

Pozitronová emisní tomografie a integrovaná pozitronová emisní tomografie s počítačovou tomografií ve stážování a hodnocení léčebné odpovědi u ne-hodgkinských lymfomů. Část II.: Hodnocení léčebné odpovědi

Papajík T.¹, Mysliveček M.², Buriánková E.², Skopalová M.³, Malán A.⁴, Koza V.⁵, Mociková H.⁶, Trněný M.⁶, Koranda P.², Indrák K.¹

¹Hemato-onkologická klinika FNO a LF UP v Olomouci, ²Klinika nukleární medicíny FNOL a LF UP v Olomouci, ³PET centrum Nemocnice na Homolce, ⁴Oddělení nukleární medicíny FN Plzeň,

⁵Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň, ⁶I. interní klinika VFN Praha

Souhrn

Pozitronová emisní tomografie (PET) s použitím 2-[fluorin-18] fluoro-2-deoxy-D-glukózy (¹⁸F-FDG) a kombinovaná ¹⁸F-FDG PET s výpočetní tomografií (CT) představují velmi slibnou zobrazovací metodu u nemocných s maligními lymfomy. Obě metody prokázaly svůj přínos při stanovení léčebné odpovědi u ne-hodgkinských lymfomů (NHL), zvláště pak u difuzního B-velkobuněčného lymfomu (DLBCL). ¹⁸F-FDG PET a ¹⁸F-FDG PET/CT výrazně zvyšují senzitivitu a specifitu zobrazovacích možností při hodnocení léčebné odpovědi NHL ve srovnání s CT a výsledky ¹⁸F-FDG PET vyšetření byly zahrnuty do revidovaných kritérií léčebné odpovědi u maligních lymfomů. Nezávislá prognostická výpovědní hodnota časného ¹⁸F-FDG PET vyšetření v průběhu léčby byla jednoznačně prokázána u DLBCL a v blízké budoucnosti by výsledky časného ¹⁸F-FDG PET mohly sloužit jako standardní vodítko při intenzifikaci terapie u rizikových PET-pozitivních nemocných. Definitivní role a prognostický význam ¹⁸F-FDG PET v hodnocení odpovědi na terapii u jiných typů NHL zůstává nedořešena. Na druhé straně řada procesů nenádorové etiologie (záněty infekční a neinfekční povahy, sarkoidóza, tuberkulóza, tkáňové reparační změny a další) může být zdrojem „falešně“ pozitivních nálezů při ¹⁸F-FDG PET zobrazení. Integrovaný PET/CT systém může řadu těchto nálezů blíže identifikovat a tím významně zvýšit specifitu vyšetření.

Klíčová slova: ¹⁸F-FDG PET, PET/CT, lymfom, léčebná odpověď

Summary

Papajík T., Mysliveček M., Buriánková E., Skopalová M., Malán A., Koza V., Mociková H., Trněný M., Koranda P., Indrák K.: The role of positron emission tomography and combined positron emission tomography with computed tomography in staging and response assessment in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Part II: Response evaluation

2-[fluorin-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography (PET) and combined ¹⁸F-FDG PET and computed tomography (CT) scanning have emerged as a promising imaging modality in the evaluation of lymphoma. Both modalities have been shown to be important in response assessment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL), especially in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). ¹⁸F-FDG PET and ¹⁸F-FDG PET/CT improves the accuracy of restaging of NHL over that of CT alone and ¹⁸F-FDG PET has been recently incorporated in the revised response criteria for malignant lymphoma. The independent prognostic value of early or interim ¹⁸F-FDG PET for DLBCL has been established and should be a useful tool to modify ineffective therapy in high-risk PET-positive cases. The role and prognostic impact of ¹⁸F-FDG PET therapy response evaluation in other types of lymphomas is unclear. Some non-neoplastic conditions (sarcoidosis, tuberculosis, fungal infections, inflammation, tissue reparation, etc.) may be a source of "false-positive" ¹⁸F-FDG PET scans and integrated PET-CT system can help to improve the specificity of the findings and may contribute to better lesion characterization.

Key words: ¹⁸F-FDG PET, PET/CT, lymphoma, response to therapy

Transfuzie Hematol. dnes, 15, 2009, No. 3, p. 158–168.

Úvod

Moderní metody chemoterapie a zařazení monoklonálních protilátek do standardní léčby ne-hodgkinských lymfomů (NHL) znamenaly výrazné zlepšení prognózy u většiny nemocných. Díky standardnímu podávání imunochemoterapie došlo k významnému nárůstu kompletních remisí lymfomu (CR), prodloužilo se jejich trvání a vý-

znamně vyšší počet nemocných dlouhodobě přežívá bez známek návratu onemocnění. Navození CR vede k významnému prodloužení období bez návratu choroby (DFS), zatímco remise částečná (PR) je spojena s výrazně horším celkovým přežitím (1, 2, 3).

Konvenční definice léčebné odpovědi

V literatuře se v průběhu posledních 30 let spolu s vývojem zobrazovacích a laboratorních metod objevila řa-

da kritérií, která byla použita pro definici léčebné odpovědi u nemocných s lymfomy. Postupně se harmonizovaly názory na definici CR, PR, stabilní choroby (SD) a progredující choroby (PD), byla snaha definovat relaps či progresi choroby, resp. různé intervaly přežití. Protože se řada definic navzájem lišila, což činilo problém zejména v porovnání výsledku kontrolovaných klinických studií, ustanovila skupina klinických pracovníků z různých zemí pod patronací amerického Národního ústavu pro nádory (NCI) pracovní skupinu, která měla za úkol jednotlivá kritéria sjednotit a vytvořit tak určitý mezinárodně akceptovatelný standard. Skupina po usilovném studiu dostupných pramenů publikovala svá doporučení v roce 1999 (4). Tehdy publikovanou definici léčebné odpovědi, založenou na syntéze klinických dat, histopatologického vyšetření tkáně (kostní dřev, aj.) a zejména na výsledcích CT vyšetření přehledně uvádí tabulka 1.

Problematika zbytkové tkáně

Hlavním problémem pro jednoznačnou interpretaci léčebné odpovědi byla přítomnost zbytkové tkáně po chemoterapii, jež však v mnoha případech nemusí nutně znamenat přetrvávání onemocnění. Řada studií prokázala, že až 50 % nemocných s agresivními NHL má na CT snímcích po terapii perzistující tkáň v místě původního postižení, i když všechny ostatní klinické a laboratorní známky onemocnění vymizely (4, 5). Po úspěšné léčbě se totiž uzliny infiltrované lymfomem výrazně zmenší, i když fibrotické, nekrotické nebo zánětlivé změny v nich mohou způsobovat jejich přetrvávající zvětšení. Dále může být velmi těžké interpretovat odpověď v oblasti původního paketu uzlin, který se po léčbě rozdělil na menší zbytkové uzliny. Konvenční zobrazovací metody tak nedokážou jednoznačně odlišit mezi aktivním nádorem a fibrózou či nekrózou. Pro tuto situaci byl proto v původních hodnotících kritériích léčebné odpovědi z roku 1999 zvolen termín nepotvrzená kompletní remise (CRu). Ten popisuje situaci, kdy se nádor zmenšil o více jak 75 % a zároveň je pacient bez jiných známek onemocnění (4). Z těchto nemocných jen asi 25 % má ve zbytkové mase přítomny nádorové buňky a dříve nebo později jejich onemocnění zrelabuje. Identifikace takovýchto rizikových nemocných byla v minulosti velmi obtížná. Invazivní metody (biopsie) mohou být zatíženy značným rizikem komplikací výkonu, protože zbytková tkáň je ve většině případů orientována nitrohruďně, nitrobřišně nebo retroperitoneálně. Z neinvazivních metod přicházelo v úvahu scintigrafické vyšetření pomocí radiofarmaka ^{67}Ga -citrátu, jež však bylo limitováno poměrně nízkou citlivostí, fyziologickou distribucí izotopu v zažívacím systému a močových cestách, která znesnadňovala interpretaci nálezů v této oblasti, a dalšími technickými problémy metody (6, 7). První výsledky klinického testování pozitronové emisní tomografie (PET) s použitím fluoru - 2-[fluorin-18] fluoro-2-deoxy-D-glukózy (^{18}F -FDG) naznačily, že by tato metoda mohla zmíněné problémy překonat a s vysokou pravděpodobností určit, zda je nemocný v CR choroby či u něj zůstává zbytková PET-pozitivní viabilní nádorová

tkáň (8, 9). U řady pacientů s pozitivním nálezem pak mohou být použity další léčebné metody (radioimunoterapie, záchranná terapie, transplantace kmenových buněk), které povedou k usmrcení nádorových buněk a dosažení CR choroby s předpokladem jejího dlouhodobého trvání.

