

# (G)een afwijking op de PET-scan

(No) irregularity on the PET-scan

**Auteurs** J. Tim, E.F.I. Comans, E.F. Smit, E. Thunnissen en H. Codrington

**Trefwoorden** FDG, fout-positief, longtumoren, naaldbiopsie

**Key words** FDG, false-positive, lung neoplasm, needle biopsy

## Samenvatting

Voor de preoperatieve diagnostiek van longtumoren zijn meerdere modaliteiten beschikbaar. Indien de niet-invasieve technieken metastasering niet kunnen uitsluiten is invasieve stadiëring nodig. De juiste techniek hiervoor is afhankelijk van de lymfklierlokalisatie, comorbiditeit, mate van verdenking op metastasen en de beschikbaarheid van de techniek. Als na invasieve stadiëring onduidelijkheid blijft bestaan, is verder onderzoek noodzakelijk. Accurate stadiëring heeft namelijk invloed op de prognose en therapie van de patiënt.

In dit artikel worden 2 patiënten beschreven, bij wie met behulp van FDG-PET een juiste diagnose kon worden gesteld.

*(Ned Tijdschr Oncol 2008;5:114-20)*

## Summary

For preoperative staging of lung tumors there are several modalities available. If non-invasive techniques cannot rule out metastasis, invasive staging is necessary. Which test should be used depends on localization of the lymph nodes, comorbid illness, the degree of suspicion of metastases and availability of the test. If after invasive staging uncertainty remains, further investigation is imperative because of the implications on the prognosis and therapy.

This article describes 2 patients, for whom the diagnosis was determined using FDG-PET.

## Inleiding

De preoperatieve diagnostiek van een ruimtinnemend proces in de long blijft een uitdaging. Een van de onderzoeken is een FDG-PET-scan. Volgens de CBO-richtlijn is een FDG-PET-scan aangewezen bij het niet-kleincellig longcarcinoom bij operabele patiënten, voordat invasieve stadiëring plaatsvindt. Vanwege de beperkte specificiteit van het PET-onderzoek dienen FDG-positieve afwijkingen, indien klinisch relevant, te worden geverifieerd.<sup>1</sup> Dit kan door een biopsie of punctie uit te voeren, waarbij in aanvulling op de standaard HE-kleuringen, immunohistochemische technieken van waarde kunnen zijn om de juiste diagnose te stellen. Een accurate stadiëring is noodzakelijk door de implicaties die het stadium heeft op de verschillende behandelingsmodaliteiten en overleving.

## Ziektegeschiedenis

Patiënt A, een 42-jarige niet-rokende man, werd doorverwezen nadat hij reeds uitgebreide analyse had ondergaan in verband met een, bij toeval ontdekt, proces in de rechterbovenkwab van de longen. De voorgeschiedenis van de patiënt vermeldde de ziekte van Bechterew, colitis ulcerosa en hypertensie. Een CT-scan toonde een gelobde tumor in de rechterbovenkwab met een maximale doorsnede van 4,4 cm (zie *Figuur 1*, pagina 115). Histologisch onderzoek met behulp van een CT-geleide biopt, liet een adenocarcinoom zien. Vervolgens werd voor verdere stadiëring een FDG-PET-scan verricht. Hierbij toonde, uiterst opvallend, de afwijking in de rechterlong geen FDG-opname. De PET-scan liet wel een intense focus zien in de linkerschildklierkwab (zie *Figuur 2*, pagina 115), waaruit punctiecytologie werd afgenomen. In deze punctie werd voldoende



**Figuur 1.** Een CT-scan van patiënt A. Een gelobde tumor in de pectorale en dorsale segmenten van de rechter bovenkwab; maximale doorsnede 4,4 cm.

overeenkomst gevonden in het immunologische profiel, om de laesie te beschouwen als een metastase. Op basis van een positieve thyroïde transcriptiefactor (TTF)-1-kleuring van het schildklierbiopt en een negatieve thyreoglobuline (TG)-kleuring was er voorkeur voor een metastase van een longcarcinoom.

