

^{18}F -FDG-PET/MR U DĚTÍ S HODGKINOVOU NEMOCÍ

^{18}F -FDG-PET/MRI IN CHILDREN WITH HODGKIN'S DISEASE

původní práce

Jiří Ferda
Eva Ferdová
Jan Baxa

Klinika zobrazovacích metod
LF UK a FN, Plzeň

Přijato: 15. 9. 2016.

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod
LF UK a FN
Alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Podpořeno projektem Ministerstva
zdravotnictví ČR Koncepční rozvoj
výzkumné instituce 00669806 –
FN Plzeň a Programem rozvoje
vědních oborů Karlovy Univerzity
(projekt P36).

Konflikt zájmů: žádný.

Hlavní stanovisko práce

PET/MR u dětí s postižením Hodgkinovou nemocí je efektivní nástroj ke stagingu i hodnocení odpovědi na terapii, dovoluje výrazné snížení radiační dávky.

SOUHRN

Ferda J, Ferdová E, Baxa J. ^{18}F -FDG-PET/MR u dětí s Hodgkinovou nemocí

Cíl: Zhodnotit možnosti stagingu a hodnocení efektu terapie Hodgkinovy nemoci u dětí pomocí ^{18}F -FDG-PET/MR.

Metodika: Bylo provedeno 26 vyšetření u 12 dětí ve věku od 8 do 15 let se stanovenou diagnózou Hodgkinovy nemoci pomocí integrovaného PET/MR systému s podáním ^{18}F -FDG v dávce 2,0 MBq/kg, bylo provedeno celotrupové nebo celotělové vyšetření sekvencemi T1 VIBE Dixon two-point, TIRM T2 STIR a DWI po aplikaci gadoliniové kontrastní látky, v každé poloze vyšetření byla provedena akvizice dat po dobu 4 minut. Všechna vyšetření byla provedena bez nutnosti celkové anestezie. Hodnocení nálezů bylo dle WHO stagingu Hodgkinovy nemoci, interim hodnocení dle Deauvillského schématu.

Výsledky: U všech nemocných bylo dosaženo adekvátního zobrazení, aplikovaná aktivita byla v rozmezí 45–151 MBq, u devíti dětí byla provedena dvě vyšetření stagingu a interim, u tří dětí tři vyšetření, kdy při interim vyšetření bylo hodnoceno skóre 4 nebo 5 podle Deauvillského schématu.

Závěr: Hybridní zobrazení ^{18}F -FDG-PET/MR s nízkou dávkou ^{18}F -FDG dosahuje optimální kvality k posouzení stagingu i interim efektu terapie Hodgkinovy nemoci u dětí, kdy navíc schéma umožňuje radikální snížení radiační dávky u nemocných.

Klíčová slova: Hodgkinova nemoc, ^{18}F -fluorodeoxyglukoza, PET/MR.

Major statement

PET/MRI in children suffering from Hodgkin's lymphoma is an effective tool in staging and therapy response evaluation, it enables serious reduction of the radiation dose burden to the ill child.

SUMMARY

Ferda J, Ferdová E, Baxa J. ^{18}F -FDG-PET/MRI in children with Hodgkin's disease

Aim: To evaluate the feasibility of the staging and restaging imaging of children suffering from Hodgkin's disease ^{18}F -FDG-PET/MRI.

Method: In 12 children in the age 8 to 15 years with proven diagnosis of Hodgkin's disease, 26 procedures were performed using the integrated PET/MRI. The dosing of 2 MBq of ^{18}F -FDG per kilogram of body weight was used. The whole-body or whole trunk imaging was used using T1 VIBE Dixon two-point, TIRM T2 STIR and DWI after application of gadolinium contrast agent. The data acquisition lasts 4 minutes in each position. All examinations were performed without need of the general anaesthesia. The imaging evaluation was driven in the intentions of the WHO Hodgkin's disease staging or during interim examinations using the Deauville score system.

Results: All examinations were evaluated as adequate from the point of view of diagnostic quality of examination, the applied radiopharmaceutical activity varied between 45 to 151 MBq. The coupled staging and interim examinations were performed in 9 children, in three children classified as score 4 or 5 according Deauville schema, the additional follow-up study was added to complete the therapy response imaging.

Conclusion: Hybrid imaging ^{18}F -FDG-PET/MRI with low ^{18}F -FDG-dosing reaches the optimal diagnostic quality in the assessment of the staging and also restaging of the

Hodgkin's disease, when the attitude with lower ^{18}F -FDG-dosing enables the lowering the total radiation dose burden to the ill children.

Key words: Hodgkin's disease, ^{18}F -fluorodeoxyglucose, PET/MRI.

ÚVOD

Hybridní zobrazovací metody jsou využívány pro staging a hodnocení odpovědi na terapii nádorových onemocnění od konce devadesátých let 20. století. Jednou z prvních aplikací PET/CT bylo hodnocení stagingu u hematologických onemocnění. Jedním z důležitých důvodů zavedení hybridních zobrazení do klinické praxe byl požadavek na zpřesnění detekce primárního rozšíření lymfomové patologické tkáně a především časné vyhodnocení účinku chemoterapie na nádorovou tkáň. Hodgkinova nemoc (HN) patří mezi nejčastější maligní onemocnění v dětském věku, představuje přibližně dvě pětiny všech lymfomů v dětském věku. Viabilní nádorová tkáň u HN se vyznačuje vysokou úrovní akumulace ^{18}F -FDG, proto její detekce pomocí pozitronové emisní tomografie patří mezi nejvýznamnější aplikace v onkologických indikacích (1). Doplnující léčba pomocí radioterapie je u HN spojena s významně zvýšeným rizikem vzniku další malignity v následujících 20 letech života, na druhou stranu vynecháním radioterapie vzrůstá významně riziko relapsu onemocnění. Z výše uvedených důvodů je jednou z hlavních indikací k vyšetření u HN posouzení časné léčebné odpovědi na podávanou terapii a využití této informace k průběžné modifikaci intenzity léčby tak, aby bylo možné současně eliminovat co možná nejvíce rizika spojená s ozářením, ale minimalizovat pravděpodobnost relapsu onemocnění z nedostatečné intenzity léčby.

Současné pokroky ve skenovacích technikách pozitronové emisní tomografie (PET) i výpočetní tomografie (CT) dovolují významným způsobem snížit používanou a tak podstatně redukovat dávku ionizujícího záření z vyšetření. Přesto zůstává tato dávka významným faktorem stochastického efektu účinku záření, a to zejména u nemocných s opakovanými vyšetřeními. Zavedení hybridního zobrazení PET/MR do klinické praxe se otevřela možnost snížení radiační dávky z hybridního zobrazení eliminací podílu z výpočetní tomografie a současně využít přednosti vysokého kontrastního rozlišení MR pro měkké tkáně. Jedním z nejdůležitějších indikačních momentů PET/MR může být právě zobrazování HN (2). Práce ukazuje na možnosti této vyšetřovací metody u dětí.

