Hybridbildgebung bei Lymphom

Lymphome: Klassifikation

Lymphome bilden eine heterogene Gruppe maligner Tumoren, welche der noch umfangreicheren Gruppe der hämatologischen Erkrankungen zugeordnet werden kann. Mit 48 % der jährlichen Neuerkrankungen liegen Lymphome innerhalb dieser Gruppe klar vor Leukämien (35 %) und Myelomen (18 %) [1]. Unverändert gebräuchlich ist die Unterscheidung in Hodgkin-Lymphome (HL) und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), zumal sich HL nicht nur histologisch von der NHL-Gruppe unterscheiden, sondern auch hinsichtlich des klinischen Verlaufs und der sehr guten Prognose unter Standard-Chemotherapie. Innerhalb der NHL-Gruppe wird einerseits histologisch zwischen den häufigeren B-Zell-Lymphomen (ca. 85 %) und den selteneren T- und NK („natural killer“)-Zell-Lymphomen (ca. 15 %) unterschieden, andererseits – und für die Hybridbildgebung von größerer Relevanz – auf Basis der REAL-Klassifikation grob zwischen schnell wachsenden aggressiven Lymphomen und langsam wachsenden, allerdings *unheilbaren*, indolenten Lymphomen [2].

Das häufigste aggressive Lymphom stellt dabei das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) mit 33 % aller NHL dar, das häufigste indolente Lymphom das follikuläre Lymphom mit 25 % aller NHL. Neben diesen beiden Hauptvertretern, welche den B-Zell-Lymphomen zugeordnet werden, werden hinsichtlich der Inzidenz (mit 5–10 % der NHL) auch folgende Subtypen häufiger angetroffen: die Marginalzonelymphome (10 % aller NHL, mit dem MALT-Lymphom als häufigster Variante); das Mantelzelllym-

phom, welches einen indolenten oder einen aggressiven Charakter aufweisen kann; das kleinzellig-lymphozytische Lymphom (SLL), welches histologisch einer chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL) mit Gewebefall außerhalb des Knochenmarks entspricht und die Untergruppe der peripheren T-Zell-Lymphome (PTCL) als häufigster Vertreter der T/NK-Zell-Lymphome.

Die Kenntnis der Histologie ist, anders als oft vermutet, nicht nur für die Therapie von großer Bedeutung, sondern auch für die korrekte Auswahl der bildgebenden Methode und die Interpretation der bildgebenden Befunde; dies trifft in besonderem Maße auf die Hybridbildgebung zu, welcher der vorliegende Artikel gewidmet ist.

Bildgebende Diagnostik: Stellenwert der Hybridverfahren

Den Ausgangspunkt der Diagnostik von Lymphomen bildet in der Regel die Kombination aus positivem Tastbefund an vergrößerten oberflächlichen Lymphknoten in Verbindung mit pathologischen Labortests (z. B. abnorme Leukozytenzahl und pathologischer Laktatdehydrogenase[LDH]-Wert). Eine Ultraschalluntersuchung oberflächlicher Lymphknoten oder eine CT erhärten den Verdacht; beide Verfahren eignen sich auch gut zur gezielten Lymphknotenbiopsie, sofern keine Lymphknotenresektion erfolgen soll.

Von diesem Punkt an erfolgt die weitere Diagnostik überwiegend mittels Schnittbildverfahren, allen voran der [18F]FDG-PET/CT. Die PET/CT hat hierbei die kontrastmittelverstärkte

CT als empfohlene Maßnahme weitgehend abgelöst und ist fest in den klinischen Richtlinien – in erster Linie in der Lugano-Klassifikation der ICML (International Conference on Malignant Lymphomas; [3, 4]) – verankert. Während die PET/CT in westlichen Ländern beinahe flächendeckend verfügbar ist – neben sekundären und tertiären Versorgungszentren bietet mittlerweile auch eine wachsende Zahl von Privatpraxen Zugang zu dieser Technologie – ist die PET/MRT weiterhin eine Ausnahmeerscheinung und vor allem im akademischen Sektor präsent. Nichtsdestotrotz wird die PET/MRT bereits in den Richtlinien der EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group als präferierte Methode neben der Low-dose-PET/CT geführt [5]. International könnte ein ähnlicher Schritt etwa in der nächsten Version der Lugano-Klassifikation erfolgen.

Auf Basis der FDG-Avidität der verschiedenen Lymphomsubtypen (d. h. der Aufnahme von [18F]FDG), welche etwa von Weiler-Sagie et al. untersucht wurde [6], empfiehlt die Lugano-Klassifikation die PET/CT zum Staging und zur Beurteilung des Therapieansprechens beinahe aller Lymphome des Körperstamms, mit Ausnahme der folgenden Entitäten mit *variabler* FDG-Avidität, für welche die Kontrastmittel(KM)-CT empfohlen wird [3]:

- Marginalzonelymphome,
- SLL/CLL,
- lymphoplasmazytisches Lymphom (inkl. Makroglobulinämie Waldenström),
- kutane T-Zell-Lymphome (z. B. Mycosis fungoides).

Hier steht eine Anzeige.

