

Současné možnosti pozitronové emisní tomografie a integrované pozitronové emisní tomografie s počítačovou tomografií v iniciálním stážování a hodnocení léčebné odpovědi u ne-hodgkinových lymfomů

Tomáš Papajík¹, Miroslav Mysliveček², Magdalena Skopalová³, Alexander Malán⁴, Vladimír Koza⁵, Marek Trněný⁶, Karel Indrák¹

¹Hemato-onkologická klinika FNOL 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

2-[fluorin-18] fluoro-2-deoxy-D-glukózová (¹⁸F-FDG) pozitronová emisní tomografie (PET) je moderní zobrazovací metoda velmi dobře použitelná pro iniciální stážování a hodnocení léčebné odpovědi u ne-hodgkinových lymfomů (NHL). ¹⁸F-FDG PET dosahuje vyšší senzitivity a specifity zobrazení než je tomu u ⁶⁷galliové scintigrafie nebo výpočetní tomografie (CT). Nižší přesnost anatomické lokalizace pozitivních lézí představuje jednu z limitací PET. Integrace PET a CT (PET/CT) do jednoho vyšetřovacího systému tento problém velmi dobře řeší a výsledný obraz umožňuje precizní lokalizaci nálezů a zvyšuje tak specifitu vyšetření. Většina hlavních podtypů NHL dobře využívá podanou ¹⁸F-FDG, ale některé indolentní či T-buněčné NHL mohou mít tak nízkou akumulaci glukózy, že u nich PET vyšetření není přínosné. Studie využívající ¹⁸F-FDG PET v hodnocení léčebné odpovědi prokázaly jeho význam zejména u difuzních B-velkobuněčných lymfomů (DLBCL) a metoda se stala základem pro stanovení odpovědi na léčbu v mezinárodních doporučeních. Nezávislou prognostickou hodnotu časného ¹⁸F-FDG PET vyšetření u DLBCL potvrdila řada výzkumníků a tento postup by mohl být standardním nástrojem k modifikaci terapie u rizikových pacientů. Je třeba podotknout, že řada nenádorových procesů (sarkoidóza, tuberkulóza, mykotické infekty, záněty, tkáňová reparace aj.) může být zdrojem „falešné“ positivity ¹⁸F-FDG PET vyšetření. Integrovaná PET/CT metoda může pomoci takové nálezy lépe identifikovat, a tím dále zvýšit specifitu zobrazení.

Klíčová slova: ¹⁸F-FDG PET – PET/CT, ne-hodgkinův lymfom, stážování, hodnocení léčebné odpovědi.

The current position of positron emission tomography and combined positron emission tomography with computed tomography in initial staging and response assessment in patients with non-Hodgkin's lymphoma

2-[fluorin-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography (PET) is a modern imaging modality reliable for the initial diagnosis, staging and for the evaluation of therapeutic response of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). ¹⁸F-FDG PET has been demonstrated more sensitive and specific than either ⁶⁷gallium scintigraphy or computed tomography (CT). However, ¹⁸F-FDG PET may not accurately localize pathological lesions. Actually, the integration of PET and CT (PET/CT) provides more precise anatomic localization of the lesions on the ¹⁸F-FDG PET scans, thereby increasing specificity of the examination. All major NHL subtypes are usually ¹⁸F-FDG-avid, but some indolent lymphoma and T-cell lymphoma have low ¹⁸F-FDG uptake and the PET results may not be reliable in such cases. ¹⁸F-FDG PET has been shown to be important in response assessment of NHL, especially in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and the method 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 patients. Some non-neoplastic conditions (sarcoidosis, tuberculosis, fungal infections, inflammation, tissue reparation, etc.) may be a source of "false-positive" ¹⁸F-FDG PET scans. Integrated PET-CT system can help improve the specificity of the findings and may contribute to better lesion characterization.

Key words: ¹⁸F-FDG PET, PET/CT, non-Hodgkin's lymphoma, staging, restaging.

Onkologie 2009; 3(3): 164–169

Úvod

Zobrazovací techniky hrají důležitou roli v diagnostice a léčbě nádorových chorob. Stanovení rozsahu a šíření nádoru v organiz-

mu, resp. postižení jednotlivých orgánů a tkání spolu s pečlivým zhodnocením individuálních prognostických parametrů představuje základní krok k výběru adekvátní protinádorové terapie.