METODIKA

Soubor nemocných

V období od dubna 2015 do dubna 2016 bylo provedeno celkem 26 vyšetření u 12 dětí s diagnózou Hodgkinovy nemoci. Jednalo se o čtyři chlapce a osm děvčat ve věku 8–15 let.

Indikace a objednání k vyšetření

Indikace k vyšetření je provedena hematologem, vlastní vyšetření provádíme do 7 dnů od vznesení požadavku, obvykle v tom samém týdnu od objednání. Je-li nutná k vyšetření celková anestezie, je den a čas vyšetření současně domluven s anesteziologem tak, aby byl anesteziologický tým k dispozici při přípravě a vlastním provedení vyšetření. V případě nutnosti celkové anestezie je vyšetření provedeno během krátkodobé dvoudenní hospitalizace.

U všech dětí se provádělo vyšetření stagingové a vyšetření po ukončení dvou indukčních cyklů chemoterapie (tzv. interim examination) k posouzení odpovědi na podávanou terapii. V případě, že odpověď byla vyhodnocena jako nedostatečná, přistoupilo se k další intenzifikační terapii, po jejímž ukončení se provedlo následné další vyšetření odpovědi na terapii.

Příprava k vyšetření, aplikace radiofarmaka a akumulace

Pacienti lační nejméně 4 hodiny, kdy po celou dobu přípravy přijímají dostatečné množství tekutin bez sacharidů. Kromě lačnění je vhodnou přípravou také omezení akumulace ^{18}F -FDG v hnědé tukové tkáni. Proto po příchodu nemocného na oddělení je pacient nejprve 30 minut v teplé místnosti, poté dostane k vypití 500 ml teplého černého čaje. Vlastní proces vyšetření provádíme u dětí rozdílně od dospělých – neměříme hladinu glykemie, jelikož u dětí je zjištěna již na zasilajícím oddělení. Před vlastním vyšetřením je poučeno jak dítě, tak jeho zákonný zástupce o povaze a průběhu vyšetření, případně je nemocnému ukázán vyšetřovací prostor a cívky, které budou na jeho tělo přiloženy během vyšetření. Aby bylo možné vyloučit všechny případné kontraindikace podání radiofarmaka, podání gadoliniové kontrastní látky a provedení magnetické rezonance, vyplňuje se anamnestický dotazník, následně zákonný zástupce dítěte podepíše informovaný souhlas. Pokud pacient přichází již se zavedenou centrální žilní

kanylou nebo portem, používáme je pro nitrožilní podání radiofarmaka. Radiofarmakum ^{18}F -FDG (Ústav jaderného výzkumu, Řež u Prahy, ČR) podáváme v aktivitě 2 MBq/kg. Jelikož jsou u dětí s nižší hmotností aplikovány aktivity o celkové hodnotě kolem 50 MBq a méně, provádíme u nich vyšetření kolem 11. hodiny dopoledne, kdy měrná aktivita radiofarmaka poklesne, aby bylo možné dostatečně malou dávku odměřit. U dětí byly aplikovány aktivity 45–151 MBq. K podání radiofarmaka používáme automatický injektor Intego® (Medrad, Warrendale, Pennsylvania, USA). Poté následuje doba akumulace radiofarmaka 45 minut v klidu na lůžku v separátní místnosti, kde je dítě pod dohledem dospělé osoby.

Vlastní vyšetření

Vyšetření provádíme na integrovaném systému PET/MR (Biograph mMRI, Siemens Healthcare, Erlangen, SRN), který obsahuje subsystém PET s kraniokaudální šíří detektorové soustavy 25 cm. Materiál detektorů je lutecium-ortosilikát, detektorová soustava je vybavena amplifikačním systémem lavinovitých fotodiod (avalanche photodiodes). Subsystém MR je kryostatiký supravodivý systém s indukci magnetického pole 3 T. Vlastní vyšetření se provádí pokrytím celého těla nemocného systémem čtyř tělových cívek osmikanálových, hlavové 12kanálové cívky a páteřní 36kanálové cívky. Systém je schopen současně registrovat 18 aktivních kanálů.

Data se získávají v jednotlivých krocích: v pěti až sedmi polohách, které postupně pokryjí celý trup. Vyšetření zahrnuje nejprve sekvenci T1 VIBE Dixon-two-point zahrnující in-phase a opposed-phase echo pro korekci atenuace. Dále je zahájena čtyřminutová akvizice dat PET. Během PET akvizice dat je provedeno skenování diagnostickými sekvencemi MR, které zahrnují T1 VIBE Dixon-two-point v transversální orientaci s vyšším prostorovým rozlišením, než je sekvence pro korekci atenuace; dále sekvenci T2 s potlačením signálu tuku TIRM STIR (short-tau-inversion-recovery) a difúzně vážené zobrazení echoplanární sekvencí REVEAL, kdy je z měření s hodnotami $b = 0$, $b = 400$ a $b = 800$ vypočítána mapa difúzního koeficientu (ADC).

Při vyšetření aplikujeme gadoliniovou extracelulární kontrastní látku, podáváme jednomolární gadobutrol (Gadovist®, Bayer Pharma, Berlín, SRN) 0,1 mmol/kg průtokem 1,5 ml/s a proplachem 15 ml fyziologického roztoku NaCl. K podání kontrastní látky používáme automatický přetlakový injektor Spectris Solaris® (Medrad, Warrendale, Pennsylvania, USA), doba aplikace je před první pozicí akvizice.

Hodnocení nálezů

U primárního stagingu jsme hodnotili rozsah onemocnění podle WHO klasifikace (tab. 1) se zaměřením především na počet skupin metabolicky aktivních postižených uzlin, na infiltraci nad a pod úroveň bránice, na postižení jater, sleziny, kostní dřeně, plic a/nebo ostatních orgánů. Hodnoceny byly velikosti jednotlivých uzlin, stanovena byla největší a neaktivnější léze. Nedílnou součástí vyšetření bylo stanovení standardizované hodnoty akumulace v játrech v oblasti nepostiženého parenchymu pravého jaterního laloku a v sestupné hrudní aortě jako vyjádření metabolické aktivity pozadí (blood-pool). Používali jsme hodnocení pomocí maximální hodnoty SUV (SUV_{max}). Podobné schéma hodnocení jsme

Tab. 1. **Klasifikace a staging Hodgkinovy nemoci**

Table 1. **Classification and staging of the Hodgkin's lymphoma**

WHO/REAL klasifikace	
The World Health Organization (WHO)/Revised European-American Lymphoma (REAL)	
1) nodulární lymfocytárně-predominantní	
2) klasická forma – anglické ekvivalenty názvů	
• nodular sclerosis classic	
• lymphocyte-rich classic	
• mixed cellularity classic	
• lymphocyte-depleted classic	
Stadium	Oblast zasažení
I	jedna skupina uzlin
II	vícečetné skupiny uzlin na jedné straně bránice
III	vícečetné skupiny uzlin na obou stranách bránice
IV	vícečetné skupiny uzlin a mimouzlinové postižení
X	bulka > 10 cm
E	extranodální rozšíření nebo jediné, izolované místo extranodálního postižení
AB	B symptomy: ztráta hmotnosti > 10%, horečka, noční pocení

