

A PET-CT szerepe diffúz nagy B-sejtes limfómás betegek kezelésében

PAKSI MELINDA¹, DEMETER JUDIT¹, SZABÓ PÉTER²

¹Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, ²Scanomed Orvosi Diagnosztikai Kutató és Oktató Kft., Budapest

Levezézési cím:

Paksi Melinda, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, 1085 Budapest, Üllői út 26., tel.: +3620/4718510, +3620/8250638, e-mail: drpakmel@gmail.com

Közlésre érkezett:

2016. február 28.

Elfogadva:

2016. március 23.

A diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) a non-Hodgkin-limfóma (NHL) leggyakoribb típusa. Bár ez a limfóma gyógyítható, mégis a betegek mintegy 40%-át relapszus vagy refrakteritás következtében elveszítjük. A ¹⁸F-fluoro-dezoxiglükóz pozitronemissziós tomográfia (FDG-PET) egy noninvazív, funkcionális, háromdimenziós képalkotó modalitás. Anatómiai képalkotóval, CT-vel kombinálva hibrid modalitásként (PET-CT) egyebek mellett különbséget tud tenni a nekrotikus tumormassza és az életképes daganatszövet között. A PET-CT alapvető klinikai eszközzé vált az agresszív limfómák, így a DLBCL stádiumának megállapításában, illetve a kezelésre adott válasz megítélésében. Vizsgálták többek közt a kezelés előtti stádium meghatározásában, a restagingben, a kezelés alatti monitorizálásban, a betegkövetésben és a limfóma transzformációjának esetében is. Számos tanulmány eredményei alapján a PET-CT fontos szerepet játszik a korai terápiás válasz megítélésében, a kezelés, beleértve a sugárkezelés megtervezésében, a prognózis megítélésében is. Magyar Onkológia 60:108-117, 2016

Kulcsszavak: diffúz nagy B-sejtes limfóma, PET-CT, staging, válasz, prognózis

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Although this lymphoma is curable, 40% of patients with DLBCL will die of relapsed or refractory disease. ¹⁸F-Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is a noninvasive, 3-dimensional, functional imaging modality. When combined with the anatomical imaging tool computed tomography (CT), PET/CT can differentiate among others necrotic masses and viable tumors. PET scan has become a basic clinical tool for staging and response assessment in aggressive lymphomas, such as DLBCL. It has been evaluated in pretreatment staging, restaging, monitoring during therapy, post-therapy surveillance and assessment of transformation. Based on the preliminary results of several studies FDG-PET scans play an important role in the early assessment of treatment response, in planning of the treatment including radiation therapy and in the estimation of prognosis.

Paksi M, Demeter J, Szabó P. The role of PET/CT investigation in the management of patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hungarian Oncology 60:108-117, 2016

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, PET/CT, staging, response, prognosis

BEVEZETÉS

A diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) világszerte a non-Hodgkin-limfóma (NHL) leggyakoribb típusa, a felnőttkori NHL-ek mintegy 30–58%-a. Incidenciája az Európai Unióban 3–4/100 000/év, mely a kor előrehaladtával növekszik (1).

A DLBCL klinikopatológiai és molekuláris sokféleségét tükrözi a 2008-as WHO-felosztás is, mely több mint 15 DLBCL-alcsoportot különböztet meg morfológiai, biológiai, immunfenotípus és klinikai jellemzők alapján. Bár a betegség gyógyítható, mégis a betegek körülbelül 40%-a az alapbetegség relapszusa vagy refrakteritása következtében meghal. A CD20 elleni monoklonális antitest hozzáadása a standard dóziszú ciklofoszamid, doxorubicin, vinkrisztin, prednizon kombinált kemoterápiás kezeléshez (R-CHOP) drámaian javította a DLBCL-ben szenvedő betegek túlélési eredményeit.

A betegség prognózisának megítélésére a legszélesebb körben használt csoportosítás a Nemzetközi Prognosztikai Index (IPI), melynek 1993-as bevezetése óta számos további, a prognózist befolyásoló tényezőt írtak le (1. táblázat) (2).

1. TÁBLÁZAT. Prognózist befolyásoló tényezők DLBCL-ben (2)

Standard prognosztikai tényezők (ajánlott minden újonnan diagnosztizált DLBCL-ben)	Provizórikus prognosztikai tényezők (jelenleg rutinszerűen nem elérhető/nem validált)
1. IPI	1. génexpressziós profil (sejt eredetére vonatkozóan)
2. immunhisztokémia a sejt eredetére vonatkozóan (pl. Hans-algoritmus)	2. szérum immunglobulin szabad könnyűláncok
3. képalkotó vizsgálat: PET/PET-CT	3. szérum 25-hidroxi-D-vitamin szint
4. fluoreszcens <i>in situ</i> hibridizáció (FISH) – MYC- és BCL2-génátrendeződés	4. szérumcitokinek/kemokinek
5. abszolút limfocita- és monocitaszám	5. autoimmunitás-vizsgálatok
	6. metabolikus tumorvolumen (MTV), teljes lézió glikolízis (TLG)

A KEZELÉS ELŐTTI VIZSGÁLATOK

A beteg kezelése szempontjából a pontos diagnózis kulcsfontosságú. A pontos diagnózishoz excíziós mintavétel ajánlott, ha erre nincs mód, a core biopszia is elfogadható módszer. A finomtű-aspirációs biopszia (FNAB) csak kivételes esetekben (amennyiben a fenti két eljárás nem kivitelezhető) fogadható el, melynek oka, hogy a minta gyakran nem reprezentatív, sok esetben álnegatív eredményű, és rendszerint nem biztosít elegendő mennyiségű szövetet a molekuláris/genetikai vizsgálatokhoz.

A részletes klinikai kivizsgálás részei: gondos anamnéziselevétel, fizikális vizsgálat, a betegséggel kapcsolatos tünetek

és panaszok kikérdezése, továbbá laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, máj-, vesefunkció, húgysav, LDH) emellett egyéb, a diagnózis és kezelés szempontjából releváns laborvizsgálatok (HBV, HCV, HIV) (3).

Az IPI DLBCL-ben továbbra is a legmegbízhatóbb és a legszélesebb körben elterjedt marker, a klinikai vizsgálatok is ezt használják a prognózis megítélésére. Az eredeti IPI öt független prognosztikai tényező – életkor, Ann Arbor stádium, LDH, általános állapot vagy ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), extranodális érintettség – alapján osztályozza a betegeket négy különböző kockázati csoportba. Később – tekintettel arra, hogy az életkor befolyásolja a várható túlélést, illetve az intenzív kemoterápiás protokollok alkalmazásának tolerálhatósága is eltérő idősebb korban – megalkották a korhoz adaptált IPI-t, mely szintén tartalmazza a betegség stádiumát. A rituximab bevezetését követően az IPI prediktív értéke továbbra is megmaradt, a rizikócsoportok száma azonban háromra csökkent („revised IPI”). 2014-ben Zhou és munkatársai közzölték a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) adatbázisban 7 centrumban összegyűjtött, a rituximab érában 2000 és 2010 között kezelt 1650 felnőtt, *de novo* DLBCL-ben szenvedő beteg adatait. 5 tényezőt (kor, LDH, az érintett terület, Ann Arbor stádium, ECOG) vizsgálva 4 prognosztikai csoportot különítettek el. Az IPI-vel összehasonlítva a NCCN-IPI jobban elkülönítette az alacsony és a magas rizikójú csoportokat (5 éves ösztülélés: 96% és 33%), szemben az IPI-vel (90% és 54%). Összességében a NCCN-IPI könnyen alkalmazható és a túlélés jobb prediktora a rituximab korszakában (4). Bármelyik rendszert is használjuk, a képalkotó vizsgálatoknak – beleértve a PET-CT-t – mindegyikben kulcsfontosságú szerepe van.