Pilotní hodnocení významu ^{18}F -FDG-PET vyšetření při stanovení léčebné odpovědi

Na konci minulého a v prvních letech 21. století začalo přibývat dat, která ukazovala na přínos ^{18}F -FDG-PET vyšetření při hodnocení léčebné odpovědi u maligních lymfomů. Cremerius a kolegové v retrospektivní práci porovnali přínos ^{18}F -FDG-PET vyšetření k detekci viabilní nádorové tkáně po chemoterapii u nemocných s nízcí i vysoce maligními lymfomy (10). Výsledky ^{18}F -FDG-PET srovnávali s CT nálezy a výsledky biopsií zbylé tkáně. Autoři potvrdili, že ^{18}F -FDG-PET vyšetření má vyšší specifitu (92 % vs 17 %), přesnost (96 % vs 63 %) a pozitivní prediktivní hodnotu (94 % vs 60 %) než klasické CT vyšetření. Podobně i Mikhael s kolegy v roce 2000 popsali význam pozitivní a negativní prediktivní hodnoty ^{18}F -FDG-PET vyšetření po ukončení terapie agresivních NHL (11). Všichni nemocní s pozitivním ^{18}F -FDG-PET nálezem zrelabovali, zatímco ze skupiny nemocných s negativním výsledkem vyšetření po ukončení léčby zrelabovalo jen 17 % jedinců. Při hodnocení CT nálezů v identické skupině pacientů zjistili, že při pozitivním CT nálezem choroba zrelabovala u 41 % z nich a při negativním CT nálezem u 25 %. Přežití bez progresy choroby bylo v 1 roce od stanovení odpovědi 0 % pro ^{18}F -FDG-PET pozitivní nemocné, zatímco bez progresy choroby žilo celých 83 % ^{18}F -FDG-PET negativních nemocných. Tato data potvrdila Spaepenová, když referovala, že ze 67 pacientů s ^{18}F -FDG-PET negativním skenem zůstalo v CR 80 % se střední dobou sledování 730 dní (9). Medián času do relapsu u zbývajících 20 % byl 316 dní. Z 29 pozitivních pacientů všichni zrelabovali s mediánem intervalu bez návratu choroby pouhých 105 dní.

Juweid spolu s Chesonem a kolegy porovnali a zkombinovali konvenční kritéria léčebné odpovědi (založené na CT skenech) s výsledky ^{18}F -FDG-PET vyšetření po ukončení léčby u nemocných s agresivními lymfomy (12). Autorský tým jednoznačně dospěl k závěru, že kombinované posouzení léčebné odpovědi (kombinace údajů z CT a PET obrazů) a zejména hodnocení pomocí ^{18}F -FDG-PET má lepší výpovědní hodnotu z hlediska přežití bez progresy choroby než hodnocení konvenční (založené na CT) a v budoucnu by tudíž mělo mít před konvenční metodou přednost. K velmi podobným závěrům dospěl v tomtéž roce i autorský tým kolem Reinhardta (do analýzy zahrnul i pacienty s Hodgkinovým lymfomem), který rovněž použil pro predikci léčebné odpovědi údaje získané ^{18}F -FDG-PET i CT vyšetřením (13). Obě práce potvrdily, že nemocní v PET-negativní remisi bez ohledu na to, zda při CT dosáhli CR či PR mají stejnou naději na 3leté přežití bez progresy choroby (PFS 80 %, resp. 100 %) a Reinhardt zdokumentoval, že i nemocní bez léčebné odpovědi (ve fázi stabilní choroby, SD) s PET-ne-

Tab. 1. Konvenční kritéria hodnocení léčebné odpovědi (Cheson B.D., a kol., 1999).

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Kompletní remise (CR)</p> <ul style="list-style-type: none"> kompletní vymizení všech klinických a radiologických známek choroby a také všech symptomů choroby, včetně normalizace všech abnormálních parametrů, které mohou souviset s aktivitou choroby (LDH) všechny uzliny a uzlinové masy, které byly větší jak 15 mm, musí být zmenšeny pod tuto hranici; uzliny, které byly postižené lymfomem a měly rozměr 11–15 mm musí být zmenšeny pod 10 mm a musí mít součet druhých mocnin dvou největších rozměrů (SPD) zmenšen o 75 % oproti výchozí hodnotě slezina, pokud byla větší před terapií, musí být zmenšena a nesmí být hmatná, rovněž nesmí mít sledovatelné noduly tumoru v biopsii postižené kostní dřevě ze stejného místa musí po terapii dojít k vymizení nádoru, <p>Nepotvrzená CR (unconfirmed CR–CRu)</p> <ul style="list-style-type: none"> reziduum lymfatických uzlin větší jak 15 mm, ale součet druhých mocnin dvou největších rozměrů (SPD) je zmenšen o 75 % oproti výchozí hodnotě histologie kostní dřevě po chemoterapii je hodnocena jako nejasný nález <p>Parciální remise choroby (PR)</p> <ul style="list-style-type: none"> více jak 50 % redukce SPD u nejméně 6 dominantních uzlin či paketů stálá velikost ostatních uzlin, jater a sleziny splenické a hepatální noduly musí regredovat nejméně o 50 % vyjma tohoto postižení může být choroba v ostatních orgánech přítomna, ale ne natolik, aby byla zobrazovacími metodami či jinak měřitelná (včetně kostní dřevě) nejsou žádná nová místa postižení chorobou <p>Stabilní choroba (SD)</p> <ul style="list-style-type: none"> nesplňuje kritéria PR ani progresivní choroby <p>Progredující choroba (PD)</p> <ul style="list-style-type: none"> více jak 50% zvětšení největší velikosti SPD kterékoliv abnormální uzliny u nemocných, kteří dosáhli PR nebo byli hodnoceni jako SD objevení se nového ložiska v průběhu léčby či při jejím ukončení <p>Relaps choroby (u nemocných, kteří dosáhli CR a CRu)</p> <ul style="list-style-type: none"> objevení se nové léze či zvětšení o 50 % velikosti postižené lokality více jak 50% zvětšení největšího průměru uzliny větší jak 1 cm či více jak 50% zvětšení SPD 2 a více uzlin |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

gativními snímky mají poměrně dobrý prognostický výhled (3leté PFS 81 %). Naproti tomu naprostá většina pacientů s PET-pozitivním nálezem po léčbě (PR a SD) do 3 let progreduje a jejich celková prognóza je špatná (PFS 42 % a 17 %, resp. 0 % a 20 %). V ČR jako první referovali o významu PET vyšetření u nemocných s DLBCL Trněný a Bělohávek a na vlastním souboru pacientů potvrdili význam dosažení PET-negativní léčebné odpovědi (14).

Revidovaná kritéria léčebné odpovědi u maligních lymfomů

S přihlédnutím k těmto důkazům standardizovala v roce 2007 mezinárodní skupina odborníků kritéria použití ¹⁸F-FDG-PET vyšetření v hodnocení léčebné odpovědi u lymfomů a na jejich základě vypracoval autorský tým „Revidovaná kritéria léčebné odpovědi u maligních lymfomů“ (15, 16). Kritéria přehledně uvádíme v tabulce (tab. 2). Práce také hovoří o tom, u kterých podtypů a v jakých situacích je ¹⁸F-FDG-PET vyšetření přínosné, i když toto stanovisko skupiny odborníků je dnes již v řadě bodů překonané, resp. názory na jeho použití se dnes velmi dynamicky vyvíjí a upřesňují. Je však nutné zdůraznit, že autoři se vyjadřují k tomu, jak a kdy použít ¹⁸F-FDG-PET v klinických studiích a nehovoří o tom, co považují za správnou klinickou praxi. Ta se může lišit pod-

le dostupnosti přístrojového vybavení a podle ochoty plátců péče zahrnout toto vyšetření do diagnostických standardů v jednotlivých zemích. Odborníci se také shodli na tom, že pro hodnocení pozitivitu vyšetření stačí vizuální posouzení a srovnání aktivity hodnocené tkáně s intenzitou cévních struktur mediastina. Z hlediska možných reparativních a zánětlivých změn po chemoterapii nebo radioterapii doporučují autoři načasovat ¹⁸F-FDG-PET vyšetření nejméně za 3 týdny po ukončení chemoterapie, resp. 2–3 měsíce po ukončení radioterapie. Obě práce dále uvádějí řadu dalších pokynů, jak hodnotit sporné nálezy na plicích, slezině, játrech, resp. jak postupovat při hodnocení nálezů aktivity v kostní dřevě. Výčet těchto doporučení překračuje rámec našeho shrnutí a proto odkazujeme na podrobné studium zdrojových pramenů (15, 16).