Cotswolds modifikace Ann Arbor staging systému Hodgkinovy nemoci

Tab. 2. **Deauvillské schéma hodnocení odpovědi na léčbu při interim vyšetření**

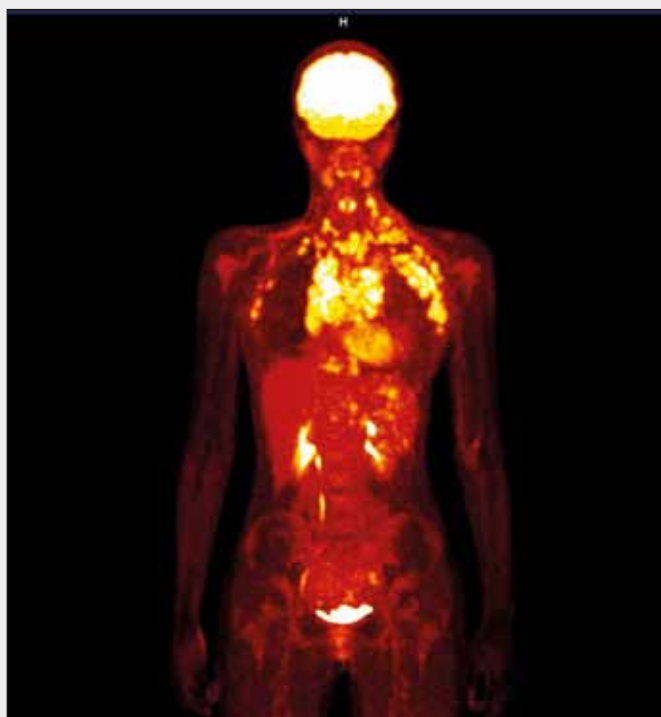
Table 2. **Deauville schema of the therapy response evaluation in interim examination**

Deauville 1	Akumulace ^{18}F -FDG v původně aktivní nádorové tkáni není přítomna.
Deauville 2	Klesne-li akumulace ^{18}F -FDG pod hodnotu v sestupné aortě, ale je měřitelná.
Deauville 3	Akumulace ^{18}F -FDG dosahuje úrovně mezi hodnotami v sestupné aortě a zdravou jaterní tkáni pravého laloku.
Deauville 4	Akumulace ^{18}F -FDG je lehce vyšší než ve zdravé tkáni pravého jaterního laloku, jde o stupeň 4.
Deauville 5	V případě vysoké úrovně akumulace ^{18}F -FDG značně převyšující játra (nejméně 3krát) a/nebo výskytu nových ložisek vysoce metabolicky aktivní tkáně jde o stupeň 5, který odpovídá progresi onemocnění. Do hodnocení stupněm 5 však nespadá přítomnost difúzního zvýšení akumulace ^{18}F -FDG v kostní dřeni, které lze hodnotit jako aktivaci kostní dřeně.

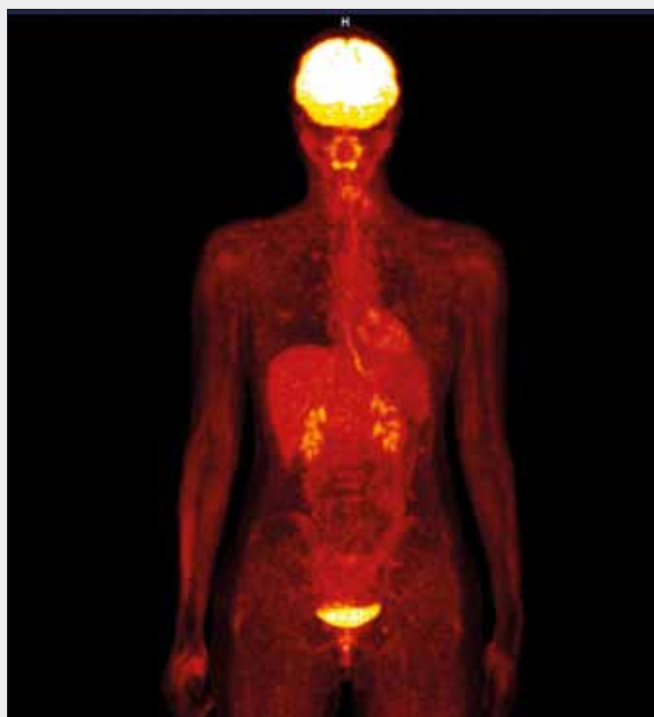
využívali u interim vyšetření, na které nemocní přicházeli po dvou cyklech indukční terapie, případně při dalším kontrolním vyšetření. Účinek terapie byl hodnocen dle Deauvillského schématu pětistupňovou stupnicí (tab. 2).

VÝSLEDKY

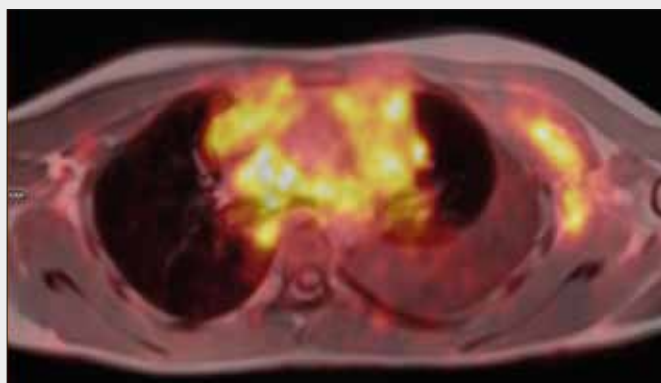
U všech nemocných a u všech vyšetření bylo dosaženo adekvátního zobrazení, které umožnilo hodnocení stagingu onemocnění s adekvátní úrovní akumulace ^{18}F -FDG v abdominálních orgánech, především játrech, s nízkou akumulací ^{18}F -FDG ve většině příčně pruhovalého svalstva, s vysokou akumulací v mozkové tkáni. Ani jedno vyšetření nemuselo být přerušeno, všechny děti vyšetření tolerovaly dobře. U devíti dětí byla provedena dvě vyšetření stagingu a interim. U interim vyšetření bylo hodnoceno skóre 1, 2 nebo 3. U tří dětí byla provedena tři vyšetření, kdy při interim vyšetření bylo hodnoceno skóre 4 (dva případy) nebo 5 (jedno vyšetření) podle Deauvillského schématu.