FDG-PET-CT VIZSGÁLAT

Az emissziós tomográfia koncepciója David E. Kuhl és Roy Edwards nevéhez fűződik, akik az 1950-es években tervezték és készítették az első tomográfkészüléket. Újabb mérföldkő volt az 1970-es években Tatsuo Ido munkássága, aki elsőként írta le a ¹⁸F-FDG szintézisét. A PET és a CT kombinációját pedig Townsend és Nutt alkották meg (5).

Hazánkban 1994-ben kezdte meg működését az első PET-kamera Debrecenben, 2005-től pedig megjelentek a nagyobb diagnosztikai pontosságot nyújtó PET-CT kamerák is. Az első magyarországi PET-MR készülék 2014-ben Kaposváron kezdett el működni (6).

A PET-CT a PET és CT technológiát egy készülékben egyesíti, mely a strukturális és metabolikus információk egyidejű megjelenítését biztosítja. PET során pozitronsugárzó radioaktív izotóppal jelölt anyagok leképezése történik. A vizsgálat során *in vivo* körülmények között vizsgálhatóak a szervezetben zajló metabolikus folyamatok. Az ¹⁸F izotóppal jelzett glükózanalóg, az ¹⁸F-fluoro-dezoxiglükóz (FDG) használata széles körben elterjedt, ez elsősorban e radiofarmakon hosszabb felezési idejének köszönhető, ezáltal felhasználhatósága és szállítása is egyszerűbbé vált. Az FDG a tumorsejtek nagy

részére jellemző nagyfokú glükózanyagcsere-növekedésből adódóan az onkológiában kiemelkedő szerepet játszik. Az FDG-t glükóztranszporter szállítja a sejtbe, majd intracelluláris foszforilációt követően akkumulálódik. Egyensúlyi állapot elérését követően az FDG-dúsulás mértéke arányos a glükózmetabolizmus mértékével egy adott lokalizációban. A PET technika a pontos morfológia, anatómiai lokalizáció megjelenítése tekintetében elmarad ugyan a CT-vizsgálatól, a két modalitás együttes használata, a PET-CT azonban ötvözi mindkettő előnyeit. A legtöbb tumoros folyamatban jelentős anyagcsere-növekedést észlelhetünk (7). A klinikai gyakorlatban a szöveti radiofarmakon-eloszlás számszerű – de a számítási módszeréből adódóan csak szemikvantitativ – jellemzésére az ún. standard felvételi érték (standardized uptake value, SUV) alkalmazható, mely azt jelzi, hogy a vizsgált régióban hányszorosan haladja meg a jelzőanyag koncentrációja azt az értéket, amit a beadott farmakon egész testtömegben való teljesen egyenletes eloszlása esetén mérhetnénk (8).

A továbbiakban a PET-CT alkalmazási területeinek diffúz nagy B-sejtes limfómára vonatkozó részleteit elemezzük.

STAGING

A limfómák stádiumának meghatározása alapvetően befolyásolja a kezelést. A staging nélkülözhetetlen eleme a képalkotó vizsgálat. Morfológiai képalkotás tekintetében kiemelkedő jelentőségű a CT és az MR, funkcionális képalkotó vizsgálatok közül korábban jelentősnek számított a galliumszcintigráfia, mely időigényes volta, nagy sugárterhelése és alacsonyabb szenzitivitása miatt mára háttérbe szorult (9).

A tervezett kezelés szempontjából fontos a kezdeti és előrehaladott stádiumok megkülönböztetése. A Hodgkin-limfómával (HL) ellentétben a B-tünetek megléte vagy hiánya NHL-ben nem befolyásolja a kezelési döntést, így az A és B stádiumok elkülönítésére nincs szükség. Ezenkívül NHL-ben nincs egységes álláspont a bulky tumor méretét illetően sem, ennek pontos meghatározására további tanulmányok szükségesek, melynek egyik eszköze lehet a tumorvolumen mérése. A primer nodális limfómák stagingrendszerét a 2. táblázat mutatja (3).

Számos tanulmány igazolta, hogy a PET-CT a rendelkezésre álló képalkotó vizsgálatok közül a legérzékenyebb, emellett erősen specifikus nemcsak a válasz értékelésében, hanem a kezelés előtt a betegség lokalizálásában is. A legújabb Lugano-klaszifikáció a PET-CT vizsgálatot már hivatalosan is tartalmazza, mint standard képalkotó vizsgálatot az FDG-avid limfómák stagingjére, mely minden limfómát tartalmaz a krónikus limfoid leukémia/kis limfocitás limfóma (CLL/SLL), a mielofibrózis (MF) és az extranodális marginális zóna limfóma (MZL) kivételével. A PET-CT vizsgálat nagyfokú érzékenységét mutatja az is, hogy annak elvégzése diagnóziskor az esetek akár 20-40%-ában a betegség stádiumának megváltozásához vezet (2). A PET-CT pontossága felülmúlja a konvencionális képalkotókat, mert érzékeli a betegséget

a normális méretű nyirokcsomókban és/vagy jobb módszere az extranodális betegség kimutatásának is (10).

A limfómastaging része a csontvelő-érintettség jelenlétének vagy hiányának ismerete is. DLBCL-ben PET-CT vizsgálattal a diagnóziskor akár 27%-ban van jelen csontvelő-érintettség (11).

A csontvelő-érintettség, mint extranodális terület befolyásolja a stádiumot és az IPI-t. A véletlenszerűen, vakon végzett cristabiopszia amellet, hogy a beteg számára kellemetlen, esetenként álnegatív eredményt adhat, a vizsgálatkor a fokális érintettség sokszor rejtve marad, ezzel szemben a PET-CT magas szenzitivitású, különösen fokális csontvelő-érintettség vonatkozásában. 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% (12, 13). Összességében elmondható, hogy a PET-CT-n a csontvelődúsítás hiánya esetén nem valószínű, hogy a cristabiopszia pozitív eredményt fog mutatni. Fokális dúsítások esetén sem valószínű a rutin cristabiopszia pozitivitása, amennyiben az FDG-t halmozó gócek nem a csipőcsontban helyezkednek el. A csontvelő diffúz FDG-dúsítása esetén, főleg egyéb rossz prognosztikai markerek jelenlétében azonban szükséges a cristabiopszia annak megállapítására, hogy limfómás érin-

