

Klinický význam ^{18}F -FDG-pozitronové emisní tomografie u folikulárního lymfomu

Janíková A.¹, Bolčák K.², Mayer J.¹, Néméthová D.³, Staníček J.²

¹Interní hematologická klinika FN Brno, ²Oddělení nukleární medicíny Masarykova onkologického ústavu Brno,

³Institut biostatistiky a analýz Lékařská a Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity Brno

Souhrn

Cíl: Zhodnotit přínos ^{18}F -FDG-pozitronové emisní tomografie (PET) při stanovení rozsahu onemocnění při diagnóze a po ukončení léčby (stagingu a restagingu) folikulárního lymfomu (FL). PET má zejména u lymfomů vysokého stupně malignity poměrně vysokou senzitivitu a specifitu, avšak význam PET u FL není dosud přesně definován. **Metody:** Retrospektivně bylo hodnoceno 127 vyšetření PET u 100 pacientů s FL. U 56 pacientů jsme porovnávali rozsah nemoci zjištěný klasickým stagingem s vyšetřením PET před zahájením léčby. V rámci restagingu byla PET provedena u 71 pacientů (87 % bylo léčeno konvenční léčbou). Porovnávali jsme dobu do progresu (PFS) mezi PET-positivními a PET-negativními pacienty. **Výsledky:** PET identifikoval ve stagingu oproti klinickému vyšetření a výsledku počítačové tomografie (CT) větší rozsah choroby u 30/56 pacientů, u 7/56 byl nález dle PET menší, 15/56 mělo rozsah shodný a 4/56 pacientů mělo nález diskrepantní s ložisky viditelnými pouze na PET a současnou lymfadenopatií bez PET aktivity u téhož pacienta ($p < 0,001$). U 15 pacientů s větším rozsahem FL na PET se stadium změnilo významně (ze stadia 0-2 na stadium 3-4). Při zahrnutí výsledků trepanobiopsií se změnilo klinické stadium významně u 13/56 (23 %) nemocných. Po léčbě mělo negativní PET 56/71 pacientů, z nichž 9 (16 %) zrelabovalo v mediánu 10 měsíců, ostatních 47 zůstává v remisi (medián sledování 19 měsíců). Pozitivní PET po léčbě mělo 11/71 pacientů, z nichž 9 (82 %) zrelabovalo v mediánu 6 měsíců. 4/71 pacienti měli PET s hraniční pozitivitou (SUV = standardized uptake value $\pm 2,0$), všichni jsou v remisi (medián sledování 39 měsíců). PFS PET-negativních pacientů byl významně delší než PET-positivních pacientů ($p < 0,001$). **Závěr:** PET může významnou měrou přispět v diagnostice a léčbě folikulárního lymfomu. Úprava stagingu podle výsledku PET může často změnit léčebnou strategii. Přetrvávání pozitivivity na PET po ukončení léčby znamená vysoké riziko časného relapsu a může identifikovat pacienty s horší prognózou.

Klíčová slova: ^{18}F -FDG-PET, folikulární lymfom, grading, staging, prognóza

Summary

Janíková A., Bolčák K., Mayer J., Néméthová D., Staníček J.: Clinical value of ^{18}F -FDG-positron emission tomography in follicular lymphoma

Aim: To evaluate the role of ^{18}F -FDG-positron emission tomography (PET) in the staging and restaging of follicular lymphoma (FL). PET appears to be highly sensitive and specific in the high-grade lymphoma, by contrast its usefulness in FL has not been clearly defined. **Methods:** 127 PET scans were performed in 100 patients with FL in a retrospective study. Pathological PET-activity and standard computer tomography (CT) staging were compared in 56 patients before treatment. In the frame of restaging PET was performed in 71 patients (87 % treated by conventional therapy). Progression free survivals (PFS) of PET-positive and PET-negative patients were compared. **Results:** in comparison with CT and clinical examination, PET identified larger involvement in 30/56 patients, smaller in 7/56 and the same extension of FL was found in 15/56 patients. 4 patients revealed discordant foci visible only on PET and simultaneous lymphadenopathy on CT without PET activity ($p < 0,001$). 15 patients with larger involvement by PET were essentially upstaged (from stage 0-2 to 3-4). Including the results of trephine biopsy the stage was substantially changed in 13/56 (23 %) patients. 56/71 patients were PET-negative after the treatment, 9 (16 %) relapsed in median 10 months, 47 remained in remission at median follow-up of 19 months. 11/71 patients were PET-positive after the treatment, 9 (82 %) relapsed in median of 6 months. All of 4/71 patients with undetermined PET-positivity (SUV $\pm 2,0$) are in long-term remission at median follow-up of 39 months. PFS of the PET-negative patients was significantly longer in comparison with the PET-positive patients ($p < 0,001$). **Conclusion:** PET may contribute to the management of follicular lymphoma patients. PET in the staging can substantially change the treatment strategy. PET-positivity after the treatment predicts high risk of early relapse and can identify patients with poor prognosis.

Key words: ^{18}F -FDG-PET, follicular lymphoma, grading, staging, prognosis

Trans. Hemat. dnes, 13, 2007, No. 3, p. 117–125.

Úvod

Folikulární lymfom (FL) patří mezi nejčastěji se vyskytující indolentní lymfomy. Vyniká pomalým růstem, obvykle dobrou radio- i chemosenzitivitou a opakovanými relapsy. Vzdor všem diagnostickým i léčebným

snahám zůstává prognóza tohoto onemocnění nepříznivá. Vyléčení lze současnými léčebnými prostředky zajistit pouze u malé části pacientů. Pacienty s lokalizovaným postižením lze někdy vyléčit radioterapií. Většina pacientů však přichází v době rozvinutého onemocnění. Zde je vyléčení možné pouze transplantací kostní dřeně ovšem za cenu rizika komplikací nezdědka mnohem

závažnějších než původní onemocnění. Rozvinutý folikulární lymfom se dnes zpravidla léčí kombinací chemoterapie a monoklonální protilátky anti-CD20. Léčbou lze dosáhnout remise choroby avšak s nejistou délkou trvání. I přes různá prognostická skóre a sledování minimální zbytkové choroby se nedaří spolehlivě předem rozpoznat pacienty, kteří by měli užitek z agresivnější léčby a naopak pacienty jejichž léčba by mohla být v rámci stejné diagnózy méně razantní.