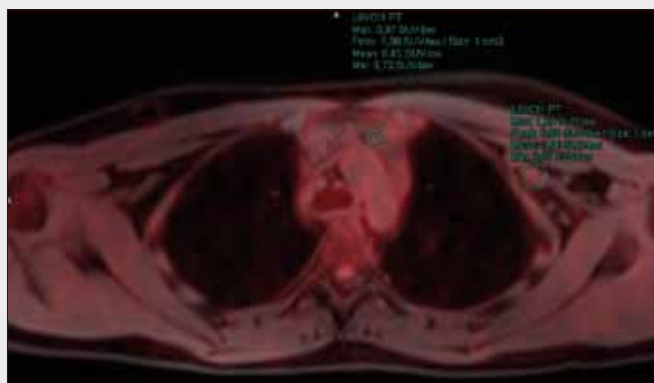
▲ Obr. 1A



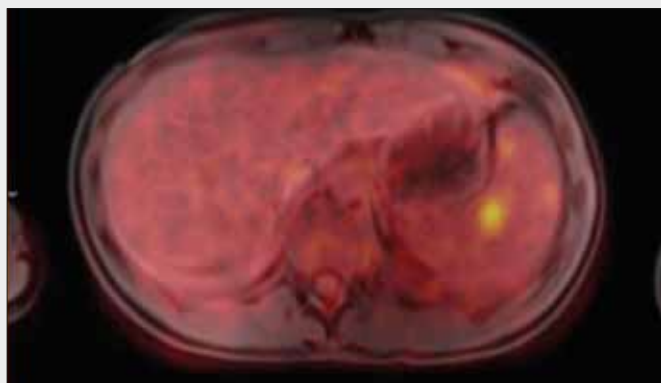
▲ Obr. 1B



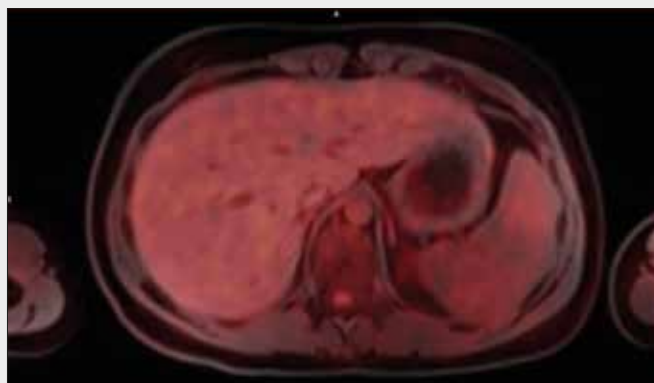
▲ Obr. 1C



▲ Obr. 1D



▲ Obr. 1E



▲ Obr. 1F

Obr. 1. A – iniciální staging, celotělový MIP obraz PET, klinické stadium IV; B – interim vyšetření, Deauville 1, celotělový MIP obraz PET; C – iniciální staging, postižení mediastinálních uzlin, fúze PET a VIBE T1; D – interim vyšetření, Deauville 1, vymizelo postižení mediastinálních uzlin, fúze PET a VIBE T1; E – iniciální staging, postižení sleziny, fúze PET a VIBE T1; F – interim vyšetření, Deauville 1, vymizelo postižení sleziny, fúze PET a VIBE T1
Fig. 1. A – initial staging, whole-body MIP image of PET, clinical stage IV; B – interim examination, Deauville 1, whole-body image of PET; C – initial staging, involvement of the mediastinal lymph nodes, PET/VIBE T1 fusion; D – interim examination, Deauville 1, the mediastinal lymph nodes involvement disappeared, PET/MRI fusion; E – initial staging, involved spleen, PET/VIBE T1 fusion; F – interim examination, Deauville 1, disappeared splenic lesions

Aplikovaná aktivita byla v rozmezí 45–151 Mbq, u všech dětí proběhla aplikace radiofarmaka bez komplikací, bylo možné aplikovat dostatečně nízkou dávku, která odpovídala dávce 2 MBq/kg.

DISKUSE

Hodgkinova nemoc, její typy a metabolická aktivita

U Hodgkinova lymfomu jsou typickým buněčným elementem Sternbergovy-Reedové buňky, které však v nádorové infiltraci představují výraznou minoritu; jejich podíl se pohybuje jen kolem 1 % všech buněk tkáně. Nádorové buňky však produkují významné množství cytokinů, které aktivují nenádorové monocytické elementy. Monocyty jsou jednou z nejvíce metabolicky aktivní skupinou buněk, vyznačují se velmi vysokou aktivitou glykolýzy s velice vysokou hladinou hexokinázy. Klasický Hodgkinův lymfom se rozděluje podle WHO na nodulárně sklerózující se smíšenou celularitou, bohatý na lymfocyty a chudý na lymfocyty. Od klasického Hodgkinova lymfomu se odlišuje lymfocytární predominantní typ. Významné pro zobrazení pomocí PET je, že jde o tkáň s vysokou úrovní akumulace ^{18}F -FDG (3), která po úspěšném efektu terapie proporcionálně klesá (4, 5).

Nodulárně sklerózující typ je nejčastějším typem HN a je typický postižením mízních uzlin mediastina. Vyskytuje se především u adolescentů. Nádorová tkáň obsahuje významné množství kolagenu a vazivové tkáně a tento fakt je příčinou časté perzistence viditelné neviabilní tkáně po léčbě.

U prepubertálních dětí se vyskytuje často **typ se smíšenou celularitou**, který tvoří více než třetinu případů. Naproti tomu **typ s deplecí lymfocytů**, nebo naopak **typ bohatý na lymfocyty** se v dětském věku vyskytují jen velice vzácně, jeho výskyt je do 3 %. Tyto typy však především postihují kostní dřeň a kosti a objevuje se u nich postižení retroperitoneálních uzlin – na rozdíl od postižení mediastina, které se vyskytuje vzácně.

Přibližně v desetině dětských případů HN je diagnostikován **typ s predominancí lymfocytů**, který se dle WHO od roku 2001 odděluje od klasické HN. Rozsah jeho postižení zahrnuje především stadia IA a IIA, často je kurabilní již odstranění postižených uzlin, léčba v časných stadiích je méně intenzivní než u klasické HN. Klasicky je postižení přítomné jen v oblasti uzlin krku nebo axil, zatímco postižení mediastinálních uzlin nebo extranodální postižení je velmi vzácné.

Obecnou vlastností HN je vysoká senzitivita k chemoterapii a radioterapii, u dětí a dospívajících je poměr vyléčených nemocných přibližně 90–95 %. Pro zvolení správné intenzity terapie je klíčové přesné stanovení iniciačního stagingu onemocnění, neboť chemoterapeutika, především alkylační, ale i antracyklinová mají výrazné vedlejší účinky. Jedná se často o kardiovaskulární nežádoucí efekt chemoterapie s následným zvýšeným výskytem náhlé srdeční smrti. Vliv radiačního inzultu na zvýšení pravděpodobnosti sekundární malignity, zejména stochastický účinek záření na prsní a štítnou žlázu, je vedle současného deterministického poškození po iradiaci významným vedlejším efektem, a to zejména na kostní dřeň a plicní tkáň. V dospělé populaci je zvýšení rizika sekundár-

ní malignity po iradiaci téměř dvacetinásobné, u žen se zvyšuje riziko karcinomu prsu až 50krát a karcinomu štítné žlázy 35krát. Přidaná dávka z CT vyšetření sice nehraje tak extrémní roli jako terapeutické iradiace, ale eliminací této dávky je možné snížit dávkový ekvivalent z každého vyšetření PET/MR o 1–3 mSv. Podstatným příspěvkem ke snížení radiační dávky je i snížení aplikované aktivity radiofarmaka na dávku 2 MBq/kg. Celková minimalizace radiační dávky je jedním z hlavních cílů provádění PET/MR u dětí s HN.