Abb. 1 ▲ 65-jähriger Patient mit kleinzellig-lymphozytischem Lymphom (SLL)/chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und Involvement von mehreren Lymphknotenstationen und der Milz. Während die [18F]FDG-PET/CT (a) keinen erhöhten Glukosemetabolismus in den retroperitonealen und mesenterialen Lymphommanifestationen zeigt, weisen diese in der ADC-Map der diffusionsgewichteten Sequenzen (DWI) (b) eine deutliche Diffusionseinschränkung auf (blaue Pfeile), sodass die MRT hier die PET als funktionelle Technik überlegen ist

Abb. 2 ▲ Zwei Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) zum Zeitpunkt des prätherapeutischen Stagings. Sowohl der 61-jährige Patient (a) mit Befall eines einzigen mediastinalen Lymphknotens (blaue Pfeilspitze) und multifokalem Milzbefall (blaue Pfeile) als auch der 73-jährige Patient (b) mit Befall mehrerer supradiaphragmaler Lymphknotenstationen und eines singulären mesenterialen Lymphknotens (blaue Pfeilspitze) erfüllen die Kriterien für Stadium III

Obwohl die Ganzkörper-MRT insbesondere unter Verwendung diffusionsgewichteter Sequenzen (DWI) sehr gute, wenngleich nicht der PET/CT äquivalente Ergebnisse liefern kann [7–11], bleibt sie in der Lugano-Klassifikation gänzlich unerwähnt. Lediglich für ZNS-

Lymphome ist die MRT die Methode der Wahl, da die [18F]FDG-PET aufgrund des hohen physiologischen Glukosemetabolismus, vor allem des Gehirns, sehr eingeschränkt ist. Das Fehlen der MRT in den Richtlinien ist insofern verwunderlich, als alle Studien zum Vergleich

von PET/CT, KM-CT und Ganzkörper-MRT entweder eine vergleichbare Performance beider Verfahren oder eine Überlegenheit der MRT berichteten, insbesondere auch innerhalb der Gruppe der Lymphome mit variabler FDG-Avidität ([7, 9, 12]; ■ Abb. 1). Der Einschluss von Lymphomen aus dieser Gruppe hat auch einen direkten Einfluss auf den Vergleich von PET/CT und PET/MRT: Werden nur FDG-avide Lymphome betrachtet, bietet die PET/MRT gegenüber der PET/CT abgesehen von der geringeren Strahlenbelastung keine nennenswerten Vorteile [13–16]. Werden jedoch etwa MALT-Lymphome und SLL/CLL miteinbezogen, so scheint die PET/MRT der PET/CT überlegen zu sein [17, 18], wobei die besten Ergebnisse unter Einsatz der DWI oder von KM-verstärkten Sequenzen erzielt werden können [19]. Dieser Umstand wird jedoch aufgrund der aktuell noch relativ schwachen Datenlage und des Publikationsdatums dieser Studien in den Richtlinien derzeit noch nicht berücksichtigt.

Staging von Lymphomen

Überblick

Die aktuell verwendete Lugano-Klassifikation stellt im Wesentlichen eine geringe Modifikation der Ann-Arbor-Klassifikation dar und umfasst entsprechend weiterhin 4 Stadien. Unverändert gilt auch als Faustregel, dass ein Lymphombefall auf nur einer Seite des Zwerchfells ei-

nem Stadium I oder II entspricht, wohingegen ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells einem Stadium III entspricht ([3]; **Abb. 2**). Die Lymphknotenstationen entsprechen hierbei nicht den für Sonographie, CT und MRT gebräuchlichen Stationen, sondern jenen 13 im Rahmen des sog. Rye-Symposiums definierten, übergeordneten Regionen [20]. Das Mediastinum etwa gilt als einzige Region, ebenso werden Halslymphknoten nicht weiter in verschiedene Regionen/Levels unterteilt, sondern es wird nur zwischen links und rechts unterschieden. Ein Stadium IV liegt dann vor, wenn ein Organ oder Gewebe (z. B. subkutanes Fettgewebe, Knochenmark) mehr als eine fokale Läsion oder einen diffusen Befall aufweist. Eine Ausnahme bildet hier ein (fokaler oder diffuser) Milzbefall, der analog dem Befall einer Lymphknotenstation gewertet wird – dies kann von Relevanz für die Unterscheidung zwischen den Stadien I/II und III sein (**Abb. 1**).

Für FDG-averse Lymphome gilt, dass eine Traceraufnahme höher als jene der Umgebung („background“) das Hauptkriterium für einen pathologischen Befund darstellt. Die morphologische Komponente der Hybridbildgebung (CT oder MRT) dient lediglich der anatomischen Zuordnung und bei unklarer bzw. sehr schwacher FDG-Anreicherung der Frage nach einem morphologischen Korrelat.

Fallstricke und Limitationen der Hybridbildgebung

Falsch-positive Befunde können etwa durch eine FDG-Anreicherung in metabolisch aktivem *braunem* Fettgewebe entstehen – vor allem bei Jugendlichen, Frauen und Personen mit niedrigerem Body-Mass-Index [21] – wobei sich diese recht einfach durch ein fehlendes morphologisches Korrelat in Kombination mit der typischen symmetrischen Verteilung entlang des Achsenskeletts als solche identifizieren lassen. Als PET-Kriterium für eine Milzbeteiligung gilt allgemein eine visuell höhere FDG-Anreicherung als in der Leber [22], wobei es im Fall systemischer Entzündungsreaktion zu falsch-positiven Befunden kommen kann; hier kann im Zweifelsfall das aktuell in den Lugano-Richtlinien

Radiologe 2020 · 60:376–385 <https://doi.org/10.1007/s00117-020-00676-4>
© Der/die Autor(en) 2020