Význam ¹⁸F-FDG-PET vyšetření pro stanovení léčebné odpovědi a prognózy jednotlivých skupin NHL

Prvotní studie hodnotící význam ¹⁸F-FDG-PET pro přesné stanovení odpovědi na léčbu a prognózu nemocných uvedené výše pracovaly vesměs s nemocnými s agresivními lymfomy. Naprostou většinu z těchto případů tvořili pacienti s difuzními B-velkobuněčnými lymfomy (DLBCL). Studie, které byly u agresivních lymfomů publikovány se staly zdrojem dat pro velká systematická shrnutí. Reske již v roce 2003 shrnul data 15 prací,

Tab. 2. Revidovaná kritéria hodnocení léčebné odpovědi (Cheson B.D., a kol., 2007).**Kompletní remise (CR)**

- kompletní vymizení všech klinických známek choroby a také všech symptomů choroby
- lymfomy typicky využívající FDG („FDG-avid lymphoma“) – u nemocných, u kterých nebyl PET sken dělán nebo byl před léčbou pozitivní–negativita PET skenu po léčbě bez ohledu na přítomnost a velikost reziduální masy
- lymfomy variantně využívající FDG nebo jejichž utilizace není známa–u nemocných s negativním PET vyšetřením při diagnóze nebo u kterých nebylo PET vyšetření prováděno–všechny lymfatické uzliny a uzlinové masy musí regredovat na normální velikost ($\leq 1,5$ cm u uzlin, jež byly před léčbou $>1,5$ cm). Původně postižené uzliny s dlouhou osou 1,1–1,5 cm a kratší osou nad 1 cm musí po léčbě regredovat na ≤ 1 cm kratší ose
- slezina a/nebo játra, pokud byla větší před terapií (fyzikálním vyšetřením či na CT), musí být zmenšeny na normální velikost (fyzikálním vyšetřením či zobrazovací metodou), rovněž nesmí mít sledovatelné noduly tumoru
- v biopsii postižené kostní dřevě (váleček delší jak 2 cm) musí po terapii dojít k vymizení nádoru, pokud je vzorek nehodnotitelný morfologicky, musí být negativní v imunohistologickém vyšetření (malá populace klonálních lymfocytů zjištěná průtokovou cytometrií není pro konstatování CR relevantní)

Parciální remise choroby (PR)

- více jak 50% redukce součet druhých mocnin dvou největších rozměrů (SPD) u nejméně 6 dominantních uzlin či paketů (vč. mediastinální či abdominální lymfadenomegalie)
- stálá velikost ostatních uzlin, jater a sleziny
- splenicke a hepatální noduly musí regredovat nejméně o 50 % jejich SPD (u izolovaného nodulu v nejdelší ose)
- vyjma tohoto postižení může být choroba v ostatních orgánech přítomna, ale ne natolik, aby byla měřitelná (včetně kostní dřevě)
- vyšetření kostní dřevě není pro konstatování PR relevantní, pokud byla dřevě postižena před terapií
- pokud nemocný splňuje všechna ostatní kritéria CR a má po léčbě postiženou kostní dřevě, je nutné jeho odpověď hodnotit jako PR
- nejsou žádná nová místa postižení chorobou
- lymfomy typicky využívající FDG–u nemocných, u kterých nebylo PET vyšetření děláno nebo bylo před léčbou pozitivní–nejméně jedna PET pozitivní léze v místě postiženém lymfomem před léčbou
- lymfomy variantně využívající FDG nebo jejichž utilizace není známa–nutno použít hodnotící kritéria CT

Stabilní choroba (SD)

- nesplňuje kritéria CR, PR ani progresivní choroby
- lymfomy typicky využívající FDG–PET by měl být pozitivní v místech dříve postižených lymfomem a neměla by být nalezena žádná nová ložiska lymfomu
- lymfomy variantně využívající FDG nebo jejichž utilizace není známa–nutno použít hodnotící kritéria CT

Relaps choroby (u nemocných, kteří dosáhli CR a CR)/progresivní choroba (PD po dosažení PR či při SD)

- objevení se nové léze ($> 1,5$ cm v kterékoliv ose) během nebo po ukončení terapie (i když se ostatní léze zmenšily)–nález nové léze využívající glukózu na PET by měl být označen jako relaps či progrese choroby jen při potvrzení dalšími metodami
- 50% zvětšení nadiru SPD jakékoliv postižené uzlin, izolované uzliny či jiné léze (uzlina s průměrem krátké osy < 1 cm se musí zvětšit o $\geq 50\%$ na velikost $1,5 \times 1,5$ cm nebo na více jak $1,5$ cm v dlouhé ose)
- nové či progredující léze by měly být PET pozitivní u lymfomů typicky využívajících FDG či u těch lymfomů, jež byly před léčbou PET pozitivní

Ostatní

- měřitelné extranodální postižení se hodnotí stejně jako nodální
- pro tyto účely se slezina hodnotí jako nodální postižení
- Postižení chorobou jež není měřitelné (výpotky, kostní léze, atd.) se hodnotí jen jako přítomné či nepřítomné
- Tam, kde je PET hodnocení nedostupné či považováno za neúčelné, se odpověď hodnotí dle CT kritérií–CRu status se ani zde neuvádí–residuální léze dříve takto označená, se nyní klasifikuje jako PR

kde senzitivita ^{18}F -FDG-PET vyšetření pro detekci aktivní nádorové tkáně dosahovala 71–100 % a specifická 69–100 % (17). Vyšetření vykazovalo velmi slibnou negativní prediktivní hodnotu (80–100 %), na druhé straně drtivá většina nemocných s PET-pozitivním nálezem ve zbytkové tkáni dříve či později se svou chorobou progredovala. Analýza holandských autorů potvrdila rovněž poměrně vysokou 72 % senzitivitu a 100 % specifitu ^{18}F -FDG-PET vyšetření po proběhlé terapii u NHL (18). U nemocných, u nichž byl nález po terapii pozitivní, existovala 97 % pravděpodobnost přítomnosti viabilních nádorových buněk v zobrazené tkáni. A naopak u PET-ne-

gativních nálezů dosahovala pravděpodobnost perzistence nádorových buněk v tkáni u 22 % případů. Autoři však narazili na řadu metodických potíží a možných rozdílů v kvalitě zdrojových dat, a proto sami upozornili na limitace svých závěrů a na nutnost budoucí standardizace v interpretaci ^{18}F -FDG-PET vyšetření. O podobné systematické zhodnocení významu ^{18}F -FDG-PET vyšetření u maligních lymfomů se pokusili japonští výzkumníci (19). Ve své práci zjistili poměrně širokou variabilitu senzitivity (33–77 %) a specifity (82–100 %) pro agresivní NHL a významnou limitaci kvality dat u této skupiny diagnóz. Autoři navrhli přesněji zhodnotit význam a cit-

livost metody v hodnocení léčebné odpovědi u agresivních NHL v prospektivně vedených studiích s jednoznačně volenou metodikou a interpretací PET nálezů.

Zajímavé nálezy u mediastinálních lymfomů publikoval kolektiv italských hematologů (20). Autoři prospektivně sledovali 151 pacientů s mediastinálními NHL a Hodgkinovým lymfomem. U 30 pacientů vyslovili dle pozitivního výsledku ^{18}F -FDG-PET vyšetření podezření na relaps choroby. U všech nemocných byl proveden odběr tkáně, ale jen u 17 z 30 nemocných (57 %) byl histologicky potvrzen relaps choroby. U ostatních pacientů vzorek tkáně vykazoval přítomnost fibrózy, granulomatózy, u 1 nemocného byl diagnostikován thymom. Tato práce dokládá nutnost biopticky, resp. histologicky verifikovat podezřelou tkáň před zahájením nové protinádorové léčby. Relativně vysokou incidenci nespecificky pozitivních PET snímků po léčbě rituximabem a chemoterapií prokázal Han se spolupracovníky (21). Také oni potvrdili, že řadu PET-pozitivních nálezů je nutné biopticky ověřit, protože u některých nemocných je PET-pozitivita spojena se zánětlivými změnami a nádorové buňky se ve zkoumané tkáni nevyskytují. Pozitivní prediktivní hodnota ^{18}F -FDG-PET vyšetření po ukončení terapie byla 71,4 %, negativní prediktivní hodnota 79,2 %, senzitivita však jen 50 % a specifická 90,4 %. Možnosti konsolidační léčby radioterapií u PET-pozitivních nálezů reziduálních mas zhodnotila práce Kahna a spolupracovníků (22). Výsledky jejich analýzy nebyly příliš optimistické a autoři konstatovali, že i přes radioterapii na PET-pozitivní zbytkovou tkáň lymfomu zrelabovalo nebo progredovalo 12 z 19 (63,2 %) léčených. U dále neléčených PET-pozitivních případů byl počet relapsů/progresí srovnatelný—58 % (7 z 12), zatímco u neléčených PET-negativních choroba zrelabovala u 20 % pacientů. U PET-negativních nemocných byla konsolidační radioterapie indikována u 16 případů, jen u 1 nemocného (6,2 %) lymfom zrelaboval. Samotná radioterapie tedy nepředstavuje u PET-pozitivních nemocných účinnou léčebnou možnost a proto je nutné u této skupiny nemocných uvažovat o záchranné či vysocedávkované chemoterapii. Významu ^{18}F -FDG-PET vyšetření před a po vysoce dávkované chemoterapii s autologní transplantací kmenových buněk se věnovala již řada studií (23, 24, 25, 26). Všechny studie konstatovaly, že nemocní, kteří dosáhnou PET-negativního stavu před autologní transplantací (po 2–3 cyklech záchranné terapie), mají významně nižší riziko relapsu a vyšší pravděpodobnost přežití než pacienti, jež zůstávají PET-pozitivní. Výsledek ^{18}F -FDG-PET vyšetření před transplantací byl v multivariantské analýze vyhodnocen jako nezávislý prognostický faktor přežití nemocných (26).

