruik van monoklonale antilichamen, meer bepaald rituximab, en sinds kort ook aan de oppuntstelling van nieuwe gerichte behandelingen.

Door die nieuwe ontwikkelingen zijn de initiële stadiëring van de ziekte en ook de beoordeling van de respons op de behandeling erg belangrijk geworden.

De PET-CT-scan is wat dat betreft een onmisbaar instrument geworden, zowel voor de initiële evaluatie van de aandoening als voor de evaluatie van de respons op het einde van de behandeling, omdat de meeste lymfomen ¹⁸F-fluorodeoxyglucose goed opnemen. Specialisten in de nucleaire geneeskunde hebben erg veel onderzoek gedaan naar de evaluatie van lymfomen en hebben robuuste en reproduceerbare hulpmiddelen ontwikkeld om de beelden van de aandoening te interpreteren.

De laatste tijd gebeurt er ook meer klinisch onderzoek naar hoe de behandeling van lymfoom kan worden bijgestuurd, op basis van de resultaten van een tussentijds PET-CT-onderzoek dat na enkele kuren chemotherapie wordt uitgevoerd.

Die aanpak, die onlangs gevalideerd is bij Hodgkinlymfoom, bevindt zich voor andere vormen van lymfoom nog in de onderzoeksfase. Artsen moeten er dus over waken geen tussentijds beeldvormingsonderzoek waarvan het gebruik nog niet gevalideerd is, aan te volgen.

Bovendien is nu ook zeer duidelijk gebleken dat een CT-scan of een PET-CT-scan geen geschikte onderzoeksmethode is om asymptomatische patiënten die volledig in remissie zijn op het einde van hun behandeling, op te volgen. De internationale richtlijnen bevelen dan ook niet langer aan om systematisch beeldvorming uit te voeren om patiënten met een diffuus grootcellig B-cellymfoom (het vaakst voorkomende lymfoom) of een Hodgkinlymfoom die volledig in remissie zijn op het einde van hun behandeling, op te volgen.

In dit nummer van Focus on Medical Imaging bespreken we de verschillende aspecten van de beeldvorming bij lymfoom. Dr. Ch. Bonnet, hematoloog, geeft een overzicht van het klinisch beeld; dr. N. Withofs, specialist in de nucleaire geneeskunde, vat het nut van het PET-CT-onderzoek samen en dr. F. Cousin, radioloog, bespreekt de radiologische aspecten. Ik wens u veel leesgenot en dank u bij voorbaat voor uw bijzondere aandacht voor dit nummer van Focus on Medical Imaging gewijd aan het lymfoom.

Marc André,
Hematologie,
CHU UCL Namen, Yvoir

NUT VAN MEDISCHE BEELDVORMING BIJ DE BEHANDELING VAN LYMFOOM: VISIE VAN DE HEMATOLOOG

4

Christophe BONNET,

*Dienst Klinische hematologie,
Centre Hospitalier Universitaire,
Université de Liège*

Volgens het Belgische kankerregister werd in 2012 bij meer dan 4.000 mensen de diagnose van lymfoom gesteld. Het gaat om de op drie na frequentste vorm van kanker in ons land. Klassiek wordt een onderscheid gemaakt tussen de ziekte van Hodgkin en non-hodgkinlymfoom (NHL). NHL is goed voor 92% van alle lymfomen, waaronder 78% mature B-cel-NHL en 10% T-cel-NHL. De incidentie blijft stabiel tot de leeftijd van 40 jaar en neemt dan snel toe. De ziekte van Hodgkin maakt 8% van alle lymfomen uit en de incidentie ervan vertoont een eerste piek bij adolescenten en een tweede bij 70-plussers. Tot de leeftijd van 25 jaar komt de ziekte van Hodgkin vaker voor dan B-cel-NHL. De incidentie van diffuus grootcellig B-cellymfoom (Diffuse Large B-Cells Lymphoma of DLBCL), de vaakst voorkomende

agressieve vorm van NHL, stijgt geleidelijk met de leeftijd, met een snelle toename na de leeftijd van 55-60 jaar. De relatieve 5-jaarsoverleving bedraagt bijna 70% voor NHL en 85% voor de ziekte van Hodgkin, maar na de leeftijd van 60 jaar wordt de prognose minder goed.

Om de diagnose te kunnen stellen, moet een chirurgische biopsie worden uitgevoerd, die te verkiezen is boven een naaldbiopsie. Soms kan de diagnose gesteld worden aan de hand van een beenmergonderzoek of zelfs van een gewoon bloedonderzoek. Het cytologische onderzoek wordt aangevuld met immunohistochemische analyses, moleculair biologisch en genetisch onderzoek. Daarmee kan de differentiële diagnose worden gesteld tussen de meer dan 50 histologische subtypes die momenteel beschreven zijn. Klassiek wordt een onderscheid gemaakt tussen laaggradige (indolente), ongeneeslijke NHL, en hooggradige (agressieve) vormen die in meer of mindere mate te genezen zijn, afhankelijk van hun histologische kenmerken.

