

Újdonságok és új lehetőségek a lymphomák diagnosztikájában

Illés Árpád, Simon Zsófia

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Hematológiai Tanszék, Debrecen

A lymphomák sikeres kezelésének egyik alappillére a betegség pontos diagnózisa képezi, melynek a klasszikus morfológiai vizsgálaton túl ma már elengedhetetlen része az immunfenotipizálás, illetve számos esetben citogenetikai, molekuláris biológiai, genetikai vizsgálatok elvégzése. A patogenetikai ismeretek bővülése újabb entitások, altípusok meghatározását teszi lehetővé, bizonyos molekuláris markerek prognosztikai értékkel is bírnak és ezen túlmenően célzott terápiák kialakítását is lehetővé teszik. Minél mélyebb, pontosabb molekuláris ismerettel bírunk, annál precízebb, „személyre szabott” kezelést tudunk alkalmazni már jelenleg is és a (közeli) jövőben még inkább. A korszerű hematopatológia, molekuláris biológia tehát a sikeres onkohematológia egyik kulcsa. Az elmúlt évtizedben azonban a képalkotó diagnosztika is jelentős fejlődést mutatott, a lymphomás betegek kezelésében, követésében a pozitronemissziós tomográfia rutinszerű alkalmazása jelentős segítségünkre van, lehetővé teszi, hogy bizonyos lymphomatípusokban a kezelés hatékonyságát dinamikus módon tudjuk követni, szükség esetén akár módosítani is. A lymphomás betegek túlélési eredményeit tovább javíthatjuk a túl- és alulkezelések elkerülésével, amit a PET/CT, mint egyfajta „biológiai marker” más biológiai és klinikai prognosztikai tényezőkkel kombinálva nagyban segíthet. Magyar Onkológia 59:73–78, 2015

Kulcsszavak: lymphoma, molekuláris patológia, genetika, PET/CT, célzott terápia

Successful treatment of lymphomas requires classical morphological diagnosis and also immunophenotyping as well as cytogenetics and molecular genetic examinations. The expansion of pathogenetic knowledge resulted in new classifications, new disease entities, and subtypes that are identified with distinct genetic aberrations bearing prognostic value as well and also serving as potential targets for new targeted therapies. The more detailed molecular background is explored the more precise personalized treatment options can be utilized nowadays and in the near future. Thus new up-to-date hematopathology is the key to successful oncohematological treatment. The imaging diagnosis has also evolved during the last decade in the diagnosis of lymphomas. This can also help us to monitor response to therapy by using positron emission tomography. This enables us to monitor therapy and make decisions based on efficiency of the therapeutic regimen. Survival data of lymphoma patients can further be improved by avoiding under- and overtreatment, which is achieved by using PET/CT as a “biomarker” or response indicator besides conventional biologic and clinical prognostic markers.

Illés Á, Simon Z. Novel findings and new possibilities in the diagnosis of lymphomas. Hungarian Oncology 59:73–78, 2015

Keywords: lymphoma, molecular pathology, genetics, PET/CT, targeted therapy

Levelezési cím: Dr. Illés Árpád, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Hematológiai Tanszék,
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Tel.: 52/255-598, fax.: 52/255-112, e-mail: illesarpaddr@gmail.com

Közlésre érkezett: 2015. január 26. • Elfogadva: 2015. február 16.

BEVEZETÉS

A lymphoproliferatív kórképek napjainkban is jelentős morbiditási és mortalitási tényezőként szerepelnek, évente mintegy 450 000 új esettel és 225 000 lymphomából eredő halálalozással kell számolnunk világszerte (1). A betegségcsoport igen heterogén, így pontos diagnosztizálásához a klasszikus morfológiai szövettani vizsgálat mellett az immunfenotipizálás, a citogenetikai, molekuláris jellemzők meghatározása, valamint a klinikai sajátosságok együttes értékelése elengedhetetlenül szükséges. A WHO jelenleg érvényben lévő 2008-as klasszifikációs rendszere is ezt a gyakorlatot alkalmazza (2).

Ugyanakkor az utóbbi években újabb, igen precíz molekuláris biológiai technikák fejlődtek ki és váltak/válhatnak elérhetővé a hematopatológiai, molekuláris genetikai laboratóriumok számára, így például a microarray technikák és az úgynevezett next-generation sequencing (NGS) eljárás, melyek bizonyítják a lymphomák komplexitását/heterogenitását, és segíthetnek megérteni az egyes lymphomaaltípusok kialakulását is (3).