Postavení ^{18}F -FDG-PET v hodnocení léčebné odpovědi a jeho prediktivní význam je u agresivních lymfomů ze značné části vyjasněn. Nepřehledná zůstává situace u jiných histologických podtypů NHL. Z publikovaných prací je zřejmé, že ^{18}F -FDG-PET vyšetření dokáže velmi spolehlivě detekovat zbytková ložiska aktivní lymfomové tkáně po terapii u folikulárních lymfomů (FL), lym-

fomů z pláštěvých buněk (MCL) nebo periferních T-buněčných lymfomů (PTCL) (27, 28, 29, 30, 31, 32). Většina analýz potvrdila u FL, MCL i PTCL významně nižší riziko relapsu/progrese lymfomu v případech ^{18}F -FDG-PET negativní remise choroby, na druhé straně však zatím nebyly předloženy důkazy o tom, že by hodnocení léčebné odpovědi pomocí PET znamenalo zásadní pokrok oproti standardním vyšetřovacím metodám (klinické a laboratorní vyšetření, CT, biopsie kostní dřeně). Žádná z prací navíc neprokázala, že by dosažení ^{18}F -FDG-PET negativity po iniciační léčbě bylo spojeno se zlepšením celkového přežití pacientů nebo že by negativní výsledek tohoto vyšetření byl nezávislým prognostickým faktorem, tak jako je tomu u DLBCL nebo HL.

Časné hodnocení léčebné odpovědi u NHL

Brzy po průkazu přínosu ^{18}F -FDG-PET vyšetření ve stážování a hodnocení léčebné odpovědi u agresivních lymfomů byla řadou výzkumných týmů nastolena otázka, zda tato metoda může pomoci stanovit citlivost lymfomu k podané léčbě a předpovědět již v průběhu terapie šanci nemocného na dlouhodobé přežití. S položenou otázkou těsně souvisela další hypotéza, která vyslovila naději na to, že při nedostatečné odpovědi na podávanou léčbu bude možné na základě výsledku ^{18}F -FDG-PET terapii intenzifikovat, překonat chemorezistenci lymfomových buněk a zlepšit vyhlídky pacienta na dosažení CR choroby a dlouhodobého OS.

Römer s kolegy již v roce 1998 pozoroval, že optimální hodnocení časné léčebné odpovědi u agresivních NHL pomocí ^{18}F -FDG-PET je dobré provádět 42 dní po započetí terapie, kdy redukce lymfomu dosahuje u chemosenzitivních pacientů maximálních hodnot (33). Vyšetření provedené v tomto období (v praxi po 2. cyklu terapie) dokáže velmi citlivě odlišit nemocné s nadějí na dosažení dlouhodobě trvající CR onemocnění od těch, kteří CR nedosáhnou nebo po jejím dosažení brzy zrelabují a mají nízkou pravděpodobnost vyléčení. Jerusalem a po něm Kostakoglu i Spaepenová brzy jeho data potvrdili a v jejich souborech pacientů léčených pro agresivní lymfomy byl výsledek časného ^{18}F -FDG-PET vyšetření statisticky významně spojen s prognózou nemocných (34, 35, 36). V první práci Jerusalem zjistil, že nemocní s pozitivním nálezem na časném ^{18}F -FDG-PET mají 2leté PFS 0 %, kdežto nemocní s negativním nálezem 62 % ($p = 0,0001$). Podobný rozdíl byl nalezen i pro 2leté OS—0 % pro PET-pozitivní vs 68 % pro PET-negativní jedince ($p < 0,0001$) (34). Kostakoglu a kolegové dokumentovali, že 18měsíční PFS bylo u PET-pozitivních nemocných jen 10 %, kdežto ti, jež měli časné ^{18}F -FDG-PET vyšetření s negativním nálezem přežívali bez progrese choroby v 75 % případů ($p < 0,001$) (35). Spaepenová zhodnotila nálezy časného ^{18}F -FDG-PET vyšetření u 70 agresivních lymfomů primárně léčených antracyklinovým režimem. U žádného ze 33 pacientů, kteří měli časný PET-pozitivní nález, nebylo dosaženo déletrvající CR choroby, kdežto na druhé straně jen 6 ze 37 PET-negativních pacientů dosáhlo na konci léčby PR nebo zrelabovalo (36). Vý-

sledek časného ^{18}F -FDG-PET vyšetření statisticky významně koreloval jak s PFS, tak i s OS a v multivariantské analýze měl k přežití nemocných silnější vazbu než hodnota mezinárodního prognostického indexu (IPI). Francouzští autoři kolem Haiounové zhodnotili výsledky časného ^{18}F -FDG-PET vyšetření na souboru 90 nemocných léčených antracyklinovým režimem, u 41 % z nich byl v léčbě použit rituximab (37). Po 2 cyklech terapie byl výsledek časného ^{18}F -FDG-PET negativní u 54 pacientů (60 %), zatímco u zbývajících 36 (40 %) byly nálezy pozitivní. Po skončení indukční chemoterapie 45 z 54 nemocných (83 %) s negativním výsledkem časného ^{18}F -FDG-PET dosáhlo CR nebo nepotvrzené CR hodnocené konvenčními kritérii. Ze skupiny s pozitivním časným ^{18}F -FDG-PET vyšetřením dosáhlo CR a nepotvrzené CR 21 pacientů (58 %). ^{18}F -FDG-PET hodnocení po skončení indukční terapie bylo dostupné u 80 nemocných. 60 z nich (75 %) mělo negativní výsledek ^{18}F -FDG-PET, 13 z nich patřilo do skupiny s pozitivním časným ^{18}F -FDG-PET. Žádný z pacientů, kteří měli negativní časný ^{18}F -FDG-PET neměl prokázán pozitivní nález po skončení indukční terapie. Pravděpodobnost 2letého přežití bez nežádoucí události (EFS) byla 82 % u nemocných s negativním časným ^{18}F -FDG-PET, u nemocných s pozitivním časným vyšetřením to bylo jen 43 % ($p = 0,001$). OS ve 2 letech se také statisticky významně lišilo – 90 % pro skupinu s negativním časným ^{18}F -FDG-PET a 61 % pro nemocné s pozitivním výsledkem ($p = 0,006$). Prognostický význam vzhledem k EFS si časné ^{18}F -FDG-PET vyšetření zachovalo jak ve skupině nemocných s nízkým rizikem (IPI 1 a 2), tak i u pacientů s vysokým rizikem (IPI 3, 4 a 5), a dále jak u nemocných léčených standardním režimem, tak i u pacientů, kterým byla podávána intenzifikovaná terapie nebo chemoterapie v kombinaci s rituximabem. Výsledek ^{18}F -FDG-PET vyšetření po skončení indukční léčby měl stejnou výpovědní hodnotu a vliv na EFS a OS jako časné provedené ^{18}F -FDG-PET vyšetření. Autoři v závěru práce konstatovali, že časná stratifikace léčby podle IPI a výsledku ^{18}F -FDG-PET vyšetření by mohla být vodítkem pro individuálně volenou intenzitu léčby u nemocných s agresivními NHL a riziková nemocní by mohli profitovat z včasné a dobře volené intenzifikace terapie. Mikhael ve své práci ještě odlišil třetí skupinu pacientů, a to těch, kteří měli při časném ^{18}F -FDG-PET vyšetření tzv. minimální zbytkovou pozitivitu vychytávání izotopu glukózy (minimal residual uptake; MRU) (38). 5leté PFS PET-negativních nemocných dosahovalo 88,8 %, u PET-MRU 59,3 % a u PET-pozitivních 16,2 %. Také v této práci byly výsledky časného ^{18}F -FDG-PET významným a nezávislým prediktivním faktorem pro PFS i OS. Podobná data s řadou zajímavých pozorování pak publikovali i další autoři (39, 40). Dupuis a Haiounová dále porovnali výpovědní hodnotu časného ^{18}F -FDG-PET s významem hodnocení fenotypu pro nemocné s DLBCL (41). Soubor 81 nemocných byl rozdělen dle exprese CD10, Bcl-6 a MUM1 na nemocné s fenotypem buněk terminálních center (GC; 51 %) a s fenotypem non-GC (nGC; 49 %). Pokud autoři zhodnotili

3leté EFS, pak nenalezli rozdíl pro skupinu nemocných s GC ve srovnání s nGC fenotypem. Zásadní odlišnost v EFS však byla patrná u skupiny s pozitivním nálezem na časném ^{18}F -FDG-PET (46 %) v porovnání se skupinou s negativním obrazem (80 %; $p = 0,0003$).