Staging

Neléčená HN se vyznačuje velice vysokou úrovní akumulace ^{18}F -FDG. Téměř ve 100 % případů (1, 3) se udává, že všechny léze větší než 10 mm je možné s jistotou detekovat (5). I když je u HN s predominancí lymfocytů úroveň akumulace nižší, i zde je však detekce nádorové tkáně vysoce spolehlivá. Ve srovnání s ostatními zobrazovacími metodami, jako jsou ultrazvuk, CT i MR, dosahuje PET vyšší senzitivity i specifity zejména v oblasti ilických uzlin, uzlin tříselných a uzlin v oblasti kolem viscerálních tepen abdominální aorty. Významné je také zvýšení detektability postižení sleziny a jater, anebo vyloučení jejich postižení. Kombinace silně T2-váženého zobrazení, eventuálně použití DWI, výrazně zvyšuje možnosti nalézt ložiskové nebo difúzní postižení jater i sleziny, a tak přispět ke zpřesnění diagnostiky extranodálního postižení. Použití PET se vyznačuje i vyšší senzitivitou v detekci postižení kostní dřeně a kosti než kostní trepanobiopsie, nebo je možné PET vyšetření použít jako vodítko pro cílený odběr kostní dřeně. Kombinace PET s MR vyšetřením, zejména při použití silně T2-vážených sekvencí s potlačením signálu tuku, zejména short-tau-inversion-recovery (STIR), dovoluje velice efektivně odhalit rozsah dřevné infiltrace HN (6–11).

Obecnou vlastností MR je problém se zobrazením normální vzdušné plicní tkáně a diskretních intersticiálních změn. Jelikož však plicní postižení u lymfomů je především konsolidace tkáně, navíc u HN s vysokým stupněm akumulace ^{18}F -FDG, dosahuje PET/MR dostatečného rozlišení k detekci lymfomové infiltrace plicní tkáně. Stejně jako pro zobrazení infiltrace kostí a kostní dřeně jsou pro plicní tkáň výhodnější silně T2-vážené sekvence T2 STIR. I když jsou pro zobrazení plic k dispozici techniky navigované segmentované akvizice PET dat synchronizované s dechovou aktivitou, jejich použití je omezeno z důvodu významného prodloužení akviziční doby.

Hodnocení léčebné odpovědi

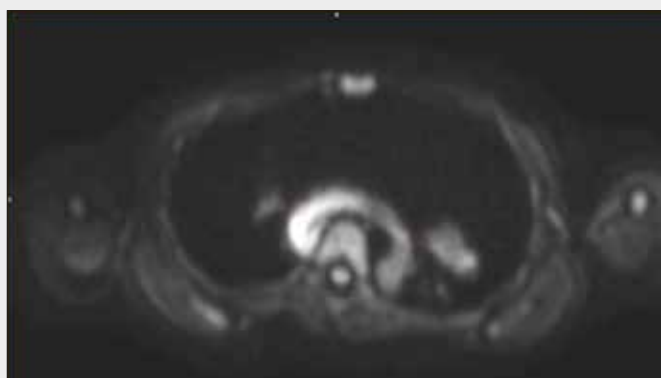
Již velice krátce po nasazení terapie dochází k podstatné redukci úrovně akumulace ^{18}F -FDG v nádorové tkáni, která dobře reaguje na léčbu. Odpověď na terapii v sobě zahrnuje cytotoxickou reakci jak u mononukleárních elementů, tak i u vlastních nádorových buněk (12–14). U HN je tato reakce velice časná, dobře zobrazitelná již po dvou cyklech chemoterapie, významné snížení úrovně glykolytické aktivity v původně postižené tkáni je spojeno s dobrou prognózou onemocnění a ukazuje na dobrý účinek zvoleného typu léčby. Naproti tomu přetrvávání vysoké akumulace ^{18}F -FDG anebo nová lokalizace nádorové tkáně ukazuje na vysokou pravděpodobnost relapsu onemocnění. Časně provedené kontrolní PET/CT vyšetření, tzv. „interim examination“, je v současné