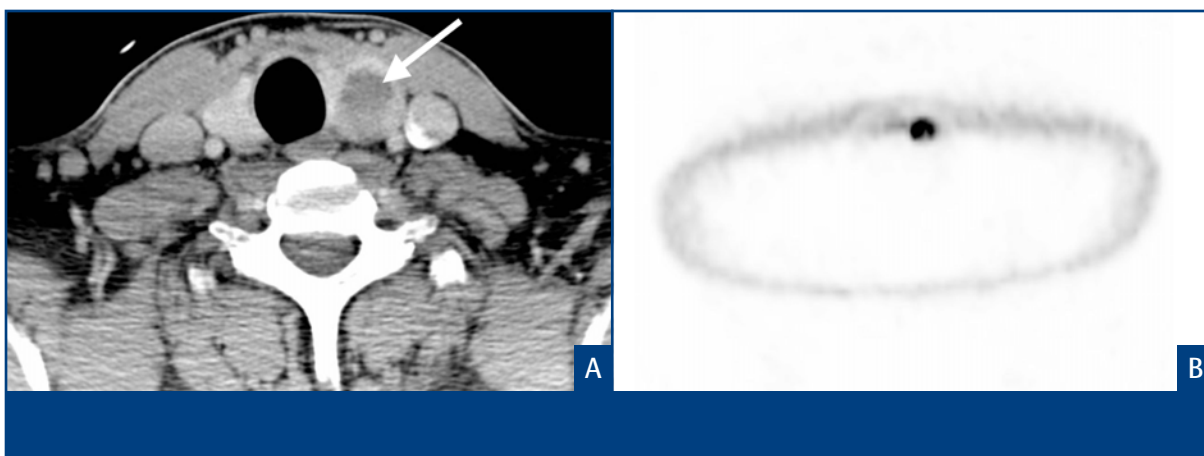
De tegenstrijdigheid van de PET-beelden, een grote FDG-negatieve longtumor met een kleine maar intense FDG-avide afstandsmetastase, was reden voor de diagnosticus om te twijfelen aan de gestelde diagnose. Revisie van de pathologische bevindingen bevestigde de diagnose van het longbiopt. Het betrof een deels slijmvormend en deels glycogeenrijk adenocarcinoom. De revisie van de schildklierpunctie was

discordant en luidde een folliculaire (hurthlecel) tumor, waarvoor histologische bevestiging was geïndiceerd. Het cytonucleaire beeld van deze cellen kwam bij revisie niet overeen met het beeld van het longproces. Het longbiopt was TTF-1-negatief en het schildklierbiopt TTF-1-positief. Beide biopten waren TG-negatief. Zowel immunohistochemische als scintigrafisch was het nu aannemelijk dat het ging om 2 primaire tumoren.

De tumor in de rechterlong was niet FDG-avide, waardoor geen uitspraak kon worden gedaan ten aanzien van eventuele lymfklier- of afstandsmetastasen. De CBO-richtlijn schrijft in een dergelijk geval invasieve N-stadiëring voor. Het volgende plan werd opgesteld. In eerste instantie werd een mediastoscopie verricht, gecombineerd met het verwijderen van de schildkliertumor. Dit werd eventueel gevolgd door lobectomie van de rechterbovenkwab, mocht de mediastoscopie geen mediastinale disseminatie van het veronderstelde longcarcinoom kunnen aantonen.

De definitieve conclusie van het resectiepreparaat van de schildklier was dat dit een hurthleceladenoom betrof. De mediastinale lymfklieren, in totaal 10, toonden geen aanwijzingen voor maligniteit. Een week later volgde een laterale thoracotomie, waarbij een lobectomie van de rechterbovenkwab en een mediastinale lymfklierdissectie werd verricht. Bij histopathologisch onderzoek werd een zeer scherp begrensde tumor gezien, met sterk wisselende mitotische activiteit binnen de tumor (zie *Figuur 3*). De definitieve diagnose was een atypisch carcinoïd. De lymfklieren bevatten geen tumoren, zodat besloten werd om een radicale resectie verrichten.