M. E. Mayerhöfer · A. Haug

Hybridbildgebung bei Lymphom

Zusammenfassung

Die Hybridbildgebung mit dem Tracer [18F]FDG (2-Fluor-2-desoxy-D-glucose) bildet das Rückgrat der bildgebenden Diagnostik bei Lymphomen. Egal ob für das prätherapeutische Staging oder die Beurteilung des Therapieansprechens von FDG-aiden Lymphomen: Die [18F]FDG-PET/CT (Positronenemissionstomographie/Computertomographie) wird von sämtlichen internationalen Richtlinien, allen voran der Lugano- und der Response Evaluation Criteria in Lymphoma (RECIL)-Klassifikation empfohlen. Für PET/MRT (Magnetresonanztomographie) und Ganzkörper-MRT liegen außerhalb des pädiatrischen Sektors aktuell keine Empfehlungen vor, obwohl diese Techniken gerade bei Lymphomen mit variabler FDG-Avidität klare

Vorteile gegenüber der [18F]FDG-PET/CT haben. Unter den neuen spezifischeren PET-Tracern ist für Lymphome vor allem der CXCR4 (CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4)-Tracer [68Ga]Pentixafor von Interesse, mit welchem in ersten Studien auch die Visualisierung von häufig nicht FDG-aiden Lymphomen wie dem kleinzelligen lymphozytischen Lymphom, dem MALT (Mukosa-assoziiertes lymphoides Gewebe)-Lymphom und dem lymphoplasmazytischen Lymphom gelang.

Schlüsselwörter

Krebserkrankung · Leukämie · Positronen-emissionstomographie · Magnetresonanztomographie · Computertomographie

Hybrid imaging in lymphoma

Abstract

Hybrid imaging using the tracer [18F]FDG (2-deoxy-2-fluoro-D-glucose) is regarded as the backbone of the diagnostic workup of lymphomas. All international guidelines, and especially the Lugano and RECIL (Response Evaluation Criteria in Lymphoma) guidelines, currently recommend [18F]FDG-PET/CT (positron emission tomography/computed tomography) for staging and treatment response assessment. With the exception of pediatric lymphomas, neither PET/MRI (magnetic resonance imaging) nor whole-body MRI are currently endorsed by international guidelines, despite the fact that both techniques have clear advantages over [18F]FDG-PET/CT in the assessment of

lymphomas with variable FDG avidity. Of the new, more specific PET tracers that are being evaluated for the use in lymphomas, the CXCR4 (CXC motif chemokine receptor 4) tracer [68Ga]Pentixafor is of particular interest, as initial studies have shown that it may be used to visualize frequently non-FDG-avid lymphomas such as small-cell lymphocytic lymphoma, mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma and lymphoplasmacytic lymphoma.

Keywords

Cancer · Leukemia · Positron emission tomography · Magnetic resonance imaging · Computed tomography

empfohlene morphologische Kriterium eines vertikalen Milzdurchmessers von >13 cm herangezogen werden [3, 23]. Für das Knochenmark gilt aktuell, dass die PET/CT bei Hodgkin-Lymphomen eine Knochenmarkbiopsie vollständig ersetzen kann [3]. Auch bei diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) ist im Fall eines positiven PET-Befunds keine weitere Verifikation mehr nötig, bei negativem PET-Befund ist jedoch eine Biopsie erforderlich [3]. Für alle anderen Lymphomsubtypen, und in besonderem Maße für indolente Lymphome, bleibt

jedoch eine Knochenmarkbiopsie weiterhin die Methode der Wahl und eine Routinemaßnahme im Rahmen des Staging. Zu beachten ist, dass die in der Regel im Beckenkamm durchgeführte Knochenmarkbiopsie durch eine reaktive FDG-Anreicherung in diesem Bereich zu falsch-positiven Ergebnissen führen kann, wenn die Biopsie vor der PET/CT oder PET/MRT durchgeführt wird. Der Biopsiedefekt im Knochen ist allerdings meist einwandfrei in der CT oder MRT als solcher zu erkennen (**Abb. 3**).

Abb. 3 ◀ 36-jähriger Patient mit follikulärem Lymphom. Die lineare [18F]FDG-Anreicherung im linken Beckenkamm (blaue Pfeilspitzen) in der PET (a) stellt keine Lymphommanifestation dar, sondern ist Folge einer Beckenkamm-biopsie. Der Biopsiedefekt ist in der CT (b) eindeutig als solcher erkennbar

Abb. 4 ▲ 56-jähriger Patient mit follikulärem Lymphom. Die prätherapeutische [18F]FDG-PET/CT (a) zeigt einen FDG-aviden nodalen Lymphombulk mit Ummauerung der Aorta und Vena cava inferior. Die PET/CT nach 3 Zyklen R-BENDA (b) zeigt eine deutliche Abnahme der [18F]FDG-Anreicherung, welche nun unter dem Niveau der Traceranreicherung in der Leber liegt (Deauville 2); somit besteht laut Lugano-Klassifikation eine komplette Remission. Da der Lymphombulk auch eine Größenabnahme von mehr als 30 % zeigt, liegt auch nach der Response Evaluation Criteria in Lymphoma (RECIL)-Klassifikation eine komplette Remission vor

Beurteilung des Therapieansprechens – Response-Kriterien

Überblick

Aktuell existieren für Lymphome 2 Systeme zur Response-Beurteilung: die Lugano-Kriterien der ICML und die RECIL-Kriterien (Response Evaluation