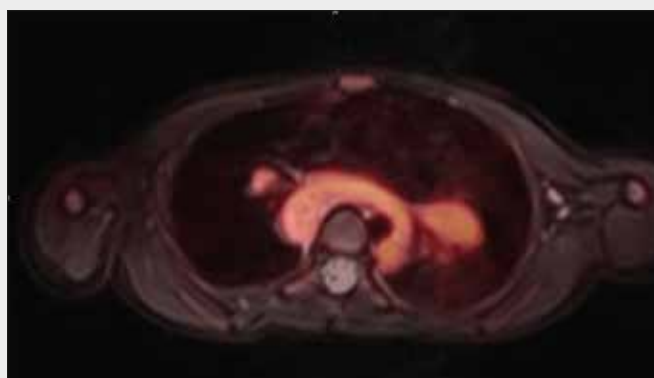
▲ Obr. 2A



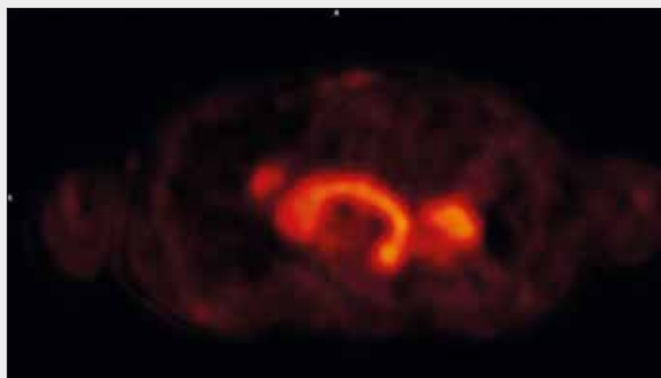
▲ Obr. 2B



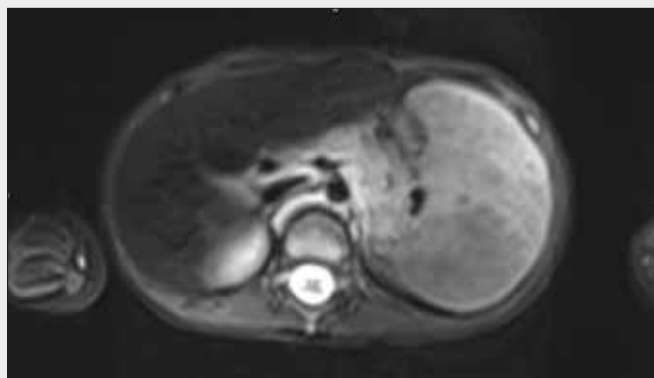
▲ Obr. 2C



▲ Obr. 2D



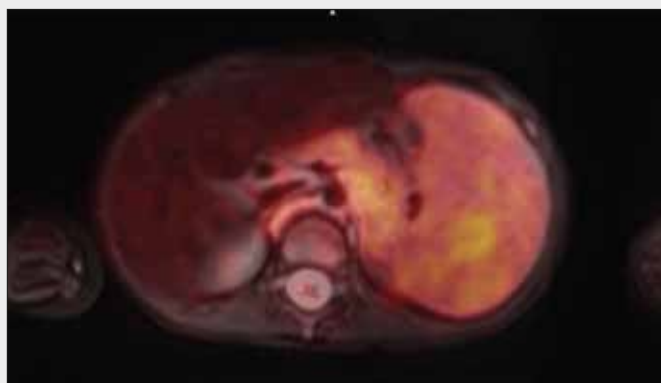
▲ Obr. 2E



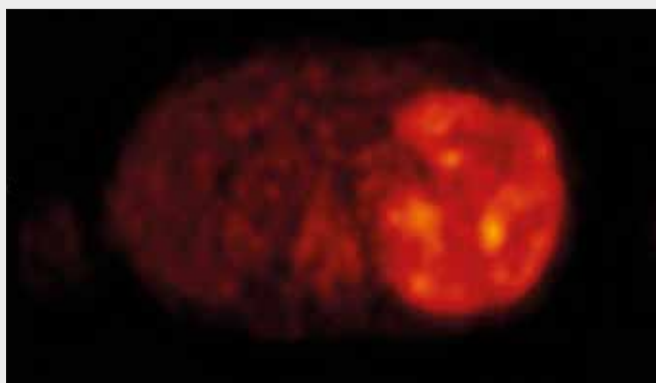
▲ Obr. 2F

Obr. 2. A – iníciální staging celotělový MIP obraz PET, klinické stadium IV; B – interim vyšetření, Deauville 1, celotělový MIP obraz PET; C–E – iníciální staging, postižení mediastinálních uzlin (C – TIRM T2 STIR, D – fúze PET a TIRM T2 STIR, E – PET); F–H – iníciální staging, postižení sleziny (F – TIRM T2 STIR, G – fúze PET a TIRM T2 STIR, H – PET); I–K – interim vyšetření, vymizela metabolická aktivita mediastinálních uzlin (I – TIRM T2 STIR, J – fúze PET a TIRM T2 STIR, K – PET); L–N – interim vyšetření, vymizelo postižení sleziny (L – TIRM T2 STIR, M – fúze PET a TIRM T2 STIR, N – PET)

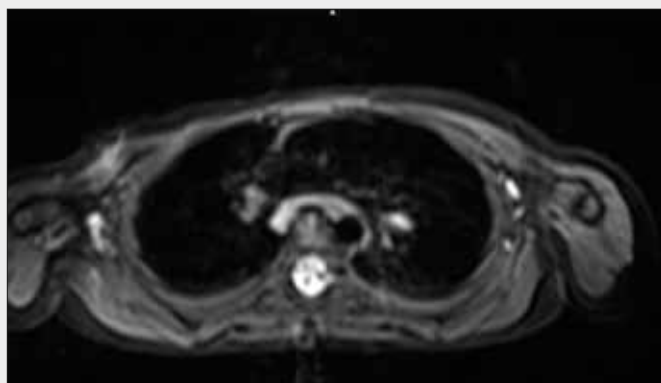
Fig. 2. A – initial staging, whole-body MIP PET image, clinical stadium IV; B – interim examination, Deauville 1, whole-body MIP PET image; C–E – initial staging, mediastinal lymph nodes involvement (C – TIRM T2 STIR, D – fusion PET and TIRM T2 STIR, E – PET); F–H – initial staging, splenic involvement (F – TIRM T2 STIR, G – fusion PET and TIRM T2 STIR, H – PET); I–K – interim examination, disappeared mediastinal accumulation of FDG (I – TIRM T2 STIR, J – fusion PET and TIRM T2 STIR, K – PET); L–N – interim examination, no splenic involvement (L – TIRM T2 STIR, M – fusion PET a TIRM T2 STIR, N – PET)