2. TÁBLÁZAT. Revideált stagingrendszer primer nodális limfómák esetén* (3)

STÁDIUM	ÉRINTETT RÉGIÓ	EXTRANODÁLIS
Kezdeti		
I. stádium	egy nyirokcsomó vagy nyirokcsomó-régió	egy extranodális lézió nyirokcsomó-érintettség nélkül
II. stádium	2 vagy több nyirokcsomó-régió a rekesz azonos oldalán	I. vagy II. stádium lokalizált extranodális érintettséggel
II. stádium bulky**	II. stádium bulky tumorral	NA
Előrehaladott		
III. stádium	nyirokcsomók a rekesz mindkét oldalán	
	nyirokcsomók a rekesz felett + lépérintettség	NA
IV. stádium	további extralimfatikus érintettség nem közvetlen ráterjedésből	NA

*A tonsillák, a Waldeyer-gyűrű és a lép nodális szövetnek tekintendő, a betegség kiterjedésének meghatározása FDG-avid limfóma esetén PET-CT-vel, nem FDG-avid limfóma esetén CT-vel történik. **A II. stádiumú bulky betegség kezelését a hisztológia és a prognosztikai markerek száma határozza meg. NA: nem alkalmazható

tettségről, reaktív mielopoézisről vagy egyéb kórképről van szó [11]. Khan és mtsai tanulmányában 130 DLBCL-es beteg közül 27%-nak volt csontvelő-érintettsége, amit 33 beteg esetében a PET, 14 betegben a csontvelő-biopszia igazolt. A PET minden olyan betegen pozitív volt, akin a biopszia pozitivitást igazolt. A csak PET-CT által (nem biopszia által) észlelt csontvelő-érintettséggel rendelkező betegek túlélése hasonló volt a csontvelő-érintettséggel nem rendelkező, IV-es stádiumú betegek túléléséhez [11]. Mindezek és más tanulmányok alapján jelenleg HL-ben a PET-CT megfelelő módszer a crista-biopszia helyettesítésére, NHL-ekben, köztük DLBCL-ben azonban ez az állítás nem egyértelmű. A fokális összeális FDG-akkumuláció sok esetben kórjelző lehet ugyan limfómás érintettségre, azonban több vizsgálat is azt mutatja, hogy ennek egyértelmű prognosztikai szerepe nincs. Egy másik szempont, hogy a csontvelő-érintettséget, mint igen kedvezőtlen prognosztikai markert nem FDG-PET-CT alapú, hanem biopszia alapú vizsgálatok alapján állapították meg. Mindezek alapján nem véletlen, hogy jelenleg a kockázatfelmérésben nem a képalkotó alapú, hanem a szövettanilag igazolt csontvelő-érintettség szerepel [14].

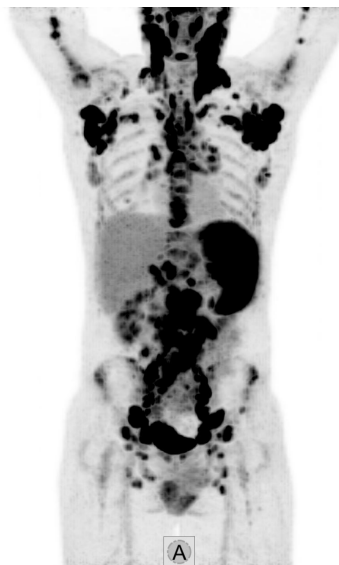
Az ESMO-ajánlások alapján nincs szükség crista-biopsziára, amennyiben a PET-CT-n csont- vagy csontvelő-érintettség látható, jelezve az előrehaladott stádiumot, de a csontvelő tekintetében negatív PET-CT esetén a biopszia indokolt, mivel annak eredményeképpen változhat a kezelési stratégia és a prognózis [15].

Összességében általánosan elfogadott, hogy DLBCL-ben a PET-CT nem helyettesíti a csontvelő-biopsziát, a crista-biopszia a DLBCL stagingjének továbbra is standard vizsgálmódszere maradt.

A PET-CT értékelésekor a SUV-értéken túl ma már több mérési metodika is szóba jön. A megnövekedett FDG-felvételt mutató tumorsejtek volumetrikus mérése a metabolikus tumorvolumen (MTV). Ezáltal a teljes tumortömeg mérhető. Az irodalmi adatok alapján a nagyobb tumortömeg néhány szolid tumorban [nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC), méhnyakrák] összefüggést mutat a rosszabb túlélési arányokkal. Újabb adatok alapján a kezelés előtt mért tumortömeg erős prediktor malignus limfómákban is. Számos tanulmány igazolta már, hogy a kezelés előtt mért MTV független előrejelzője a kimenetelnek DLBCL-es betegekben. A magas MTV negatívan befolyásolja a progressziómentes túlélést és az össztúlélést [16].

A PET-CT-n a volumetrikus (MTV) és metabolikus (átlag SUV) információkat ötvöző teljes lézió glikolízis (TLG) is prognosztikai szereppel bírhat. Egyes tanulmányok alapján a kiindulási TLG a daganat kiújulásának előrejelzője is lehet. Annak megerősítésére, hogy a kiindulási TLG szerepet játszik a relapszus előrejelzésében és kapcsolatban van a terápiára adott válasszal, további prospektív, nagyobb esetszámú és hosszabb követési idejű vizsgálatok szükségesek [17].

Kiterjedt, lényegében minden nyirokrégiót, továbbá a lépert és a csontvelőt is érintő DLBCL-ben szenvedő beteg staging PET-vizsgálatát szemlélteti az 1. ábra.



1. ÁBRA. DLBCL-es beteg, staging FDG-PET-CT vizsgálat, PET maximum intenzitás projekció, anterior nézet

INTERIM PET (IPET)

Annak ellenére, hogy a DLBCL gyógyítható betegség, mégis a betegek körülbelül 40%-a nem reagál az elsődleges kezelésre, vagy relapszus következik be. Ezért is lenne rendkívül fontos a kedvezőtlen prognózisú betegeket már a kezelés kezdeti fázisában azonosítani. Ezáltal lehetővé válna a betegség kemoszenzitivitásának értékelése, így a kezelésre adott válaszhoz adaptálhatnánk a további kezelési stratégiát. Sokáig kontrasztanyag CT-vizsgálat alapján történt a terápiára adott válasz megítélése, azonban ez elsősorban csak morfológiai, tumorméretbeli változást vett figyelembe.

Tekintettel arra, hogy a kezelés hatására a daganatban végbemenő biokémiai folyamatok, anyagcsere-változások megelőzik a tumor méretbeli csökkenését, a PET-CT segítségével korábban és pontosabban lehet megítélni a kezelés hatékonyságát, emellett a PET-CT képes elkülöníteni a reziduális tumorszövetet a fibrózistól, maradék hegszövetből.

A kezelés kezdeti szakaszában, 1-4 ciklus kemoterápiát követően (legtöbbször 2 ciklust követően) végzett PET-CT vizsgálatot nevezünk interim vizsgálatnak. A DLBCL erős kemoszenzitivitásából adódóan a betegek egy része korán PET-negatívvá válhat, mely nem feltétlenül jelenti azt, hogy kis mennyiségben nincsenek még jelen tumorsejtek. A daganatsejt-pusztulás kinetikájának megismerése alapján érdemes az interim vizsgálatot az 1-3. ciklus kezelést követően elvégezni [18].