Als de diagnose eenmaal gesteld is, hangt de behandeling enerzijds af van het ziektestadium,

dat bepaald wordt met de stadiëring van Ann Arbor (Tabel 1), maar ook van de pretherapeutische risicofactoren die bepaald worden bij de initiële evaluatie. Tijdens de anamnese van patiënten met de ziekte van Hodgkin moeten we opletten voor algemene tekens (gewichtsvlies, onverklaarde koorts, nachtelijk zweten). De keuze van het beeldvormingsonderzoek hangt af van de mate waarin de letsels [¹⁸F]fluorodeoxyglucose (FDG) opnemen (Figuur 1)¹. De combinatie van een positronemissietomografie en een CT-scan (PET-CT) verdient aanbeveling bij lymfomen met een hoge FDG-opname. Als het lymfoom geen hoge FDG-opname vertoont, is een CT-onderzoek alleen aanbevolen. Na de behandeling worden alle onderzoeken die bij de initiële evaluatie abnormaal waren, herhaald om de therapeutische respons te evalueren. Bij de ziekte van Hodgkin of een agressieve NHL is een langdurige overleving alleen mogelijk bij patiënten die volledig in remissie gaan.

Bij de **ziekte van Hodgkin** bestaat de behandeling in geval van een lokale aantasting uit een combinatie van chemotherapie en radiotherapie. Bij gevorderde ziekte wordt radiotherapie alleen nog toegevend aan patiënten met een residuele tumormassa. Er worden twee schema's van chemotherapie gebruikt: het in de Verenigde Staten ontwikkelde ABVD-schema (adriamycine, bleomycine, vinblastine en dacarbazine) en het intensievere, Duitse BEACOPP-schema (bleomycine, etoposide, adriamycine, cyclofosfamide, oncovin, procarbazine en prednison). Patiënten met een lokale aantasting worden behandeld met ABVD. Het aantal toe te dienen kuren hangt af van de door het EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ontwikkelde risicofactoren, zoals het aantal aangetaste klierstations en, in geval van mediastinale aantasting, de grootte van de aangetaste klieren (bulky disease). Bij een gevorderde ziekte hangt de keuze voor het ene of het andere schema af van de prognostische criteria die gedefinieerd zijn in het International Prognostic System (IPS) en waarvan stadiëring een onderdeel is. De initiële evaluatie moet dus zeer precies gebeuren. De behandeling met BEACOPP geeft betere resultaten op het vlak

van recidievrije overleving dan ABVD, maar veroorzaakt meer toxiciteit op korte termijn (hematologische en neurologische toxiciteit, vermoeidheid) en op lange termijn (onvruchtbaarheid). Het is duidelijk aangetoond dat de prognose van die aandoening correleert met de snelheid van de tumorrespons, die beoordeeld wordt met een PET-CT-scan onderzoek. Dankzij een vroege evaluatie kan de behandeling worden aangepast en intensiever (escalatie) of minder intensief (de-escalatie) worden gemaakt. Parallel met de evolutie van de chemotherapeutische behandelingen, wordt de radiotherapie nu op een kleiner veld toegepast (bestraling van de 'involved-node' in plaats van bestraling van het 'involved-field'). Dat beperkt de late bijwerkingen van die procedure (onvruchtbaarheid, neoplasie, coronairlijden, longaandoeningen) maar vereist wel dat er voor de behandeling een PET-CT-onderzoek wordt uitgevoerd in de behandelingspositie.



De initiële evaluatie is het resultaat van een nauwe samenwerking tussen de hematoloog, de radiotherapeut, de radioloog en de specialist in de nucleaire geneeskunde.

NHL vertegenwoordigt een meer heterogene groep van aandoeningen. **DLBCL** is het subtype dat het vaakst voorkomt. De mediane leeftijd bij de diagnose bedraagt 65 jaar bij mannen en 68 jaar bij vrouwen. De prognose en de behandeling hangen af van de pretherapeutische prognostische factoren (International Prognostic Index, IPI), waaronder het ziektestadium (Ann Arbor-stadia I en II, plaatselijke ziekte versus stadia III-IV, gevorderde ziekte), het aantal extraganglionaire aantastingen, de leeftijd van de patiënt, zijn algemene toestand en het serum LDH-gehalte. Met de aan de leeftijd aangepaste IPI (aIPI), die toepasbaar is voor patiënten jonger dan 60 jaar (leeftijd, algemene toestand, LDH-spiegel), kunnen patiënten jonger dan 60 jaar geselecteerd

