

# FDG-vel végzett PET/CT vizsgálatok szerepe lymphomákban

Doktori értekezés

**Dr. Kajáry Kornélia**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Györke Tamás, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Dabasi Gabriella, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Galuska László, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szilvási István, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Radácsi Andrea, Ph.D., főorvos  
Dr. Kaposi-Novák Pál, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Budapest  
2015

## Tartalomjegyzék

<b><i>Tartalomjegyzék</i></b> .....	<b>1</b>
<b><i>Rövidítések jegyzéke</i></b> .....	<b>5</b>
<b>1. Bevezetés</b> .....	<b>8</b>
1.1. A lymphomák .....	8
1.1.1. A lymphomák osztályozása .....	8
1.1.2. Hodgkin-lymphomák .....	8
1.1.2.1. <i>Klinikai jellemzők</i> .....	8
1.1.2.2. <i>Kezelések előtti prognosztikai faktorok, kezelés</i> .....	9
1.1.3. Non-Hodgkin lymphomák .....	12
1.1.3.1. <i>Klinikai jellemzők</i> .....	12
1.1.3.2. <i>Kezelések előtti prognosztikai faktorok, kezelés</i> .....	15
1.2. Az FDG PET és PET/CT vizsgálatok.....	17
1.2.1. A PET módszer általános jellemzői.....	17
1.2.2. A PET/CT módszer és klinikai előnyei .....	18
1.2.3. Az FDG PET és PET/CT vizsgálat onkológiai alkalmazásai .....	19
1.2.4. (Szemi)kvantitatív módszerek a PET diagnosztikában .....	22
1.3. Az FDG PET és PET/CT vizsgálatok szerepe lymphomákban .....	23
1.3.1. A lymphomák FDG-felvételének mértéke.....	23
1.3.2. Kezelések előtti (staging) vizsgálatok .....	25
1.3.3. Kezelés alatti (interim) vizsgálatok .....	27
1.3.4. Kezelések befejezése után elvégzett (restaging) vizsgálatok .....	29
1.3.5. Lymphomák ritka manifesztációinak kimutatása PET(/CT)-vel.....	31

<b>2. Célkitűzések .....</b>	<b>32</b>
<b>3. Módszerek .....</b>	<b>34</b>
3.1. Primer staging PET/CT és diagnosztikus CT vizsgálatok HL-ben.....	34
3.1.1. Betegek .....	34
3.1.2. Képkötő módszerek, kiértékelés .....	34
3.2. Restaging PET/CT vizsgálatok HL elsődleges kezelése után.....	35
3.2.2. Betegek .....	35
3.2.2. PET/CT vizsgálatok és kiértékelésük, statisztikai analízis.....	37
3.3. PET/CT vizsgálat NL-ben .....	45
3.3.1. A beteg távolabbi daganatos anamnézise .....	45
3.3.2. A beteg neurológiai anamnézise, illetve az NL gyanúját felvető PET/CT vizsgálat jellemzői.....	45
<b>4. Eredmények .....</b>	<b>47</b>
4.1. Primer staging PET/CT és diagnosztikus CT vizsgálatok HL-ben.....	47
4.2. Restaging PET/CT vizsgálatok HL elsődleges kezelése után.....	50
4.3. PET/CT vizsgálat NL-ben .....	57
<b>5. Megbeszélés .....</b>	<b>61</b>
5.1. A diagnosztikus CT szükségessége HL PET/CT vizsgálattal történő primer stádium-megállapításában.....	61
5.2. Az IHP, London (más néven Deauville) és Gallamini kritériumok teljesítőképessége HL elsődleges kezelése után elvégzett PET/CT vizsgálatok értékelésében.....	71
5.3. A PET/CT vizsgálat szerepe NL-ben.....	80
<b>6. Következtetések .....</b>	<b>84</b>
<b>7. Összefoglalás .....</b>	<b>86</b>
<b>8. Summary .....</b>	<b>87</b>

<b>9. Irodalomjegyzék .....</b>	<b>88</b>
<b>10. Saját publikációk jegyzéke .....</b>	<b>111</b>
10.1. A disszertációval összefüggő közlemények.....	111
10.2. A disszertációtól független közlemények .....	111
10.3. Publikált absztraktok.....	112
<b>11. Köszönetnyilvánítás.....</b>	<b>115</b>

## Rövidítések jegyzéke

aaIPI: age adjusted IPI, azaz életkorhoz igazított Nemzetközi Prognosztikai Index

ABVD: doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin

ALCL: anaplastic large cell lymphoma, azaz anaplasticus nagy sejtes lymphoma

ASCT: autologous stem cell transplantation, azaz autológ őssejt-átültetés

ATL/L: adult T-cell leukaemia/lymphoma, azaz felnőttkori T-sejtes leukaemia/lymphoma

BEACOPP: bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon

B-LBL/L: precursor B-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma, azaz prekursor B-lymphoblastos leukaemia/ lymphoma