Pozitronová emisní tomografie (PET) s ^{18}F -fluoro-deoxyglukózou (^{18}F -FDG) je využívána široce jako metoda stanovení rozsahu onemocnění při diagnóze (stagingu) i hodnocení léčebné odpovědi u řady nádorů (1, 2). ^{18}F -FDG-PET poskytuje doplňující informace ke klasickým stagingovým vyšetřením (3–5) a zaujímá taktéž důležité místo v monitorování léčebné odpovědi a předpovědi recurence různých lymfomů (6–9). Vysoká senzitivita i specifita ^{18}F -FDG-PET byla především popsána ve studiích s agresivními ne Hodgkinovými lymfomy a Hodgkinovou chorobou (10–14). Zatímco v době vzniku této práce bylo v databázích MEDLINE více než 630 odkazů na klíčová slova „lymphoma and PET“, na kombinaci slov „low grade lymphoma and PET“ jich bylo nalezeno jen 13. Jak vyplývá z uvedeného, studií zaměřených výhradně na význam ^{18}F -FDG-PET u indolentních lymfomů je podstatně méně a interpretace jejich výsledků je pro heterogenní soubory a malé počty pacientů obtížná. Obecně se předpokládá, že vychytávání izotopu ^{18}F -FDG je úměrně proliferací a metabolické aktivitě tkáně a tudíž je PET u indolentních lymfomů méně spolehlivá (9, 15, 16). Avšak z výsledků několika studií zaměřených na nízké maligní lymfomy je patrné, že PET má zejména u folikulárního lymfomu překvapivě vysokou citlivost (16–18). Nicméně stále není jasné, zda je u folikulárního lymfomu PET vyšetření v rámci klinické praxe smysluplné a přínosné provádět (19). S ohledem na finanční náročnost a limitovanou dostupnost ^{18}F -FDG-PET jsme chtěli zjistit jaké informace může toto vyšetření přinést v klinické praxi u pacientů s folikulárním lymfomem. Definovali jsme si proto užší otázky:

1. Jaký význam má ^{18}F -FDG-PET v rámci stagingu u folikulárního lymfomu? Přinese PET vyšetření klinicky podstatné informace oproti současnému standardnímu stagingu zahrnujícímu klinické vyšetření, výpočetní tomografii (CT) hrudníku, břicha pánve a trepanobiopsii kostní dřeně?
2. Jaký prognostický význam má u folikulárního lymfomu restagingové vyšetření ^{18}F -FDG-PET po ukončení léčby?

Soubor nemocných a metodika

V retrospektivní studii bylo hodnoceno celkem 127 vyšetření ^{18}F -FDG-PET u 100 pacientů s folikulárním lymfomem léčených a sledovaných na Interní hematologické klinice Fakultní nemocnice Brno v letech 2003 až 2006.

Do sledování byli zařazeni pacienti s ověřeným folikulárním lymfomem (nově diagnostikovaní i relabovaní). Předléčení pacienti byli převážně v prvním relapsu folikulárního lymfomu. Předchozí léčba zahrnovala ve většině případů konvenční chemoterapii typu CHOP (COP, CHOP, COPP) nebo FND se současným podáním rituximabu nebo bez něho (podrobně viz tab. 1, 6). U všech pacientů byl proveden staging v rozsahu klinického vyšetření, CT mediastina, plic, břicha a pánve, trepanobiopsie kostní dřeně a vstupně bylo provedeno celotělové vyšetření ^{18}F -FDG-PET (dále jen PET). Všechna vyšetření vstupního stagingu byla provedena v rozpětí 4–6 týdnů. U 3/127 pacientů bylo provedeno vyšetření CT/PET.

Stanovení rozsahu onemocnění po ukončení léčby (restaging) byl proveden v rozsahu klinického vyšetření a CT mediastina, plic, břicha a pánve. Kontrolní trepanobiopsie kostní dřeně byla vyšetřena obvykle jen u pacientů se vstupně diagnostikovanou infiltrací. PET vyšetření po ukončení léčby bylo prováděno 4–6 týdnů po podání poslední dávky léčby. V několika málo případech (9 ze 127 vyšetření) bylo využito v restagingu fúzní vyšetření CT/PET. Pacienti byli léčeni různými léčebnými postupy z nichž naprostou převahu měly režimy typu CHOP (CHOP, COP, COPP) nebo FND s rituximabem nebo bez něho (podrobně viz tab. 3, 6).

Rozsah onemocnění byl hodnocen podle Ann Arbor stážovacích kritérií. Stadiem 0 pro potřeby tohoto sdělení rozumíme stav s izolovanou pozitivitou na PET při negativním výsledku ostatních vyšetřovacích metod. Předmětem srovnání byl klinický nález, včetně měřitelných ložisek na CT a nálezu trepanobiopsie oproti ložiskům patologického hypermetabolismu glukózy. Pacienti byli v drtivé většině (111/127) vyšetřeni na PET centru Masarykova onkologického ústavu Brno, kde byla patologická aktivita vyjádřena hodnotou SUV (standardized uptake value). 16/127 snímků bylo zhotoveno na PET centru Nemocnice Na Homolce Praha, kde byla uvažována ložiska jednoznačné patologické aktivity bez udání SUV. CT snímky s kontrastem byly provedeny na různých pracovištích obvyklým způsobem. Vycházeli jsme z hodnocení radiologa, v případech nodálních infiltrátů byly uvažovány jako nádorové uzliny větší než 10x15 mm. Vyšetření PET bylo hodnoceno jako negativní, pokud nebyla radiologem konstatována žádná patologická aktivita. PET bylo hodnoceno jako pozitivní, pokud intenzita jakéhokoli nefyziologického signálu byla alespoň 2,5 SUV. V případě 16 pacientů vyšetřených v Nemocnici Na Homolce nebyla hodnota SUV uváděna. Jednalo se o 9/16 PET-pozitivních nemocných (5 v rámci stagingu a 4 v restagingu), které jsme ve srovnání uvažovali jako by měli SUV nad 2,5. Přesnost výsledků všech zobrazovacích metod byla ověřena dle možností histologicky, dalším vývojem, léčebnou odpovědí a opakovaným monitorováním CT/PET.

^{18}F -FDG-PET

Vyšetření bylo prováděno na PET scanneru ECAT Accel firmy Siemens vybaveném detektory LSO (Lute-

cium oxyorthosilikát) na PET centru Masarykova onkologického ústavu Brno nebo Siemens ECAT ACCEL (PET) respektive Siemens BIOGRAPH DUO LSO scanner (CT/PET) Nemocnice Na Homolce Praha. Pacient byl před vyšetřením lačný minimálně 6 hodin, hydratace byla zajištěna příjmem neslazených nápojů. U diabetiků byla vyžadována glykémie pod 11 mmol/l. Snímání bylo zahájeno minimálně 60–90 minut po intravenózním podání radiofarmaka ^{18}F -FDG (^{18}F -fluoro-deoxy-glukózy) o aktivitě 370 MBq na 70 kg hmotnosti pacienta. Vlastní akvizice v modu 3D probíhala v rozsahu od poloviny stehen po basi lební na lůžku v poloze na zádech s rukama za hlavou a měla parametry: emisní scan 4 minuty, transmisní scan 38 %, obvykle 6–7 postelí (bed position šíře 15 cm/ 7 minut).