Számos tanulmány bizonyítja, hogy a korai, általában 2 ciklus kemoterápiát követően végzett PET-CT vizsgálat pozitív vagy negatív eredménye a betegség kimenetelét illetően prediktív értékű. Azonban az iPET szerepéről DLBCL-ben ellentmondásosak az adatok. Ennek oka a betegpopuláció sokfélesége, a különböző kezelési protokollok alkalmazása

és a nem standardizált PET-értékelési kritériumok, mindezek alapján nem lehet megbízható következtetéseket levonni az interim PET szerepére vonatkozóan DLBCL-ben. Az iPET értékelésének standardizálása céljából 2009-ben Franciaországban nemzetközi szakértők konszenzustalálkozóján („First International Workshop on Interim PET in Lymphoma”) általános ajánlást alakítottak ki a vizsgálat értékelésére vonatkozóan.

Az ajánlás szerint a háttéraktivitást meghaladó reziduális dúsulások mértékét a mediasztinális vértartalom aktivitásához (MBP) és a májaktivitáshoz viszonyítják, mely alapján pontrendszert alkottak, a pontrendszert Deauville-kritériumrendszernek (DK) nevezzük (3. táblázat) (19).

Szemikvantitatív analízisre a maximális SUV (SUV_{max}) százalékos csökkenése (ΔSUV) használatos néhány ciklus kemoterápia után a kiindulási értékhez képest százalékban megadva. Lin és mtsai úgy találták, hogy a 65,7%-s SUV_{max} -változás a legjobb cut-off érték a jó és a rossz prognózisú betegek elkülönítésére (20).

Sok tanulmány vizsgálta az iPET hasznosságát a rituximab bevezetését követően is, az eredmények azonban itt is ellentmondásosak. Habár néhány vizsgálat kimutatta, hogy az iPET jól korrelál a hosszú távú kimenetellel, mások vizsgálatai alapján nincs összefüggés vagy viszonylag alacsony prediktív értéke van (21).

Sun és mtsai egy metaanalízist végeztek az interim PET szerepére fókuszálva R-CHOP-val kezelt DLBCL-es betegekben. Értékelték az iPET prediktív értékét a SUV_{max} -érték vagy vizuális értékelés alapján. A progressziómentes túlélést (PFS) össztúléléssel (OS) vagy anélkül választották az iPET prognosztikai jelentőségének megítélésére szolgáló végpontnak. 6 vizsgálatot elemeztek részletesen, ami 605 DLBCL-es beteget jelentett. 2-4 ciklus R-CHOP-kezelést követően történt az iPET-CT vizsgálat. Konszenzuskritériumok hiányában vizuális [International Harmonization Project (IHP) kritériumok és DK] és szemikvantitatív (ΔSUV) módszerek alapján értékelték pozitívnak vagy negatívnak

az interim PET eredményét. Összességében az interim PET kimenetelre gyakorolt hatására vonatkozóan ellentmondásos adatok születtek, mind a DK-, mind a ΔSUV -alapú értékelés megbízhatóságának igazolására további nagy és független beteganyagban végzett vizsgálatok szükségesek (22).

Korábbi tanulmányok alapján a korai iPET-vizsgálat azonosíthatja a valószínűleg relabáló betegeket. Itti és mtsai arról számoltak be, hogy az iPET előrejelzi a különböző szövettani altípusú, különböző kemoterápiás protokollal kezelt DLBCL-es betegek kimenetelét ΔSUV -alapú kritériumokat használva. Azonban a követés során igazolódt, hogy a betegek egy jelentős része hosszabb túlélésű volt pozitív iPET-jük ellenére (23).

A válaszadaptált stratégia által – amely pontosan meghatározza a kezelésre adott választ, majd individualizálja a további terápiát – javulhat a PFS, csökkenhet a relapszusok aránya és javulhat a klinikai kimenetel. Habár a szemikvantitatív módszerek, mint a SUV_{max} meghatározása részben megfelel a kívánatos kvantitatív, standardizált, reprodukálható módszerkritériumoknak, a tanulmányok mégsem tudtak eddig meghatározni egy egységesen alkalmazható SUV_{max} -redukciós vágópont (cut-off) értéket, amely pontosan meg tudná jósolni a PFS-t és a klinikai kimenetelt. A SUV_{max} emelkedett anaerob anyagcserét és nagyobb glükózfogyasztást tükröz. Ilyen terület a tumorban az irreguláris angiogenezisű hipoxiás tumormagban található, amely kevésbé vaszkularizált, és a gyógyszerek ideszállítása is ineffektív. Ennek megfelelően a SUV_{max} -redukció értékelése esetleg figyelmen kívül hagyja a tumor dinamikusabb területeit. Bár a fokozott FDG-dúsulás teljes eltűnése komplett remissziót (CR) jelezhet, a valóságban nem biztos, hogy a legjobb módszer egy bizonyos kezelésre adott korai tumorválasz meghatározására. Ebből adódóan egyes alternatív metabolikus paraméterek, melyek integrálják a tumorvolumen és az FDG-felvétel intenzitását, sokkal pontosabb klinikai információt nyújthatnának. Malek és mtsai feltételezték, hogy az MTV jobb előrejelzője lehet a klinikai kimenetelnek, mint a szemikvantitatív módszerek. 197 DLBCL-es betegben hasonlították össze az MTV-t és a SUV_{max} -értékeket az iPET-CT-n PFS előrejelzésére. Az induló és az interim PET-CT-n határozták meg az MTV-t és a SUV_{max} -értékeket. A vizsgálat alapján az MTV-redukció mérése jobb prediktora a PFS-nek, mint a SUV_{max} -redukció mérése. Az MTV pontosabban jósolta meg a PFS-t, mely azzal magyarázható, hogy magában foglalja a tumor metabolikusan aktív perifériás részét is. Összességében az MTV-értékelést szemikvantitatív módszerrel együtt célszerű értékelni, együtt jobb előrejelzői a kimenetelnek az iPET-CT-n. A perifériás tumorrészek metabolikus aktivitásának mérését pedig be kell illeszteni a válaszadaptált stratégiákba, és prospektív vizsgálatokra van szükség, hogy értékelni tudják a kezelésre adott választ (24).

Az interim PET-CT prognosztikai szerepéről kezdetben biztató eredmények láttak napvilágot. Úgy tűnt, hogy pozitív és negatív prediktív értéke is magas a betegség kimenetelére

3. TÁBLÁZAT. Deauville-kritériumok: A PET-CT-n vizuális értékelésnél a háttéraktivitást meghaladó reziduális dúsulások mértékét a mediasztinális vértartalom aktivitásához (mediastinal blood pool, MBP) és a májaktivitáshoz viszonyítják, mely alapján pontrendszert alkottak, a pontrendszert Deauville-kritériumrendszernek nevezzük (19)

PONT	FDG-FELVÉTEL	
1.	Nincs fokozott FDG-felvétel	} Negatív
2.	FDG-felvétel \leq MBP-aktivitás	
3.	MBP-aktivitás < FDG-felvétel \leq májaktivitás	
4.	FDG-felvétel a májaktivitást meghaladja	} Pozitív
5.	FDG-felvétel a májaktivitást jelentősen meghaladja és/vagy új lézió megjelenése	