V ČR jako první potvrdili užitečnost časného PET vyšetření u DLBCL Trněný a Bělohávek, když popsali, že pravděpodobnost PFS ve 3 letech je pro negativní pacienty 82 %, pro pozitivní jen 39 % ($p = 0,005$). Autoři vyslovili myšlenku, že výsledek časného PET vyšetření by mohl sloužit jako další vodítko pro individualizované zvýšení intenzity terapie (14).

První zkušenosti z intenzifikací terapie u pacientů s DLBCL, u kterých přetrvává v průběhu léčby ^{18}F -FDG-PET pozitivní nález, již byly publikovány na odborných fórech. Kasamonová s kolegy hodnotili nálezy na PET po 2 či 3 cyklu terapie R-CHOP a u nemocných s pozitivním nálezem (55 %) léčbu intenzifikovali jedním ze záchranných režimů (R-ESHAP, R-ICE) (42). U většiny z nich pak indikovali vysoce dávkovanou terapii s autologní transplantací kmenových buněk (ATKB) bez ohledu na jejich iniciální IPI. 2leté EFS bylo ve skupině s pozitivním PET nálezem a intenzifikací léčby 67 %, u PET-negativních nemocných léčených R-CHOP pak 86 %. Podobnou strategii zvolili Moskowitz a spolupracovníci, když u PET-pozitivních pacientů zvolili intenzifikaci léčby režimem ICE a jen nemocné s biopticky ověřenou reziduální tkání lymfomu indikovali k ATKB (43). Rozdíl v EFS ve skupině s pozitivním a negativním výsledkem časného ^{18}F -FDG-PET vyšetření nebyl zaznamenán a pro celou skupinu byl 88 % s mediánem sledování 20 měsíců. U nemocných v časných stadiích DLBCL hodnotila Sehnová výsledky PET po 3 cyklech chemoterapie R-CHOP (44). U PET-negativních nemocných byla terapie ukončena po 4. cyklu R-CHOP, u PET-pozitivních nemocných byla léčba doplněna lokální radioterapií. U prvních 50 hodnocených nemocných byl nalezen rozdíl v 2letém EFS – 97 % pro PET-negativní pacienty a 67 % pro PET-pozitivní pacienty, kteří podstoupili radioterapii.

Někteří autoři upozornili na riziko vizuální analýzy ^{18}F -FDG-PET snímků při hodnocení časné léčebné odpovědi. Již Mikhael ve své práci vymezil skupinu pacientů s MRU, jejichž prognóza byla výrazně lepší než u nemocných s pozitivním PET nálezem (38). Lin s kolegy se pokusil ve své práci využít stanovení časného relativního poklesu hodnoty SUV (standardized uptake value) při ^{18}F -FDG-PET v předpovědi přežití 92 nemocných s DLBCL (45). Na základě pilotních experimentů byla jako optimální hranice stanovena hodnota poklesu SUV větší než 65,7 % výchozí maximální hodnoty. Nemocní s poklesem větším než byla stanovená hranice SUV (dobře reagující na léčbu) měli 2leté EFS 79 %, nemocní s redukcí menší pak jen 21 % ($p < 0,0001$). 14 z 34 PET-pozitivních pacientů hodnocených jen vizuálně bylo na základě poklesu SUV hodnoceno jako nemocní dobře reagující na léčbu (41 %). Přesnost hodnocení časného ^{18}F -FDG-PET ve vztahu k EFS byla u vizuální metody 65,2 %, u metody stanovení relativního poklesu SUV 76,1 %. Pro potvrzení vý-

znamu sledování vývoje SUV u NHL bude zapotřebí zhodnotit pacienty v dalších souborech nemocných, nejlépe v prospektivní multicentrické studii se standardizovanou metodikou. Pak bude možné uvažovat o změně dnes standardního vizuálního hodnocení PET snímků za semikvantitativní hodnocení nálezů pomocí hodnot SUV.

Velmi zajímavý je pohled na nákladovou efektivitu časného ^{18}F -FDG-PET vyšetření. Holandští autoři se o to pokusili u pacientů s agresivními lymfomy léčenými chemoterapií CHOP nebo imunochemoterapií R-CHOP (46). Modelovou analýzou prokázali, že časné ^{18}F -FDG-PET vyšetření a alternativní (intenzifikovaná) léčba pacientů s nedostatečnou odpovědí je finančně efektivní a šetří náklady spojené s nepřírodním pokračováním iniciální terapie a pozdě indikovanou záchrannou léčbou.

Úskalí hodnocení léčebné odpovědi u NHL

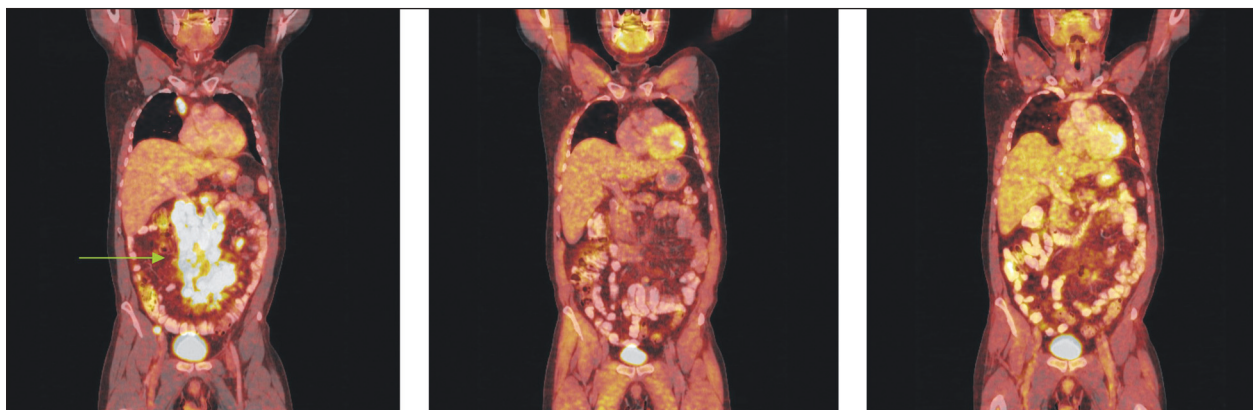
Limity ^{18}F -FDG-PET vyšetření při stanovení léčebné odpovědi se z velké části shodují s úskalími, která provázejí tuto vyšetřovací metodu i při primárním stážování lymfomů. Na tyto problémy jsme upozornili již v první části souhrnu, věnované právě problematice ^{18}F -FDG-PET vyšetření v diagnostickém a stážovacím algoritmu NHL (47). Také při hodnocení léčebné odpovědi nemusíme lymfom při PET vyšetření vůbec detekovat (malý rozměr zbytkové tkáně, efekt částečného objemu) či může být maskován fyziologickou distribucí ^{18}F -FDG (střevo, vývodné močové cesty) nebo jiným procesem, který vykazuje zvýšený metabolismus glukózy, může patologickou lymfomovou tkáň napodobit (mimikovat). A právě odlišení přetrvávající positivity ^{18}F -FDG-PET ve viabilní nádorové tkáni od nenádorových reaktivních, reparativních či zánětlivých změn může činit v hodnocení léčebné odpovědi – ať již v klinických studiích nebo každodenní praxi – významný problém.