V případě PET/CT byl perorálně podán jodový kontrast, i.v. kontrast byl použit selektivně jen u pacientů, kde dosud nebylo provedeno CT. Parametry spirálního CT (PET/CT) byly: 150 keV, kolimace 4,0 mm, tloušťka řezů 5,0 mm, přírůstek rekonstrukce 3,4 mm. Pokud byl podán i.v. kontrast, byl použit modus 80 mAs, jinak byl aplikován modus „low dose“ o 50 mAs. PET kombinovaného scanneru pracoval v modu 3D, 3 minuty na postel.

Snímané souřadnice koincidenčních přímek byly rekonstruovány iterativní metodou OSEM (Ordered Subset Maximalisation Expectation – iterativní metoda rekonstrukce obrazů) do transaxiálních řezů, ze kterých byly reorientací vytvořeny koronární, sagitální a jakékoli šikmé řezy. Na zhodnocení bylo také využito také zobrazení MIP (Maximum Intensity Projections). U PET vyšetření byla v případě dostupnosti dat CT ve formátu DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) provedena SW (software) fúze obrazů na přesnější lokalizaci ložisek a odlišení míst fyziologické akumulace radiofarmaka.

Výsledné snímky PET hodnotili nezávisle na sobě dva lékaři s atestací z nukleární medicíny.

Statistika

Srovnání rozsahu folikulárního lymfomu v rámci stagingu CT s klinickým vyšetřením versus PET bylo provedeno srovnáním klinických stádií zjištěných dle obou diagnostických postupů (χ^2 test dobré shody, $p < 0,05$). K porovnání skupin PET+ a PET- pacientů po léčbě bylo použito nepárového t-testu u parametrů s očekávanou normální distribucí (věk) a v ostatních případech (srovnání klinických stádií, gradingu a FLIPI) Wilcoxonova testu (Mann-Whitney), ke srovnání relabovaných s nově diagnostikovanými pacienty byl užít Fisherův test (Fisher exact test). Doba do progresu nebo relapsu (PFS = progression free survival) byla definována jako období od restagingu včetně PET po léčbě do relapsu, progresu nebo smrti. Srovnání doby do progresu nebo relapsu u pacientů vyšetřených PET v rámci restagingu bylo provedeno metodikou analýzy přežití PET-pozitivních

a PET-negativních pacientů, jako kompletní odpověď byl uvažován stav relaps nebo progresu. Statisticky významný rozdíl byl konstatován při $p < 0,05$.

Výsledky

1. ^{18}F -FDG-PET v rámci stagingu folikulárního lymfomu

Celkem jsme hodnotili v rámci stagingu CT s klinickým vyšetřením versus PET u 56 pacientů, z nichž 34 bylo žen, 17 pacientů bylo relabovaných. 52 z nemocných mělo grade 1 nebo 2, medián věku ve skupině byl 57 let. Podrobně jsou data uvedena v tabulce 1.

Shodný nález respektive shodné patologické lokality dle klasického stagingu (zvětšení uzlin) a ložiska patologické aktivity na PET ($\text{SUV} \geq 2,5$) mělo 15/56 (28 %) nemocných. PET identifikoval více ložisek než CT s klinickým vyšetřením u 30/56 (53 %) nemocných, naopak PET označil méně ložisek u 7/56 (12 %) nemocných. U 4/56 (7 %) pacientů jsme našli diskrepantní nález mezi CT a klinickým vyšetřením versus PET, to znamená, že některá ložiska byla u téhož pacienta „vidět“ pouze na PET a naopak zjevná lymfadenopatie (na CT nebo palpačně) byla bez patologické PET-aktivity. Uvedené rozdíly byly statisticky významné ($\chi^2 = 42,878$, $\text{df} = 16$, $p < 0,001$). Přehledně viz tabulka 2.

Rozbor 30 pacientů s nálezem většího rozsahu na PET ukázal, že u 15/30 (50 %) nedošlo k podstatné změně kli-

Tab. 1. Charakteristika souboru pro hodnocení významu ^{18}F -FDG-PET v rámci vstupního stagingu (n = 56).

Muži : ženy	22 : 34
Věkové rozložení	Medián 57 (31-71) let
Délka sledování	Medián 20,5 (2-45) měsíců
Nové FL : relapsy (z toho 1. relapsů)	39 : 17 (12)
Hlavní typy léčby podané relabovaným pacientům	11
CHOP-like režimy	4 (1)
FND (RFND)	2
Radioterapie lokální	1
Vysokodávkovaná chemoterapie (BEAM)	3
Ostatní	
Rozložení dle gradingu	
Grade 1+2	52 (93 %)
Grade 3	3 (5 %)
Grade neurčen	1 (2 %)
Rozložení dle klinických stadií	
Stadium „0“ (nález jen na PET):	3 (5 %)
Stadium I:	13 (23 %)
Stadium II:	12 (21 %)
Stadium III:	4 (7 %)
Stadium IV:	24 (43 %)
Následná léčba:	
Sledování („watch and wait“)	2/56 (3 %)
RCHOP-like režimy	33/56 (60 %)
RFND	7/56 (12 %)
Lokální radioterapie	8/56 (14 %)
Ostatní	6/56 (11 %)

Tab. 2. Přehled rozsahu folikulárního lymfomu definovaného dle PET ve vztahu k CT-stagingu s klinickým vyšetřením před zahájením léčby.

	Nález shodný dle CT a klinického vyšetření versus PET	Rozsah choroby větší na PET	Rozsah choroby menší na PET	Diskrepantní nález mezi CT a PET
Celý soubor (n = 56)	15/56 (27 %)	30/56 (53 %)	7/56 (13 %)	4/56 (7 %)
Skupina nově diagnostikovaných pacientů (n = 39)	12/39 (31 %)	18/39 (46 %)	5/39 (13 %)	4/39 (10 %)
Skupina relabovaných pacientů (n = 17)	3/17 (18 %)	12/17 (70 %)	2/17 (12 %)	0

nického stadia, které buď zůstalo zachováno, nebo došlo ke změně ze stadia III na stadium IV. Naopak u dalších 15/30 (50 %) nemocných došlo k významné změně klinického stadia nemoci (ze stadia 0, I nebo II na stadium III nebo IV). Při zahrnutí výsledků biopsií kostní dřeně do stagingu změnil PET významně výsledné klinické stádium folikulárního lymfomu u 13/56 (23 %) pacientů, což se promítlo i do změny léčebné strategie.