Az újabb molekuláris biológiai ismeretek a precíz diagnózison túl lehetőséget adnak célzott kezelési módok kifejlesztéséhez is, melyek monoterápiában, vagy még inkább egymással és/vagy a hagyományos kemoterápiás protokollokkal kombinálva a terápia hatékonyságát, és így a túlélési eredményeket javíthatják, ahogyan azt az első biomarker-alapú kezelés, az R-CHOP (rituximab, cyclophosphamid, adriablastin, vincristin, prednison) séma is bizonyította a follicularis lymphoma (FL) és a diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) esetében (4).

A lymphomák korszerű (és remélhetően egyre hatékonyabb) kezelését a molekuláris genetikai ismeretek fejlődése mellett az utóbbi években a képalkotó diagnosztika, elsősorban a ^{18}F -fluoro-dezoxiglükóz pozitronemissziós tomográfia (^{18}F -FDG-PET) és ennek alacsony dózisu komputertomográfiával (CT) kombinált módszere, a PET/CT vizsgálat alkalmazása is nagyban segítette. A PET/CT alkalmazásának fontossága a Hodgkin-lymphomában (HL), a DLBCL-ben és egyre inkább a follicularis lymphomában (FL) is vitathatatlan.

A pontos stádiummeghatározás mellett segítségünkre van a kezelés közben és a kezelés végén a terápiás válasz felmérésében, az esetleges reziduális tumortömeg viabilitásának megítélésében, a relapszus gyanújának igazolásában és szükség esetén a biopszia helyének kijelölésében is (5). A PET/CT alkalmazása segíthet bennünket a személyre szabott, válaszadaptált kezelés megvalósításában, ami hozzájárulhat ahhoz, hogy elkerüljük betegeink túl- és alulkezelését.

A LYMPHOMÁK DIAGNOSZTIKÁJA, LABORATÓRIUMI, PATOLÓGIAI, MOLEKULÁRIS PATOLÓGIAI ISMERETEK, JELEN ÉS JÖVŐ

Az egyes lymphomatípusok diagnosztizálása a jelenleg érvényben lévő WHO 2008-as klasszifikáció alapján történik, mely a klinikai adatok és a ma már rutinszerűen alkalmazott immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatok mellett számos esetben molekuláris genetikai és biológiai vizsgálatok elvégzését is szükségessé teszi (2). A klasszifikációs rendszer bonyolultsága jól tükrözi a lymphomák heterogenitását, illetve a számos átmeneti entitás jelenléte mutatja, hogy ismereteink folyamatos bővítése, újabb diagnosztikai modalitások alkalmazása elengedhetetlen a korszerű onkohematológiában.

A gyakorló hematológus a tapasztalt hematopatológustól jól meghatározott, egyértelműen diagnosztizált lymphomameghatározást vár, ami elengedhetetlen feltétele a célzott, betegre és betegségekre szabott terápiának.

AGRESSZÍV LYMPHOMÁK

A leggyakoribb lymphomatípus, a DLBCL esetében a jellegzetes klinikai kép, lokalizáció, extranodalis érintettség, vírusfertőzéshez való társulás, vagy az érintett korcsoport alapján számos alcsoport került elkülönítésre (2), ugyanakkor az egyébként szövettanilag jól meghatározott, ugyanakkor molekuláris szinten igen heterogén csoportban, az ún. DLBCL-NOS esetében a génexpressziós profil (GEP) vizsgálat alkalmazása két nagy altípus elkülönítését is lehetővé tette: a centrum germinativum eredetű (GCB) és az aktivált B-sejtes (ABC) DLBCL-t. Bár a GEP vizsgálat rutinszerűen nem elérhető, tudjuk, hogy a normális centrum germinativum sejteihez hasonló GCB-DLBCL-re jellemző a BCL6-, CD10-pozitivitás, míg az ABC-DLBCL-ben inkább a MUM1 (multiple myeloma oncogene) és a ciklin D2 expressziója figyelhető meg (Hans-algoritmus). Ezek a markerek immunhisztokémiai vizsgálattal kimutathatók (így a rutindiagnosztikában is elérhetőek) és jó korrelációt mutatnak a génexpressziós mintázattal (6), bár az erre vonatkozó irodalmi adatok nem egyértelműek (3). Jelenlegi gyakorlatunkban a két alcsoport kezelése azonos, a megkülönböztetés azonban fontos, mivel a GCB-DLBCL esetében kedvezőbb a kórlefolyás, az ötéves teljes túlélés 75% szemben az ABC-DLBCL-es betegek kb. 30%-os túlélésével (2–5), így a génexpressziós mintázat fontos(abb) prognosztikai értékkel bír a hagyományosan alkalmazott, klinikai adatokból nyert International Prognostic Index (IPI) mellett.