Castelucci a kolegové zhodnotili výsledky ^{18}F -FDG-PET vyšetření u 706 nemocných s maligními lymfomy po předchozí léčbě, u kterých konvenční zobrazovací vyšetření vyslovilo podezření na relaps choroby (48). 23,1 % zobrazení bylo fokálně pozitivních a dalšími vyšetřeními byla tato pozitivita hodnocena jako utilizace ^{18}F -FDG

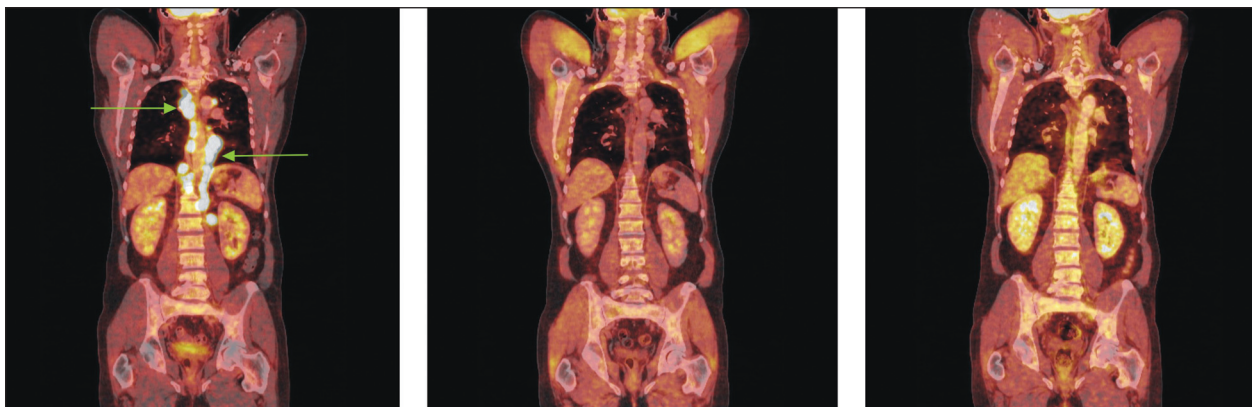
v nenádorové tkáni. Mezi pozitivními nálezy se vyskytovala přítomnost aktivity hnědého tuku, hyperplastický thymus, kontrahované svaly, nespecifické záněty uzlin, gastritida, kolitida, bakteriální absces či pásový opar. Sonetová analyzovala 103 ^{18}F -FDG-PET vyšetření lymfomů ve stejné klinické situaci jako Castelucci (49). Ze 49 pozitivních nálezů identifikovala 7 pozitivních případů (14 %) s nečekaným nálezem – sarkoidózu, aspergilózu a 5 solidních nádorů. Práce Hana publikovaná v loňském roce hovoří o tom, že i po imunochemoterapii s rituximabem se vyskytuje řada falešně pozitivních nálezů na PET snímcích (50). V části jejich práce, která se věnovala prospektivnímu sledování 44 pacientů s NHL po léčbě, bylo popsáno 9 pozitivních nálezů (20 %), u nichž další vyšetření neprokázalo relaps lymfomu. U 3 nemocných byl diagnostikován jiný nádor, u 2 nespecifický zánět a další 3 byli dlouhodobě sledováni bez průkazu relapsu lymfomu. V souboru nemocných olomouckého pracoviště vyšetřených pomocí ^{18}F -FDG-PET po léčbě lymfomu jsme sami identifikovali řadu nálezů, které přímo nesouvisely s perzistencí či relapsem původního lymfomu (51). Mezi popsányi ^{18}F -FDG-PET-pozitivními chorobami byly solidní nádory, adenomy štítné žlázy, infekční zánětlivá onemocnění, granulomatózní choroby či nespecifické záněty žaludku a střeva.

Přínos ^{18}F -FDG-PET/CT v hodnocení léčebné odpovědi u NHL

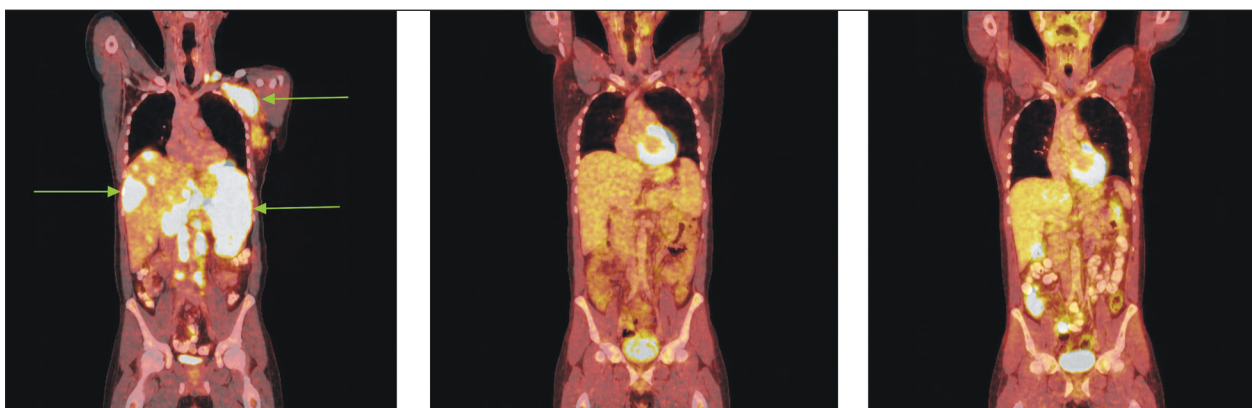
^{18}F -FDG-PET vyšetření dokáže velmi dobře zobrazit metabolicky aktivní tkáň zvýšenou měrou metabolizující ^{18}F -FDG. Jeho nevýhodou je fakt, že FDG není látka, která by se metabolizovala jen nádorovou buňkou (viz výše), a na straně druhé poskytuje samostatné ^{18}F -FDG-PET vyšetření horší topografickou a anatomickou informaci než CT. Kombinace obou metod však dokáže precizně detekovat metabolicky aktivní tkáň, popsat její strukturu a přesnou lokalizaci v orgánech lidského těla. Pomocí integrace ^{18}F -FDG-PET/CT v jeden funkční diagnostický celek dochází zejména ke zvýšení celkové specifity vyšetření oproti samostatnému PET a CT. Použití PET/CT



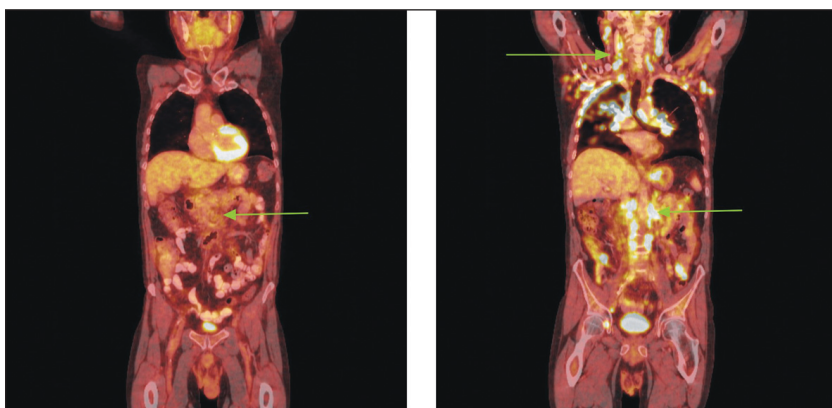
Obr. 1. Série PET/CT snímků u nemocného s difúzním B-velkobuněčným lymfomem před léčbou, po 2 cyklech léčby a po ukončení léčby. První snímek ukazuje mnohočetná ložiska hypermetabolismu glukózy ve zvětšených lymfatických uzlinách infraklavikulárně a v dutině břišní kolem břišní aorty a v mezenteriu a kolem pánevních cév. Po 2 cyklech léčby došlo ke zmenšení všech lymfatických uzlin, žádná nevykazuje hypermetabolismus glukózy a po skončení léčby je patrná normalizace velikosti lymfatických uzlin, všechny bez hypermetabolismu glukózy.



Obr. 2. Série PET/CT snímků u téhož nemocného s difúzním B-velkobuněčným lymfomem před léčbou, po 2 cyklech léčby a po ukončení léčby. První snímek ukazuje mnohočetná ložiska hypermetabolismu glukózy ve zvětšených lymfatických uzlinách zvětšených lymfatických uzlinách ve všech oddílech mediastina a kolem břišní aorty. Po 2 cyklech léčby došlo ke zmenšení všech lymfatických uzlin, žádná nevykazuje hypermetabolismus glukózy a po skončení léčby je patrná normalizace velikosti lymfatických uzlin, všechny bez hypermetabolismu glukózy.



