

## Onderwerp

Dit protocol is nadrukkelijk niet bedoeld als leerboek. Voor achtergrond informatie over lymfomen wordt verwezen naar het Nederlands Leerboek Hematologie, de colleges over de moleculaire pathologie, de kliniek, diagnostiek en therapie van non-Hodgkin lymfomen en ASH/EHA educationals. WHO boek sterk aanbevolen.<sup>1</sup> Landelijke richtlijnen over diagnostiek en behandeling van lymfomen zijn ook te vinden op de HOVON website (<http://www.hovon.nl/>)

## Diagnostiek

De classificatie van vrijwel alle lymfomen berust op beoordeling van de histologie, immunofenotypering en zonodig moleculaire/genetische diagnostiek in samenhang met de klinische aspecten. Een volledig overzicht van alle entiteiten is te vinden in de WHO classificatie van 2008. Voor de classificatie van een lymfoom is een weefselbiopt absoluut noodzakelijk. Hieronder wordt verstaan een chirurgisch excisie- of incisiebiopt. Een histologisch biopt kan ook voldoende zijn voor adequate diagnostiek, maar dit blijkt vaak niet het geval en kan voor ongewenste vertraging van de diagnostiek leiden. Uitzondering: lichaamsvloeistoffen met lokalisatie van lymfoblastair lymfoom, Burkitt lymfoom en Primaire Effusie Lymfomen, maar uitsluitend indien ook immuuntypering (flowcytometrie) en moleculaire/cytogenetische diagnostiek (FISH/PCR) worden verricht. Alleen cytologisch onderzoek is voor de primaire classificatie onvoldoende.

Laboratoriumonderzoek:

Volledig bloedbeeld en differentiatie, chemie, waaronder LDH en M-proteïne-onderzoek.

Immunofenotypering bloed uitsluitend bij leukemisch bloedbeeld.

Op indicatie serologisch onderzoek naar EBV, CMV, HTLV1, HIV, hepatitis B en C en HHV8.

### Stagering

- CT-scan hals / thorax / abdomen
- FDG-PET
- Beenmergbiopt en -aspiraats (middels morfologie en immunofenotypering zo nodig), cytogenetica alleen onder exceptionele omstandigheden
- Lumbaalpunctie: bij lokalisaties grenzend aan het spinale kanaal of de hersenen, testislokalisaties, en bij Burkitt lymfoom / Lymfoblastair lymfoom
- MRI-hersenen bij (verdenking op) CZS-lokalisatie
- Gastroscopie bij lokalisatie in ring van Waldeyer, farynx of in maagdarmkanaal
- Zie, te realiseren voor chemotherapie in de hematologie

### Indicaties 18F-FDG PET-CT

Bij stagering en na einde behandeling (minimaal 3-4 weken na de laatste chemokuur; minimaal 8 weken na de laatste radiotherapie).

- Hodgkinlymfoom
- agressief NHL
  - diffuus grootcellig B-cellymfoom
  - mantelcellymfoom,
  - Burkittlymfoom
  - lymfoblastair lymfoom indien buiten het beenmerg gelokaliseerd
  - T-cellymfoom
- folliculair lymfoom: alleen bij stagering, en alleen indien stadium I-beperkt / stadium II non-bulky (als de consequentie zou zijn: in opzet curatieve IF-RT)

Indien er bij de end-of-treatment PET-CT nog afwijkingen zijn, dient altijd gestreefd te worden naar histologische bevestiging van de FDG-positieve afwijkingen.

Buiten studieverband is er geen rol voor mid-treatment PET!

Bij de verdenking op de FDG-avide recidief lymfoom behoort in eerste instantie geen PET-CT verricht te worden.

### Rol PET-CT bij verdenking recidief/progressie (alleen bij agressief lymfoom)

- bepalen meest optimale biopsieplaats bij eerder inconclusief biopt
- bij patiënt met sterke verdenking recidief (bv. B-symptomen) en negatieve conventionele work-up
- opnieuw stageren bewezen recidief

## Rol PET-CT bij verdenking transformatie van indolent lymfoom

- Voor bepalen biopsieplaats (NB: hier volstaat meestal een low dose CT!)