Op dit moment maakt de patiënt het goed, hij heeft



**Figuur 2.** PET- en CT-scan van patiënt A. Focaal intens verhoogde FDG-opname op links paramediaan in de hals op de PET-scan (A), overeenkomend met een niet-aankleurende laesie van 20x24 mm in de linkerschildklierkwab op de CT-scan (B).

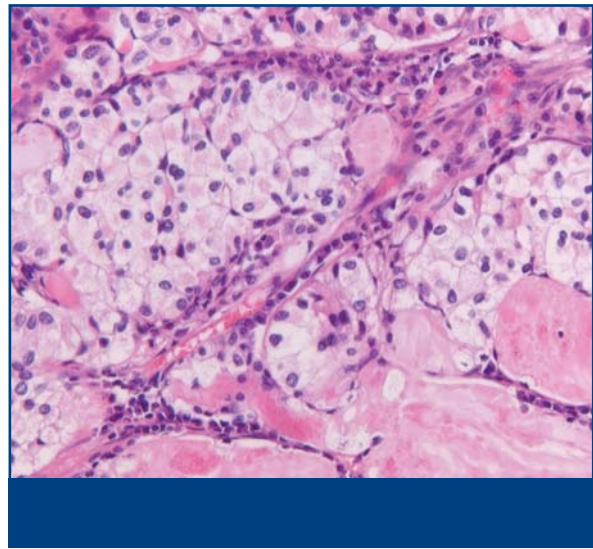
geen klachten en geen dyspnoe. Zijn gewicht is toegenomen naar 112 kg en hij is inmiddels weer aan het werk.

Patiënt B betreft een 74-jarige man. Zijn voorgeschiedenis vermeldde in 1984 een non-hodgkinlymfoom met lokalisatie in de hals, mediastinaal en para-aortaal, en in 1999 een rectumcarcinoom. Beide tumoren waren in complete remissie. Voorts was de patiënt bekend met pleurale verdikkingen met verkalkingen passend bij asbestose. In 2004 werd de diagnose 'indolent non-hodgkinlymfoom stadium IIA', gesteld. Op een X-thorax, gemaakt in het kader van een routinecontrole, werd een proces gezien in de linkerlong. Een CT-scan toonde een haard in de linkerbovenkwab, verdacht voor maligniteit met mediastinale lymfadenopathie.

Er werd een PET-scan gemaakt. Deze toonde intense FDG-opname in de longlesie. In het mediastinum was geen verhoogde opname, dus geen verdenking op metastasen (zie *Figuur 4*, pagina 117). Daarnaast was er een discreet verhoogde opname in de pleurale plaques. Een CT-geleide biopt van de longlaesie leverde geen pathologische diagnose op. Op basis van het röntgenologisch onderzoek was er een verdenking van mediastinale lymfkliermetastasering, zodat invasieve stadiëring werd geïndiceerd. Er werden transbronchiale naaldaspiraten (TBNA) afgenomen paratracheaal rechts en subcardinaal. Het dunne-naaldaspiratie (FNAC)-biopt bevatte groepjes atypische epithelioïde cellen, verdacht voor maligniteit (zie *Figuur 5*, pagina 117).

Er was nu dus een verdenking op contralaterale lymfkliermetastasen stadium IIIB. Dit betekent voor de patiënt dat curatie van het longcarcinoom was uitgesloten. Bij deze patiënt waren ook tegenstrijdigheden in het diagnostische traject. Een negatieve PET-scan van het mediastinum met een cytologische verdenking op metastasen werd getoond. Daarbij bleek dat bij vergelijking van de CT-thoraxscans van 2004 en 2007 de vergrote lymfklieren ongeveer van gelijke grootte waren (zie *Figuur 6*, pagina 118). Er werd besloten om een herevaluatie uit te voeren van het mediastinum door middel van een suprasternale mediastinoscopie.