Rozbor 7 pacientů s nálezem na PET menším než dle CT s klinickým vyšetřením ukázal, že u 3 pacientů s nově diagnostikovaným folikulárním lymfomem a zjevně velkým rozsahem choroby (klinické stadium III-IV, grade 1–2) PET nezachytil vůbec žádnou patologickou aktivitu. Jeden z uvedených tří pacientů měl rozsah nemoci stadia IV s masivně zvětšenými retroperitoneálními uzlinami a infiltračí prakticky celé páteře včetně patologické fraktury jednoho z bederních obratlů, další pacient s klinickým stadiem IV a značně zvětšenými uzlinami v mediastinu, retroperitoneu a v periferních lokalizacích. Poslední nemocná měla taktéž zřetelnou lymfadenopatii na krku, v axilách, retroperitoneu a na mezenteriu. Všichni tito 3 pacienti jsou v remisi po primární léčbě s mediánem sledování 13 měsíců (6–18 měsíců). Dosud tito pacienti nevykazují žádné odchylky v klinickém chování FL.

Naopak u 3 pacientů byla nalezena evidentní aktivita na PET v pásmu malignity, bez CT nebo klinické korelace (pacienti klinického stadia „0“, avšak stadia III–IV dle PET). U těchto pacientů byla provedena cílená biopsie z aktivních nodálních respektive extranodálních ložisek, kde byl histologicky potvrzen ve všech případech folikulární lymfom (grade 1 nebo 2). Jedna pacientka s rozsahem onemocnění stadia III dle PET (dle CT byla přítomna pouze mírná splenomegalie bez ložisek a bez lymfadenopatie) je 6 měsíců jen ve sledování, neboť jde o jinak zcela asymptomatický relaps FL. Další nemocná měla extranodálně náhodně zachycený lokalizovaný relaps FL v pravé pažní kosti, cca 6 měsíců na to měla již také zcela evidentní retroperitoneální lymfadenopatii dle CT. Třetí pacient měl v rámci pravidelného kontrolního restagingu pouze dle PET ložiska v játrech, skeletu a v normálně velkých uzlinách mediastina, během 5 měsíců došlo ke zjevné progresi FL i v periferních lokalizacích.

Z celého souboru jsme dále vyhodnotili a srovnali standardní staging versus PET zvlášť ve skupině relabo-

vaných a zvlášť ve skupině nově diagnostikovaných pacientů s FL. Nejprve uvádíme analýzu 39 pacientů s nově diagnostikovaným folikulárním lymfomem. U 12/39 (31 %) pacientů byl nález klinického vyšetření s CT a dle PET shodný, u 18/39 (46 %) byl na PET rozsah onemocnění větší, naopak u 5/39 (13 %) byl rozsah nemoci menší. Diskrepantní nález jsme pozorovali u 4/39 (10 %) nemocných. Zjištěné rozdíly jsou významné, PET vyšetření zaznamenalo častěji vyšší klinické stadium ($\chi^2 = 39,655$ df = 12, $p < 0,001$). Avšak při zahrnutí výsledků biopsií kostní dřeně do stagingu změnil PET významně klinické stádium folikulárního lymfomu jen u 3/39 (9 %) pacientů.

Rozbor 17 pacientů v relapsu folikulárního lymfomu ukázal, že shodný rozsah nemoci dle CT a kliniky versus PET před zahájením léčby měli 3/17 (18 %) pacientů, zatímco u 12/17 (70 %) PET identifikoval více ložisek. Pouze u 2/17 (12 %) nemocných byl rozsah choroby větší dle kliniky a CT. PET častěji zjistila vyšší klinické stadium, rozdíl však nedosáhl statistické významnosti ($\chi^2 = 12,624$, df = 9, $p < 0,18$) pravděpodobně pro celkově nízký hodnocený počet pacientů. Nález na PET i po zhodnocení biopsií kostní dřeně znamenal však změnu léčebné strategie u 10/17 (59 %) pacientů.

2. Prognostický význam ^{18}F -FDG-PET v restagingu folikulárního lymfomu

PET po ukončení léčby jsme provedli u 71 nemocných s folikulárním lymfomem. Pacienti byli ve věku 31–71 let, 46 bylo žen, 44 bylo pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním. Naprostá většina pacientů měla grade 1 nebo 2 (64 nemocných) a rozvinuté stadium choroby tzn. klinické stadium III nebo IV (55 pacientů). 62 pacientů bylo léčeno systémovou konvenční polychemoterapií (respektive imunochemoterapií). Podrobněji viz tabulka číslo 3 a číslo 6. Do hodnocení nebyli zařazeni pacienti, u kterých bylo vyšetření PET před léčbou negativní. Medián sledování celé skupiny pacientů je 24 měsíců (2–45).

Negativní PET po léčbě mělo 56/71 (79 %) pacientů, přičemž 52/56 (93 %) z nich vykazovalo klasickým restagingem kompletní remisi a 4 (7 %) další měli reziduum dle CT. 9/56 (16 %) PET-negativních pacientů zrelabovalo za 4–31 měsíců (medián 10 měsíců). 7 z těchto 9 relabujících pacientů bylo dle restagingu v kompletní

Tab. 3. Charakteristika souboru pro hodnocení významu ¹⁸F-FDG-PET v rámci restagingu po ukončení léčby (n = 71).

Muži : Ženy	25 : 46
Nově diagnostikovaní : relabovaní	44 : 27
Věkové rozložení	medián 54 let (31-71 let)
Doba sledování:	medián 24 (2-45) měsíců
Rozložení dle gradingu:	
grade 1+2	63 (89 %)
grade 3	6 (8 %)
grade neurčen	2 (3 %)
Rozložení dle klinických stadií:	
Klinické stadium I:	7 (10 %)
Klinické stadium II:	9 (13 %)
Klinické stadium III:	17 (24 %)
Klinické stadium IV:	38 (53 %)
Podaná léčba:	
Radioterapie lokální:	
Imunoterapie (Mabthera 4x375 mg/m ²):	5 (7 %)
Radioterapie lokální s imunoterapií (Mabthera 4x375 mg/m ²):	3 (4 %)
	2 (3 %)
Chemoterapie (CHOP-like nebo FND):	19 (27 %)
Imunochemoterapie (RCHOP like nebo RFND):	42 (59 %)
Provedení vstupního PET před léčbou:	40 (56 %)
Neprovedení vstupního PET před léčbou:	31 (44 %)

remisi a 2 měli PET-negativní reziduum dle CT. Ostatních 47/56 (84 %) PET-negativních pacientů zůstává

v remisi lymfomu s mediánem sledování 19 měsíců (2–45 měsíců). Medián doby do progresu (PFS) nebyl v této skupině dosažen.