A morfológiai, IHC-vizsgálatok alapján a DLBCL és a Burkitt-lymphoma (BL) elkülönítése nem mindig egyér-

telmő, ezt igazolta az a retrospektív tanulmány is, melyben 100 BL-es beteg szövettani mintájának revíziója során alig több, mint a fele adódott valódi BL-nek (7), a pontos diagnózisnak pedig az igen eltérő kezelés miatt fontos terápiás konzekvenciája van. A BL diagnózisának megerősítésében segíthet a *MYC* (myelocytomatosis viral oncogene) transzlokáció kimutatása valamelyik immunoglobulin-kódoló régióba (leggyakoribb a t(8;14), ritkább a t(8;22) vagy t(2;8) transzlokáció), azonban az esetek kb. 10%-ában fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH) a *MYC*-transzlokáció nem igazolható, és ez az eltérés nem is specifikus a BL-re. Génexpressziós profil vizsgálatával a DLBCL és a BL mintázata jól elkülönül, bár átmeneti formákat is találtak.

Fontos továbbá az is, hogy a DLBCL esetek kb. 30%-ában erőteljes *MYC*- és *BCL2*- (*B-cell lymphoma 2*) koexpresszió figyelhető meg, melyhez esetenként még *BCL6*-expresszió is társulhat. A kettős/hármas pozitivitás oka még nem tisztázott, ugyanakkor ezek az ún. „double/triple-hit” lymphomák igen kedvezőtlen prognózissal bírnak a hagyományos R-CHOP-kezelés mellett, a prognózisuk független az ABC/GCB típusú eredetüktől (4).

A köpenysejtes lymphoma (mantle cell lymphoma, MCL) igazolásában, az indolens lymphomáktól való elkülönítésben az immunhisztokémiai vizsgálatok mellett (intenzív sejtfelszíni IgM/IgD+, CD5+, FMC-7+, CD43+, CD10-, *BCL6*-) elengedhetetlen a t(11;14) transzlokáció vagy a következményes ciklin D1-overexpresszió kimutatása. A ritka ciklin D1-/t(11;14)-negatív MCL esetekben a ciklin D2 vagy ciklin D3 overexpressziója figyelhető meg, néhány ilyen esetben a t(2;12) transzlokáció van jelen. A ciklin D1-pozitív és -negatív esetek génexpressziós profilja nem tér el egymástól. A ciklin D1-negatív MCL diagnózisa nagy körültekintést igényel (2), ebben segítségünkre lehet az IHC-vel vizsgálható SOX11- (sex determining region Y-box 11) pozitivitás, ami szinte minden MCL esetében kimutatható (3).

INDOLENS LYMPHOMÁK

A follicularis lymphoma (FL) diagnózisát az immunhisztokémiai vizsgálatok mellett (sIg+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, *BCL2*+, *BCL6*+, CD10+, CD5-, CD43-) a FISH-vizsgálattal igazolható t(14;18) transzlokáció, *BCL2*-génátrendeződés is megerősítheti, és ez ugyan az esetek kb. 90%-ában pozitív lehet, de ez a vizsgálat sem specifikus (egészségesekben és reaktív folliculusokban is kimutatható volt) (2). Elsősorban a grade IIb FL esetében a *BCL2*-génátrendeződés kevésbé gyakori, ugyanakkor a grade IIb FL 5-15%-ában a *BCL6*-átrendeződés kimutatható (2).