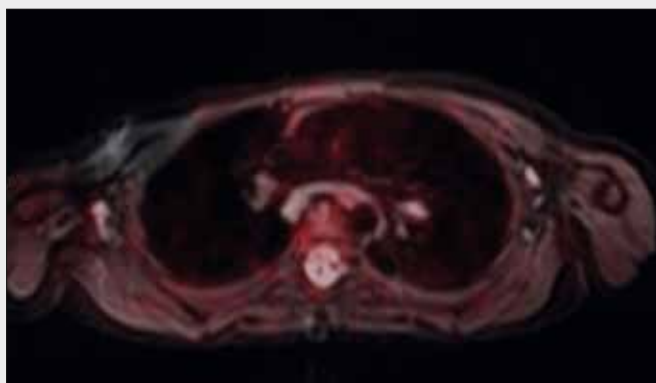
▲ Obr. 2G



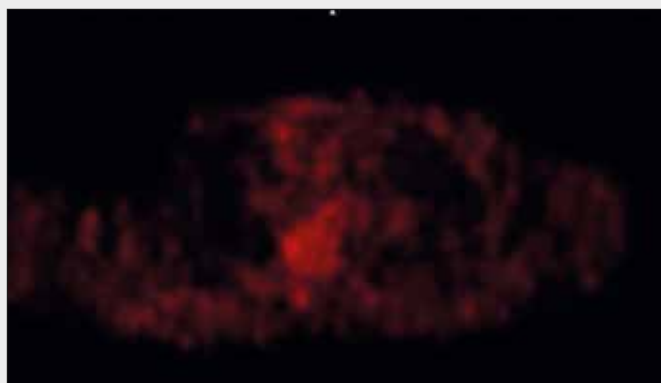
▲ Obr. 2H



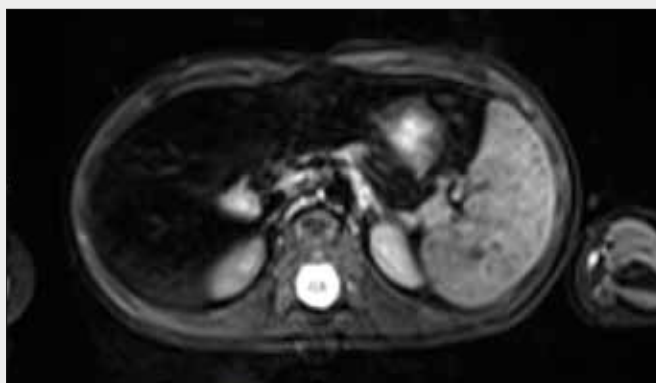
▲ Obr. 2I



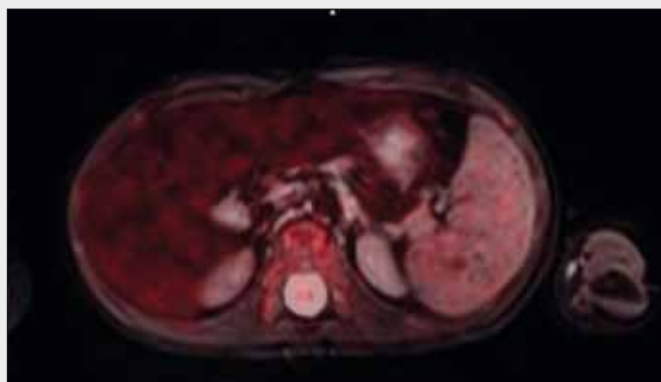
▲ Obr. 2J



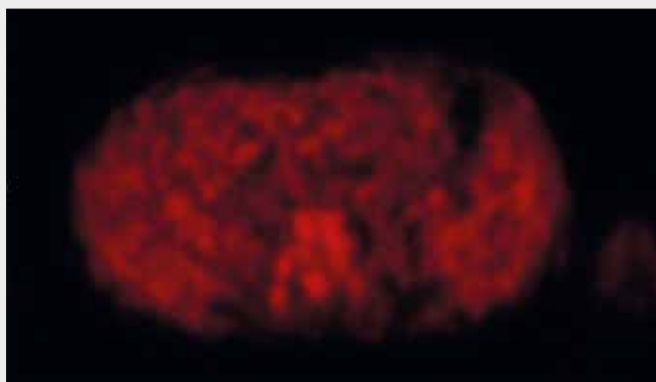
▲ Obr. 2K



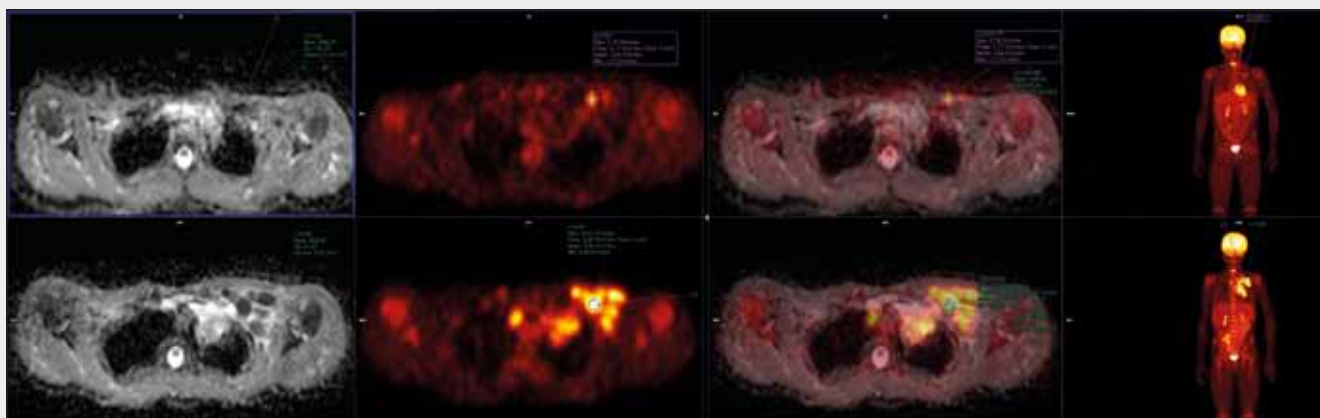
▲ Obr. 2L



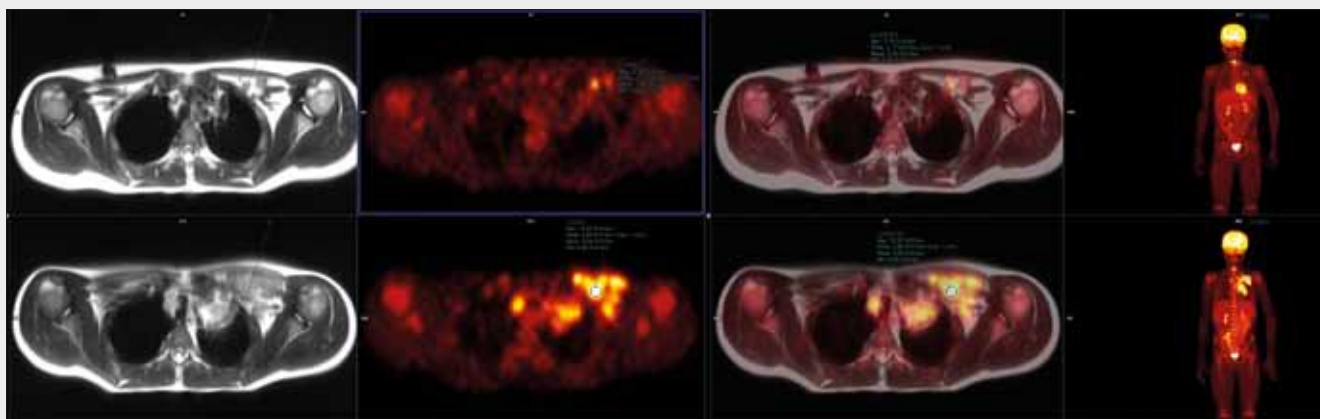
▲ Obr. 2M



▲ Obr. 2N



▲ Obr. 3A



▲ Obr. 3B

Obr. 3. Porovnání interim vyšetření (horní řada) a iniciálního stagingu (dolní řada) při klinické odpovědi Deauville 4, v nadklíčkových přetrvává metabolická aktivita vyšší než v játrech, i když jinde vymizela. A – porovnání PET a DWI; B – T2 vážené obrazy a PET

Fig. 3. Comparison of interim examination (upper row) and the initial staging in clinical response Deauville 4, remained increased metabolic activity higher than in liver parenchyma in several supraclavicular lymph nodes, even if disappeared in the others. A – comparison of PET and DWI; B – T2 weighted images and PET

době zkoumáno v řadě multicentrických studií, a to zejména u HN u dětí a mladistvých. Vyšetření v mezidobí mezi cykly chemoterapie sleduje cíl dosažení buď vysoké negativní prediktivní hodnoty a odhalení pacientů s velmi dobrou odpovědí na terapii (studie EuroNet-PHL-C1), nebo naopak vyhledávání pacientů se špatnou odpovědí na terapii a tedy vysokou pozitivní prediktivní hodnotou, jako je tomu u studie GITIL u středně a výrazně pokročilé Hodgkinovy nemoci (15).

V současné klinické praxi je hodnocena odpověď na terapii sice pomocí interim PET/CT, ale v centrech excelence v západní Evropě bylo PET/CT podobné jako na našem pracovišti nahrazeno PET/MR. Důvodem je stejná výpovědní hodnota PET složky vyšetření, absence radiační dávky na straně MR součásti vyšetření a současně vyšší kontrastní rozlišení pro detekci infiltrace kostní dřeně, jater a sleziny.

Při hodnocení léčebné odpovědi je hlavní idea PET/MR, podobně jako PET/CT, založena na faktu, že u HN jsou častým nálezem neaktivní rezidua původně infiltrovaných uzlin. Tyto nálezy nezměněné velikosti původně infiltrovaných uzlin mají svůj původ zejména u nodulárně sklerotizujícího

typu HN, kdy „podpurná“ vazivovitá matrice tkáně přetrvává i poté, co nastoupí cytotoxický efekt indukční chemoterapie a zmizí mononukleární infiltrace a Sternbergovy-Reedové buňky.