MBP: mediasztinális vértartalom

4. TÁBLÁZAT. Módosított Cheson-kritériumok a terápiás válasz értékelésére [27]

VÁLASZ	DEFINIÓ	NODÁLIS ÉRINTETTSÉG	LÉP-, MÁJÉRINTETTSÉG	CSONTVELŐ
CR	Tumor és klinikai tünetek nincsenek	a) FDG-avid limfóma: bármely tömegű, PET-negatív szövetszaporulat b) Bizonytalan FDG-aviditás: normális méretű nyirokcsomók a CT-n	Nincs hepato-szpleno-megália	Nincs limfómás infiltráció
PR	Min. 50%-os csökkenés a 6 legnagyobb nyirokcsomó méretében, nincs új lézió	a) FDG-avid limfóma: csak a korábban PET-pozitív léziók pozitívak b) Bizonytalan FDG-aviditás: CT-vel regresszió látható	Min. 50%-os csökkenés a tumortömegben, ha volt érintettség	Nem releváns, amennyiben korábban is pozitív volt
SD	Sem a CR, sem a PR, sem a PD kritériumai nem teljesülnek	a) FDG-avid limfóma: csak a korábban PET-pozitív léziók pozitívak, nincs új lézió b) Bizonytalan FDG-aviditás: a CT-vel detektálható léziók mérete változatlan		
PD	Új lézió megjelenése, vagy a régiók min. 50%-os növekedése	1,5 cm-nél nagyobb új lézió vagy a korábban 1 cm-nél nagyobb lézió min. 50%-os növekedése	Min. 50%-os növekedése a korábbi lézióknak	Új vagy visszatérő érintettség

CR: komplett remisszió, PR: részleges remisszió, SD: stabil betegség, PD: progresszív betegség

nézve, később már inkább csak a negatív prediktív értékét tekintették használhatónak [25]. Az elmúlt évben egy nagy metaanalízis során azonban beigazolódott, hogy az interim vizsgálat szenzitivitása és specificitása – legalábbis R-CHOP-val kezelt esetekben – nem kielégítő (52,4% és 67,8%), ennél fogva mind a pozitív, mind a negatív prediktív értékével kapcsolatos korábbi vélemények megkérdőjeleződtek [22].

Nincs tehát konszenzus az interim PET-CT pontos prognosztikai szerepéről, de a különböző metodikák alkalmazásával (SUV_{max}-redukció, MTV-redukció) a jövőben talán pontosabban előrejelezhető lesz a betegség kimenetele. Mindenesetre kezelésváltás csak az interim PET-CT eredménye alapján jelenleg nem ajánlott klinikai vizsgálaton kívül, hacsak nincs evidencia a progresszióra. Ugyanakkor világszerte jelenleg is több prospektív klinikai vizsgálat zajlik a válaszadaptált kezelés vizsgálatára.

ZÁRÓ/RESTAGING PET-CT A KEZELÉST KÖVETŐEN

A restaging PET-CT általában 6-8 héttel a kezelés befejezését követően történik. Az International Working Group (IWG) 1999-ben határozta meg a kezelésre adott válasz kritériumait. A válasz értékelése morfológia alapján történt. A CT-vizsgálaton azonban sokszor reziduális szövetszaporulat maradt vissza, melyről a hagyományos CT-vizsgálattal nem dönthető el, hogy viabilis tumorról vagy hegszövetről van-e szó. Emiatt alkották meg a CRu fogalmát (Complete Remission, unconfirmed; bizonytalan komplett remisszió). A későbbiekben számos tanulmány vizsgálta a PET értékét limfómában a kezelés befejezése után. Ezek bizonyították, hogy a záró PET vizuális értékelése jobban korrelál a betegség kimenetelével, mint a hagyományos anatómiai CT-értékelés. Zijlstra és mtsai 2006-ban kimutatták, hogy a PET prediktív értéke a kimenetel meghatározására agresszív NHL-ben

a kezelés végén nagyon erős, 72%-os szenzitivitásról és 100%-os specificitásról számoltak be [26]. Ez ösztönzően hatott arra, hogy tovább egységesítsék a PET használatát és beépítsék a válaszkritériumokba. 2007-ben az International Harmonization Project új ajánlásokat fogalmazott meg a vizuális értékelést használó PET-CT értelmezésére, ezek a kritériumok már kiküszöbölték a CRu fogalmát és a kezelés végi PET-CT értékelésének standard módszerévé váltak. A módosított Cheson-féle kritériumok vázlatosan a 4. táblázatban olvashatók [27].

A restaging PET esetében elegendő a vizuális értékelés. A vizsgálatot optimálisan a kemoterápiát követően 6-8, de legalább 3 héttel, radioterápiát követően 8-12 héttel célszerű elvégezni. Ez az idő azért szükséges, hogy az esetleges túlélő tumorsejtek visszanyerjék növekedési és osztódóképességüket, míg a gyulladós reakciók lecsengjenek („stunning” és „flare”), hiszen ezek a jelenségek téves eredményhez vezethetnek. A PET-pozitív elváltozások a magas álpozitív ráta miatt mindenképpen szövettani megerősítést igényelnek, de alternatívaként – a klinikai gyanútól is függően – szóba jöhet a PET 6-8 hét utáni megismétlése is [28, 29].

2009-ben Han és mtsai a PET-CT prediktív értékét vizsgálták rituximabtartalmú immun-kemoterápiával kezelt agresszív B-sejt limfómás betegekben. Vizuális értékelés történt, az MBP-hez viszonyítva pozitív vagy negatív volt a PET-CT, hasonlóan az IHP-kritériumokhoz. Az eredmények azonban nagyon alacsony prediktív értéket igazoltak, a progressziómentes túlélésben pedig a pozitív és negatív eredményű záró PET-CT-k esetében nem találtak szignifikáns különbséget. A fals pozitív PET-CT-k magas arányát a rituximab használatának tulajdonították [30]. Más vizsgálatok a rituximab korszakában szignifikáns különbséget mutattak a kimenetelben a pozitív és negatív



2. ÁBRA. DLBCL-es beteg, immun-kemoterápia befejezése utáni restaging FDG-PET-CT, PET maximum intenzitás projekció, anterior nézet: komplett metabolikus remisszió

PET-CT-k között, de a pozitív prediktív érték nagyon változó volt (30–71%) [25, 31].

A közelmúltban Manohar és mtsai 3 különböző mérési metodikát hasonlítottak össze agresszív NHL-es betegekben a záró PET-CT-n [32]. Használták az IHP-kritériumokat, a Deauville-score-t és a 3,5-es SUV_{max} cut-off-ot (Gallamini-kritériumok), annak érdekében, hogy meghatározzák, melyik kritérium jelzi legjobban a kimenetelt. Adataik alapján a Gallamini- és a Deauville-kritériumok pozitív prediktív értéke magasabb, mint IHP esetében. A különböző kritérium-rendszerek közötti legnagyobb különbség az, hogy az IHP-kritériumokat használva jóval több a fals pozitív eredmény. Az egyszerűbb értelmezés miatt a Deauville-kritériumokat ajánlják. Ebben a vizsgálatban az is kiderült, hogy a záró PET-CT-n észlelt minimális reziduális FDG-felvétel nem jár nagyobb relapszuseséllyel. Martelli és mtsai PMBCL-ben mutatták ki, hogy a DK-k jobban korrelálnak a kimenetellel, mint az IHP-kritériumok [33].