A krónikus lymphoid leukaemia (CLL) gyanúját ugyan már a nagyon egyszerű kvalitatív vérképvizsgálat, az abban észlelhető lymphocytosis és a vérkenetben látott

Gumprecht-rögök is felvethetik, de a betegség pontos diagnosztikája ettől sokkal kifinomultabb. Alapvető az immunfenotipizálás elvégzése áramlási citometriával, mely során jellemzően CD5-, CD19-, CD20-, CD23-koexpressziót találunk alacsony CD20-, CD79b-expresszióval. Tudjuk, hogy a betegség lefolyása a betegek egy részében igen lassú, az átlagos túlélés 25 év, míg másik részében sokkal rapidabb progressziót látunk, átlagos túlélésük csupán 8 év. A körlefo-lyás összefüggésben van az immunoglobulin nehézlánc variábilis régiójának (IgV_H) mutációs státuszával, a szomatikus hipermutáción átesett sejtek esetében a túlélés sokkal kedvezőbb (2, 8). A mutációs státusz meghatározása azonban nem tekinthető rutineljárasnak. Ugyanakkor az áramlási citometriával meghatározható CD38- és ZAP-70-expresszió viszonylag jó korrelációt mutat a sejtek mutációs státuszával és a túléléssel. A 30% fölötti CD38- és a 20% fölötti ZAP-70-expresszió kedvezőtlen prognózisra utalhat. További, fontos prognosztikai értékkel bír néhány citogenetikai eltérés. FISH-vizsgálattal az arra berendezkedett laboratóriumokban rutinszerűen vizsgálható a 17p/p53-delécio (legkedvezőtlenebb prognózis, átlagos túlélés 32 hó), a 11q-delécio (79 hó), a 12q-triszómia (114 hó) és a 13q-delécio (133 hó). A citogenetikai vizsgálat elvégzése azonban a betegség diagnózisához nem szükséges, egyik eltérés sem jelent kezelési indikációt, ugyanakkor a terápia megkezdése előtt célszerű a FISH-vizsgálat elvégzése, hiszen a 17p/p53-delécio jelenléte előrevetíti az alkilálószerekkel, purinanalógokkal, anti-CD20 terápiával szembeni refrakteritást (újabb kezelési lehetőség ezeknél a betegeknél a BTK-inhibitor ibrutinib lehet), míg a 11q-delécio esetén erősebb kezelés lehet szükséges (8). Az IHC-vizsgálattal kimutatott kóros klón követése alkalmas a kezelés eredményességének, a remisszió mélységének meghatározására, ez a minimális reziduális betegség (MRD) mérése. Az MRD követése a relapszus korai felismerésében is segítségünkre van. Relabáló, progrediáló CLL esetében a citogenetikai vizsgálat ismételt elvégzése új, kedvezőtlen genetikai eltérés megjelenését vagy a kedvezőtlen genetikájú szubklón szelekcióját is igazolhatja.

T-SEJTES LYMPHOMÁK

A T-sejtes lymphomák diagnosztizálásában a T-sejt-felszíni markerek (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD30) vizsgálata mellett a T-sejt-receptor génátrendeződés vizsgálata is segítségünkre lehet, mellyel igazolható a monoklonalitás. A CD30-pozitivitás jelentőséggel bírhat a kezelés szempontjából, hiszen a monometil-auristatinnal konjugált anti-CD30-molekula (brentuximab vedotin) a CD30-pozitív esetekben hatékony lehet. Bár az anapláziás nagy sejtes lymphomák (ALCL) általában hordoznak pan-T sejtfelszíni antigéneket, ezek hiányozhatnak is az ún. „null-sej-

tes” fenotípusú esetekben. Az ALCL vonatkozásában kiemelt fontosságú az ALK (anaplastic lymphoma kinase) expressziójának vizsgálata, mely a t(2;5)/NPM-ALK transzlokáció következménye, diagnosztikai és prognosztikai jelentőséggel bír. Az ALK-pozitív és -negatív esetek a WHO 2008-as klasszifikációjában önálló entitásként szerepelnek, génexpressziós profiljuk eltér, az ALK-pozitív ALCL prognózisa jóval kedvezőbb, az ötéves teljes túlélés 80% körüli, szemben az ALK-negatív esetek kevesebb, mint 50%-os 5 éves teljes túlélésével (2). Az ALK+ ALCL-betegeknél a szintén CD30+ klasszikus Hodgkin-lymphomához hasonlóan a megfelelő indikációban a brentuximab-vedotin hazánkban is elérhető, és biztató eredményeket mutat az ALK+ nem-kissejtes tüdőrákban már alkalmazott ALK-inhibitor, a crizotinib használata is (9).