5

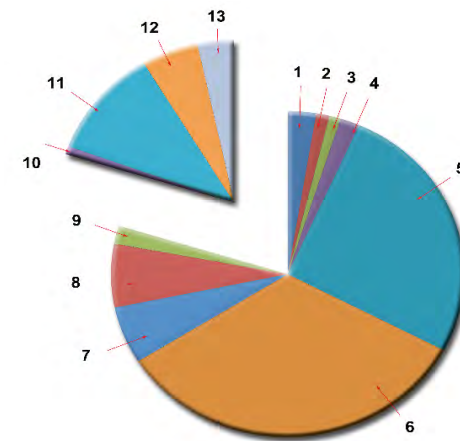
worden bij wie een intensievere behandeling met een autologe stamceltransplantatie geïndiceerd is in de eerstelijnsbehandeling. Het ziektestadium en het aantal extraganglionaire aantastingen moeten dus worden bepaald voor de patiënt een behandeling krijgt. Sinds de jaren 80 bestaat de eerstelijnsbehandeling uit een polychemotherapie van het type CHOP (cyclofosfamide, adriamycine, vincristine en prednison). Bepaalde onderzoekers raden aan om bij patiënten met slechte prognostische factoren een intensievere behandeling te geven, zoals ACVBP (adriamycine, cyclofosfamide, vindesine, bleomycine en prednison). Daarvan is aangetoond dat ze werkzaam is dan CHOP. Rituximab, een monoklonaal antilichaam tegen het CD20 op het oppervlak van de tumorcellen, wordt al bijna 20 jaar gecombineerd met chemotherapie. De verbetering van de overleving dankzij die immunochemotherapie ligt aan de basis van nieuwe studies naar het nut van intensievere chemotherapie zoals CHOP en dat van autologe stamceltransplantatie. Er wordt onderzoek gedaan naar de snelheid van de tumorrespons, die na 2 kuren chemotherapie geëvalueerd wordt met een PET-CT-onderzoek, en aan de hand van die parameter zouden in de toekomst patiënten geselecteerd kunnen worden met ongunstige prognostische factoren volgens de aalPI, die een intensievere behandeling moeten krijgen. Het **mantelcellymfoom** (MCL) is een ander histologisch subtype van een agressief B-cel-NHL. De prognose ervan wordt bepaald aan de hand van de MIPI ('Mantle-cells International Prognostic Index'), die rekening houdt met de leeftijd, de algemene toestand, het aantal leukocyten en de LDH-spiegel van de patiënt. In 60% van de gevallen is er extra-ganglionaire aantasting aanwezig, zodat het gerechtvaardigd is om systematisch een endoscopie van de hoge en de lage gastro-intestinale tractus en een kno-onderzoek uit te voeren. Met uitzondering van degenen die alleen een aantasting van het bloed vertonen, moeten alle patiënten meteen na de diagnose behandeld worden. Hoewel de prognose verbeterd is sinds het gebruik van rituximab, hoge doses aracytine en de uitvoering van een autologe stamceltransplantatie bij responders die jonger zijn dan 65 jaar, blijft ze somber, met een mediane overleving die niet hoger is dan 3 tot 5 jaar.

Het **folliculair lymfoom** (FL) is het frequentste indolente lymfoom. Patiënten met een Ann Arbor-stadium I kunnen genezen worden met radiotherapie. Gevorderde vormen zijn ongeheelbaar en mogen alleen worden behandeld als voldaan is aan de 'therapeutische criteria' van de GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires): aanwezigheid van algemene symptomen, achteruitgang van de algemene toestand, verhoging van de LDH-spiegel of van het $\beta 2$ -microglobuline, aanwezigheid van een 'tumorsyndroom', gedefinieerd door de aanwezigheid van een lymfeklier van meer dan 7 centimeter in diameter, splenomegalie, een pleura-uitstorting of van meer dan 3 lymfeklieren van meer dan 3 cm in diameter in 3 verschillende klierstations. De behandeling bestaat uit een combinatie van rituximab met CHOP, CVP (cyclofosfamide, vincristine en prednison) of bendamustine, gevolgd door een onderhoudsbehandeling met rituximab. De snelheid van de tumorrespons op de behandeling en het bereiken van een volledige remissie zijn prognostische factoren.

De therapeutische vooruitgang bij de behandeling van T-cellymfomen is minder indrukwekkend. De prognose wordt bepaald met de prognostische index voor T-NHL (PIT), die rekening houdt met de leeftijd, de algemene toestand van de patiënt en de LDH-spiegel. Onlangs is aangetoond dat het tumorvolume, geëvalueerd met een PET-CT-Onderzoek, een prognostische waarde heeft.

NHL zonder FDG-opname, (lymfocytair lymfoom, lymfoom van de marginale zone van de milt of van het MALT, enz.) worden onderzocht met een CT-scan alleen. Bij die histologische types moet een PET-CT-onderzoek worden uitgevoerd bij vermoeden van transformatie naar een agressieve vorm (bepalen van het klierstation waarvan prioritair een biopsie moet worden genomen).

Aangezien de hersenen fysiologisch een hoge FDG-opname vertonen, moeten primaire lymfomen van het centrale zenuwstelsel onderzocht worden met MRI.