Végül a Deauville-kritériumok használata az IHP helyett belekerült a különböző szakmai ajánlásokba, 2014-ben a Lugano-klasszifikációba, köszönhetően annak, hogy javult a reprodukálhatóság és a kimenetellel való korreláció [3, 21].

Az 1. ábrán szereplő betegnél 8 ciklus R-CHOP-kezelés történt. Az ezt követően végzett, komplett metabolikus remissziót mutató restaging PET-CT vizsgálat látható a 2. ábrán.

A PET-CT SZEREPE A BETEGKÖVETÉSBEN

A záró értékelést követően a további képalkotó vizsgálatok végzését alaposan meg kell fontolni, csak abban az esetben végezzük el, ha az klinikailag indokolt. Rutinszerűen, observáció céljából határozottan nem indokolt, sőt ellenjavallt,

különösen HL-ben és DLBCL-ben. Egyáltalán nem költségghatékony és nagy a valószínűsége az álpozitív eredményeknek, amely felesleges képalkotó vizsgálatokhoz és biopsziákhoz vezethet. Számos tanulmány rámutatott arra, hogy az esetek 70-80%-ában a beteg vagy az orvos észleli a relapszust, az ismételt PET-CT-k gyakran álpozitívak és egyáltalán nem költségghatékonyak [3].

TRANSZFORMÁCIÓ A PET-CT-N

A *de novo* agresszív limfómákhoz hasonlóan a legtöbb transzformációban magas SUV -értéket láthatunk, indolens limfómában végzett PET-CT-n magas SUV -érték esetén transzformációra kell gondolni. A transzformáció gyanújának megerősítésére PET-CT-vel számos vizsgálat történt. A PET-CT a transzformáció gyanúját támogathatja, és segíthet a biopszia optimális helyének kiválasztásában (az egyik legmagasabb SUV -értéket mutató elváltozás), ugyanakkor valószínűleg nem fogja helyettesíteni a szövettani mintavételt, hiszen az indolens és agresszív limfómák FDG-felvételében vagy SUV -értékében jelentős átfedés tapasztalható [34]. Schöder és mtsai 82 beteg vizsgálata kapcsán számoltak be arról, hogy a 13-nál nagyobb SUV_{max} -érték esetén 90%-os valószínűséggel agresszív limfómáról, 6 alatti SUV_{max} -érték esetén pedig várhatóan indolens betegségről van szó. Sajnos a betegek felének 6–13 közötti SUV_{max} -értéke volt. Érdeemes azonban megjegyezni, hogy a ^{18}F -fluorotimidin (FLT) a proliferatív aktivitás *in vivo* markereként felülmúlhatja az FDG-t az indolens és agresszív limfómák elkülönítése tekintetében, ezáltal javulna a transzformáció felismerése a PET-CT-n, különösen a kétes SUV_{max} -tartományokban [35].

ÖSSEJT-TRANSZPLANTÁCIÓ (SCT)

A limfómás betegek körülbelül 20-55%-a az elsővonalbeli kezelést követően relabál vagy arra refrakternek bizonyul. A kemoszenzitív betegek standard ellátása ma leggyakrabban a mentő nagy dóziszú kemoterápia, majd autológ SCT (ASCT) arra alkalmas betegekben. Azoknak a betegeknek, akiknél a transzplantáció előtt a PET-CT aktív betegséget mutat, az ösztülülésük igen rossz. SCT előtt alternatív kezeléseket kell mérlegelni a nagy relapszuskockázat és a rossz prognózis miatt. Schott és mtsai két pontrendszert különítettek el autológ SCT-t megelőzően 2 ciklus reindukciós kemoterápia előtt és után: a korhoz adaptált IPI-t a relabált agresszív NHL-es betegekben és a visszatérő Hodgkin-score-t a relabált Hodgkin-limfómás betegekben. 4 rizikócsoporthat különítettek el, amelyek megjósolják az ASCT sikerességének arányát. A klinikai rizikót és a PET-CT-n észlelt, 2 ciklus kemoterápiára adott választ kombinálva sokkal pontosabb prognosztikai osztályozást lehet végezni ebben a betegcsoportban [36].

Sauter és mtsai a mentőkezelést követően ASCT előtt végzett PET-CT prognosztikai szerepét vizsgálták 129 refrakter/relabált DLBCL-es betegben. A válasz értékelését DK alapján végezték. 3 év után, akik DK 1-3 választ értek

el, azoknál jobb volt a PFS és OS (77% és 86%), szemben a DK 4-et elérőkkel (49% és 54%). Nem volt más kockázati tényező, mely a túlélést szignifikánsan befolyásolta volna [37].

AUTOIMMUNITÁS

Egyes irodalmi adatok alapján a terápiaindukált autoimmun folyamat a daganatsejtek pusztulásához vezet. Már korábban igazolták emlőrákos betegekben, hogy az autoimmun thyreoiditis (AIT) jelenléte kedvezőbb kimenetellel társul [38]. Ez ösztönözte azon tanulmányok elvégzését, melyek arra irányultak, hogy R-CHOP elsővonalbeli kezelést követően kialakult autoimmun pajzsmirigygyulladás kedvezőbb prognózist jelenthet-e pajzsmirigybetegségben nem szenvedő DLBCL-es betegekben. Közelmúltbeli vizsgálatok rámutattak, hogy a fokozott pajzsmirigy-FDG-dúsulás krónikus AIT-t jelez. Song és mtsai 270 olyan DLBCL-es beteget vizsgáltak, akik első vonalban R-CHOP-kezelést kaptak és a záró PET-CT-n CR-ba kerültek. A vizsgálat fő célja az volt, hogy R-CHOP-kezelés után a PET-CT-n detektált, AIT-vel kapcsolatos újonnan kialakuló diffúz pajzsmirigy FDG-felvétel (DTU) befolyásolja-e a prognózist, illetve milyen hatása van a betegség klinikai kimenetelére [39].

Normális esetben a pajzsmirigy FDG-felvétele alacsony vagy hiányzik, mivel a mirigy elsődleges szubsztájai a szabad zsírsavak [40]. Általánosságban elmondható, hogy a DTU gyulladással etiológiát jelent, azaz krónikus AIT-t. Intenzív kemoterápiát követően kialakuló szekunder autoimmun betegség a perifériás tolerancia elvesztésével magyarázható (regulátor sejtek kiesése vagy autoreaktív sejtek proliferációja). A kemoterápia után a regulátor T-sejt funkció deplációja vagy blokkolása, vagy az effektor T-sejtek aktivációja fokozza az autoimmunitást. Több tanulmány számol be autológ SCT-t követően kialakult szekunder autoimmun betegségről is [41–43].

Ezen túlmenően a rituximab, mely egy kiméra anti-CD20 monoklonális antitest, a malignus és a normális érett, CD20-pozitív B-sejteket egyaránt depletálja. Kimutatták, hogy rituximabterápia mellett a normális B-sejtpool csökken, és a B-sejt-aktiváló faktor (BAFF) többlet az autoreaktív B-sejtek túlélését segíti. Feltételezhető, hogy a túlzott BAFF-stimuláció vezet az autoimmunitáshoz, hiszen ismert, hogy különböző autoimmun betegségekben magas BAFF-szint található. A feltételezés, hogy a rituximabkezelés hatására megváltozott B-sejt-eloszlás a perifériás vérben és a pajzsmirigyben a B-sejt-deplációt követő megnövekedett BAFF-aktivitás autoimmun folyamatot generál [39]. Mindezek alapján a kialakuló autoimmun folyamat tehát nem egy nemkívánatos mellékhatás, hanem épp ellenkezőleg, egy előnyös tumorelles mechanizmus.