BŐVÜLŐ PATOGENETIKAI ISMERETEK – CÉLZOTT TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

Az újabb, nagy felbontású molekuláris vizsgálmódszerek, mint a teljesgenom-szekvenálás, teljesexom-szekvenálás, RNS-szekvenálás vagy komparatív génhibridizáció mélyebb ismereteket adnak a lymphomák patogenezisééről, segítenek a sejtek növekedésében és túlélésében szerepet játszó gének azonosításában, ugyanakkor ezek a technikák a napi rutinban jelenleg még nem elérhetők. Teljes genom, teljes exom next-generation sequencing szinte minden nagyobb lymphomatípusban történt, fontos megfigyelés volt, hogy gyakori és visszatérő mutációk mutathatók ki a kromatin-módosító faktorokban (pl. *MLL2*, *CREBBP*, *EP300*, *EZH2*) szinte az összes lymphomatípusban, ami arra is utal, hogy nem ezek felelősek a különböző lymphomaaltípusok kialakulásáért (10). A DLBCL esetében számos más, az immune surveillance-t, sejtciklust vagy apoptózist szabályozó gének mutációja mellett, melyek mindkét molekuláris típusban megfigyelhetők, igazolták, hogy az ABC-DLBCL esetében jellemzően (de más B-sejtes lymphomákban is ritkábban) a B-sejt-receptor (BCR) és az NF- κ B jelátviteli utakat kódoló génekben történik mutáció (10, 11), míg a GCB-DLBCL esetében főként az *EZH2*, *GNA13*, *SGK1* gének mutációja volt gyakori (10). Az MCL esetében a leggyakrabban a sejtciklust reguláló gének (12), míg splenicus marginális lymphománál a NOTCH jelátviteli útvonal génjei voltak érintettek (13). A jelentős molekuláris diverzitás arra utal, hogy mindegyik lymphoma saját, egyedi kombinációját hordozza a genetikai eltéréseknek (14).

Néhány lymphomatípusnál azonban specifikusabb genetikai eltérést is sikerült azonosítani a nagy felbontású molekuláris vizsgálatokkal, ilyen például hajas sejtsejtes leukaemia (HCL) esetében a *BRAF*^{V600E} mutáció (15), vagy Waldenström-macroglubulinaemiában a *MYD88*^{L256P} mutá-

ció (3). Relabáló/refrakter HCL esetekben a BRAF-inhibitor vemurafenib hatékony terápiás lehetőségnek tűnik (16).

A B-sejt-receptor szerepe a normális B-sejtek fejlődését és túlélését szabályozó aktivációs útvonalakon már régóta ismert, és ma már azt is tudjuk, hogy ennek az útvonalnak igen fontos szerepe van a B-sejtes lymphomák túlélésében és a terápiarefrakteritás kialakulásában is. A BCR jelátviteli útvonalon pedig számos kináz fehérje helyezkedik el, melyek potenciális terápiás célpontok lehetnek, így pl. SYK (spleen tyrosine kinase), PI3K (foszfatidil-inozitol-3-kináz), BTK (Bruton-tirozinkináz) (17). A BTK-inhibitor ibrutinib hatékonynak bizonyult indolens és agresszív lymphomák esetében is, külön ki kell emelni, hogy a del17p-t hordozó CLL-es betegek többségében is eredményes (17). A relabáló/refrakter CLL-es és MCL-es betegek kezelésére a gyógyszer egyedi kérelemmel hazánkban is elérhető. A PI3K-inhibitor idelalisibbel szintén kedvező tapasztalatokról számoltak be indolens lymphomás betegeknél. A BCR-gátlók hatékonyságát fokozhatjuk kombinációs kezelésekkkel, egyéb immunterápia (pl. rituximab) vagy kemoterápia (pl. bendamustin) együttes alkalmazásával.