Lymfomen met een hoge FDG-opname

1. Perifeer T-cellymfoom (PTCL)
2. Anaplastisch grootcellig lymfoom (ALCL)
3. NK/T-lymfomen
4. Angio-immunoblastische lymfomen (AITL)
5. Folliculaire lymfomen (FL)
6. Diffuse grootcellige B-cellymfomen (DLBCL)
7. Burkittlymfoom en andere zeer agressieve B-cellymfomen
8. Mantelcellymfoom (MCL)
9. Lymfoom van de marginale zone van een lymfeklier (nMZL)

Lymfomen zonder FDG-opname

10. Lymfomen van de marginale zone van de milt & van het MALT (sMZ & MALT MZL)
11. Chronische lymfatische leukemie/lymfocytair lymfoom (LLC)
12. Andere B-cellymfomen
13. Andere T-cellymfomen

/ Figuur 1: histologische classificatie van de verschillende vormen van NHL volgens hun opname van [¹⁸F]fluoro-deoxyglucose (FDG) (aangepast van Barrington S. et al.)

TABEL 1: DEFINITIE VAN DE STADIA VOLGENS DE STADIËRING VAN ANN ARBOR.

Stadium I	<ul style="list-style-type: none">• Ziekte beperkt tot één lymfekliergebied.• Ziekte beperkt tot één orgaan.
Stadium II	<ul style="list-style-type: none">• Ziekte strekt zich uit over twee of meer lymfekliergebieden, die zich aan dezelfde kant van het middenrif bevinden.• Ziekte beperkt tot een lymfekliergebied in combinatie met ziekte van een of meerdere nabijgelegen organen, bereikbaar met een bestralingsveld dat een curatieve dosis aflevert.• Ziekte van een orgaan in combinatie met ziekte van een of meer nabijgelegen lymfekliergebieden, bereikbaar met een bestralingsveld dat een curatieve dosis aflevert.
Stadium III	<ul style="list-style-type: none">• Ziekte in lymfekliergebieden aan beide kanten van het middenrif, al dat niet met aantasting van de milt.
Stadium IV	<ul style="list-style-type: none">• Ziekte van een orgaan en een lymfekliergebied dat daar niet mee in verbinding staat.• Ziekte van twee of meer organen die niet met elkaar in verbinding staan.• Elke combinatie van ziekte van een of meer lymfekliergebieden en van een of meer organen met een volume waarvoor geen bestralingsveld met een curatieve dosis kan worden gegeven.

NUT VAN CT EN MRI BIJ LYMFOOM

François Cousin, Paul Meunier,

*Dienst Radiodiagnose,
Afdeling Medische fysica,
CHU van Luik*

Volgens internationale aanbevelingen is de PET-CT-scan het eerstekeuzeonderzoek bij de initiële stadiëring en bij de opvolging van lymfomen die een hoge FDG-opname vertonen, (veruit de meerderheid van de lymfomen). Een CT-onderzoek laat toe om de morfologie van de letsels te bestuderen, maar geeft geen indicatie over de metabole activiteit. Stadiëring en opvolging met CT alleen zijn dan ook slechts aanbevolen voor histologische subtypes van lymfomen die weinig of geen FDG opnemen.

Een CT-onderzoek levert evenwel cruciale anatomische informatie op. In de klinische praktijk is het bijzonder nuttig om potentieel gevaarlijke letsels op te sporen, zoals lymfomen die op bloedvaten of ingewanden drukken, botletsels met gevaar voor fracturen en paraneoplastische complicaties zoals trombose of uitstortingen. (Figuur 1). CT kan ook nuttig zijn om de toegangsweg voor een chirurgische biopsie te bepalen.

Het initiële CT-onderzoek moet de cervicale, dorsale, abdominale en de bekkenregio bestrijken en moet worden uitgevoerd met een intraveneuze injectie van een jodiumbevattend contrastmiddel indien daar geen contra-indicatie

voor is (nierinsufficiëntie, voorgeschiedenis van ernstige allergische reactie). Na toediening van een intraveneus contrastmiddel kunnen de ganglionaire letsels even goed worden opgespoord als de extra-ganglionaire letsels, en kunnen ook eventuele vasculaire complicaties worden gezien. Een diagnostisch CT-onderzoek met contrastmiddel kan zonder probleem binnen het initiële PET-CT-onderzoek worden uitgevoerd als het om een lymfoom met een hoge FDG-opname gaat.