Zásadní přínos poskytují zobrazovací techniky při hodnocení léčebné odpovědi a eventuálním rozhodování o dalším léčebném postupu při zjištění zbytkové choroby v organizmu.

Ne-hodgkinovy lymfomy (NHL) představují relativně heterogenní skupinu nádorových onemocnění s různými biologickými charakteristikami a pestrým klinickým obrazem. Společným cílem terapie všech těchto nádorů je dosažení kompletní remise choroby (CR). CR choroby je základním předpokladem dlouhodobého přežití, resp. možnosti vyléčení lymfomu. Proto má pečlivé určení rozsahu a stadia choroby zásadní význam jak pro prognózu nemocných, tak i pro stanovení léčebné odpovědi (1). Standardním zobrazovacím vyšetřením pro určení rozsahu postižení lymfomem se stala výpočetní tomografie (CT), která při použití kontrastních látek dokáže přesně popsat anatomické (strukturální) změny ve zkoumaných oblastech (2). Limitací CT vyšetření je poměrně nízká schopnost detekce difuzního postižení mimouzlinových tkání a rozhodnutí o tom, zda jsou zmnožené uzliny hraniční velikosti infiltrovány lymfomem či nikoliv. CT také nedokáže rozlišit, zda zbytková tkáň nalezená na tomografických snímcích po léčbě představuje pouhé fibrotické reziduum, nebo zda jde o stále aktivní nádorovou masu. Tyto informace může přinést pozitronová emisní tomografie (PET) s použitím analogu glukózy značeného izotopem fluoru – 2-[fluorin-18] fluor-2-deoxy-D-glukózy (^{18}F -FDG) (3). Metoda využívá toho, že nádorové buňky většiny NHL mají významně zvýšený metabolický obrát glukózy (zvýšenou glykolýzu), a proto ve zvýšené míře zpracovávají i podanou ^{18}F -FDG. Citlivý PET systém posléze zpracuje a vyhodnotí metabolickou aktivitu tkání a pomůže rozhodnout, zda je tkáň infiltrovaná lymfomem. ^{18}F -FDG není nádorově specifická látka a může být zvýšeně fyziologicky metabolizována i některými tkáněmi (mozková, srdeční, střevní) nebo také v oblasti zánětu či jiného poškození organismu (4). Ke snížení počtu „falešně“ pozitivních výsledků pomáhá jejich přesná anatomická lokalizace a korelace se strukturálním obrazem, který poskytuje CT vyšetření. Proto se v posledních letech integrují obě modality do jednoho „hybridního“ přístrojového PET/CT systému, který dokáže precizně anatomicky i funkčně lokalizovat patologický nález a zvýšit tím výrazně specifitu vyšetření (5). Význam ^{18}F -FDG PET a PET/CT vyšetření pro stážování a stanovení léčebné odpovědi NHL se pokusíme zhodnotit v předkládaném článku.

Principy ^{18}F -FDG PET vyšetření

Použití ^{18}F -FDG pro zobrazení nádorové tkáně vychází z pozorování O. Warburga z poloviny 50. let, který zjistil, že zvýšené metabolické nároky rychle se dělících nádorových buněk

vyžadují dostatek adenosin-trifosfátu, který získávají glykolýzou (6, 7). Spojením radioizotopu ^{18}F a molekuly FDG vznikl výborný indikátor výše uvedeného procesu detekovatelný PET metodou a využitelný v klinické praxi. Izotop ^{18}F má výhodný fyzikální poločas přeměny (110 minut), což umožňuje komerční přípravu ^{18}F -FDG mimo zdravotnické zařízení a poskytuje optimální čas pro vyšetření pacienta. ^{18}F -FDG PET vyšetření vyžaduje, aby byl pacient minimálně 6 hodin před aplikací přípravku lačný, protože při samotném vyšetření by měla být fyziologická (resp. nízká) sérová hodnota glukózy a inzulínu. Zároveň je pacientovi doporučeno omezení fyzické námahy 24 hodin před vyšetřením, aby nedošlo ke zvýšenému vychytávání látky kosterním svalstvem. Nicméně i tak je ^{18}F -FDG hojně metabolizována v orgánech fyziologicky využívajících glukózu, jako jsou mozek, myokard, játra a trávicí trakt (zejména žaludek a cékum) a její metabolity jsou vylučovány močovými cestami. Proto je detekce abnormální aktivity v těchto oblastech relativně omezená a může činit diferenciálně diagnostické potíže.