A B-sejt-receptor (BCR) és/vagy az NF- κ B jelátviteli útvonal konstitutív aktivitása jellemző az ABC-DLBCL-re. Ennek hátterében azonban olyan gének is állhatnak, amik ezen az útvonalon mélyebben/lentebb helyezkednek el, ilyen például a *CARD11* vagy a *MYD88*. A *CARD11* fehérje fontos összekötő a BCR-NF- κ B úton, ami magyarázza, hogy a *CARD11* aktivációs mutációja például rezisztenciát eredményez a BCR szignált magasabb szinten/fentebb gátló ibrutinibbel vagy idelalisibbel szemben (4). A *MYD88*-mutáció az NF- κ B útvonal BCR-től független konstitutív aktivációját eredményezi, mely a *CD79A*- vagy *CD79B*-mutációkkal együtt szintén rezisztenciához vezet az ibrutinibbel szemben (4, 18, 19). A klinikai vizsgálatok során végzett genetikai vizsgálatok, a vártnál jobban vagy rosszabban reagáló betegeknél egy-egy mutáció azonosítása részint segít bennünket a betegség kialakulásának mélyebb megismerésében, másrészt segít azonosítani azokat a betegeket, akik biztosan profitálnak (pozitív szelekció) egy adott kezeléssel, vagy biztosan terápiarefrakterek lesznek (negatív szelekció), így a mélyebb, molekuláris szintű diagnosztika egyben a kezelési eredményeket is javíthatja, személyre szabottá teszi azt.

Természetesen nem szabad megelégednünk arról sem, hogy a modern molekuláris eljárások mellett a lymphomák diagnosztikájában mennyire fontos a klinikai adatok ismerete. Tudjuk, hogy bizonyos entitások földrajzi lokalizációt mutatnak, fertőzésekhez társulnak, korszpecifikusak lehetnek, pl. EBV-fertőzés: Burkitt-lymphoma (endémiás forma – Afrika), gyermekkori EBV-pozitív T-sejtes lymphoproliferatio, időskori EBV-pozitív DLBCL, Hodgkin-lymphoma;

HTLV-1: felnőttkori T-sejtes leukaemia/lymphoma (endémiás Japánban, a Karib-térségben, Közép-Afrikában). Az extranodalis marginális lymphomák eseteknél szintén megfigyelhető krónikus fertőzés (Chlamydia – conjunctiva, Borrelia – bőr), míg a gyomor MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphomák esetében a *Helicobacter pylori*-fertőzés oki szerepe bizonyított, ilyen esetekben a *H. pylori*-fertőzés szűrése kötelező, csakúgy, mint pozitivitás esetén az eradikációja. Az immunszupprimált állapotokhoz (HIV-fertőzés, poszttranszplantációs immunszuppresszió, veleszületett immunhiányos kórképek), valamint az autoimmun betegségekhez szintén gyakrabban társul lymphoma (Sjögren-szindróma/MALT lymphoma, coeliacia/enteropathia-asszociált T-sejtes lymphoma). Ezeket a betegeket gondozásuk során fokozott figyelemmel kell követni. A hepatitisz-szűrővizsgálatok elvégzése szintén szükséges a lymphomák betegeknél, anti-CD20-kezelés mellett a vírusreaktiváció (elsősorban HBV) kockázata megnő, antivirális profilaxis alkalmazása szükséges. Alemtuzumab- (anti-CD52) kezelés előtt/során pedig CMV- (citomegalovírus) szűrést/reaktivációt kell vizsgálni.

A PET/CT SZEREPE A LYMPHOMÁK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

A pozitronemissziós tomográfiát a lymphomák betegek ellátásában az 1990-es évek közepe óta alkalmazzuk hazánkban is, a kezdeti időkben elsősorban HL-es betegek reziduális tumorszöveve életképességének megítélésére használtuk (20). Az elmúlt közel tíz évben a PET-vizsgálatot már kombináltan alkalmazzuk natív CT-vel kiegészítve, így a metabolikus aktivitás megítélése mellett az anatómiai lokalizáció is precízebbé vált. A lymphomák diagnosztikájában elsősorban a ^{18}F -fluoro-dezoxiglükóz (FDG) tracer terjedt el, melyet számos lymphomatípus nagy aviditással vesz fel. Az FDG-aviditást nem a tumoros sejttípus befolyásolja, hiszen pl. a HL esetében az igen jelentős metabolikus aktivitást elsősorban a környezeti sejtek okozzák, FL esetében mind a tumor- mind a környezeti sejtek befolyásolják az aktivitást, míg DLBCL esetében a tracer felvétele elsősorban a tumorsejtekhez köthető. Így a lymphoma metabolikus aktivitásának mértéke az azt alkotó különböző sejtkomponensek aktivitásának eredménye. A metabolikus aktivitás leírására a maximum standardized uptake value (SUV_{max}) kifejezést, értéket használjuk. Ma már egyértelmű, hogy az FDG-avid lymphomák esetében (HL, DLBCL, FL) az FDG-PET/CT-vizsgálat precízebb stádiummeghatározásra alkalmas, mint a kontrasztos CT, így ezekben a lymphomatípusokban az FDG-PET/CT alkalmazása a stádiummeghatározásra egyértelműen ajánlott, míg a kevésbé FDG-avid kis lymphocytás lymphoma