Bij lymfomen die weinig of geen FDG opnemen, hangen de stadiëring, de beoordeling van de therapeutische respons en de opvolging volledig af van het CT-onderzoek. Daarmee kunnen ganglionaire letsels onderscheiden worden, evenals abnormale vergroting van de lymfeklieren, extra-ganglionaire letsels in de vorm van een viscerale nodulus en organomegalie. Om de respons op de behandeling te evalueren, wordt gebruikgemaakt van de criteria van Cheson. Daarbij worden doelletsels uitgekozen, beschreven en gemeten. Het gaat om de grootste letsels, die goed meetbaar zijn en met een maximale diameter van > 1,5 cm voor ganglionaire letsels en van > 1 cm voor extraganglionaire letsels. Als er letsels in het mediastinum en in het retroperitoneum aanwezig zijn, moeten daar altijd doelletsels uit worden gekozen. De tumormassa wordt bepaald door de som van het product van de twee grootste haaks op elkaar staande diameters van elk doelletsel in mm (Figuur 2). De evolutie in de tijd van de omvang van die aldus gemeten doelletsels wordt gebruikt om de respons op de behandeling te kwantificeren.

De evaluatie en opvolging van lymfomen in het centrale zenuwstelsel gebeurt bij voorkeur met een MRI, waarmee de aanwezigheid van massa's

of tumorinfiltraties in de meningen kan worden opgespoord (Figuur 3). MRI kan ook nuttig zijn bij aantasting van het KNO-gebied, het bot of de weke delen, waarbij een hoger weefselcontrast vereist is.

Een standaardradiografie van de thorax om de verbreding van het mediastinum te evalueren, is niet langer aanbevolen bij het eerste onderzoek.



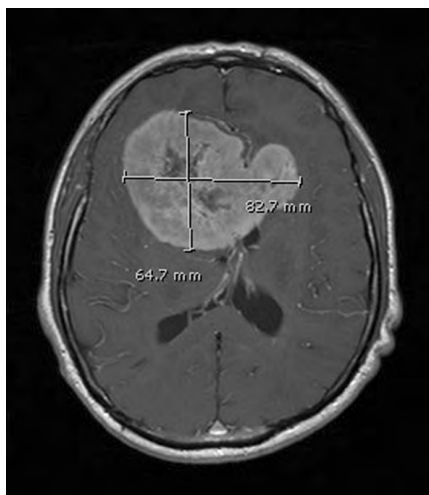
Schrijf de juiste onderzoeken voor, gebaseerd op de aanbevelingen en aangepast aan de specifieke kenmerken van de patiënt en het type van lymfoom.



/ Figuur 2: CT van de thorax met contraststof, dwarse doorsnede, bij een patiënt met een hodgkinlymfoom met mediastinale adenopathiën. A geeft de grootste transversale diameter weer en B de grootste diameter die haaks staat op A. Voor elk doelwit wordt het product $A \times B$ berekend.



/ Figuur 1: CT van de thorax met contraststof, frontale doorsnede uitgevoerd tijdens de eerste evaluatie van een DLBCL in het mediastinum. Er is een occlusie van de linker vena brachiocephalica (zwarte pijl), een ernstige stenose van de vena cava superior (witte pijl) en een pleura-uitstorting rechts (pijlpunt).



/ Figuur 3: MR-onderzoek van de hersenen met T1-gewogen dwarse doorsneden na intraveneuze injectie van gadolinium waarop een DLBCL in de hersenen te zien is in de vorm van een frontale massa.

NUT VAN DE POSITRONEMISSIONSTOMOGRAFIE MET FDG BIJ LYMFOOM



Nadia Withofs¹, Christophe Bonnet²,

¹Dienst Nucleaire geneeskunde en oncologische beeldvorming, Afdeling Medische fysica, CHU van Luik, ²Dienst Klinische hematologie, CHU van Luik

De internationale aanbevelingen met betrekking tot het gebruik en de interpretatie van een FDG-PET-CT-onderzoek bij lymfoom zijn in 2014 aangepast [1].

FDG-PET-CT om de uitbreiding van de tumor te bepalen

Inleiding

Het PET-CT-onderzoek combineert positronemissionstomografie en computertomografie en is een moleculair beeldvormingsonderzoek. Bij deze techniek krijgt de patiënt een injectie met het glucoseanaloog [¹⁸F]fluorodeoxyglucose (FDG), waarna het glucosemetabolisme in beeld kan worden gebracht. Lymfomen zijn tumoren die meestal een hoge FDG-opname vertonen, vooral de agressieve lymfomen zoals het hodgkinlymfoom of het diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL). De FDG-PET-CT-scan is ondertussen een onmisbaar hulpmiddel geworden voor hematologen om de uitbreidbaarheid van een lymfoom of de respons op de behandeling te evalueren. In 2014 hebben internationale experts dan ook aanbevelingen gepubliceerd over het gebruik en de interpretatie van een FDG-PET-CT-onderzoek bij lymfoom [1].