Role ^{18}F -FDG PET ve stážování NHL

Systematická meta-analýza 20 reprezentativních studií u nemocných s maligními lymfomy zjistila, že medián senzitivity ^{18}F -FDG PET vyšetření u NHL je 87,5 % a medián specifity 93,8 %. Studie se také zabývala počty falešně pozitivních výsledků a dokumentovala jich celkem 11,4 % ze všech vyšetření (1). Srovnávací práce prokázaly lepší citlivost PET oproti klasickým scintigrafickým vyšetřením a CT (8, 9, 10, 11, 12). Výraznou předností ^{18}F -FDG PET metody je schopnost odhalení infiltrace extranodálních orgánů lymfomem, zejména pak jater a sleziny, kde se citlivost CT pohybuje mezi 20–40 %. Práce Mooga, která se zaměřila právě na otázku srovnání citlivosti obou metod u extranodálních ložisek lymfomu, zjistila výrazně vyšší senzitivitu ^{18}F -FDG PET. Na základě této informace došlo ke změně stadia choroby u 13 z 81 (16 %) nemocných (13). Z rozboru publikovaných prací vyplývá, že celková citlivost ^{18}F -FDG PET vyšetření je v průměru o 15 % vyšší než u CT, specifita obou vyšetření je zhruba na stejné úrovni. Na druhou stranu je nutno podotknout, že ne všechny patologické léze zjištěné CT vyšetřením se daří detekovat PET metodou. Senzitivita ^{18}F -FDG PET vyšetření je nižší v podbrániční oblasti, a to zejména z důvodu fyziologicky zvýšeného metabolismu glukózy v některých částech gastrointestinálního traktu a vylučování metabolitů ^{18}F -FDG močovými cestami (14). Zde je role obou metod nutně

komplementární a stala se dalším racionálním důvodem pro integraci obou metod v jednom PET/CT systému.

Přínos PET/CT ke stážování NHL

Myšlenka integrace ^{18}F -FDG PET a CT vyšetření byla založena na zjištění výše uvedené synergie a určité komplementarity obou metod. Integrovaná PET/CT metoda dokáže precizně zobrazit strukturu a lokalizaci patologické léze využívající ^{18}F -FDG a zvýšit celkovou specifitu vyšetření oproti samostatnému PET a CT. Hardwarově přesně fúzované obrazy jsou k dispozici bezprostředně při ukončení vyšetření pacienta, CT data navíc slouží ke korekci PET obrazů na zeslabení záření tkáněmi pacienta (15). Schaefer s kolektivem popsal 94 % citlivost PET/CT u postižení lymfatických uzlin maligním lymfomem oproti 88 % citlivosti CT s použitím kontrastní látky, specifita byla potvrzena ve 100 % PET/CT vyšetření oproti 86 % CT vyšetření (16). Pokud se autoři zaměřili na popis extranodálních ložisek, pak rozdíly v citlivosti PET/CT oproti CT se dramaticky zvýšily – 88 % oproti 50 %! Specifita PET/CT vyšetření přitom zůstala 100 % oproti 90 % u CT.