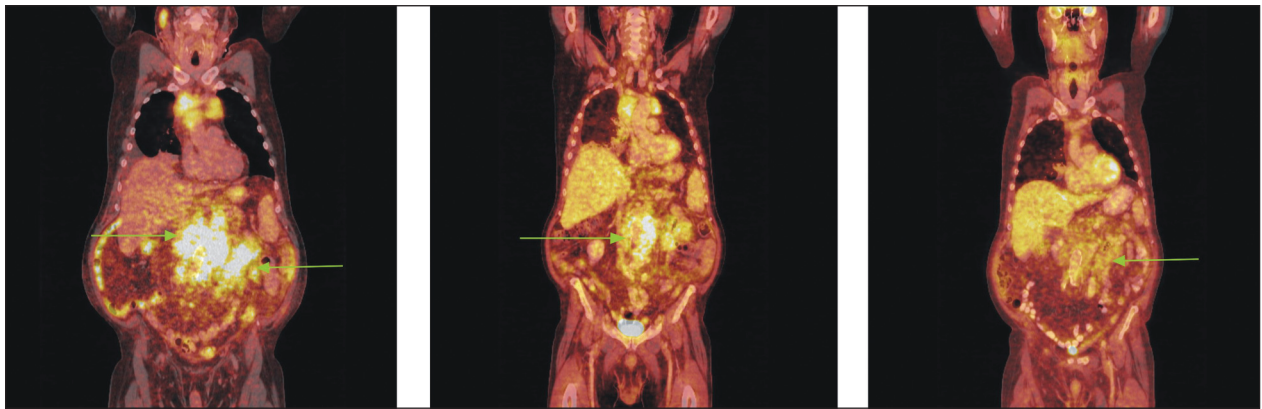
Obr. 3. Série PET/CT snímků u nemocného s difúzním B-velkobuněčným lymfomem před léčbou, po 2 cyklech léčby a po ukončení léčby. Na prvním snímku nalezeny pakety lymfatických uzlin v levém nadklíčku a v levé axile vykazující výrazný hypermetabolismus glukózy. Další mnohočetná ložiska hypermetabolismu glukózy byla lokalizována ve skeletu páteře, žeber, ve zvětšené slezině a v játrech. Na druhém snímku po 2 cyklech léčby přetrvávají zvětšené lymfatické uzliny v nadklíčku v axile vlevo, ve srovnání s předchozím vyšetřením však na PET snímcích nevykazují hypermetabolismus glukózy a na CT je patrné, že došlo k jejich zmenšení. Na posledním snímku po dokončení léčby nalezeny pouze zvětšené lymfatické uzliny v levé axile, v ostatních lokalizacích bez patologicky změněných lymfatických uzlin. Hypermetabolismus glukózy svědčící pro viabilní nádorovou tkáň neprokázán.



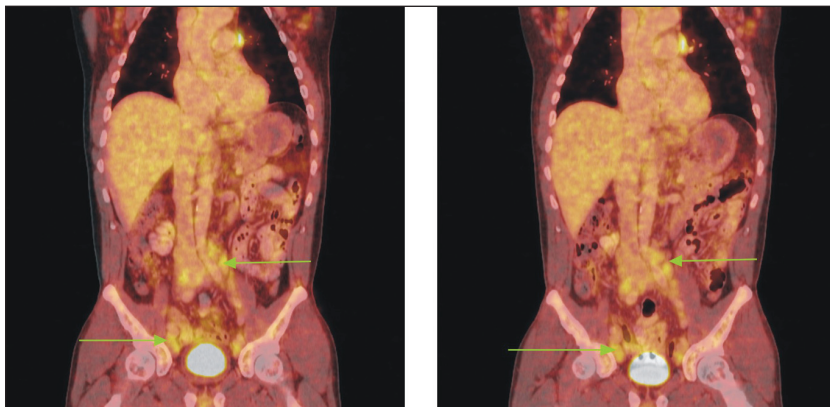
Obr. 4. Série PET/CT snímků u nemocného s difúzním B-velkobuněčným lymfomem po imunoterapii a při relapsu choroby o 18 měsíců později. Na prvním snímku po léčbě nalezeny pouze zvětšené lymfatické uzliny mediastina a měkkotkáňová masa v retroperitoneu podél aorty od odstupu renálních tepen po bifurkaci nevykazující hypermetabolismus glukózy. Pro kumulaci rizikových faktorů indikována radioterapie na zbytkovou masu retroperitonea. Na druhém snímku obraz relapsu choroby, kdy nalezeny mnohočetné zvětšené lymfatické uzliny na krku, v oblasti tonzil, v axilách, ve všech oddílech mediastina, v retroperitoneu podél aorty a dolní duté žíly splývající v pakety, v lymfatických uzlinách na mezenteriu, podél pravé ilické tepny, dále pak ve vícečetných ložiscích obou plic a ve skeletu pravého acetabula vykazující hypermetabolismus glukózy.

tak může snížit počet „falešně“ pozitivních či fyziologicky pozitivních, ale nespecifických nálezů, avšak nedokáže je zcela eliminovat. I při současném použití obou metod existují nálezy, u nichž až biotické a histopatologické vyšetření podezřelé PET-pozitivní tkáň přinese přesnou informaci o její povaze.

Studii zabývajících se rolí a přínosem ^{18}F -FDG-PET/CT v hodnocení léčebné odpovědi u NHL existuje nesrovnatelně méně než prací popisujících přínos samostatného ^{18}F -FDG-PET vyšetření. Navíc tyto publikace obvykle pracují s heterogenními skupinami nemocných v různých klinických situacích a vesměs kladou důraz na zhodnocení úvodního (stážovacího) vyšetření (52, 53). Také prací zabývajících se přínosem ^{18}F -FDG-



Obr. 5. Série PET/CT snímků u nemocného s folikulárním lymfomem před léčbou, po 2 cyklech léčby a po záchranné chemoterapii. Na prvním snímku nalezen hypermetabolismus glukózy ve zvětšených lymfatických uzlinách a jejich paketech na krku, ve všech oddělech mediastina, před pravým jaterním lalokem a v břišní dutině. Pakety v mediastinu komprimují horní dutou žílu a levou brachiocefalickou žílu, do obrovského paku lymfatických uzlin v dutině břišní jsou zavzaty pankreas a levá nadledvina. Oboustranný fluidthorax. Na snímku po 2 cyklech imunochemoterapie došlo jen k částečné regresi patologického nálezu, lymfatické uzliny i jejich pakety se zmenšily, přetrvává v nich však stále hypermetabolismus glukózy. Pacient pro tento nález a kumulaci dalších rizikových faktorů indikován k záchranné imunochemoterapii R-EDHAP. Po 2 cyklech této léčby sice přetrvávají měkkotkáňové masy v mediastinu, retroperitoneu a mezenteriu, nevykazují však hypermetabolismus glukózy.



Obr. 6. Série PET/CT snímků u nemocného s lymfomem z plášťových buněk před léčbou a po 2 cyklech léčby. Na prvním snímku jsou patrné zvětšené lymfatické uzliny vykazující hypermetabolismus glukózy v retroperitoneu a podél ilických tepen, nad tříselnými vazy a v tříslech. V některých lokalizacích lymfatické uzliny splývají až v pakety. Na druhém snímku přetrvávají zvětšené lymfatické uzliny a jejich pakety s hypermetabolismem glukózy v identických lokalizacích jako při předchozím vyšetření. Nedošlo rovněž ke zmenšení velikosti uzlin, resp. jejich paketů.

PET/CT v hodnocení časně léčebné odpovědi je poskrovnou a trpí rovněž heterogenitou hodnocených nemocných (39, 54). Teprve prospektivní, dobře vedené studie analyzující homogenní skupiny nemocných budou moci přesně vymezit přínos a identifikovat limity ^{18}F -FDG-PET/CT vyšetření při hodnocení léčebné odezvy nemocných s NHL a stanovit jeho prognostický význam.

Na sériích PET/CT snímků ilustrujeme nálezy u pacientů s různými podtypy NHL před zahájením terapie, v časně fázi léčby, po léčbě, resp. při relapsu choroby (obr. 1, 2, 3, 4, 5, 6). Snímky pocházejí z archivu Kliniky nukleární medicíny FNOL A LF UP v Olomouci.

Závěr

Hodnocení léčebné odpovědi pomocí ^{18}F -FDG-PET nebo ^{18}F -FDG-PET/CT představuje bezesporu význam-

ný pokrok v možnostech hodnocení léčebné odpovědi u NHL. Výsledek vyšetření, resp. dosažení PET-negativní remise choroby má pro nemocné s DLBCL zásadní prognostický význam, a to jak ve vztahu k PFS, tak i pro OS. U ostatních typů lymfomů je prognostický význam dosažení PET-negativity na konci léčby zatím nejasný, i když se dá předpokládat, že u FL bude mít nejméně k PFS stejnou výpovědní hodnotu jako u DLBCL. Hodnocení časně léčebné odpovědi, rychlá a významná redukce PET-positivní nádorové masy je spojena s lepší prognózou a delším OS u pacientů s DLBCL. U ostatních typů NHL takto přesvědčivé údaje zatím chybí. Hodnocení léčebné odezvy pomocí ^{18}F -FDG-PET má

však také svá úskalí. Řada PET-positivních lézí nemusí být nutně spojena s původním nádorem a jak patologické (zánětlivé), tak fyziologické procesy (regenerativní, reparativní) mohou imitovat zbytkovou nádorovou tkáň. Integrace ^{18}F -FDG-PET/CT v jednom funkčním celku zvyšuje specifitu vyšetření a v řadě případů může pomoci rozhodnout o povaze PET-positivního nálezu. V řadě případů se však ani v éře sofistikovaných ^{18}F -FDG-PET/CT systémů neobejdeme bez cíleného bioptického a histopatologického vyšetření tkáně. I když se zdá být úloha ^{18}F -FDG-PET a PET/CT zejména u nemocných s DLBCL dobře popsána, existuje i u této skupiny lymfomů řada nezodpovězených otázek. U ostatních typů lymfomů zhodnotí význam ^{18}F -FDG-PET a PET/CT až další prospektivně sebraná data větších souborů nemocných.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR No. NR/9502-3