FDG-PET-CT geeft betere resultaten dan de CT alleen bij de evaluatie van de uitbreidbaarheid van een lymfoom. In vergelijking met een CT-onderzoek alleen, leidt een FDG-PET-CT onderzoek in 10 tot 30% van de gevallen tot een wijziging van de stadiëring van de ziekte, en eventueel tot een aanpassing van de behandeling. Met PET-CT kunnen onverwachte letsels ontdekt worden, zoals een focaal letsel in het beenmerg dat rechtstreekse implicaties heeft voor de behandeling van de patiënt [2]. In het geval van de ziekte van Hodgkin vervangt PET-CT de botbiopsie. Een botbiopsie kan ook worden vermeden bij een DLBCL als er op PET-infiltratie van het beenmerg te zien is. Het PET-CT-onderzoek geeft de chirurg informatie over de bereikbare lymfeklieren met de hoogste FDG-opname waarvan als eerste een biopsie moet worden genomen, bijvoorbeeld bij een vermoeden van transformatie van een indolent naar een invasief lymfoom.



De resultaten van FDG-PET-CT zijn beter dan die van CT alleen voor de stadiëring van lymfomen met een hoge FDG-opname.

De vroege therapeutische respons

Met een PET-CT-onderzoek kunnen we de respons op de chemotherapie bij lymfomen met een hoge FDG-opname nagaan. FDG-PET-CT wordt al na 2 kuren chemotherapie uitgevoerd, en wordt in de literatuur 'interim-PET-scan' genoemd. Het onderzoek geeft vroegtijdiger informatie en is daarom beter dan de klassieke beeldvorming. De invloed op de prognose is al meer dan 15 jaar bekend. Bij de ziekte van Hodgkin biedt dit onderzoek de mogelijkheid om een intensievere behandeling toe te passen in geval van een slechte respons, of omgekeerd, een lichtere behandeling bij een goede respons, waardoor de incidentie van toxische nevenwerkingen afneemt. De *H10-studie* van de intergroep EORTC-LYSA-FIL heeft aangetoond dat patiënten met een lokaal stadium van de ziekte van Hodgkin met een ongunstige prognose van wie de PET-scan positief was na twee kuren ABVD, een vergelijkbare prognose hadden als patiënten met een vroege metabole respons die een intensievere behandeling kregen. In de *RATHL-studie*, die werd uitgevoerd bij patiënten met een lokale ziekte van Hodgkin met een ongunstige prognose of met een gevorderd ziektestadium, werd aangetoond dat er geen bleomycine hoeft te worden toegediend tijdens de vier consolidatiekuren als na twee kuren ABVD een vroege metabole respons wordt bereikt. Tot slot is uit de resultaten van de door de LYSA uitgevoerde *AHL 2011-studie* gebleken dat het mogelijk is om de polychemotherapie van het type ABVD te vervangen door een intensief geëscaleerd BEACOPP-schema zonder de progressievrije overleving te verlagen bij patiënten met een gevorderde ziekte van Hodgkin die na twee kuren van dit intensieve schema een volledige metabole respons vertonen.

Bij DLBCL worden eventuele aanpassingen van de behandeling in functie van vroege metabole respons momenteel onderzocht en buiten het kader van klinische studies worden dergelijke aanpassingen voorlopig dan ook niet aanbevolen.



De metabole respons gezien tijdens een FDG-PET-CT-onderzoek kan vroeg in het verloop van de chemotherapie worden ingeschat, en is een krachtige prognostische factor bij de ziekte van Hodgkin en DLBCL.

Evaluatie op het einde van de behandeling

Bij een folliculair lymfoom, een DLBCL of een ziekte van Hodgkin wordt de respons op het einde van de behandeling geëvalueerd met een FDG-PET-CT-onderzoek. Dat onderzoek wordt uitgevoerd tussen 3 en 8 weken na de laatste chemotherapiekuur, 2 weken na de laatste injectie met groeifactor en 3 maanden na radiotherapie. Bij een volledige metabole respons wordt ervan uitgegaan dat de patiënt in volledige remissie is, zelfs als er nog restletsels zichtbaar zijn op CT. De term 'onbevestigde volledige remissie', die vroeger werd gebruikt om de therapeutische respons aan te duiden bij patiënten van wie de tumormassa meer dan 75% verminderd was, is verouderd. Bij DLBCL en folliculair lymfoom kan rituximab, een monokonaal antilichaam tegen CD20 van B-lymfocyten, een lokale ontstekingsreactie veroorzaken waarbij ontstekingscellen infiltreren die eveneens een hoge FDG-opname vertonen. In dat geval kan bij de vroege evaluatie een aanhoudende metabole activiteit worden gezien. Als na het einde van de behandeling nog metabole activiteit zichtbaar is in de letsels, moet altijd de differentiële diagnose worden gesteld tussen residuele ziekte en ontsteking en moet, ongeacht het histologische type van het lymfoom, een biopsie worden uitgevoerd om residuele ziekte te bevestigen of uit te sluiten.

Bij lymfomen zonder hoge FDG-opname gebeurt de evaluatie op het einde van de behandeling met een klassiek CT-onderzoek.

Standaardisatie van de FDG-PET-CT-interpretatie bij lymfoom

Vroeger werden er verschillende methodes gebruikt om de beelden van het FDG-PET-CT-onderzoek bij patiënten met lymfoom te interpreteren. Daardoor was het moeilijk om die verschillende studies onderling te vergelijken. Anderzijds kan de interpretatie van de beelden in de klinische praktijk ook van arts tot arts variëren.