De histologische diagnose was B-chronisch lymfatische leukemie (B-CLL), 'Mucosa Associated Lymfoïd Tissue' (MALT) of marginale-zonelymfoom (zie *Figuur 7*, pagina 118). Er was sprake van clusters met laaggradige non-hodgkinlymfoomcellen. Bij revisie bleek de cytologie toch overbeoordeeld te zijn. De cytologische bevindingen waren minder duidelijk dan



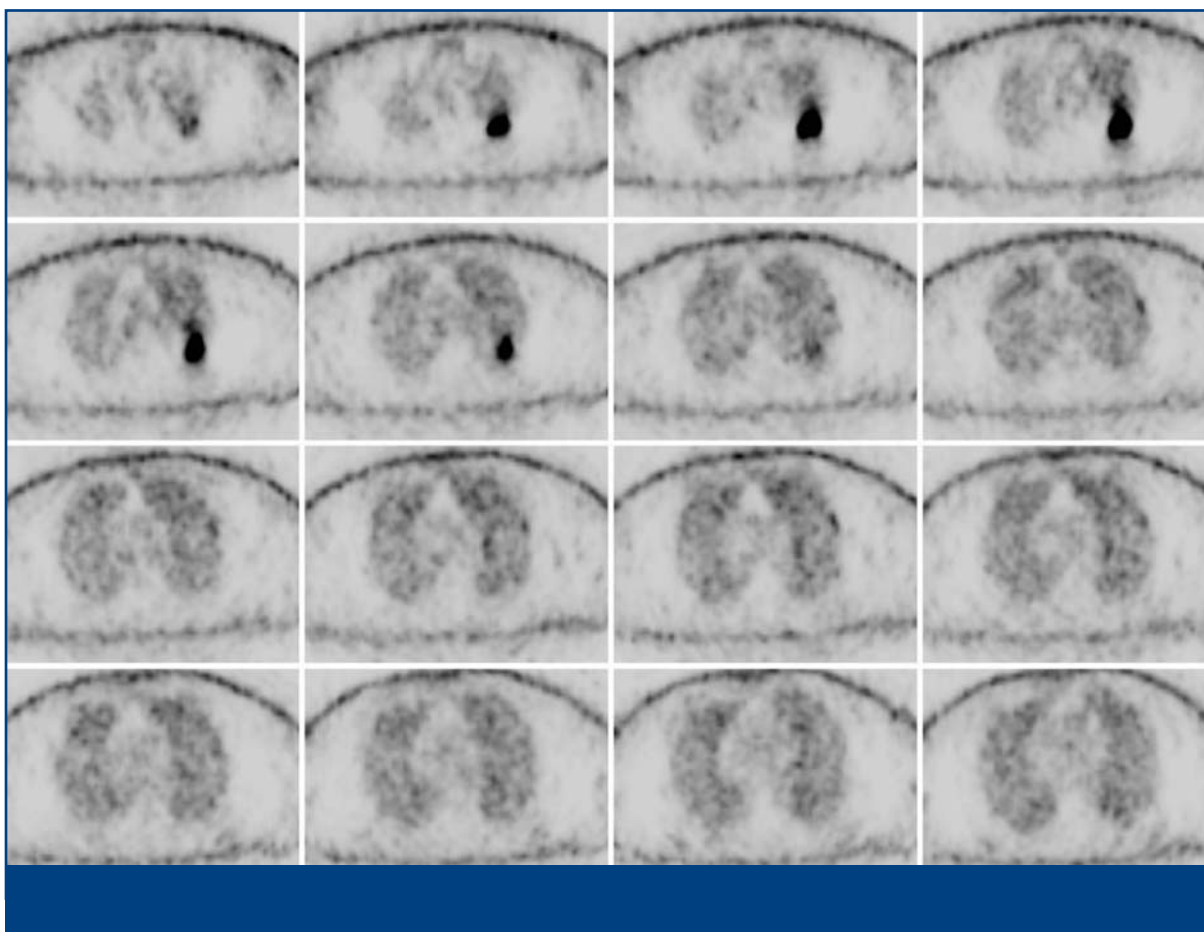
**Figuur 3.** Een HE-kleuring bij patiënt A toont typische monotone morfologie passend bij carcinoïd.