vagy extranodalis marginális zóna lymphoma, illetve bizonyos T-sejtes lymphomák esetében rutinszerűen nem ajánlott (5, 21). A SUV_{max} -érték általában nagyobb agresszív lymphomák esetében és kisebb az indolens formákban, így az FDG-PET/CT jól használható transzformáció gyanúja (FL-DLBCL, CLL-Richter) esetén a biopszia helyének kijelölésében (21).

A lymphomák pontos stádiummeghatározásához a csontvelő vizsgálata is szükséges, bár tudjuk, hogy a crista iliaca biopszia esetenként fals negatív eredményt is adhat. A PET/CT-vizsgálat HL esetében 90%-os, DLBCL-nél 75%-os érzékenységgel mutatja ki a csontvelői érintettséget, ugyanakkor indolens NHL esetében a szenzitivitása csupán 50% (5). Ezek alapján előrehaladott HL-ben a rutinszerű csontvelő-biopszia ma már nem szükséges, nem ajánlott, amennyiben PET/CT történt (5, 22).

A PET-vizsgálat talán leginkább egyértelmű indikációja lymphomák esetében a terápiás válasz felmérése, az ún. restaging vizsgálat, mivel nagy érzékenységgel tudja megkülönböztetni a reziduális tumorban a viabilis lymphomák és a fibrotikus hegyszövetet. A kezelési választ leíró új kritériumrendszer, a revised International Working Group (rIWG) kritérium a restaging PET-vizsgálat eredményeit veszi figyelembe, azon alapul, a korábban használt bizonytalan komplett remisszió (CRu) fogalmát törölte (5, 23).

A kemoterápiára adott gyors válasz HL és DLBCL esetében is jó mutatója a kemoszenzitivitásnak, ami nagy valószínűséggel hosszabb eseménymentes túlélést is jelent (23). Az előrehaladott HL esetében a második ABVD (adriablastin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) kezelés után végzett, ún. interim PET/CT-vizsgálat eredményének nagyobb prognosztikai értéke van, mint a hagyományosan használt International Prognostic Score-nak (IPS) (24, 25). A vizsgálat negatív prediktív értéke kitűnő, 90% fölött van, azonban pozitív prediktív értéke ettől elmarad, csupán 50–80%. Az interim PET/CT eredményén alapuló terápiamódosítást alkalmazó klinikai vizsgálatok jelenleg folyamatban vannak (23). A DLBCL esetében az interim PET/CT pozitív prediktív értéke kisebb, így prognosztikai értéke kevésbé erős, mint HL-ben (5, 26).

A PET/CT alkalmazásával kapcsolatos ismereteink jó részét olyan klinikai vizsgálatokból származnak, melyek során a PET kiértékelése vizuális módon történt. Az eredmények leírására ma már standardizált módon az ötpontos Deauville-kritériumrendszert használjuk, mely eredetileg az interim vizsgálati eredmények leírását szolgálta, de jelenleg már a restaging vizsgálatok esetében is javasolják az alkalmazását (21, 27). Ugyanakkor az utóbbi időben több kvantitatív módszer alkalmazásáról is beszámoltak. Prognosztikai szerepe lehet a teljes metabolikus tumortömeg meghatározásának, illetve az interim vizsgálaton mért

SUV_{max}-érték kiindulási SUV_{max}-értékhez viszonyított csökkenésének (Δ SUV_{max}) is, de ezek pontos szerepe még nem tisztázott (5, 21). Az integratív FDG-PET/CT egy új metodika, melyben a különböző időpillanatokban végzett vizsgálatok vizuális és kvantitatív eredményeit egyaránt értékelik, sőt további lehetőséget nyújthat, ha ezeknek együttes hatását vizsgálják a hagyományos prognosztikai rendszerekkel (pl. IPI – DLBCL, FLIPI – follicularis lymphoma, MIPI – köpenysejtes lymphoma) és/vagy az újabb biomarkerekkel (pl. ABC/GCB DLBCL, CD68-pozitivitás, szérums-TARC-szint HL-ben) (21). Újabb lehetőséget jelenthet más tracerek, mint például a ¹⁸F-fluorotimidin (¹⁸F-FLT) használata is, mellyel a sejtproliferáció mértékét tudjuk vizsgálni.