Pozitivní PET jsme pozorovali po ukončení léčby u 11/71 (15 %) pacientů, z nichž 5 dosáhlo dle klasického restagingu kompletní remise, 4 další měli na CT reziduální masu a 2 pacienti měli dle CT nález jednoznačně patologické lymfadenopatie (stabilní choroba). Příčinou ložiskové PET-pozitivity u jednoho pacienta byl histologicky verifikovaný adenom tlustého střeva, z hlediska FL byl dle PET i CT v kompletní remisi, která trvá. Jediný z PET pozitivních pacientů po léčbě je vzdor jednoznačnému ložisku na PET (ložisko v plicích nejasné etiologie, vysoko v pásmu malignity, SUV = 6,8) v remisi 12 měsíců od kontrolního restagingu bez průkazu jiné choroby. 9 zbývajících pacientů zrelabovalo v mediánu 6,3 měsíce (1–16 měsíců). Pro výpočet mediánu nebyl započítán pacient, který byl ihned po primární léčbě směřován k vysokodávkované chemoterapii (relaps za 18 měsíců).

U 4/71 (6 %) nemocných jsme zachytili abnormální nález na PET s aktivitou blízko hranici malignity (SUV ± 2,0). Tito pacienti zůstávají všichni v remisi (medián sledování 39,5 měsíců, 32–45). Přehledně jsou data znázorněna v tabulce 4.

Mezi skupinami PET+ a PET- pacientů po léčbě (tab. 5) nebyl zjištěn rozdíl v distribuci věku, klinického stadia ani FLIPI (Follicular Lymphoma International

Tab. 4. Rozbor PET vyšetření po ukončení léčby všech pacientů s folikulárním lymfomem (relabovaných i nově diagnostikovaných) bez ohledu na provedení vstupního PET vyšetření před léčbou.

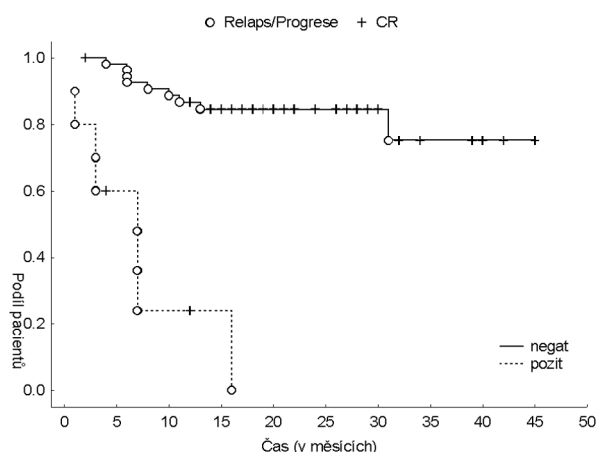
n = 71	PET- pozitivní pacienti		PET- negativní pacienti		PET s abnormním nálezem	
	n	PFS (měsíce)	n	PFS (měsíce)	n	PFS (měsíce)
Celkem	11/71 (15 %)	7 (1-16)	56/71 (79 %)	17,5 (2-45)	4/71 (6 %)	39,5 (32-45)
Relabující	9/11 (82 %)	5 (1-16)	9/56 (16 %)	10 (4-31)	0	0
V remisi	1/11 (9 %) +1/11 (9 %) adenom střeva	12	47/56 (84 %)	19 (2-45)	4/4 (100 %)	39,5 (32-45)

Tab. 5. Srovnání významných parametrů skupin PET-pozitivních a PET-negativních pacientů po ukončení léčby.

	PET + pacienti po léčbě (n = 11)	PET- pacienti po léčbě (n = 56)	
Věk:	medián 55 (41-67) let	medián 53,5 (31-71) let	ns
Nově diagnostikovaní: relapsy	9 : 2	23 : 44	p = 0,015
Zastoupení klinických stadií:			
Klinické stadium I:	1 (9 %)	6 (11 %)	ns
Klinické stadium II:	1 (9 %)	8 (14 %)	
Klinické stadium III:	2 (18 %)	12 (21 %)	
Klinické stadium IV:	7 (64 %)	30 (54 %)	
Rozložení dle gradingu:			
Grade 1:	9 (72 %)	26 (46 %)	p = 0,02
Grade 2:	1 (9 %)	23 (41 %)	
Grade 3:	1 (9 %)	5 (9 %)	
Grade neurčen:	0	2 (4 %)	
FLIPI:			
0-1	4 (36 %)	27 (48 %)	ns
2	1 (9 %)	14 (25 %)	
3 a více	5 (46 %)	10 (18 %)	
nelze	1 (9 %)	5 (9 %)	

Tab. 6. Přehled použitých léčebných režimů.

Zkratka režimu	Složení režimu	Způsob podání
(R) CHOP	(Mabthera 375 mg/m ² den 1) Cyklofosfamid 750 mg/m ² den 1 Adriamycin 50 mg/m ² den 1 Vinkristin 1,4 mg/m ² den 1 Prednison 100 mg den 1-5	Způsob podání 6 cyklů V případě RCHOP Mabthera před každým cyklem Interval opakování 21 dní
(R) COP	(Mabthera 375 mg/m ² den 1) Cyklofosfamid 800 mg/m ² den 1 Vinkristin 2 mg den 1 Prednison 100 mg den 1-5	6 cyklů V případě RCOP Mabthera před každým cyklem Interval opakování 21 dní
(R) COPP	(Mabthera 375 mg/m ² den 1) Cyklofosfamid 600 mg/m ² den 1 a 8 Prokarbazin 100 mg/m ² den 1 až 14 Vinkristin 1,2 mg/m ² den 1 a 8 Prednison 100 mg/m ² den 1-5	6 cyklů V případě RCOPP Mabthera před každým cyklem Interval opakování 28 dní
(R) FND	(Mabthera 375 mg/m ² den 1) Fludarabin 25 mg/m ² den 1 až 3 Mitoxantron 10 mg/m ² den 1 Dexametazon 20 mg den 1-5	6- 8 cyklů V případě RFND Mabthera před každým cyklem Interval podání 28 dní Profylaxe Pneumocystis jirovecii
BEAM	BCNU (carmustin) 330 mg/m ² Cytosar 1000 mg/m ² Vepesid 1000 mg/m ² Alkeran 140 mg/m ²	
R (monoterapie)	(Mabthera 375 mg/m ² den 1)	4 dávky Interval podání týden Premedikace 40 mg metylprednisolon



Graf 1. Prognóza pacientů s folikulárním lymfomem dle výsledku PET po ukončení léčby s použitím metodiky analýzy přežití, jako kompletní odpověď byl použit stav: relaps nebo progrese (log-rank test: $p < 0,001$).