in eerste instantie werd afgegeven. De afwijking in de linkerbovenkwab bleek een matig gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom te zijn. Tijdens deze operatie werd een mediastinale lymfklierdissectie verricht. De in totaal 8 lymfklieren bevatten lokalisaties van het non-hodgkinlymfoom, zonder metastasen.

### Beschouwing

Bij een solitaire longafwijking heeft een pathologische diagnose weinig consequenties. De behandeling blijft gelijk wanneer resectie mogelijk is. Bij ongeveer de helft van de patiënten is er sprake van mediastinale metastasering, behandeld met chemoradiatietherapie. Als daarbij ook metastasen op afstand aanwezig zijn, bestaat de behandeling alleen uit chemotherapie. De 5-jaarsoverleving van het niet-kleincellig longcarcinoom is bij stadium I 60-75% en bij stadium IIIB 10-20%. De consequenties van een accurate stadiëring zijn dus aanzienlijk. De huidige ontwikkelingen in de beeldvorming en endoscopische technieken leiden tot een accuratere stadiëring, maar hebben ook hun beperkingen.<sup>2</sup> Bij beide patiënten leek na de initiële stadiëring sprake te zijn van een longcarcinoom, waarbij curatie was uitgesloten.

Bij patiënt A is op basis van de FDG-PET-scan een diagnostisch traject ingezet, die leidde tot de juiste diagnose. In feite is de vraag na de initiële diagnostiek bij deze patiënt; wat is de a-priori kans op een solitaire afstandsmetastasen in de schildklier, die ook nog verschillend FDG-avide zijn, bij een patiënt die

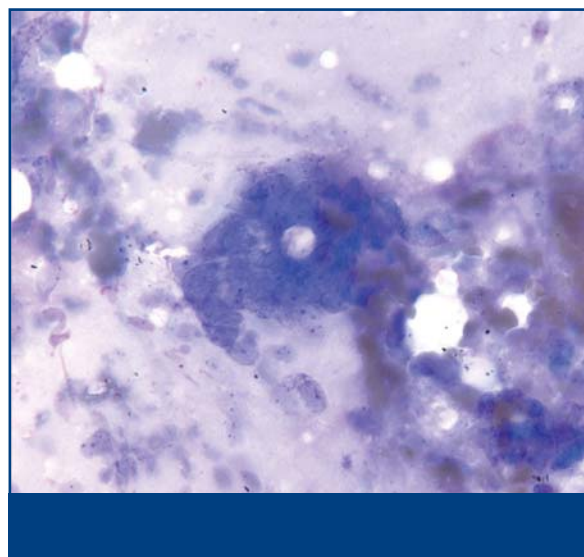


**Figuur 4.** Bij patiënt B toont de PET-scan intense FDG-opname in de longtumor links. Er is geen FDG-opname in het mediastinum.

mogelijk longkanker heeft?