Criteria in Lymphoma) der IWG (International Working Group; [24]). Für FDG-avide Lymphome stützt sich Lugano ausschließlich und RECIL vornehmlich auf die [18F]FDG-PET, welche ihrerseits nach der visuellen 5-Punkte-Deauville-Skala graduiert wird (Tab. 1). Das metabolische Kriterium für vitales Lymphomgewebe nach Therapie ist hierbei generell eine Tracer-Anreicherung,

welche stärker ist als jene in der Leber (Deauville 4–5), unabhängig von der Größendynamik der Lymphommanifestationen [3]. Von einer Progression ist laut Lugano die Rede, wenn die FDG-Anreicherung visuell zugenommen hat, wohingegen RECIL eine Größenzunahme von >20 % zusätzlich zu Deauville 4–5 fordert – andernfalls handelt es sich um einen stabilen Befund (Tab. 2; [24]). Als partielle Remission gilt hingegen nach Lugano Deauville 4–5 mit Abnahme der FDG-Anreicherung, wohingegen RECIL zusätzlich zu Deauville 4–5 eine Größenreduktion von $\geq 30\%$ erfordert. Findet sich nach Therapie eine FDG-Anreicherung, welche jene der Leber visuell nicht überschreitet (Deauville 1–3), entspricht dies laut Lugano einer kompletten Remission, RECIL fordert zusätzlich eine Größenreduktion von $\geq 30\%$ (Abb. 4; [3, 24]). Zumal RECIL auf RECIST 1.1. basiert, werden zur Größenbestimmung die maximalen transaxialen Durchmesser von bis zu 3 Target-Läsionen addiert (SLD, „sum of longest diameters“).

Zusätzlich zur den vier klassischen Kategorien des Therapieansprechens wurde in der RECIL-Klassifikation als weitere Kategorie ein geringes Ansprechen („Minor Response“) vorgeschlagen. Als Kriterien für geringes Ansprechen gelten Deauville 4–5 in Verbindung mit einer Größenreduktion von $\geq 10\%$, jedoch $<30\%$ [24]. Die klinische Relevanz dieser Kategorie ist derzeit unklar; eine rezente Studie von Berzaczky et al. zeigte, dass der Großteil (87,5 %) der Patienten mit FDG-aviden Lymphomen und geringem Ansprechen nach 3 Therapiezyklen zum Therapieende eine partielle oder kom-

Tab. 1 Deauville-Skala zur visuellen Beurteilung der Vitalität von Lymphomen nach Therapie

Deauville 1	Keine erkennbare FDG-Anreicherung
Deauville 2	FDG-Anreicherung $\leq$ mediastinaler „blood pool“ (Arcus aortae)
Deauville 3	FDG-Anreicherung $>$ mediastinaler „blood pool“, aber $\leq$ Leber
Deauville 4	FDG-Anreicherung $>$ Leber
Deauville 5	FDG-Anreicherung deutlich höher (≥ 2 -fach) als in Leber und/oder neu aufgetretene FDG-avide Läsionen

plette Remission zeigt, was das Konzept dieser Kategorie unterstützt [25].

Für Lymphome mit variabler FDG-Avidität (z.B., MZL, SLL/CLL), und ebenso kutane Lymphome und ZNS-Lymphome werden zur Therapiebeurteilung ausschließlich morphologische und klinische sowie biopsische Kriterien (etwa für gastrische MALT-Lymphome) verwendet, sodass diese in der vorliegenden auf Hybridbildgebung fokussierenden Übersichtsarbeit nicht weiter diskutiert werden können, zumal dies den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde.

Neue Immuntherapien: ein Sonderfall

Aufgrund des Vormarschs neuer Immuntherapien, und in besonderem Ausmaß der Checkpoint-Inhibitoren, welche auch beginnen, in der Therapie mancher Lymphomsubtypen (z.B. Hodgkin) Fuß zu fassen [26], schien es notwendig, die Lugano-Kriterien zu erweitern. Der Grund dafür liegt in dem teils atypischen Wirkmechanismus dieser Therapien, allen voran der unter CTLA4- und PD-1/PD-L1-Antikörpertherapie in anderen Tumoren beobachteten *Pseudoprogession* (transiente Größenzunahme durch die Infiltration des Tumorgewebes mit Immunzellen; [27]) sowie das *Flare*-Phänomen, bei dem es aufgrund der therapieinduzierten Entzündungsreaktion zu einem vorübergehenden Anstieg der FDG-Aufnahme im Lymphomgewebe kommt [3]. Um diesen Effekten der Checkpoint-Inhibitoren Rechnung zu tragen, wurden von Cheson et al. als Erweiterung zur Lugano-Klassifikation die LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria)-Kriterien publiziert, die auf spezifische Situationen eingehen, welche nach Standardkriterien als Progression zu werten

wären. Für die Hybridbildgebung besonders relevant ist die Zunahme der FDG-Anreicherung ohne begleitende Größenzunahme oder Auftreten neuer Läsionen; hier ist eine bildgebende Verlaufskontrolle nach 12 Wochen erforderlich, um zwischen echter Progression und Flare-Phänomen zu unterscheiden [28]. Erwähnenswert ist, dass RECIL im Gegensatz zu Lugano keine speziellen Kriterien für Patienten unter immunmodulatorischer Therapie enthält, teils wohl da RECIL anders als Lugano auch bei FDG-aviden Lymphomen immer sowohl metabolische als auch morphologische Kriterien berücksichtigt. Inwiefern allerdings eine therapieinduzierte Pseudoprogession mittels RECIL zu detektieren ist, bleibt aktuell unklar.