Literatura

- Villela L, Lopez-Guillermo A, Montoto S, et al. Prognostic features and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who do not achieve a complete response to first-line regimens. *Cancer* 2001; 91: 1557–1562.
- Armitage JO, Weisenburger DD, Hutchins M, et al. Chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma - rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol* 1986; 4: 160–164.
- Haw R, Sawka CA, Franseen E, Berinstein NL. Significance of a partial or slow response to front-line chemotherapy in the management of intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: a literature review. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1074–1084.
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244–1253.
- Coiffier B, Gisselbrecht C, Herbrecht R, et al. LNH-84 regimen: a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1018–1026.
- Kaplan WD, Jochelson MS, Herman TS, et al. Gallium-67 imaging: a predictor of residual tumor viability and clinical outcome in patients with diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1966–1970.
- Gasparini M, Bombardieri E, Castellani M, et al. Gallium-67 scintigraphy evaluation of therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 1586–1590.
- Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol* 1999; 10: 1181–1184.
- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001; 19: 414–419.
- Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, et al. Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 1055–1063.
- Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 543–553.
- Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4652–4661.
- Reinhardt MJ, Herkel C, Althoefer C, Finke J, Moser E. Computed tomography and 18F-FDG positron emission tomography for therapy control of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patients: when do we really need FDG-PET? *Ann Oncol* 2005; 16: 1524–1529.
- Trneny M, Jaeger U, Belohlavek O, et al. Early whole body F18-FDG positron emission tomography (PET) restaging has significant prognostic impact in diffuse large cell lymphomas (DLCL-B). *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl.5): 122–122.
- Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 571–578.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579–586.
- Reske SN. FDG-PET and PET/CT in malignant lymphoma. *Recent Results Cancer Res* 2008; 170: 93–107.
- Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, et al. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006; 91: 522–529.
- Terasawa T, Nishashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med* 2008; 49:13–21.
- Zinzani PL, Tani M, Trisolini R, et al. Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 771–777.
- Han HS, Escalon MP, Serafini A, Losos IS. High Incidence of False Positive PET Scans in Patients with Aggressive Non-Hodgkins Lymphoma Treated with Rituximab-Containing Regimens. *Blood* 2006; 108: 2401a.
- Kahn ST, Flowers C, Lechowicz MJ, Hollenbach K, Johnstone PA. Value of PET restaging after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: implications for consolidation radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 961–965.
- Filmont JE, Czernin J, Yap C, et al. Value of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of patients with aggressive lymphoma prior to and after autologous stem-cell transplantation. *Chest* 2003; 124: 608–613.
- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 53–59.
- Schot BW, Pruim J, van Imhoff GW, et al. The role of serial pretransplantation positron emission tomography in predicting progressive disease in relapsed lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 490–495.
- Derenzini E, Musuraca G, Fanti S, et al. Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2008; 113: 2496–2503.
- Bishu S, Quigley JM, Bishu SR, et al. Predictive value and diagnostic accuracy of F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography treated grade 1 and 2 follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1548–1555.
- Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, Mayer J, Kral Z. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8: 287–293.
- Gill S, Wolf M, Prince HM, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for staging, response assessment, and disease surveillance in patients with mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8: 159–165.
- Brepeols L, Stroobants S, De Wever W, et al. Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 1693–1701.
- Pro B, Nunez R. F, Romaguera J, et al. Achievement of FDG-PET negativity does not predict durable response in T-cell lymphoma. *Blood* 2006; 108: 2404a.
- Cahu X, Bodet-Milin C, Gastinne T, et al. Interest and Prognosis Value of Fluorine-18-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography ([18F] FDG-PET/CT) in Aggressive T-Cell Lymphomas. *Blood* 2008; 112: 2835a.
- Römer W, Hanauske AR, Ziegler S, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998; 91: 4464–4471.
- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000; 85: 613–618.
- Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, et al. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 1018–1027.
- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1356–1363.

37. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005; 106: 1376–1381.
38. Mikhael NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 1514–1523.
39. Querellou S, Valette F, Bodet-Milin C, et al. FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2006; 85: 759–767.
40. Ng AP, Wirth A, Seymour JF, et al. Early therapeutic response assessment by (18)FDG-positron emission tomography during chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma: isolated residual positivity involving bone is not usually a predictor of subsequent treatment failure. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 596–600.
41. Dupuis J, Gaulard P, Hemery F, et al. Respective prognostic values of germinal center phenotype and early (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 778–783.
42. Kasamon YL, Wahl RL, Ziessman HA, et al. Risk-Adapted Therapy of Aggressive Lymphoma Based on FDG-PET Performed after 2 or 3 Cycles of Initial Chemotherapy. *Blood* 2007; 110: 1894a.
43. Moskowitz C, Hamlin PA, Horwitz SM, et al. Phase II Trial of Dose-Dense R-CHOP Followed by Risk-Adapted Consolidation with Either ICE or ICE and ASCT, Based upon the Results of Biopsy Confirmed Abnormal Interim Restaging PET Scan, Improves Outcome in Patients with Advanced Stage DLBCL. *Blood* 2006; 108: 532a.
44. Sehn LH, Sabate KJ, Hoskins P, et al. Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Patients with a Negative Pet Scan Following Three Cycles of R-CHOP Can Be Effectively Treated with Abbreviated Chemoimmunotherapy Alone. *Blood* 2007; 110: 787a.
45. Lin C, Itti E, Hamoun C, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med* 2007; 48: 1626–1632.
46. Moulin-Romsee G, Spaepen K, Stroobants S, Mortelmans L. Non-Hodgkin lymphoma: retrospective study on the cost-effectiveness of early treatment response assessment by FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1074–1080.
47. Papajík T, Mysliveček M, Buriánková E, et al. Pozitronová emisní tomografie a integrovaná pozitronová emisní tomografie s počítačovou tomografií ve stážování a hodnocení léčebné odpovědi u nehodgkinských lymfomů. Část I. Určení stadia a postižení jednotlivých orgánů. *Transfuzie Hematol dnes* 2008; 14: 55–61.
48. Castellucci P, Nanni C, Farsad M, et al. Potential pitfalls of 18F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: prevalence and scan interpretation. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 689–694.
49. Sonet A, Graux C, Nollevaux MC, et al. Unsuspected FDG-PET findings in the follow-up of patients with lymphoma. *Ann Hematol* 2007; 86: 9–15.
50. Han HS, Escalón MP, Hsiao B, Serafini A, Lossos IS. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens. *Ann Oncol* 2008; October 7. (Epub ahead of print).
51. Šedová Z, Mysliveček M, Papajík T, et al. Zajímavé 18FDG-PET pozitivní vedlejší nálezy při PET/CT vyšetření u nemocných léčených pro ne-hodgkinův lymfom. *Vnitřní lék* 2008; 54 (Suppl. 5): P34.
52. Freudenberg LS, Antoch G, Schütt P, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 325–329.
53. Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RK. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1770–1773.
54. Yang DH, Min JJ, Jeong YY, et al. The combined evaluation of interim contrast-enhanced computerized tomography (CT) and FDG-PET/CT predicts the clinical outcomes and may impact on the therapeutic plans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2008; November 12. (Epub ahead of print).

Doc. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

e-mail: tomas.papajik@fnol.cz

Doručeno do redakce: 5. 5. 2009

Přijato do tisku: 24. 7. 2009

Vzdělávací akce IPVZ

Subkatedra hematologie a transfuzního lékařství

ÚHK, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Vedoucí: doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., tel. 224 962 839, fax 224 962 857, e-mail: jaroslav.cermak@uhk.cz

Subkatedra hematologie a transfuzního lékařství

209292101 Kurz – Hematologie a transfuzní lékařství pro nelékaře – modul I.

Určeno pro VŠ nelékaře ve specializační přípravě k atestaci v oboru klinický bioanalytik v hematologii a transfuzním lékařství.

Program: Morfologie, fyziologie a patofyziologie krevních buněk se zaměřením na jednotlivé krevní řady.

Vedoucí: doc. MUDr. J. Čermák, CSc.

Místo konání: Praha 2, U Nemocnice 1, ÚHK

Předpokládaná cena: 6000 Kč

9. 11. 2009 – 13. 11. 2009

209292102 Kombinovaná specializační odborná stáž a kurz v hematologii a transfuzním lékařství

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci v oboru hematologie a transfuzní lékařství.

Program: Základy oboru v rozsahu potřebném k atestaci. Zaměřen na speciální problematiku, která není běžně dostupná v terénní praxi. Novinky v oboru. Praktický výcvik kombinovaný s tematicky vázanými semináři.

Školitel: doc. MUDr. J. Čermák, CSc.

Místo konání: Praha 2, U Nemocnice 1, ÚHK

Předpokládaná cena: 10 000 Kč

12. 10. 2009 – 23. 10. 2009