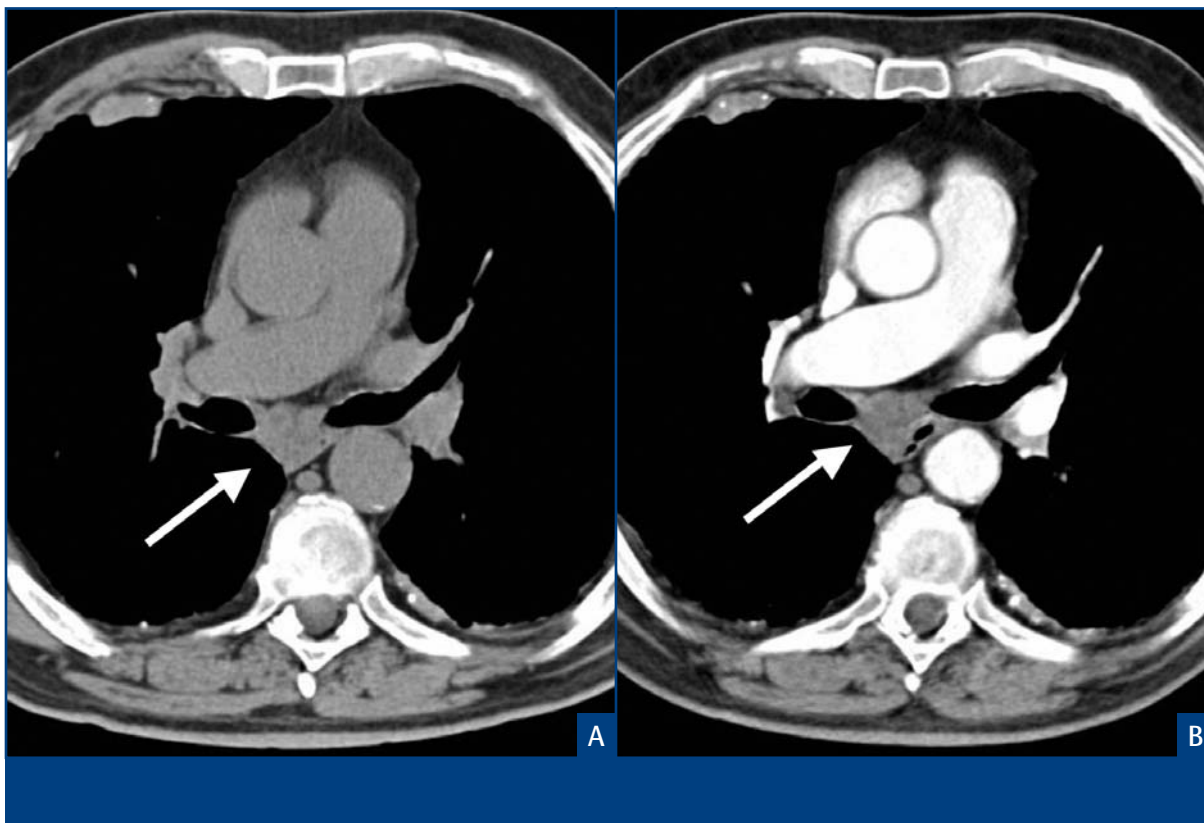
$^{18}\text{F}$ -FDG wordt als glucose analogoog opgenomen en gestapeld in cellen met een hoge metabole activiteit. Daarbij varieert FDG-opname in tumoren als een functie van de microvasculatuur, glucosemembraantransporters (Glut-1), fosforylering van FDG (hectokinase), tumorcel/volumeratio, proliferatieratio, aantal lymfocyten en regulatie van glucosetransporter 1 (Glut-1) door het 'hypoxia inducible factor' (HIF)- $1\alpha$ .<sup>3</sup> Studies van FDG-PET bij typisch en atypisch carcinoïd hebben wisselende resultaten. De vaak lage sensitiviteit voor typische carcinoïden reflecteert het lage metabolisme en de vaak kleine tumoren.<sup>4</sup> In een recent retrospectief artikel toonde 12 van de 16 bronchiale carcinoïdtumoren een verhoogde FDG-opname (11 typisch en 5 atypisch).<sup>5</sup>

Voor de pathologie geldt dat, net als voor de beeldvormende technieken, diagnostiek uitsluitend mogelijk is indien voldoende informatie beschikbaar is. Niet alleen klinische informatie is vaak van essentieel belang voor het stellen van de juiste diagnose. Een



**Figuur 5.** Een cytologisch beeld (transbronchiale dunne-naaldaspiratie; TBNA-FNA) van lymfklieren (nr. 4 en nr. 7) van patiënt B. Hierop zijn compacte en afwijkende cellen te zien, geduid als epitheel.