Citlivost ^{18}F -FDG vyšetření u různých podtypů NHL

Většina hlavních podtypů NHL je tzv. ^{18}F -FDG-avidní, mají tedy schopnost vychytávat a zpracovávat ve svých buňkách radioaktivně značenou molekulu FDG, což je základním předpokladem možnosti zobrazení ložisek lymfomu pomocí PET. Hodgkinův lymfom a difuzní B-velkobuněčný lymfom akumulují ^{18}F -FDG obvykle ve 100 %. U ostatních typů lymfomů může být avidita variabilní a přínos PET vyšetření u nich nemusí být stejný. Jerusalem s kolegy hodnotil možnosti ^{18}F -FDG PET vyšetření u nízké maligních B-lymfomů (42 pacientů) a potvrdil přínos této metody u folikulárních lymfomů (FL), kde detekovala až o 40 % více postižených uzlin než konvenční metodiky (17). Na druhou stranu u pacientů s malobuněčným B-lymfocytárním lymfomem (SLL) PET metoda selhávala, když zobrazila o 58 % méně patologických oblastí lymfatických uzlin než standardní stážovací techniky. Elstromová publikovala v roce 2003 studii popisující roli ^{18}F -FDG PET vyšetření u jednotlivých podtypů NHL utříděných podle WHO klasifikace lymfoidních nádorů (18). Vyšetření detekovalo onemocnění u 161 nemocných ze 172 vyšetřených (94 %), u 11 pacientů bylo negativní. 100 % pozitivita ve všech vyšetřených případech byla nalezena u DLBCL a lymfomu

z plášťových buněk (MCL), pokud budeme brát jednotky zastoupené 5 a více hodnocenými případy. V 98 % byl pozitivní PET nález u HL a FL, lymfom marginální zóny (MZL) byl detekovatelný u 67 % jedinců, zatímco periferní T-buněčný lymfom (PTCL) jen u 2 z 5 vyšetřených (40 %).

Role ¹⁸F-FDG PET a PET/CT v hodnocení léčebné odpovědi NHL

Řada studií prokázala, že až 50 % nemocných s agresivními NHL má na CT skenech po terapii perzistující tkáň v místě původního postižení, i když všechny ostatní klinické a laboratorní známky onemocnění vymizely (19, 20). Po úspěšné léčbě se totiž uzliny infiltrované lymfomem výrazně zmenší, i když fibrotické, nekrotické nebo zánětlivé změny v nich vedou k jejich trvalé přítomnosti většinou bez toho, aby byly nadále infiltrovány nádorem. 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 než 75 % a zároveň je pacient bez jiných známek onemocnění (19). Z těchto nemocných jen asi 25 % má ve zbytkové masě přítomny nádorové buňky a dříve nebo později jejich onemocnění zrelabuje. Identifikace takovýchto rizikových nemocných byla v minulosti velmi obtížná.

První výsledky klinického testování ¹⁸F-FDG PET 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 (21, 22). Cremerius a kolegové v retrospektivní práci porovnali přínos ¹⁸F-FDG PET vyšetření k detekci viabilní nádorové tkáně po chemoterapii (23). Výsledky ¹⁸F-FDG PET srovnávali s CT nálezy a biopsií zbylé tkáně. Autoři potvrdili, že ¹⁸F-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 ¹⁸F-FDG PET vyšetření po ukončení terapie agresivních NHL (24). 100 % nemocných s pozitivním výsledkem ¹⁸F-FDG PET zrelabovalo v různém odstupu od léčby, zatímco ze skupiny nemocných s negativním výsledkem zrelabovalo jen 17 %. Při hodnocení CT nálezu v identické skupině pacientů zjistili, že při pozitivním CT nálezu choroba zrelabovala u 41 % z nich a při negativním CT nálezu u 25 %. Přežití bez progresu choroby bylo v 1 roce od stanovení odpovědi 0 % pro ¹⁸F-FDG PET pozitivní nemocné, zatímco bez progresu choroby žilo celých 83 % ¹⁸F-FDG PET negativních

nemocných. Tato data potvrdila Spaepenová, když referovala, že ze 67 pacientů s ¹⁸F-FDG PET negativním skenem zůstalo v CR 80 % se střední dobou sledování 730 dní (22). 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. Práce Juweida a Reinhardta 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 progresu choroby (PFS 80 %, resp. 100 %) (25, 26). Reinhardt zdokumentoval, že i nemocní bez léčebné odpovědi (ve fázi stabilní choroby, SD) s PET-negativními skeny 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 %).

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“ (27, 28). Kritéria přehledně uvádíme v tabulce (tabulka 1). Práce také hovoří o tom, u kterých podtypů a v jakých situacích je ¹⁸F-FDG PET vyšetření přínosné, i když toto stanovisko je dnes již v řadě bodů překonané, resp. názory na jeho použití se dnes velmi dynamicky vyvíjí a upřesňují. 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.