### In studieverband

Alle PET-CT's in studieverband worden via trialbureau AMC aangevraagd.

Staging volgens de Ann Arbor classificatie

### Ann Arbor stadium

I	aandoening van 1 lymfklier
I E	begrensde aandoening van 1 extralymfatisch orgaan of gebied
II	aandoening van 2 of meer lymfklierstations aan dezelfde zijde van het diafragma
II E	aandoening van een extralymfatisch orgaan of gebied aan dezelfde zijde van het diafragma
III	aandoening van lymfklierstations aan beide zijden van het diafragma
III E	III + een begrensde aandoening van een extralymfatisch orgaan
III S	III + een begrensde aandoening van een extralymfatisch orgaan
III ES	III + een extralymfatisch orgaan en miltlokalisatie Diffuse/gedissemineerde aandoening
IV	van 1 of meerdere extralymfatische organen of gebieden met of zonder aandoening van lymfklieren

### Noten

1. Voor de bepaling van het aantal aangedane lymfklierstations tellen de volgende als 1 station:
  - Alle klieren aan dezelfde kant van de hals, met als mogelijke substations de supra-claviculaire, cervicale, sub-mandibulaire, occipitale, pre-auriculaire and de post-auriculaire klieren.
  - Het axillaire station, inclusief de infraclaviculaire klieren..
  - Het mediastinum, inclusief de sub-carinale and pericardiale klieren.
2. De longhilus wordt als apart station beschouwd. Bij betrokkenheid van zowel mediastinum als hilus is derhalve sprake van stadium II.
3. Hilusklieren worden per lichaamshelft apart gerekend. Indien zowel rechts als links zijn aangedaan is er sprake van stadium II.

### B symptomen

Koorts, nachtzweeten en/of onverklaard gewichtsverlies van 10% in de voorafgaande 6 maanden. Bij afwezigheid van deze symptomen wordt bij het stadium de toevoegsel A gebruikt. Bij aanwezigheid het toevoegsel B.

### Respons evaluatie

Bij lymfomen dient de respons middels lichamelijk onderzoek en beeldvorming te worden geëvalueerd na 3-4 behandelcycli ("mid-treatment") en aan het eind van de behandeling. Evaluatie geschiedt volgens de revised International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma (de zgn. Cheson criteria<sup>2</sup>) middels CT-scan van hals / thorax / abdomen, ook indien deze gebieden niet allemaal waren aangedaan bij diagnose! Patroon van relapse/progressie bij bijv. DLBCL namelijk is onvoorspelbaar.

CR vereist dat alle klieren die initieel een grootste transversale diameter hadden van > 1.5 cm kleiner zijn geworden dan 1.5 cm. Initieel kleinere klieren moeten een grootste diameter <1 cm hebben. Een beenmergbiopsie hoeft alleen herhaald te worden indien initieel afwijkend of indien het bloedbeeld daar aanleiding toe geeft. Voor CR moet ook immunohistochemie negatief zijn. Een kleine (<2%) klonale B-cel populatie aantoonbaar met flowcytometrie is (vooral snog) compatibel met diagnose CR (betekenis t.a.v. PFS/OS namelijk nog onduidelijk).

### Respons criteria lymfomen

Soort Respons	ALO	Grootte klieren (CT)	Grootte Kliermassa's	Beenmerg
CR	Normaal	Normaal	Normaal	Normaal
PR	Normaal Normaal Lever/milt vergroot	Normaal ≥ 50% afname ≥ 50% afname	Normaal ≥ 50% afname ≥ 50% afname	Positief Irrelevant Irrelevant

Relapse/progressie	Groei lever/milt Nieuwe lokalisatie	≥ 50% toename Nieuw	≥ 50 % toename Nieuw	Positief Nieuw

## Literatuurlijst

1. WHO classification of Tumours: Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues; Pathology and Genetics, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Theile J, Vardiman JW. WHO IARC Press 2008
2. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J Clin Oncol 2007;25:579-586.