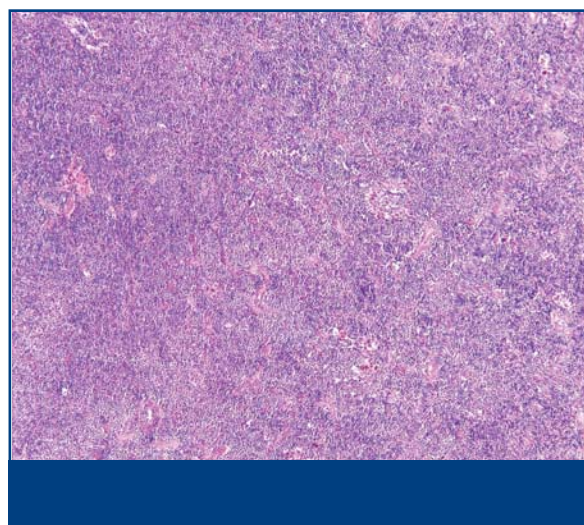


**Figuur 6.** CT-thoraxfoto's bij patiënt B. De CT-thorax uit 2007 (B) toont een vrijwel ongewijzigde grootte van een subcarinale lymfklier in vergelijking met een CT-thorax van 2004 (A).

beeldvormende waardering met betrekking tot benigniteit dan wel maligniteit en een differentiaal-diagnose, zijn voor de patholoog vaak van belang in de beoordeling. De cytologische diagnose van neuro-endocriene carcinomen (NEC), zowel hoog- als laaggradige, kan lastig zijn. Het is beschreven dat door acinusachtige formaties en cilindrische celformaties, laaggradige NEC kunnen worden aangezien voor adenocarcinomen.<sup>6</sup>

Immunohistochemische technieken worden gebruikt om te differentiëren tussen een metastase of een primair longcarcinoom. In het geval van het adenocarcinoom speelt de TTF-1 een belangrijke rol. TTF-1 is vrijwel alleen in de kernen van schildklier-epitheel en alveolair longepitheel aantoonbaar. Het is dus, met uitzondering van het schildkliertumoren, hoog sensitief en specifiek.<sup>7</sup> De TTF-1-expressie in carcinoïd is minder uitgebreid beschreven. Uit een studie die keek naar de TTF-1-expressie in het gehele spectrum van pulmonale neuro-endocriene tumoren bleek dat de specificiteit zeer hoog was (100%), maar de sensitiviteit, in het bijzonder voor centraal gelokaliseerde atypische carcinoïden, was laag (29,4%).<sup>8</sup>

De prevalentie van schildklierincidentalomen op de FDG-PET-scan ligt iets hoger dan 2% (2,2 en 2,3%), waarbij vooral een focale opname is geassocieerd met



**Figuur 7.** HE-kleuring van patiënt B toont diffuus groeiende proliferatie van kleine B-lymfocyten.

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij discrepanties tussen de beeldvormende en cytologische diagnose is er een duidelijke indicatie voor histologisch onderzoek.
2. Invasieve stadiëring door middel van naaldbiopsie heeft een specifieke plaats in het diagnostische traject.
3. Bij beoordeling van de PET-scan zijn de FDG-aviditeit en het metastaseringspatroon van belang.

een verhoogde kans op een schildkliermaligniteit.<sup>9,10</sup> Zowel hurthleceladenomen als carcinomen tonen als gevolg van het verhoogde metabolisme focale stapeling op de PET-scan.<sup>11</sup> Immunohistochemisch onderzoek helpt niet verder, gezien er een goede aankleuring is met thyreoglobuline van hurthleceladenomen, evenals met TTF-1.<sup>12</sup>

Bij patiënt B is eveneens naar aanleiding van de PET-bevindingen een traject ingezet, die leidde tot een andere diagnose. De beeldvorming op de PET-scan van laaggradige lymfomen varieert op basis van de histologie. De algehele sensitiviteit voor folliculaire lymfomen is goed en matig voor mantelcellenlymfomen. Bij SLL/CLL is de PET-scan van beperkte waarde. Hierbij tonen de aangedane lymfklieren slechts een geringe FDG-opname.<sup>13</sup>