Postavení ¹⁸F-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 ¹⁸F-FDG PET vyšetření dokáže velmi spolehlivě detekovat zbytková ložiska aktivní lymfomové tkáně po terapii u folikulárních lymfomů (FL), lymfomů z plášťových buněk (MCL) nebo periferních T-buněčných lymfomů (PTCL) (29, 30, 31, 32, 33, 34). Většina analýz potvrdila u FL, MCL i PTCL významně nižší riziko relapsu/progresu lymfomu v případech ¹⁸F-FDG PET negativní remise choroby, na druhé straně však zatím nebyly předloženy důkazy o tom, že by hodnocení léčebné odpovědi pomocí PET

znamenovalo zásadní pokrok oproti standardním vyšetřovacím metodám.

Časné hodnocení léčebné odpovědi u NHL

Brzy po průkazu přínosu ¹⁸F-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 ¹⁸F-FDG PET terapie intenzifikovat, překonat chemorezistenci lymfomových buněk a zlepšit vyhlídky pacienta na dosažení CR choroby a dlouhodobé OS. Römer s kolegy již v roce 1998 pozoroval, že optimální hodnocení časné léčebné odpovědi u agresivních NHL pomocí ¹⁸F-FDG PET je dobré provádět 42 dní po započetí terapie, kdy redukce lymfomu dosahuje u chemosenzitivních pacientů maximálních hodnot (35). Vyšetření provedené v tomto období (v praxi po 2. cyklu terapie) dokáže velmi citlivě odlišit nemocné s nadějí na dosažení dlouhodobě trvalé 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 ¹⁸F-FDG PET vyšetření statisticky významně spojen s prognózou nemocných (36, 37, 38). V první práci Jerusalem zjistil, že nemocní s pozitivním nálezem na časném ¹⁸F-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 ($p < 0,0001$) (36). Kostakoglu a kolegové dokumentovali, že 18měsíční PFS bylo u PET-pozitivních nemocných jen 10 %, kdežto ti, jež měli časné ¹⁸F-FDG PET vyšetření s negativním nálezem, přežívali bez progresu choroby v 75 % případů ($p < 0,001$) (37). Spaepenová také prokázala, že výsledek časného ¹⁸F-FDG PET vyšetření statisticky významně koreloval jak s PFS, tak i s OS a v multivariantsí analýze měl k přežití nemocných silnější vazbu než hodnota mezinárodního prognostického indexu (IPI) (38). Ve studii Haiounové pak byla pravděpodobnost 2letého přežití bez nežádoucí události (EFS) 82 % u nemocných s negativním časným ¹⁸F-FDG PET, u nemocných s pozitivním časným vyšetřením to bylo jen 43 % ($p = 0,001$)

Tabulka 1. Revidovaná kritéria hodnocení léčebné odpovědi (Cheson BD, 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 skenem při diagnóze nebo u kterých nebyl PET sken prováděn – 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 v 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 dřeni (váleček delší jak 2 cm) musí po terapii dojít k vymizení nádoru, pokud je vzorek nehodnotitelný morfoloicky, 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) - stálou velikost ostatních uzlin, jater a sleziny - splenické 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 dřeni) - vyšetření kostní dřeni není pro konstatování PR relevantní, pokud byla dřev postižena před terapií - pokud nemocný splňuje všechna ostatní kritéria CR a má po léčbě postiženou kostní dřev, je nutné jeho odpověď hodnotit jako PR - nejdou žádná nová místa postižení chorobou - lymfomy typicky využívající FDG – u nemocných, u kterých nebyl PET sken dělán, nebo byl 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 progresie choroby jen při potvrzení dalšími metodami 50% zvětšení nadiru SPD jakékoliv postižené uzliny, 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 – reziduální léze dříve takto označená se nyní klasifikuje jako PR

(39). 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 ($p = 0,006$). V ČR jako první potvrdili užitečnost časného PET vyšetření u DLBCL Trněný a Bělohlávek, když popsali, že pravděpodobnost PFS ve 3 letech je pro negativní pacienty 82%, pro pozitivní jen 39% ($p = 0,005$) (40). 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 a autoři vesměs dokládají pozitivní vliv intenzifikace terapie na přežití těchto pacientů. Na definitivní zhodnocení výsledků je ale ještě zapotřebí delšího intervalu sledování souborů. Na CT, ^{18}F -FDG PET a ^{18}F -FDG PET/CT skenech ilustrujeme možnosti hodnocení léčebné odpovědi u pacientů s lymfomy (obrázky 1, 2, 3, 4). Snímky pocházejí z databáze Kliniky nukleární medicíny FNOL a LF UP v Olomouci.