Prognostic Index), PET+ pacienti měli významně více zastoupen nízký grade FL ($p < 0,02$) a častěji byli zastoupeni pacienti s nově diagnostikovaným FL ($p = 0,015$). Metodikou analýzy přežití byla srovnávána doba do progrese nebo relapsu (PFS) pacientů s PET pozitivitou respektive negativitou po léčbě. U pacientů s negativní PET po léčbě nebylo mediánu PFS dosaženo, pacienti s pozitivní PET měli medián PFS 6,3 měsíce (log-rank test: $p < 0,001$) (viz graf 1).

V dalším rozboru jsme se zaměřili pouze na skupinu nemocných s novou diagnózou a vstupně pozitivním PET vyšetřením. Celkem takto bylo vybráno z předchozího souboru 24 nemocných. Po ukončení primární léčby mělo 20/24 (83 %) pacientů negativní PET, z nichž 19

bylo v kompletní remisi dle standardního restagingu, jeden pacient měl reziduální nález na CT. 19/20 (95 %) zůstává v remisi s mediánem 16 měsíců (2–30 měsíců), jeden pacient za 6 měsíců zrelaboval. Pozitivní PET po léčbě mělo 4/24 (17 %) pacientů, 3/4 pacientů měli i nález na CT a všichni zrelabovali (za 1, 3 a 7 měsíců). Zbývající pacient zůstává v remisi (>12 měsíců). Statisticky nehodnoceno pro nízký počet pacientů.

Diskuse

Tato práce si neklade za cíl precizně srovnat a kvantifikovat rozsah postižení folikulárním lymfomem viditelných na PET a CT. Jde o zhodnocení přínosu PET vyšetření nad rámec „standardního stagingového respektive restagingového vyšetření“ u relativně homogenní skupiny pacientů s folikulárním lymfomem a její skutečný význam pro běžnou klinickou praxi. Vycházeli jsme tudíž z běžně zhotovených CT snímků i popisů často z různých pracovišť. Jsme si rovněž vědomi drobné nepřesnosti při zahrnutí výsledků PET několika pacientů bez vyjádření SUV. Tito pacienti však vykazovali jednoznačnou patologickou aktivitu odpovídající malignitě a navíc recentní práce uvádí, že hodnocení vyšetření PET jako negativní či pozitivní se jeví jako dostačující (20). Z hlediska reprodukovatelnosti výsledků a exaktnosti práce jsme přece, tam kde to bylo možné, hodnotu SUV uvažovali.

PET v rámci stagingu identifikoval větší rozsah choroby u více než poloviny pacientů s FL oproti standardnímu vyšetření, přičemž zvýšení klinického stadia pro-

mítající se do změny v léčbě bylo pozorováno u necelé čtvrtiny nemocných. Podívejme se na obdobné studie a jejich výsledky. Jerusalem hodnotil PET vyšetření ve stadiu nízce maligních lymfomů, v rámci které bylo vyšetřeno také 24 pacientů s FL. PET zachytil větší rozsah FL u 13/24 (54 %) nemocných (16). Také v jiné studii indolentních lymfomů byl pozorován větší rozsah nemoci dle PET u 7/17 (41 %) pacientů s FL, klinicky významná změna stadia byla pozorována u 29 % případů. Shodný nález PET s CT byl u 9/17 nemocných a menší rozsah lymfomu byl popsán na PET u 1/17 (17). V této souvislosti je třeba říci, že jsme uvažovali pouze pacienty, kde PET „viděl“ větší rozsah postižení, avšak nejsme si jisti, zda všechna ložiska označena jako nádorová pouze dle CT nebo klinického vyšetření opravdu taková byla.

Ze separátního hodnocení nově diagnostikovaných pacientů s FL vyplývá, že zvýšení klinického stadia ač statisticky významné se promítlo do změny v léčbě u necelých 10 %. V zásadě podobný poměr uvádí i práce zaměřená na staging CT versus PET u 47 pacientů s různými lymfomy (nově diagnostikovaní i relabující pacienti včetně 2 FL), pouze u 7 (14,8 %) z nich vedlo zvýšení klinického stadia dle PET ke změně léčebné taktiky (11). U relabovaných pacientů jsme pozorovali vyšší poměr případů s rozsahem lymfomu větším dle PET (i když nedosáhl statistické významnosti), který vedl ve více než polovině případů ke změně v léčebné strategii. Blum a kolektiv studovali PET versus CT u 47 pacientů s indolentními lymfomy. V rámci stagingu a restagingu byl větší rozsah dle PET u 58 %, při progresi byl rozdílný nález u 46 % pacientů, přičemž v 16 % PET ukázal méně a ve 30 % pacientů více ložisek. Histologickým ověřením 22 PET pozitivních lézí byl v 21 z nich prokázán lymfom. Léčebná strategie byla na základě PET změněna u 34 % pacientů (21). Rozdíl vlivu PET na změnu léčby mezi nově diagnostikovanými a relabujícími pacienty si vysvětlujeme tím, že pacienti již jednou sledovaní pro lymfom jsou pravidelně kontrolováni klinicky i zobrazovacími metodami, tedy rozsah nemoci nedosáhne pravděpodobně takového rozměru jako u pacientů nově diagnostikovaných (často s anamnézou i léta trávající lymfadenopatie).

Překvapivě jsme u tří pacientů pozorovali masivně rozvinutý folikulární lymfom bez sebemenší aktivity na PET – tento jev nedokážeme prozatím nijak vysvětlit. V literatuře jsme objevili pouze ojedinělou zmínku podobného charakteru. V jedné studii 1/48 vyšetřovaných pacientů nevykazoval při rozvinutém folikulárním lymfomu žádnou aktivitu na PET (18). Falešně negativní výsledky jsou obvykle očekávány při PET vyšetření u lézí s nízkou metabolickou aktivitou, lézí velmi malých (<1cm v průměru) a ložisek překrytých okolní poměrně vysokou fyziologickou aktivitou (například gastrointestinální trakt). Nízký grade folikulárního lymfomu není pravděpodobně příčinou PET-negativity, což je patrné z literatury i z našeho sledování (17, 18). Ani jeden z uvedených pacientů nevykazoval ložiska očekávané

falešné negativity, jen další dlouhodobé sledování těchto tří nemocných ukáže, zda se nějak budou odlišovat od jiných pacientů s FL.