Song és mtsai azt találták, hogy DLBCL-es betegekben R-CHOP-kezelést követő PET-CT-n detektált új DTU kedvezőbb kimenetellel társul, jelentős mellékhatás nélkül. Sőt ez a DTU egy független prognosztikai marker az IPI-hez viszonyítva. Ebben a vizsgálatban az alacsony IPI DTU-val

hasonló prognózisú, mint a magas IPI DTU-val. A magas IPI DTU-val jobb kimenetellel társult, mint az alacsony IPI DTU nélkül. A tanulmány azt mutatta meg, hogy R-CHOP kemoterápiát követően a PET-CT-n detektált fokozott DTU független prognosztikai hatású és kedvezőbb kimenetellel társul, mint sok egyéb faktor [39].

A SE I. Sz. Belgyógyászati Klinikán kezelt DLBCL-es betegek közül eddig 18 betegnél történt retrospektív DTU-értékelés az R-CHOP-kezelést követően 6–8 héttel végzett záró PET-CT vizsgálaton. A betegeknek megelőző autoimmun betegségük nem volt. A staging, interim és záró PET-CT vizsgálaton is történt DTU-mérés. E 18 beteg esetében szignifikánsan fokozott DTU-t ez idáig nem észleltünk.

FDG-PET-CT ÉS SUGÁRTERÁPIA (RT)

A sugárterápia fontos eleme a HL és az agresszív limfómák kezelési tervének, a legtöbb korai stádiumú indolens NHL esetén pedig mint önálló kezelés szerepel. A PET-CT fontos szerepet játszik a sugarazni kívánt lézió kijelölésében, emellett a CT-alapú RT-tervezéssel összevetve szignifikánsan megváltoztatta a sugarazandó térfogatot. A modern képalakító technikák által lehetővé vált az RT további finomítása, ezáltal csökken a hosszú távú mellékhatások kockázata e betegségek magas gyógyulási arányának megtartása mellett [44]. Cassidy és mtsai 83, 60 éves vagy idősebb, R-tartalmú kemoterápiával kezelt DLBCL-es beteg túlélési adatait vizsgálták. 63 beteg CR-ba került, közülük a konszolidáló RT-ban részesültek PFS-e és OS-e egyaránt jobb volt. Véleményük szerint a konszolidáló RT 60 éves vagy idősebb DLBCL-es betegek esetén megfontolandó stádiumtól és a kemoterápiára adott választól függetlenül [45]. Mendes és mtsai pedig arra hívják fel a figyelmet, hogy az R-CHOP-kezelés okozta toxicitás bizonyos esetekben elkerülhető RT alkalmazásával. Korai stádiumú, lokalizált betegség vagy különösen nem kemoszenzitív betegek alkalmasabbak lehetnek a kevert kezelési modalitásokra, úgymint R-CHOP és konszolidáló RT [46].

AZ FDG-PET-CT KORLÁTAI

Az álpozitív és álnegatív PET-CT eredmények befolyásolhatják a beteg kezelését. Álpozitivitás merül fel fokozott FDG-felvétel esetén minden olyan folyamatban, amely megnövekedett glikolízissel jár, úgymint gyulladás, fertőzés, granulomatózus betegségek (szarkoidózis), aktivált barna zsírszövet. Szintén álpozitív eredmény születhet műtétek után, sugárterápiát követően, tímuszhiperplázia esetén. Castelucci számolt be arról, hogy a pozitív PET-CT-k 21,3%-a nem tumoros eredetű volt [47]. Abnormálsan fokozott FDG-felvétel fordulhat elő hiperplázia esetén a csontvelőben, illetve a csontvelőben és a lépben granulocita-kolóniastimuláló faktor (G-CSF) adását követően. Az álpozitív eredmények előfordulásának minimalizálása céljából a PET-CT-t legalább 3 héttel a kemoterápia után és lehetőleg 8–12 héttel a sugárkezelés után javasolt elvégezni.

Álnegatív lehet a PET-CT – a lokalizációtól is függően – általában 7–8 mm-nél kisebb léziók esetében, aminek a PET metodika térbeli felbontásának fizikai korlátja képezi az alapját. Amennyiben kemoterápiát követően túl korán végzünk PET-CT-t, a fent említett álpozitivitás mellett ugyancsak előfordulhat álnegativitás, mivel az el nem pusztult daganatsejtek metabolikus aktivitása átmenetileg a detektálhatósági szint alá csökkenhet, de biológiai viabilitásuk megmaradhat.

A képkötés időzítése is fontos lehet az FDG beadását követően. Kubota és mtsai mutattak rá, hogy 2 órával a beadás utáni képkötés esetén bizonyos tumorok, köztük a limfómák detektálása javulhat. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az úgynevezett késleltetett teljes test FDG-PET képkötés egyes esetekben jobb és megbízhatóbb módszere lehet a daganatdiagnosztikának [48], módszerük azonban nem került be a napi gyakorlatba és a jelenlegi ajánlások sem tartalmazzák.

Végül további korlátot jelenthet az, hogy a normális agy, szív, emésztőrendszeri aktivitás miatt a tumor rejtve maradhat, továbbá a hiperglikémia csökkentheti a daganat FDG-felvételét.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az agresszív limfómák, köztük a DLBCL kezelésének alapvető klinikai képkötő eszközévé vált az FDG-PET-CT vizsgálat. Ma már egyértelmű, hogy sokkal pontosabb stádiummeghatározásra képes, mint a korábban alkalmazott kontrasztanyag CT-vizsgálat, így DLBCL-ben stagingkor

egyértelműen ajánlott a használata. Tekintettel arra, hogy kezelést követően igen nagy szenzitivitással különíti el a reziduális tumormasszában az életképes daganatszövetet a fibrotikus hegszövettől, elvégzése egyértelműen ajánlott a kezelésre adott válasz megítélésére, azaz a restagingre. Számos vizsgálat bebizonyította, hogy az iPET-CT vizsgálat pozitív vagy negatív eredménye a betegség kimenetelével szignifikáns összefüggést mutat. Az iPET szerepéről DLBCL-ben ugyanakkor ellentmondások az adatok. Ennek oka a betegpopulációk sokfélesége, a különböző kezelési protokollok alkalmazása, és a nem standardizált PET-értékelési kritériumok. Az iPET-CT prognosztikai szerepéről a kezdeti biztató eredmények után már inkább csak a magas negatív prediktív értékét hangsúlyozták, a közelmúltban végzett nagy metaanalízis alapján pedig jelenleg szenzitivitása és specificitása sem tekinthető kielégítőnek (legalábbis R-CHOP-val kezelt esetekben). Mindenesetre kezelésváltás csak az interim PET-CT eredménye alapján jelenleg nem ajánlott klinikai vizsgálaton kívül, hacsak nincs evidencia a progresszióra. A különböző metodikák alkalmazásával (SUV_{max} -redukció, MTV-redukció, TLG) pedig a jövőben talán pontosabban előrejelezhető lesz a betegség kimenetelére. Ígéretesnek tűnik a ^{18}F -FLT használata többek között a transzformáció felismerésében és a DTU-mérés a prognózis megítélésében. További prospektív vizsgálatokra van szükség, hogy egyértelműen tisztázzák az iPET szerepét, és a jövőben annak eredménye alapján rizikóadaptált kezelést lehessen végezni DLBCL-ben.