Fallstricke und Limitationen der Hybridbildgebung

Eine erhöhte FDG-Aufnahme in Milz und Knochenmark unter laufender Therapie oder nach Therapie ist ein häufiger Befund. Einerseits führen Immuntherapien wie der monoklonale Antikörper Rituximab (welcher Bestandteil vieler Therapieschemata bei verschiedenen NHL ist) zu einer Aktivierung des Immunsystems, was zu einer erhöhten Aufnahme in der Milz oder dem Knochenmark führen kann. Andererseits werden als Teil der Therapie oft koloniestimulierende Wachstumsfaktoren (G-CSF) verabreicht, was mittels der dadurch geförderten Zellproliferation direkt die glykolytische Aktivität im Knochenmark erhöht [29]. Dies stellt ein bildgebendes Dilemma dar, das hauptsächlich durch Kenntnis der Krankengeschichte inklusive Therapieschema gelöst werden kann. Häufig kommt es unter Therapie zur einer Neubildung bzw. Vermehrung von Thymusgewebe („thymic rebound“) im vorderen Mediastinum, welches ebenfalls verstärkt

FDG aufnehmen kann [30]. Eine typische dreieckige Form des Thymusgewebes oder ein gelapptes Erscheinungsbild können bei der Identifikation hilfreich sein. Gerade bei Patienten mit initialem Lymphombefall des vorderen Mediastinums ist eine Unterscheidung zwischen Lymphomresiduum bzw. -rezidiv und Thymusgewebe jedoch oft schwierig, sodass Verlaufskontrollen erforderlich sein können. Inwiefern die MRT hier in der Differenzialdiagnostik hilfreich sein könnte, wurde bisher nicht untersucht.

Quantitative Parameter und Prognostik

Aktuell existiert keine Empfehlung für die Verwendung der SUV („standardized uptake values“) der PET für die klinische Routine, wenngleich deren Verwendung in der Lugano-Klassifikation vor allem zur Interim-Responsebeurteilung diskutiert wird. Als einzige tatsächliche klinische Anwendung – ironischerweise bei einem Lymphom mit variabler FDG-Avidität – wird für SLL/CLL ein Anstieg der SUV_{max}-Werte von >10 als Hinweis auf eine Transformation in ein aggressives Lymphom (eine sog. „Richter-Transformation“) gewertet [31].

Eine zunehmende Anzahl von Studien berichtet von der prognostischen Aussagekraft prätherapeutischer oder (seltener) Interim-Response (semi)quantitativer [18F]FDG-PET-Parameter, welche neben SUV-Werten auch metabolisches Tumolvolumen (MTV) und totale Glykolyse im Lymphomgewebe (TLG, Produkt aus MTV und mittlerem SUV) umfassen. Die bisherigen Ergebnisse lassen auf eine Anwendbarkeit über ein breites Spektrum verschiedener Lymphomsubtypen schließen, welches u. a. Hodgkin-Lymphome, DLBCL, folliculäre Lymphome, MALT-Lymphome und T-Zell-Lymphome umfasst [32–37]. Diese prognostische Aussagekraft, welche in den meisten Fällen auf die Vorhersage des progressionsfreien Überlebens (PFS, „progression-free survival“) oder Gesamtüberlebens (OS, „overall survival“) abzielt, ließ sich für Patienten unter verschiedenen Therapien nachweisen. Eine Verankerung in klinischen Richtlinien

Tab. 2 Lugano- und RECIL-Kriterien zur Beurteilung des Therapiesprechens mittels [18F]FDG-PET/CT (oder -PET/MRT)

	Lugano (2014)	RECIL (2017)
<i>Komplette Remission (CR)</i>	Rückbildung aller Läsionen, oder Residuum mit Deauville 1–3	Rückbildung aller Läsionen, oder Residuum mit Deauville 1–3 und $\geq 30\%$ Größenregredienz
<i>Partielle Remission (PR)</i>	Residuum mit Deauville 4–5 und Abnahme der FDG-Anreicherung ^a gegenüber Baseline	Residuum mit Deauville 4–5 mit $\geq 30\%$ Größenregredienz
<i>Geringes Ansprechen (MR)</i>	–	Residuum mit 10–29 % Größenregredienz
<i>Stabilität (SD)</i>	Residuum mit Deauville 4–5 und unveränderter FDG-Anreicherung ^a gegenüber Baseline	Residuum mit $<10\%$ Größenregredienz oder $\leq 20\%$ Größenprogredienz
<i>Progression (PD)</i>	Residuum mit Deauville 4–5 und Zunahme der FDG-Anreicherung ^a gegenüber Baseline; oder neue PET-positive Läsionen	Residuum mit $\geq 20\%$ Größenprogredienz, oder neue Läsion mit ≥ 10 mm Langachsendurchmesser

^aVisuelle Einschätzung, keine SUV-Grenzwerte; **RECIL** Response Evaluation Criteria in Lymphoma

ist allerdings bis jetzt noch nicht erfolgt, wenngleich aktuell klinische Prüfungen zur Risikostratifizierung auf Basis quantitativer PET-Parameter im Gange sind [38, 39]. Neu zu diesen *summativen* Parametern (SUV, MTV, TLG) hinzukommen könnten Radiomics-Parameter, welche über eine Vielzahl mathematischer Deskriptoren Heterogenität innerhalb einer Läsion oder des gesamten MTV erfassen. Eine kürzlich von uns durchgeführte Studie an Mantelzelllymphomen zeigte eine Assoziation eines derartigen Parameters (der Entropie) mit dem 2-Jahres-PFS [40].