Deauvillské schéma hodnocení účinku terapie

Posuzování metabolické aktivity v čase naráží u všech ^{18}F -FDG-PET zobrazení na některé problematické momenty. Jde především o nestejný metabolický stav nemocných, rozdílnou úroveň glykemie, ale také rozdílnou celkovou kondici energetického metabolismu u nemocných postižených celkovými příznaky u HN a nemocnými, kteří podstupují chemoterapii. V řadě studií bylo ukázáno, že obecně úroveň akumulace tkání kolísá, ale že odstup úrovně akumulace tkání je obdobný, pokud je tato vztažena k úrovni akumulace ^{18}F -FDG ve zdravém jaterním parenchymu a/nebo k úrovni akumulace v mediastinu, resp. ve vaskulárním prostoru (blood-pool). Úroveň akumulace ^{18}F -FDG je hodnocena pomocí SUV_{max} (standardized uptake value), vyjádřená maximální hodnotou v oblasti sferoidního objemu zájmu – a to v oblasti pravého jaterního

laloku a dále uvnitř sestupné hrudní aorty. A tyto „standardizované“ hodnoty akumulace jsou porovnány s měřeními v nádorové tkáni, resp. v tkáni původně postižené nádorovou infiltrací.

Deauvillské schéma rozeznává celkem pět stupňů reakce na terapii, vymezených dvěma body: hodnotami akumulace v mediastinu (sestupné aortě dle našeho způsobu měření) a v játrech.

Z výše uvedeného postupu hodnocení vyplývá, že i taková metodika hodnocení je zatížena interindividuálními rozdíly, zejména jsou-li původně postižené oblasti vzdálené od jaterního parenchymu. Platí to především pro oblasti krčních uzlin a uzlin v tříselných oblastech. I když má Deauvillské schéma svoje problematická místa, jde o metodiku, která umožňuje s vysokou spolehlivostí stanovit prognózu onemocnění a modifikovat intenzitu terapie tak, aby se co nejvíce omezily její negativní účinky a současně aby se významně snížila pravděpodobnost relapsu (13, 14).

Po dosažení poklesu akumulace ^{18}F -FDG do té míry, že je možné hodnotit odpověď na terapii skóre 1, 2 nebo 3 dle

Deauvillského schématu, další vyšetření se již neprovádí, neboť kontrolní vyšetření již nemá na další pravděpodobnost relapsu další vliv (4, 5).

ZÁVĚR

Hybridní zobrazení ^{18}F -FDG PET/MRI představuje klinicky přínosnou alternativu k ^{18}F -FDG-PET/CT u dětí a mladistvých postižených Hodgkinovou nemocí. Hlavními výhodami je možnost lepšího zobrazení infiltrace kostní dřeně jater a sleziny současně s podstatným snížením radiační dávky z vyšetření. Interim vyšetření PET/MR je významným nástrojem, kterým je možné odhadnout prognózu onemocnění a zejména modifikovat, resp. zvolit intenzivnější způsob léčby v případě nedostatečné metabolické odezvy na dvě indukční série chemoterapie. Ve srovnání s PET/CT je PET/MR i metodou, pomocí které je možné lépe identifikovat malé uzliny a také odlišit metabolicky aktivní hnědou tukovou tkáň od tkáně infiltrované HN.

LITERATURA

1. **Tanday S.** Using PET-CT to tailor treatment for Hodgkin's lymphoma. *Lancet Oncol* 2016; 17(8): e322. doi:10.1016/S1470-2045(16)30271-6. Epub 2016 Jun 23. PubMed PMID: 27345638.
2. **Platzek I.** (18F)-fluorodeoxyglucose PET/MR imaging in lymphoma. *PET Clin* 2016; 11(4): 363–373.
3. **Afaq A, Fraioli F, Sidhu H, Wan S, Punwani S, Chen SH, Akin O, Linch D, Ardeshtna K, Lambert J, Miles K, Groves A, Kayani I.** Comparison of PET/MRI with PET/CT in the evaluation of disease status in lymphoma. *Clin Nucl Med* 2016 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27607161.
4. **de Oliveira Costa R, Hallack Neto A, Siqueira S, Lage LA, de Paula HM, Coutinho AM, Pereira J.** Interim fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-computed tomography and cell of origin by immunohistochemistry predicts progression-free and overall survival in diffuse large B-cell lymphoma patients in the rituximab era. *Nucl Med Commun* 2016; 37(10): 1095–1101.
5. **Adams HJ, Kwee TC.** Does interim ^{18}F -FDG-PET response-adapted therapy really benefit advanced-stage Hodgkin lymphoma patients? *Nucl Med Commun* 2016 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27501435.
6. **Annunziata S, Cuccaro A, Calcagni ML, Hohauser S, Giordano A, Rufini V.** Interim FDG-PET/CT in Hodgkin lymphoma: the prognostic role of the ratio between target lesion and liver SUVmax (rPET). *Ann Nucl Med* 2016 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27246952.
7. **Adams HJ, Kwee TC.** End-of-treatment FDG-PET lacks usefulness in Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2016 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27590600.
8. **Mesguich C, Cazeau AL, Bouabdallah K, Soubeyran P, Guyot M, Milpied N, Bordenave L, Hindié E.** Hodgkin lymphoma: a negative interim-PET cannot circumvent the need for end-of-treatment-PET evaluation. *Br J Haematol* 2016. doi:10.1111/bjh.14292. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27539369.
9. **Nguyen VT, Pophali PA, Tsai JP, Jagadeesh D, Dean RM, Pohlman B, Morgan DS, Greer JP, Smith MR, Hill BT, Reddy NM.** Early stage, bulky Hodgkin lymphoma patients have a favorable outcome when treated with or without consolidative radiotherapy: potential role of PET scan in treatment planning. *Br J Haematol* 2016. doi:10.1111/bjh.14236. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27409578.
10. **Atkinson W, Catana C, Abramson JS, et al.** Hybrid FDG-PET/MR compared to FDG-PET/CT in adult lymphoma patients. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41(7): 1338–1348.
11. **Grueneisen J, Sawicki LM, Scharschmidt BM, et al.** Evaluation of a Fast Protocol for Staging Lymphoma Patients with Integrated PET/MRI. *PLoS One* 2016; 11(6): e0157880. doi:10.1371/journal.pone.0157880. ECollection 2016. PubMed PMID: 27327617; PubMed Central PMCID: PMC4915683.
12. **Poniso MR, McConathy J, Laforest R, Khanna G.** Evaluation of diagnostic performance of whole-body simultaneous PET/MRI in pediatric lymphoma. *Pediatr Radiol* 2016; 46(9): 1258–1268.
13. **Sher AC, Seghers V, Paldino MJ, Dodge C, Krishnamurthy R, Krishnamurthy R, Rohren EM.** Assessment of sequential PET/MRI in comparison with PET/CT of pediatric lymphoma: A prospective study. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 206(3): 623–631.
14. **Albano D, Patti C, Lagalla R, Midiri M, Galia M.** Whole-body MRI, FDG-PET/CT, and bone marrow biopsy, for the assessment of bone marrow involvement in patients with newly diagnosed lymphoma. *J Magn Reson Imaging* 2016. doi:10.1002/jmri.25439 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27603267.
15. **Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al.** Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374(25): 2419–2429.