Indien het vermoeden bestaat op locoregionale uitbreiding naar mediastinale lymfklieren en dit met FDG-PET niet kan worden uitgesloten is cyto- of histologisch onderzoek nodig. Hiervoor zijn endoscopische (endoscopische echografie FNA, TBNA, endobronchiale echografie TBNA) en chirurgische technieken (mediastinoscopie, parasternale mediastinotomie, thoracoscopie) beschikbaar. De keuze voor de juiste invasieve techniek is afhankelijk van lymfklierlokalisatie, mate van verdenking, comorbiditeit en beschikbaarheid van de technieken.<sup>2</sup> Endoscopische echografie FNA is goed in het beoordelen van de linkerzijde van het mediastinum en subcarinaal. Het nadeel hiervan is dat de rechterzijde van het mediastinum en pretracheaal niet beoordeelbaar is. Hiervoor lijken nieuwere technieken, zoals de endobronchiale echogeleide TBNA, beter geschikt te zijn. Uit deze casus blijkt echter dat bij discrepantie tussen cytologie en beeldvorming verdere diagnostiek overwogen dient te worden.

## Conclusie

De beschreven ziekten illustreren de toenemende mogelijkheden en bijkomende dilemma's van de huidige diagnostische technieken bij longtumoren. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden bij discrepanties tussen de beeldvormende en cytologische diagnose.

## Referenties

1. CBO-richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom: stadiëring en behandeling. Utrecht: CBO; 2004. Te raadplegen op [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl) (bekeken op 21 april 2008).
2. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:157S-66S.
3. Bos R, Van der Hoeven JJ, Van der Wall E, Van der Groep P, Van Diest PJ, Comans EF, et al. Biologic correlates of 18-fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2002;20:379-87.
4. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1369-73.
5. Daniels CE, Lowe VJ, Aubry MC, Allen MS, Jett JR. The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. *Chest* 2007;131:255-60.
6. Nicholson SA, Ryan MR. A review of cytologic findings in neuroendocrine carcinomas including carcinoid tumors with histologic correlation. *Cancer* 2000;90:148-61.
7. Kaufmann O, Dietel M. Thyroid transcription factor-1 is the superior immunohistochemical marker for pulmonary adenocarcinomas and large cell carcinomas compared to surfactant proteins A and B. *Histopathology* 2000;35:8-16.
8. Du EZ, Goldstraw P, Zacharias J, Tiffet O, Craig PJ, Nicholson AG, et al. TTF-1 expression is specific for lung primary in typical and atypical carcinoids: TTF-1-positive carcinoids are predominantly in peripheral location. *Hum Pathol*

2004;35:825-31.

9. Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Sim JS, Lee IG, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4100-4.

10. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, Doherty GM, Lairmore TC, Brunt LM, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery* 2001;130:941-6.

11. Pryma DA, Schöder H, Gönen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HW. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hurthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1260-6.

12. Kanthan R, Radhi JM. Immunohistochemical analysis of thyroid adenomas with Hurthle cells. *Pathology* 1998;30:4-6.

13. Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 2006;107:175-83.

Ontvangen 8 april 2008, geaccepteerd 18 april 2008.

## Correspondentieadres

Dhr. drs. J. Tim, nucleair geneeskundige  
Dhr. prof. dr. E.F.I. Comans, nucleair geneeskundige

VU medisch centrum  
Afdeling Nucleaire Geneeskunde & PET research  
Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
Tel.: 020 444 28 68  
E-mailadres: j.tim@vumc.nl

Dhr. prof. dr. E.F. Smit, longarts

Afdeling Longziekten

Dhr. dr. E. Thunissen, patholoog

Afdeling Pathologie

Dhr. drs. H.E. Codrington, longarts

HagaZiekenhuis  
Locatie Leyweg  
Leyweg 275  
2545 CH Den Haag

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.