Om tot een uniforme interpretatie van de PET beelden op internationaal niveau te komen, heeft een groep internationale experts recentelijk aanbevolen om de respons op chemotherapie bij lymfomen te beoordelen met een eenvoudige visuele schaal [1]. De Deauvillescore, vernoemd naar de stad waar in 2009 de 'First International Workshop on PET in Lymphoma' plaatsvond, is een visuele schaal waarmee de afname van het metabolisme van lymfoomletsels gecategoriseerd kan worden in 5 scores van metabole respons (Tabel 1). Studies hebben aangetoond dat de interobserver-correlatie met die schaal hoog is, zodat ze gebruikt kan worden om de interpretatie van beelden van PET-scans in klinische studies uniform te maken. Daarnaast wordt de score nu ook gebruikt bij de beoordeling van onderzoeken in de klinische praktijk [2].

Met de Deauvillescore kan de hematoloog de respons van het lymfoom op de behandeling bij de individuele patiënt beoordelen. De score zal door de hematoloog echter anders geïnterpreteerd worden als het over een PET-scan gaat die aan het einde van de behandeling wordt uitgevoerd dan wanneer die tijdens de behandeling na 2 kuren chemotherapie wordt uitgevoerd.

Er zijn momenteel studies aan de gang naar de kwantificering van FDG-PET beelden aan de hand van de SUV ('standardised uptake value'), een semikwantitatieve parameter waarmee de intensiteit

van de FDG-opname kan worden ingeschat volgens het gewicht van de patiënt en de activiteit van het geïnjecteerde FDG. Die waarde hangt echter sterk af van de technische parameters, zoals de methode die gebruikt wordt om de PET-beelden te verkrijgen en samen te stellen. Een strikte standaardisering in de klinische praktijk is op dit ogenblik moeilijk, waardoor SUV's momenteel alleen voor onderzoeksdoeleinden worden gebruikt.



De Deauvillescore, die de intensiteit van de metabole respons op de behandeling inschat, wordt aanbevolen voor de interpretatie van PET-beelden, zowel vroeg in het verloop van de chemotherapie als op het einde van de behandeling.

Controle na de behandeling

Geen enkele studie heeft aangetoond dat het nuttig is om bij patiënten met de ziekte van Hodgkin of met een non-hodgkinlymfoma (NHL) die in volledige remissie zijn, regelmatig een beeldvormingsonderzoek uit te voeren. Dat onderzoek leidt tot angst, is duur en stelt de patiënt onnodig bloot aan ioniserende straling. Twintig procent van de PET-CT-scans die voor ziekte van Hodgkin of een NHL worden uitgevoerd, is bovendien vals-positief. De meeste gevallen van recidief kunnen worden opgespoord met een zorgvuldige anamnese, een klinisch onderzoek en een eenvoudig bloedonderzoek. Alleen als uit zo'n onderzoek een recidief blijkt, wordt een medisch beeldvormingsonderzoek aanbevolen.

Recente wijziging van de nomenclatuur van de gezondheidsprestaties (RIZIV) in België

Sinds 1 januari 2016 wordt een PET-CT-onderzoek bij een patiënt met lymfoom of verdenking op lymfoom terugbetaald als diagnostisch middel met het oog op een optimale biopsie en in het kader

van de initiële evaluatie. Het onderzoek wordt ook terugbetaald om de respons op chemotherapie te beoordelen tijdens en op het einde van de behandeling, en om een residuele tumormassa te evalueren of een recidief te bevestigen. Tot slot wordt een PET-CT-scan ook terugbetaald als deze gebruikt wordt om het metabole doelvolume voor radiotherapie te bepalen.