Limity a úskalí PET vyšetření u NHL

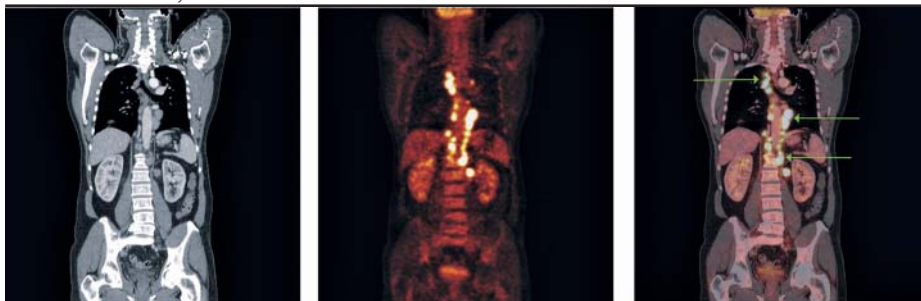
^{18}F -FDG je v současnosti nejlepší indikátorem molekule pro PET vyšetření u NHL. I když jde o látku s vysokou afinitou k lymfomové tkáni, přesto je i tato využívána ve zvýšené míře některými tkáněmi a orgány, resp. nenádorovými procesy, jež mohou v organismu probíhat. Na druhé straně řada lymfomů nemusí ^{18}F -FDG užívat a PET vyšetření u nich může být „falešně“ negativní. Díky uvedeným limitacím se relativně často dostáváme do situací, kdy lymfom při PET vyšetření nemusíme vůbec detekovat nebo může být maskován fyziologickou distribucí ^{18}F -FDG nebo jiný proces, který vykazuje zvýšený metabolismus glukózy, může patologickou lymfomovou tkán napodobit (mimikovat) (4, 41, 42, 43).

Nedetekovaný lymfom. Jak bylo uvedeno výše, existuje řada podtypů lymfomů, u nichž je ^{18}F -FDG avidita nízká či v řadě případů nulová. Jde zejména o T-NHL, SLL nebo MZL. Také

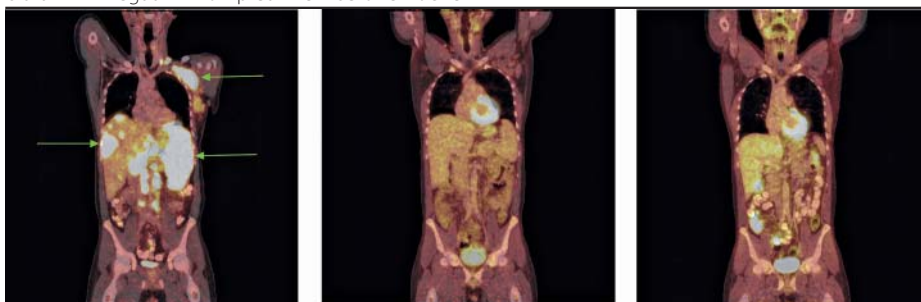
malé nádorové infiltráty (pod 1,0 cm) u jinak PET-avidních NHL nemusí být detekovány. Kontrast jejich obrazu je ovlivněn efektem částečného objemu („partial volume effect“), neboť jsou menší než 3–4násobek prostorového rozlišení PET systému. V důsledku tohoto jevu se objekty se stejnou objemovou aktivitou zobrazují tím hůře, čím je jejich rozměr menší. Zjednodušeně řečeno, obraz menšího objektu bude méně jasný než obraz většího objektu, přestože mají stejnou objemovou aktivitu. Lymfom nemusí být detekován také vlivem příliš časného provedení vyšetření po aplikaci ^{18}F -FDG, tzn. v době, kdy akumulace látky v lymfomu ještě nedosáhla potřebné úrovně.