Příklad tří jiných pacientů s ověřeným folikulárním lymfomem viditelným pouze na PET svědčí pro výbornou senzitivitu i specifitu vyšetření u této diagnózy. V této souvislosti uvádíme ještě další případ pacientky, která zemřela na progresi folikulárního lymfomu (verifikováno autopsií) zcela bez patologické lymfadenopatie, avšak s patologickou PET-aktivitou ve skeletu a hraniční aktivitou v normálně velkých uzlinách.

Z hodnocení PET v rámci restagingu je patrné že, ze skupiny PET negativních pacientů zrelabovalo 16 %, zatímco ze skupiny PET+ pacientů zrelabovalo 9/10 (tj. 90 %) nemocných s mediánem sledování celé skupiny 24 měsíců. Medián sledování v naší práci odpovídá solidně délce sledování v podobně koncipovaných studiích, avšak z pohledu mediánu přežití pacientů s FL (kolem 6–9 let) se jeví jako krátký. Vzhledem k pravidelné relabující povaze FL a obecně negativní prognóze především časných relapsů se domníváme, že prezentované výsledky jsou klinicky relevantní již nyní. Pacientku s aktivitou na PET v důsledku adenomu střeva mezi PET-pozitivní pacienty nepočítáme. Obdobně i PFS PET+ pacientů je významně kratší než PET- nemocných. Jsme si vědomi mírného nadhodnocení prognostického významu PET-pozitivity, neboť ve skupině PET+ nemocných po léčbě bylo 6/11 pacientů s nálezem současně na CT.

Svoboda a kolektiv srovnával PFS a přežívání u 18 PET-pozitivních a 32 PET-negativních pacientů s různými lymfomy (pouze 2 pacienti s FL, bez vstupních PET) po záchranné léčbě před autologní transplantací. Ve skupině PET-negativních byl medián PFS 19 měsíců (2–59), přičemž 15 (54 %) pacientů zůstává v remisi 12 měsíců. Ve skupině PET-pozitivních pacientů byl medián PFS signifikantně kratší – 5 měsíců (1–19), pouze jediný pacient zůstává bez progresu, ostatní zrelabovali ($p = 0,002$) (22). Podobně jako v naší práci, pozitivní PET po léčbě představuje riziko brzkého návratu choroby, ale negativní PET není zárukou dlouhodobé remise.

Prediktivní hodnotu pozitivního PET vyšetření po léčbě u 77 pacientů s různými typy ne Hodgkinských lymfomů (bez podrobnější specifikace) publikoval také Kahn a kolektiv. Riziko relapsu PET-pozitivních versus PET-negativních pacientů po léčbě byl 15,2 % versus 58,1 %, $p < 0,001$ (23).

Prakticky jediná studie zaměřená pouze na pacienty s folikulárním lymfomem sledovala v rámci restagingu 24 pacientů, z nichž 18 dosáhlo kompletní remise (CR), 17/18 mělo negativní PET a současně 14/18 mělo i negativní CT. 3 pacienti s nálezem jen na CT byli přehodnoceni po 11 měsících bez progresu jako CR. PET koreloval s klinickým průběhem u 96 % pacientů, 3 % (PET) byla falešně pozitivních a 1 % falešně negativních (medián sledování 36 měsíců) (18). Není zde však uvedena prognostická hodnota PET a také kdy po léčbě byla PET provedena. V naší práci jsme takto korelaci PET a klinického vývoje neposuzovali.

Karam a kolektiv vyšetřili PET v rámci restagingu u 30 pacientů s FL. 20/30 nemocných bylo PET-negativních, 1 měl falešně pozitivní PET, 10/20 pacientů mělo shodný nález dle PET i CT. PET byl označen jako přesnější v identifikaci nádorových lézí než CT (senzitivita PET versus CT 100 % versus 91 % a specifita 91 % versus 50 %). Studie byla zaměřena na hodnocení PET u různých indolentních lymfomů, k prognóze pacientů a klinickému významu se autoři nevyjadřovali (17).

Spaepen a kolektiv vyšetřovali PET v rámci restagingu po primární léčbě u 93 pacientů s lymfomy (z nich 10 FL). PET pozitivní po léčbě byl u 26 nemocných (2 FL) a všichni zrelabovali v mediánu 73 dní, 14 z těchto 26 pacientů mělo nález pouze na PET. Z 67 PET negativních pacientů zůstává 56 (84 %; 6 pacientů s FL) v CR s mediánem 653 dní a 11 (16 %; 2 pacientů s FL) pacientů zrelabovalo v mediánu 404 dní (8).

Jerusalem a kolektiv hodnotil PET u 28 pacientů s lymfomem (včetně 9 FL) po několika cyklech chemoterapie ve vztahu k jejich celkovému přežití a PFS. 5/28 nemocných mělo pozitivní PET a pouze 1 z těchto pacientů dosáhl CR, zatímco z 23 PET-negativních pacientů 21 dosáhlo CR. Všech 5/5 PET pozitivních a 7/21 PET negativních pacientů zrelabovalo, pozitivní prediktivní hodnota PET 100 %, negativní 67 %. PFS i celkové přežití byly u PET+ pacientů výrazně kratší (7).

V naší práci prezentujeme detailně zpracovaný nejpočetnější soubor pacientů s folikulárním lymfomem, u kterých byl srovnáván PET versus standardní staging respektive restaging. Překvapivě jsou naše výsledky PET vyšetření u folikulárního lymfomu velmi podobné výsledkům dosažených ve studiích s převahou agresivních lymfomů (7, 11, 14, 22). Ve vysokém procentu je možné PET zachytit větší rozsah choroby, což je nepochybně zčásti dáno větším rozsahem vyšetřovaných oblastí. Nutno však mít na zřeteli, že přes vysokou obecnou specifitu i senzitivitu existují ojediněle i pacienti s folikulárním lymfomem, kteří jsou zcela PET negativní. Zůstává otevřenou otázkou, zda tyto vstupně PET-negativní pacienti budou mít i odlišné chování FL v dalším sledování. PET považujeme za vhodné doplňující stagingové vyšetření u folikulárního lymfomu. Rovněž se na základě našich výsledků domníváme, že PET v restagingu může dobře pomoci předpovědět riziko brzkého relapsu folikulárního lymfomu. Předmětem dalšího zkoumání může být prognostický význam PET provedené časněji v průběhu léčby folikulárního lymfomu (například po 3. nebo 4. cyklu chemoterapie).