A lymphomák kialakulásáról szerzett molekuláris genetikai ismeretek bővülése tehát pontosabb diagnózist, célzottabb terápiát tehet lehetővé, melynek eredményességét hamar lemérhetjük a korszerű képalkotó technikákkal. Így a személyre szabott kezelést a dinamikus, válaszhoz igazított terápiamódosítással kiegészítve a lymphomás betegek túlélési eredményei tovább javulhatnak. Mindez azonban a társszakmák szoros együttműködése, folyamatos konzultációk, „együtt gondolkodás” nélkül nem megvalósítható.

IRODALOM

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France 2008
3. Soldini D, Campo E. New insights into the diagnosis of lymphomas. *Ann Oncol* 23:x83–x88, 2012
4. Intlekofer AM, Younes A. Precision therapy for lymphoma – current state and future directions. *Nat Rev* 11:585–596, 2014
5. Kostakoglu L, Cheson BD. State-of-the-art research on „lymphomas: role of molecular imaging for staging, prognostic evaluation, and treatment response”. *Front Oncol* 3:1–9, 2013
6. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using tissue microarray. *Blood* 103:275–282, 2004
7. Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. *Cancer* 354:2419–2430, 2004
8. Losonczy H, Kovács G, Sinkó J, et al. Idült lymphoid leukaemia/kis lymphocytás lymphoma (CLL/SLL). In: Hematológiai betegségek korszerű kezelése. Ed. Lehoczky D. Zafir Press, Budapest 2011
9. Foyil KV, Bartlett NL. Brentuximab vedotin and crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer J* 18:450–456, 2012
10. Morin RD, Mendez Lago M, Mungalli KL, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature* 476:298–303, 2011
11. Pasqualucci L, Trifonov V, Fabbri G, et al. Analysis of coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Genet* 43:830–837, 2011
12. Bea S, Valdes-Mass R, Navarro A, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:18250–18255, 2013
13. Rossi D, Trifonov V, Fangazio M, et al. The coding genome of splenic marginal zone lymphoma: activation of NOTCH2 and other pathways regulating marginal zone development. *J Exp Med* 209:1537–1551, 2012
14. Zhang J, Grubor V, Love CL. Genetic heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:1398–1403, 2013
15. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 364:2305–2315, 2011
16. Hunter Z, Xu L, Zhou Y, et al. Whole-genome sequencing results from 30 patients with Waldenström's macroglobulinemia. In 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), 2011
17. Fowler N, Davis E. Targeting B-cell receptor signaling: changing the paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:553–560, 2013
18. Ngo VN, Young RM, Schmitz R, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature* 470:115–119, 2011
19. Wilson WH, Gerecitano JF, Goy A, et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, ibrutinib (PCI-32765), has preferential activity in the ABC subtype of relapsed/refractory de novo diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): interim results of a multicentre, open-label, phase 2 study. *Blood* 120:a686, 2012
20. Keresztes K, Lengyel Z, Devenyi K, et al. Mediastinal bulky tumour in Hodgkin's disease and prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual masses. *Acta Haematol* 112:194–199, 2004
21. Meignan M, Itti E, Gallamini A, et al. FDG PET/CT imaging as a biomarker in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* DOI 10.1007/s00259-014-29733-6, 2015
22. Richardson SE, Sudak J, Warbey V, et al. Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with classical Hodgkin lymphoma in the 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography era. *Leuk Lymphoma* 53:381–385, 2012
23. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25:579–586, 2007
24. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 25:3746–3752, 2007
25. Miltényi Z, Barna S, Garai I, et al. Results of the CHEAP (Chemotherapy Effectiveness Assessed by PET/CT) study-long term observation. *Neoplasma* (közlésre elfogadva), 2015
26. Terasawa T, Lau J, Bardet S, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 27:1906–1914, 2009
27. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 32:3048–3158, 2014