Neue Methoden

Trotz der Dominanz des Tracers [18F]-FDG befinden sich auch andere PET-Tracer in Erprobung, allen voran CXCR4-Tracer. Bei CXCR4 handelt es sich um einen Chemokinrezeptor welcher u. a. auf vielen Stammzellen exprimiert wird und komplexe Steuerungsfunktionen auf Zellproliferation und Zellmigration ausübt. Der CXCR4-Tracer [68Ga]Pentixafor wurde bisher in kleinen Kollektiven hämatologischer Tumore wie etwa dem multiplen Myelom getestet, mit durchwegs positiven Ergebnissen. Von besonderer klinischer Relevanz ist dabei der Umstand, dass auch jene Lymphome mit variabler FDG-Avidität, wie MALT-Lymphome, SLL/CLL und lymphoplasmazytisches Lymphom, für welche in den Lugano-Richtlinien die [18F]FDG-PET nicht empfohlen wird, mittels [68Ga]Pentixafor visualisiert werden konnten [41–43]. Insofern könnten CXCR4-Tracer zukünftig bei

diesen Lymphomsubtypen eine wesentliche Rolle spielen, umso mehr als CXCR4 auch als Zielmolekül einer Radionuklidtherapie mit [177Lu]Pentixather verwendet werden kann [44].

Für die hämatonkologische PET/CT-Bildgebung ebenfalls getestet wurde der Amionsäuretracer [11C]Methionin, welcher indirekt die Phospholipidsynthese erfasst. Neben hervorragenden Ergebnissen bei Patienten mit multiplen Myelom – besonders auch in den Frühstadien der Erkrankung, der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und dem „Smoldering“-Myelom [45] – konnte [11C]Methionin auch bei ZNS-Lymphomen, für welche [18F]FDG nicht verwendbar ist, erfolgreich getestet werden [46]. Eine weitere Studie bei pädiatrischen Lymphomen zeigte zwar eine weitgehende Übereinstimmung mit [18F]FDG bezüglich der Detektion von nodalen Lymphomanifestationen, war der [18F]FDG-PET jedoch für die Erfassung mancher Organmanifestationen wie der Leber aufgrund der hohen physiologischen Anreicherung unterlegen [47].

Fazit für die Praxis

- Die Hybridbildgebung unter Verwendung des Tracers [18F]FDG dominiert die Diagnostik von Lymphomen: sowohl für das prätherapeutische Staging als auch die Beurteilung des Therapieansprechens FDG-avider Lymphome wird die PET/CT oder auch die PET/MRT von den aktuellen Richtlinien klar empfohlen.

- Für das Therapieansprechen werden aktuell 2 Systeme verwendet, die älteren Lugano- und die neueren Response Evaluation Criteria in Lymphoma (RECIL)-Kriterien.
- Die PET/MRT könnte v. a. bei Lymphomen mit variabler FDG-Avidität, wie etwa dem MALT-Lymphom oder kleinzellig-lymphozytischem Lymphom (SLL)/chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die Methode der Wahl werden, insbesondere unter Einsatz diffusionsgewichteter Sequenzen (DWI).
- Interessant für diese Lymphomgruppen ist auch der Einsatz spezifischerer PET-Tracer, allen voran der CXCR4-Tracer Pentixafor.
- Ein bildgebend ungelöstes Problem bleibt weiterhin der diffuse Knochenmarksbefall; hier ist zu hoffen, dass eine Kombination aus neuen Tracern und funktionellen MRT-Techniken, evtl. in Verbindung mit quantitativen Analysetechniken (Radiomics), mittelfristig die Knochenmarkbiopsie ersetzen kann.

Korrespondenzadresse

Assoc. Prof. PD Dr. Marius E. Mayerhöfer, PhD
Department of Radiology,
Memorial Sloan Kettering
Cancer Center
1275 York Avenue, 10065 New
York, USA
mayerhom@mskcc.org

Hier steht eine Anzeige.