Literatura

1. **Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, et al.** The value of positron emission tomography (PET) imaging in disease staging and therapy assessment. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 4): 227–34.
2. **Juweid ME, Cheson BD.** Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 496–507.
3. **Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, et al.** Imaging of lymphoma with PET 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Correlation with CT. *Radiology* 1994; 90: 111–6.
4. **Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al.** Role of whole-body 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997; 203: 795–800.
5. **Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, et al.** Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: Effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 721–8.
6. **Elstrom R, Guan L, Baker G, et al.** Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003; 101: 3875–3876.
7. **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.
8. **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.
9. **Spaepen K, Stroobants S, Verhoef G, et al.** Positron emission tomography with [¹⁸F] FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. *Eur J Nucl Med* 2003; 30 (Suppl 1): S97–S105.
10. **Bangerter M, Moog F, Buchmann I, et al.** Whole-body 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; 9: 1117–22.
11. **Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N, et al.** Positron emission tomography/computed tomography diagnostic accuracy in lymphoma. *Br J Haematol* 2006; 135(3): 293–302.
12. **Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, et al.** Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med* 1997; 38: 343–8.
13. **Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, et al.** Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood* 2007; 109: 486–91.
14. **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.
15. **Hicks RJ.** The evolving role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in lymphoma: how do we reconcile conflicting results in the era of evidence-based medicine? *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 2008–10.
16. **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.
17. **Karam M, Novak L, Cyriac J, et al.** Role of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 2006; 107: 175–83.
18. **Wöhler S, Jaeger U, Kletter K, et al.** ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann Oncol* 2006; 17: 780–784.
19. **Jerusalem G, Warland V, Najjar F, et al.** Whole-body ¹⁸F-FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun* 1999; 20: 13–20.
20. **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.
21. **Blum RH, Seymour JF, Wirth A, et al.** Frequent impact of [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging and management of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003; 4(1): 43–9.

22. Svoboda J, Andreadis C, Elstrom R, et al. Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(3): 211–6.
23. Kahn ST, Flowers C, Lechowicz MJ, et al. Value of PET restaging after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: Implications for consolidation radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(4): 961–5.

MUDr. Andrea Janíková
Interní hematologická klinika
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: aboril@fnbrno.cz

Podpořeno částečně grantem NR8342-3/2005.

Došlo do redakce: 10. 4. 2007

Přijato: 20. 7. 2007

VÝBĚR Z TISKU A ZPRÁVY O KNIHÁCH

Hermansky-Pudlak syndrome: a disease of protein trafficking and organelle function

Maria L. Wei, Department of Dermatology, Veterans Affairs Medical Center 190,
University of Kalifornia
Pigment Cell Res., 2006, Vol. 19, pp. 19 – 42

V roce 1959 popsal Heřmanský a Pudlák ve světové literatuře 2 nemocné se syndromem okulokutánního albinismu, prodloužené krvácivosti s neobvyklými pigmentovými makrofágy v kostní dřeni (Blood 14, 162 – 169). Jeden nemocný měl také intersticiální plicní fibrózu a zemřel ve věku 34 let. Se jmény těchto autorů je spojen syndrom Heřmanského a Pudláka (HPS). Až do současné doby je předmětem podrobného studia klinického, genetického, molekulárně biologického a biochemického, včetně studií na myších kmenech s HPS geny. Dnes je známo 8 lidských subtypů HPS se zvláštním klinickým obrazem, vázaným na různé genové mutace a exprese defektů v buněčné biologii. Defekty proteinů zakódovaných v těchto genech postihují biogenezi nebo funkci intracelulárních organel nalezených ve specializovaných sekretorických buňkách, jako jsou pigmentové buňky (melanocyty, pigmentové epitelální buňky), krevní destičky, T-buňky, neutrofilové a epitelové buňky plic typu II. Expese HPS genů byla odhalena ve všech testovaných buňkách, i když se HPS fenotypicky jeví jako omezený na specializované buněčné typy. Existuje dále 15 myších HPS genů, které byly klonovány a sekvenovány. Osm z těchto myších HPS genů odpovídá 8 lidským HPS genům.

Uvedená práce je mimořádná tím, že shrnuje nejnovější poznatky molekulárně biologické, biochemické a genetické spolu s výsledky klinického sledování. Uvádí vztah mezi molekulárně biologickou patologií, genetickým podkladem a klinickými projevy. Umožňuje tak hlubší pochopení různých procesů a znaků jako je albinismus, krvácivý syn-

drom, fibróza, kongenitální neutropenie. Celá problematika HPS syndromu je zevrubně popsána na 23 stranách včetně rozsáhlého souboru 148 citací, 4 názorných tabulek a 9 schémat postižených genů, jednotlivých mutací, dále funkce HPS proteinových komplexů v drahách přenosu endozom-lysozom v biogeneze melanosomu (angl. terminol.: protein trafficking along the endocytic-lysosomal pathway).

Popisy jednotlivých subtypů ukazují, že HPS je komplex příbuzných autozomálně recesivních onemocnění podložených defekty přenosu proteinů na úrovni molekulární patobiochemie buněk. Pro klinika je především důležitý přehled klinické manifestace u jednotlivých podtypů. Výčet příznaků a stupeň jejich závažnosti je velmi pestrý. Klinický obraz postihuje různé systémy: oka (albinismus, snížená ostrost zraku, nystagmus), poruchy sluchu, kůže (variabilní snížení pigmentu), plíce (dušnost, snížení vitální kapacity, restriktivní plicní onemocnění), neutropenie s rekurentními respiračními infekcemi, kožní a slizniční krvácení, porucha rovnováhy, granulomatózní kolitida, hypercholesterolémie (HPS-7). Práce poskytuje instruktivní schémata přenosových drah v buněčné patobiochemii, detailní výčet mutací (typ a sídlo mutace u podtypu HPS-1 až HPS-7). Současné metodické přístupy umožňují identifikovat větší počet pacientů u jinak vzácného syndromu. Pro budoucnost pak by mohly pomoci k cílené terapii neléčitelného a často fatálního onemocnění.

K uvedené souborné práci mají úzký vztah další 2 publikace:

Innate immunity defects in Hermansky-Pudlak type 2 syndrome.

Stefania Fontana, Silvia Parolini, William Verm et al. *Blood*, 15 June 2006, Vol.107, Number 12, pp. 4857 – 4864.

Práce popisuje 2 postižené pacienty, u nichž autoři pozorovali dramatickou redukci cytolytické aktivity čerstvě izolovaných a IL-2 aktivovaných NK buněk. Hladiny perforinu byly redukovány v nestimulovaných NK buňkách, což vysvětluje poruchu v cytolytické aktivitě NK buněk. Navíc prokázala analýza neutrofilů, že obsah intracelulárně

elastázy byl výrazně redukován, zatímco exprese CD63 na plasmatické membráně byla podstatně zvýšena.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.
FN Motol Praha