IRODALOM

- Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group. *Ann Oncol* 8 (Suppl 2):49–54, 1997
- Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol* 25:2124–2133, 2014
- Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol* 4:5, 2015
- Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 123: 837–842, 2014
- Townsend DW. Combined PET/CT: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR* 29:232–235, 2008
- Garai I, Borbély K, Barna S, et al. ^{18}F -FDG PET/CT lymphomákban: a betegség jellegéből adódó értékelési nehézségek és összevetés az irodalmi adatokkal. *Magy Onkol* 55:178–186, 2011
- Szilvási I. A nukleáris medicina módszerei az onkológiában. *Magy Belorv Arch* 61:164–167, 2008
- Lengyel Z, Fekésházy A, Kálvin B, et al. Standard PET-vizsgálati protokollok. *Orv Hetil* 143:1243–1248, 2002
- 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* 112:262–268, 2002
- Vassilakopoulos TP, Prassopoulos V, Rondogianni P, et al. Role of FDG-PET/CT in staging and first-line treatment of Hodgkin and aggressive B-cell lymphomas. *Memo* 8:105–114, 2015
- Khan AB, Barrington SF, Mikhael NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 122:61–67, 2013

- Illés Á, Simon Zs. Újdonságok és új lehetőségek a lymphomák diagnosztikájában. *Magy Onkol* 59:73–78, 2015
- 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
- Adams HJA, Kwee TC. Do not abandon the bone marrow biopsy yet in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 33:1217–1218, 2015
- Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26(Suppl 5):116–125, 2015
- Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:2017–2022, 2014
- Esfahani SA, Heidari P, Halpern EF, et al. Baseline total lesion glycolysis measured with ^{18}F -FDG PET/CT as a predictor of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 3:272–281, 2013
- Kasamon YL, Jones RJ, Wahl RL. Integrating PET and PET/CT into the risk-adapted therapy of lymphoma. *J Nucl Med* 48(Suppl 1):19S–27S, 2007
- Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 50:1257–1260, 2009
- Lin C, Itti E, Haioun C, et al. Early ^{18}F -FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med* 48:1626–1632, 2007
- Coughlan M, Elstrom R. The use of FDG-PET in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): predicting outcome following first line therapy. *Cancer Imaging* 14:34, 2014
- Sun N, Zhao J, Qiao W, et al. Predictive value of interim PET/CT in DLBCL treated with R-CHOP: meta-analysis. *Biomed Res Int* 2015:648572, 2015

23. Itti E, Lin C, Dupuis J, et al. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med* 50:527–533, 2009
24. Malek E, Sendilnathan A, Yellu M, et al. Metabolic tumor volume on interim PET is a better predictor of outcome in diffuse large B-cell lymphoma than semiquantitative methods. *Blood Cancer J* 5:e326, 2015
25. Cashen AF, Dehdashti F, Luo J, et al. 18 F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of international harmonization project interpretation. *J Nucl Med* 52:386–392, 2011
26. 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* 91:522–529, 2006
27. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25:579–586, 2007
28. 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* 25:571–578, 2007
29. Györke T. Doktori értekezés: Az FDG PET vizsgálat malignus betegségekben, különös tekintettel prognosztikai szerepére lymphomák esetén, 2012
30. Han HS, Escalon MP, Hsiao B, et al. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens. *Ann Oncol* 20:309–318, 2009
31. Pregno P, Chiappella A, Bello M, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood* 119:2066–2073, 2012
32. Manohar K, Mittal BR, Raja S, et al. Comparison of various criteria in interpreting end of therapy F-18 labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 54:714–719, 2013
33. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, et al. [18 F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol* 32:1769–1775, 2014
34. Lapela M, Leskinen S, Minn HR, et al. Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: a study with positron emission tomography and fluorine-18fluorodeoxyglucose. *Blood* 86:3522–3527, 1995
35. Schöder H, Noy A, Gönen M, et al. Intensity of 18Fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 23:4643–4651, 2005
36. Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, et al. Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood* 109:486–491, 2007
37. Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, et al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 125:2579–2581, 2015
38. Fiore E, Giustarini E, Mammoli C, et al. Favorable predictive value of thyroid autoimmunity in high aggressive breast cancer. *J Endocrinol Invest* 30:734–738, 2007
39. Song MK, Chung JS, Kim SJ, et al. Diffuse thyroid 18F-FDG uptake after R-CHOP therapy predicts favorable outcome in patients with DLBCL. *Ann Hematol* 94:995–1001, 2015
40. Kim SS, Kim SJ, Bae YT, et al. Factors associated with the development of new onset diffuse thyroid F18-fluorodeoxyglucose uptake after treatment of breast cancer in patients without a history of thyroid disease or thyroid dysfunction. *Thyroid* 22:53–58, 2012
41. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Multiple autoimmune diseases after autologous stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 357:2734–2736, 2007
42. Ma J, Yu J, Tao X, et al. The imbalance between regulatory and IL-17-secreting CD4+ T cells in lupus patients. *Clin Rheumatol* 29:1251–1258, 2010
43. Daikeler T, Tyndall A. Autoimmunity following haematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 20:349–360, 2007
44. Ricardi U, Specht L, Versari A, et al. FDG-PET and radiotherapy in lymphoma. *Clin Transl Imaging* 3:321–330, 2015
45. Cassidy RJ, Jegadeesh N, Switchenko J, et al. The role of radiotherapy for patients over age 60 with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Leuk Lymphoma* 12:1–7, 2016
46. Mendes F, Domingues C, Teixo R, et al. The importance of radiotherapy on diffuse large B cell lymphoma treatment: a current review. *Cancer Metastasis Rev* 34:511–525, 2015
47. 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 Comm* 26:689–694, 2005
48. Kubota K, Itoh M, Ozaki K, et al. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumour detection. *Eur J Nucl Med* 28:696–703, 2001

PÁLYÁZAT



MACYAR UROONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA

A **Magyar Uroonkológus Társaság** pályázatot ír ki évente egy fő **35 év alatti**, a klinikai uroonkológia területén dolgozó orvos számára, az ESOU (European Society of Urooncology) - szokásosan januárban megrendezett - éves kongresszusán való részvétel támogatására.

A támogatás összege: 350.000 forint

Kritériumok 35 év alatti életkor • Magyar állampolgárság • Urológus, onkológus, radiológus szakorvosjelölt vagy szakorvos • A pályázatnak tartalmaznia kell • Önéletrajz • Motivációs levél • Publikációs és előadáslista

Beadási határidő minden év **október 1.**

A bizottság **október 15-ig** dönt és értesíti a pályázókat.

A pályázatokat Dr. Romics Imre címére: Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, 1082 Budapest, Üllői út 78/b. – a borítékra kérjük ráírni „**MUOT-pályázat**”, vagy elektronikusan: romics.imre@med.semmelweis-univ.hu kérjük küldeni.