Maskovaný lymfom. Vysoká fyziologická akumulace ^{18}F -FDG v některých orgánech může maskovat lymfomovou lézi a znemožnit tak její PET detekci. Jde zejména o tkáň mozku, myo-

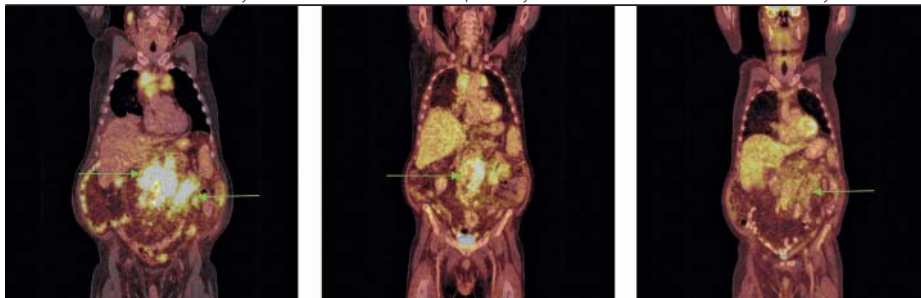
Obrázek 1. Snímky výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET) a PET/CT u nemocného s difuzním B-velkobuněčným lymfomem a postižením lymfatických uzlin mediastina, perikardiálně a v okolí břišní aorty



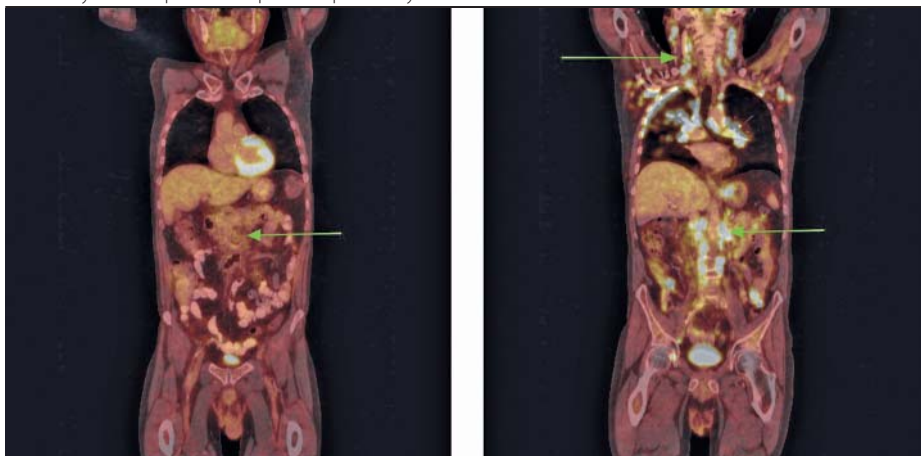
Obrázek 2. PET/CT snímky u nemocného s difuzním B-velkobuněčným lymfomem před zahájením léčby, po 2 cyklech léčby a po vysoce dávkované léčbě s autologní transplantací kmenových buněk. Obraz PET-negativní kompletní remise onemocnění



Obrázek 3. PET/CT snímky u nemocného s folikulárním lymfomem před zahájením léčby, po 2 cyklech léčby a po záchranné léčbě. Perzistence onemocnění při časném PET/CT vyšetření, obraz PET-negativní remise onemocnění se zbytkovou fibrózní masou po 3 cyklech intenzivní záchranné léčby



Obrázek 4. PET/CT snímky u nemocného s difuzním B-velkobuněčným lymfomem po skončení léčby a při relapsu lymfomu. Po terapii dosažena PET-negativní kompletní remise lymfomu se zbytkovou neaktivní fibrózní tkání v retroperitoneu. Na vedlejším snímku obraz relapsu lymfomu o 18 měsíců později. Generalizovaná PET-pozitivní lymfadenomegalie na krku, v axilách, mediastinu a retroperitoneu. Ložiska lymfomu patrná i v plicním parenchymu



kardu, části gastrointestinálního systému (kolon a cékum) a vývodné močové cesty, protože FDG není reabsorbována ledvinovými tubuly.