Toekomstperspectieven

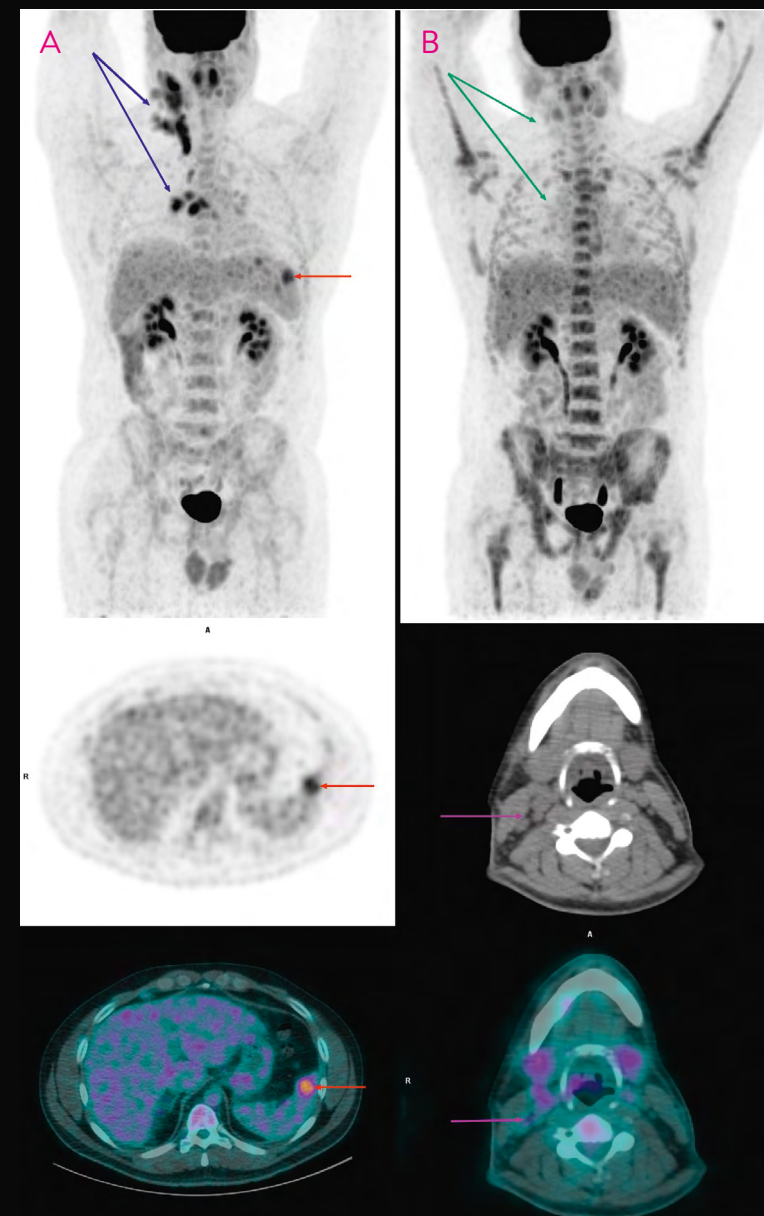
Een van de uitdagingen bij de behandeling van DLBCL is om in een vroeg stadium de patiënten te identificeren die niet zullen reageren op de behandeling of die een risico lopen op recidief en bij wie een intensievere behandeling hun kans op genezing kan verhogen. Een recente studie heeft aangetoond dat het mogelijk is om patiënten met een lagere totale overleving te identificeren aan de hand van de combinatie van het totale metabole tumorvolume (TMTV) zoals afgetekend op de beelden van de eerste PET-scan en de geschatte Deauville score na 2 kuren chemotherapie. Als die risicopatiënten opgespoord kunnen worden met een FDG-PET-CT-scan, zouden nieuwe behandelingsstrategieën uitgetest kunnen worden in het kader van klinische studies.

TABEL 1: DE DEAUVILLESCORE

1	Geen hypermetabool letsel
2	FDG-opname \leq die in het mediastinum
3	FDG-opname $>$ die in het mediastinum maar \leq die in de lever
4	Matig hogere opname dan die in de lever
5	Duidelijk hogere opname dan die in de lever en/of verschijnen van een of meerdere nieuwe letsels
X	Verschijnen van een of meerdere nieuwe hypermetabole haarden die waarschijnlijk niet in verband staan met het lymfoom

Algemene referenties

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* Sep 20 2014;32(27):3059-3068.
2. Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* Sep 20 2014;32(27):3048-3058.



Figuur 1: Deze beelden van een FDG-PET-CT-onderzoek tonen een patiënt met de ziekte van Hodgkin. (A) Onderzoek uitgevoerd op het ogenblik van de diagnose om de uitgebreidheid te bepalen, toont adenopathieën rechts cervicaal en in het mediastinum (aangeduid met de blauwe pijlen) en een letsel in de milt (aangeduid met de rode pijlen). (B) Onderzoek uitgevoerd na 2 kuren chemotherapie: PET toont een volledige regressie van het toegenomen metabolisme van het letsel in de milt en van alle adenopathieën (groene pijlen); CT toont de persistentie van de adenopathieën cervical rechts (aangeduid met de paarse pijl) maar waarvan het metabolisme vergelijkbaar blijft met dat in het mediastinum, wat overeenkomt met een Deauville score van 2.

MEDISCHE BEELDEN ZIJN GEEN VAKANTIEKIEKJES WEES ER ZUINIG MEE

Volg ons ook op de website van de FOD Volksgezondheid!

www.zuinigmetstraling.be



Waarschuwing : De inhoud van deze brochure is louter informatief. Neem geen belangrijke beslissingen die uitsluitend gebaseerd zijn op deze informatie. Aarzel niet gespecialiseerd advies in te winnen bij de specialist medische beeldvorming. De vzw. Focus on Medical Imaging kan niet aansprakelijk gesteld worden voor medische beslissingen of praktijken die zich uitsluitend baseren op de hierin aangeboden informatie, zonder advies van de specialist medische beeldvorming betreffende de gestelde problematiek.