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.E. Mayerhöfer weist auf folgende Beziehungen hin: Forschungsunterstützung von Siemens Healthcare, Sprecherhonorare von Siemens und Bristol Myers Squibb. A. Haug gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- American Cancer Society (2019) Cancer facts & figures. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>. Zugegriffen: 10.04.2020
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84:1361–1392
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 32:3059–3068
- Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al (2014) 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* 32:3048–3058
- EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group (2017) Imaging manual. https://www.skion.nl/workspace/uploads/EuroNet-PHL-C2_Imaging_Manual_final3-0_2017-05-15.pdf. Zugegriffen: 10.04.2020
- Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, Ben-Barak A, Ben-Arie Y, Bar-Shalom R, Israel O (2010) (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med* 51(1):25–30. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.067892>
- Abdulqadhr G, Molin D, Aström G et al (2011) Whole-body diffusion-weighted imaging compared with FDG-PET/CT in staging of lymphoma patients. *Acta Radiol* 52:173–180
- van Ufford HM, Kwee TC, Beek FJ et al (2011) Newly diagnosed lymphoma: initial results with whole-body T1-weighted, STIR, and diffusion-weighted MRI compared with 18F-FDG-PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 196:662–669
- Mayerhoefer ME, Karanikas G, Kletter K et al (2014) Evaluation of diffusion-weighted MRI for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: results of a prospective study in 140 patients. *Clin Cancer Res* 20:2984–2993
- Albano D, Patti C, La Grutta L et al (2016) Comparison between whole-body MRI with diffusion-weighted imaging and PET/CT in staging newly diagnosed FDG-avid lymphomas. *Eur J Radiol* 85:313–318
- Tsuji K, Kishi S, Tsuchida T et al (2015) Evaluation of staging and early response to chemotherapy with whole-body diffusion-weighted MRI in malignant lymphoma patients: a comparison with FDG-PET/CT. *J Magn Reson Imaging* 41:1601–1607
- Kwee TC, Vermoolen MA, Akkerman EA et al (2014) Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for staging lymphoma: comparison with CT in a prospective multicenter study. *J Magn Reson Imaging* 40:26–36
- Atkinson W, Catana C, Abramson JS et al (2016) Hybrid FDG-PET/MR compared to FDG-PET/CT in adult lymphoma patients. *Abdom Radiol (NY)* 41:1338–1348
- Afaq A, Fraioli F, Sidhu H et al (2017) Comparison of PET/MRI with PET/CT in the evaluation of disease status in lymphoma. *Clin Nucl Med* 42:e1–e7
- Herrmann K, Queiroz M, Huellner MW et al (2015) Diagnostic performance of FDG-PET/MRI and WB-DW-MRI in the evaluation of lymphoma: a prospective comparison to standard FDG-PET/CT. *BMC Cancer* 15:1002
- Sher AC, Seghers V, Paldino MJ et al (2016) Assessment of sequential PET/MRI in comparison with PET/CT of pediatric lymphoma: a prospective study. *AJR Am J Roentgenol* 206:623–631
- Heacock L, Weissbrodt J, Raad R et al (2015) PET/MRI for the evaluation of patients with lymphoma: initial observations. *AJR Am J Roentgenol* 204:842–848
- Giraud C, Raderer M, Karanikas G et al (2016) 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance in lymphoma: comparison with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and with the addition of magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *Invest Radiol* 51:163–169
- Kirchner J, Deuschl C, Grueneisen J, Herrmann K, Forsting M, Heusch P, Antoch G, Umutlu L (2017) (18)F-FDG PET/MRI in patients suffering from lymphoma: How much MRI information is really needed? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44(6):1005–1013. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3635-2>
- Armitage JO (2005) Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin* 55:368–376
- Steinberg JD, Vogel W, Vegt E (2017) Factors influencing brown fat activation in FDG PET/CT: a retrospective analysis of 15,000+ cases. *Br J Radiol* 90(1075):20170093. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170093>
- de Jong PA, van Ufford HM, Baarslag HJ, de Haas MJ, Wittebol SH, Quekel LG et al (2009) CT and 18F FDG PET for noninvasive detection of splenic involvement in patients with malignant lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 192:745–753. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1160>
- Rao L, Wang X, Zong Z, Chen Z, Shi X, Yi C, Zhang X, Yang Z (2016) PET-CT for evaluation of spleen and liver 18F-FDG diffuse uptake without lymph node enlargement in lymphoma. *Medicine (Baltimore)* 95(20):e3750. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003750>
- Younes A, Hilden P, Coiffier B et al (2017) International working group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* 28:1436–1447
- Berzaczy D, Haug A, Staber PB, Raderer M, Kiesewetter B, Jaeger U, Kornauth C, Simonitsch-Klupp I, Mayerhoefer ME (2019) RECIL versus Lugano for treatment response assessment in FDG-avid non-Hodgkin lymphomas: a head-to-head comparison in 54 patients. *Cancers (Basel)* 12(1):E9. <https://doi.org/10.3390/cancers12010009>
- Khurana A, Armand P, Ansell SM (2020) Checkpoint inhibition therapy as possible frontline therapy for Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1709832>
- Dercle L, Seban RD, Lazarovici J, Schwartz LH, Houot R, Ammari S, Danu A, Edeline V, Marabelle A, Ribrag V, Michot JM (2018) (18)F-FDG PET and CT scans detect new imaging patterns of response and progression in patients with Hodgkin lymphoma treated by anti-programmed death 1 immune checkpoint inhibitor. *J Nucl Med* 59(1):15–24. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.193011>
- Cheson BD, Ansell S, Schwartz L et al (2016) Refinement of the Lugano classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 128:2489–2496. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-718528>
- Kazama T, Swanson N, Podoloff DA, Macapinlac HA (2005) Effect of colony-stimulating factor and conventional- or high-dose chemotherapy on FDG uptake in bone marrow. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32(12):1406–1411
- Goethals I, Hoste P, De Vriendt C, Smeets P, Verlooy J, Ham H (2010) Time-dependent changes in 18F-FDG activity in the thymus and bone marrow following combination chemotherapy in paediatric patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37(3):462–467. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1280-0>
- Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Cheson BD, Coutre SE, Choi M, Furman RR, Heffner L, Barr PM, Eradat H, Ford SM, Zhou L, Verdugo M, Humerickhouse RA, Potluri J, Byrd JC (2019) Utility of positron emission tomography-computed tomography in patients with chronic lymphocytic leukemia following B-cell receptor pathway inhibitor therapy. *Haematologica* 104(11):2258–2264. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.207068>
- Moskowitz AJ, Schöder H, Gavane S et al (2017) Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 130:2196–2203
- Meignan M, Cottreau AS, Versari A et al (2016) Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: a pooled analysis of three multicenter studies. *J Clin Oncol* 34:3618–3626
- Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT et al (2016) Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves

progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:1209–1219

35. Cottreau AS, Lanic H, Mareschal S et al (2016) Molecular profile and FDG-PET/CT total metabolic tumor volume improve risk classification at diagnosis for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 22:3801–3809
36. Akhtari M, Milgrom SA, Pinnix CC et al (2018) Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation. *Blood* 131:84–94
37. Cottreau AS, El-Galaly TC, Becker S et al (2018) Predictive value of PET response combined with baseline metabolic tumor volume in peripheral T-cell lymphoma patients. *J Nucl Med* 59:589–595
38. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al (2018) PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 390:2790–2802
39. Yhim HY, Park Y, Han YH et al (2018) A risk stratification model for nodal peripheral T-cell lymphomas based on the NCCN-IPI and posttreatment Deauville score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45:2274–2284
40. Mayerhoefer ME, Jaeger U, Staber P, Raderer M, Wadsak W, Pfaff S, Kornauth C, Senn D, Weber M, Wester HJ, Skrabas C, Haug A (2018) [68Ga]Ga-Pentixafor PET/MRI for CXCR4 imaging of chronic lymphocytic leukemia: preliminary results. *Invest Radiol* 53(7):403–408. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000469>
41. Mayerhoefer ME, Riedl CC, Kumar A, Gibbs P, Weber M, Tal I, Schilsky J, Schöder H (2019) Radiomic features of glucose metabolism enable prediction of outcome in mantle cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46(13):2760–2769. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04420-6>
42. Haug AR, Leisser A, Wadsak W, Mitterhauser M, Pfaff S, Kropf S, Wester HJ, Hacker M, Hartenbach M, Kiesewetter-Wiederkehr B, Raderer M, Mayerhoefer ME (2019) Prospective non-invasive evaluation of CXCR4 expression for the diagnosis of MALT lymphoma using [(68)Ga]Ga-Pentixafor-PET/MRI. *Theranostics* 9(12):3653–3658. <https://doi.org/10.7150/thno.31032>
43. Luo Y, Cao X, Pan Q, Li J, Feng J, Li F (2019) (68)Ga-Pentixafor PET/CT for imaging of chemokine receptor 4 expression in Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma: comparison to (18)F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 60(12):1724–1729. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.226134>
44. Herrmann K, Schottelius M, Lapa C, Osl T, Poschenrieder A, Hänscheid H, Lückerrath K, Schreder M, Bluemel C, Knott M, Keller U, Schirbel A, Samnick S, Lassmann M, Kropf S, Buck AK, Einsele H, Wester HJ, Knop S (2016) First-in-human experience of CXCR4-directed endoradiotherapy with 177Lu- and 90Y-labeled Pentixather in advanced-stage multiple myeloma with extensive intra- and extramedullary disease. *J Nucl Med* 57(2):248–251. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.167361>
45. Chiavazza C, Pellerino A, Ferrio F, Cistaro A, Soffietti R, Rudà R (2018) Primary CNS lymphomas: challenges in diagnosis and monitoring. *Biomed Res Int*. <https://doi.org/10.1155/2018/3606970>
46. Lapa C, Garcia-Velloso MJ, Lückerrath K, Samnick S, Schreder M, Otero PR, Schmid JS, Herrmann K, Knop S, Buck AK, Einsele H, San-Miguel J, Kortüm KM (2017) (11)C-methionine-PET in multiple myeloma: a combined study from two different in-

stitutions. *Theranostics* 7(11):2956–2964. <https://doi.org/10.7150/thno.20491>

47. Kaste SC, Snyder SE, Metzger ML, Sandlund JT, Howard SC, Krasin M, Shulkin BL (2017) Comparison of (11)C-methionine and (18)F-FDG PET/CT for staging and follow-up of pediatric lymphoma. *J Nucl Med* 58(3):419–424. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178640>

Für Autoren

Möchten Sie einen Beitrag für *Der Radiologe* einreichen?

Wir freuen uns, dass Sie unsere Zeitschrift *Der Radiologe* mitgestalten möchten.

Für folgende Rubriken können Manuskripte eingereicht werden:

- Übersichten
- Originalien
- Quiz/Wie lautet Ihre Diagnose?

Um Ihnen bei der Manuskripterstellung behilflich zu sein, haben wir für unsere Autoren ausführliche Autorenleitfäden und Musterbeiträge für die verschiedenen Rubriken zusammengestellt.

Diese und weitere Hinweise zur Manuskripterstellung finden Sie online unter dem Menüpunkt „Hinweise für Autoren“ unter www.DerRadiologe.de.

Bitte reichen Sie Ihren fertigen Beitrag in elektronischer Form bei den zuständigen Schriftleitern ein:

Übersichten/Originalien:

Prof. Dr. Christian Herold, Wien
ute.weber-woisetschlaeger@meduniwien.ac.at

Quiz

Prof. Dr. Thomas Helmberger, München
thomas.helmberger@klinikum-muenchen.de

Sollten Sie noch Fragen zur Manuskriptgestaltung und zur Verwendung von DICOM-Material haben, wenden Sie sich bitte an die Redaktion:

Claudia Zappe
claudia.zappe@springernature.com

Wir freuen uns auf Ihre Beiträge!