Mimikovaný lymfom. U některých mladých lidí může být zvýšená akumulace ^{18}F -FDG přítomna také v tonzilách, thymu a slinných žlázách. Někdy bývá akumulace FDG vyšší ve svalech krku a paravertebrálních svalech horní hrudní páteře a také v oblasti výskytu tzv. hnědého tučného, jež leží mezi oběma lopatkami. Nenádorové procesy se zvýšeným metabolismem glukózy (infekční a zánětlivá ložiska, autoimunitní procesy, granulomatózní choroby, ale i drobná traumata) mohou být při PET vyšetření jen velmi těžce odlišitelné od nádorové infiltrace a mohou se u pacientů s lymfomem vyskytovat souběžně. Aplikace intramuskulárních injekcí může vést k aktivaci lymfatické uzliny drénující příslušnou oblast a k jejímu PET pozitivnímu obrazu.

Závěr

^{18}F -FDG PET vyšetření představuje výrazný pokrok v diagnostice a stádování NHL. Integrace PET a CT metodiky v jednom hybridním přístroji umožňuje rychlé vyšetření s přesným popisem struktury a glukózového metabolismu abnormální tkáně a zvyšuje tak přesnost vyšetření. Hodnocení léčebné odpovědi pomocí ^{18}F -FDG PET a PET/CT se dnes stalo standardem v zobrazování výsledku léčby většiny nemocných s NHL a má pro většinu pacientů zásadní prognostický význam. Nověji zavedená metoda zkoumání časně léčebné odpovědi může být do budoucna důležitým vodítkem při individualizaci terapie nemocných s maligními lymfomy. Závěrem je třeba připomenout, že řada nenádorových procesů se zvýšeným metabolismem glukózy může vykazovat pozitivitu při ^{18}F -FDG PET vyšetření. Jejich odlišení od lymfomové tkáně může být obtížné, i když PET/CT vyšetření zlepšuje diferenciální diagnostiku těchto nálezů. V řadě případů ale pomůže až biopsie a histopatologické posouzení podezřelé tkáně.

Literatura

1. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–586.
2. Barentsz J, Takahashi S, Oyen W, et al. Commonly used imaging techniques for diagnosis and staging. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3234–3244.
3. Jhanwar YS, Straus DJ. The role of PET in lymphoma. *J. Nucl. Med.* 2006; 47: 1326–1334.
4. Barrington SF, O'Doherty MJ. Limitations of PET for imaging lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003; 30 (Suppl. 1): 117–127.
5. Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: Current applications and future directions. *Radiology* 2006; 238: 405–422.

6. Phelps ME. Inaugural article: Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000; 97: 9226–9233.
7. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309–314.
8. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2- (Fluorine-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer* 2001; 91: 889–899.
9. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer* 2002; 94: 879–888.
10. Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Med.* 2002; 112: 262–268.
11. Thill R, Neuerburg J, Fabry U, et al. Comparison of findings with 18-FDG PET and CT in pretherapeutic staging of malignant lymphoma. *Nuklearmedizin* 1997; 36: 234–239.
12. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Lymphoma: role of whole body 2-deoxy-2- (F-18) fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997; 203: 795–800.
13. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998; 2006: 475–481.
14. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2- (Fluorine-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer* 2001; 91: 889–899.
15. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, et al. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. *Radiology* 2002; 225: 575–581.
16. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging – do we need contrast-enhanced CT? *Radiology* 2004; 232: 823–829.
17. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, et al. Positron emission tomography (PET) with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann. Oncol.* 2001; 12: 825–830.
18. Elstrom R, Guan L, Baker G, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003; 101: 3875–3876.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Mikhael 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 Nov; 39 (5–6): 543–553.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–586.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, et al. Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49: 1693–1701.
33. Pro B, Nunez RF, Romaguera J, et al. Achievement of FDG-PET negativity does not predict durable response in T-cell lymphoma. *Blood* 2006; 108: 2404a.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with (18F)-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1356–1363.
39. 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.
40. Trněný M, Jaeger U, Belohlávek 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.
41. 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.
42. 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.
43. Bakheet SM, Powe J. Benign causes of 18-FDG uptake on whole body imaging. *Semin. Nucl. Med.* 1998; 28: 352–358.

Práce byla podpořena granty IGA MZČR No.

NR/9502-3 a NR/9453-3.

doc. MUDr. Tomáš Papajik, CSc.
Hemato-onkologická klinika FNOL
a LF UP v Olomouci
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
tomas.papajik@fnol.cz