B-PLL: B-cell prolymphocytic leukaemia, azaz B-sejtes prolymphocytás leukaemia

cHL: klasszikus Hodgkin-lymphoma

CHOP: cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon

CLL: chronic lymphocytic leukaemia, azaz krónikus lymphoid leukaemia

CR: complete remission, azaz komplett remisszió

CRu: complete remission unconfirmed, azaz bizonytalan komplett remisszió

CT: computer tomográfia, azaz komputer tomográfia

DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, azaz diffúz nagy B-sejtes lymphoma

EANM: European Association of Nuclear Medicine, azaz Európai Nukleáris Medicina Egyesület

EATCL: enteropathy-associated T-cell lymphoma, azaz enteropathia-asszociált T-sejtes lymphoma

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (az ECOG által meghatározott fizikai státusz)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, azaz Daganatok Kutatásával és Terápiájával foglalkozó Európai Szervezet

FDG: 18-fluoro-dezoxi-glükóz

FL: follicular lymphoma, azaz follicularis lymphoma

FLIPI: follicular lymphoma International Prognostic Index, azaz follicularis lymphomára vonatkozó Nemzetközi Prognosztikai Index

GSHG: German Hodgkin Study Group, azaz német Hodgkin-lymphomával foglalkozó munkacsoport

HCL: hairy-cell leukaemia, azaz hajas-sejtes leukaemia

HL: Hodgkin-lymphoma

IAEA: International Atomic Energy Agency, azaz Nemzetközi Atomenergia Ügynökség

iPET: interim pozitron-emissziós tomográfia

IHP: International Harmonization Project

IPI: International Prognostic Index, azaz Nemzetközi Prognosztikai Index

IPS: International Prognostic Score, azaz Nemzetközi Prognosztikai Pontszám

iv: intravénás

IWG: International Working Group, azaz Nemzetközi Munkacsoport

LD: lymphocytá-depletion, azaz lymphocytá-szegény

LDH: laktát-dehidrogenáz

LGLL: large-granular lymphocytic leukaemia, azaz nagy granuláris lymphocytás leukaemia

LPCL: lymphoplasmocytic lymphoma, azaz lymphoplasmocytás lymphoma

LR: lymphocytá-rich, azaz lymphocytában gazdag

MALT: mucosa-associated lymphoid tissue, azaz mucosa asszociált lymphoid szövet

MBP: mediastinal blood pool, azaz mediastinalis vértartalom

MBq: megabecquerel

MCi: millicurie

MCL: Mantle cell lymphoma, azaz köpenysejtes lymphoma

MF: mycosis fungoides

MIP: maximum intensity projection, azaz maximum intenzitás projekció

MIPI: Mantle cell lymphoma International Prognostic Index, azaz köpenysejtes lymphomára vonatkozó Nemzetközi Prognosztikai Index

MR/MRI: magnetic resonance/magnetic resonance imaging, azaz mágneses rezonancia vizsgálat

MRU: minimal residual uptake, azaz minimális reziduális felvétel

MTV: metabolic tumor volume

NCCN: National Comprehensive Cancer Network, azaz Nemzeti Rákszervezet (USA)

NHL: Non-Hodgkin lymphoma

NL: neurolymphomatosis

NLPHL: nodular lymphocytá-predominant Hodgkin-lymphoma, azaz nodularis lymphocytá predomináns Hodgkin-lymphoma

NMZL: nodal marginal zone lymphoma, azaz nodalis marginális zóna lymphoma

NPV: negative predictive value, azaz negatív prediktív érték

NS: nodularis sclerosis

MC: mixed cellularity, azaz kevert sejtes

OS: overall survival, azaz teljes túlélés

OSEM: ordered-subset expectation maximization

PFS: progression-free survival, azaz progresszió-mentes túlélés

PET: pozitron emissziós tomográfia

PET/CT: pozitron emissziós tomográfia/komputer tomográfia

PCTCL: primer cutan T-cell lymphoma, azaz primer T-sejtes bőrlymphoma

PD: progressive disease, azaz progresszív betegség

PMLCL: primary mediastinal large B-cell lymphoma, azaz primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma

PPV: positive predictive value, azaz pozitív prediktív érték

PR: partial remission, azaz részleges remisszió

PTCL: peripheral T-cell lymphoma, azaz perifériás T-sejtes lymphoma

R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon

REAL: Revised European American Lymphoma

R-IPi: revised International Prognostic Index, azaz felülvizsgált Nemzetközi Prognosztikai Index

R-M-BACOD: rituximab, methotrexat, doxorubicin, bleomycin, cyclophosphamid, dexamethason és vincristin

SD: stable disease, azaz stabil betegség

SMZL: splenic marginal zone lymphoma, azaz lép marginális zóna lymphoma

SLL: small lymphocytic lymphoma, azaz kis lymphocytás lymphoma

SS: Sezary-szindróma

SUV: standardized uptake value, azaz standard felvételi érték

SUVmax: maximális SUV

SUVmean: átlagos SUV

SUVpeak: „csúcsérték” SUV

T-AIBL: angioimmunoblastic T-cell lymphoma, azaz angioimmunoblastos T-sejtes lymphoma

T-LBL/L: precursor T-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma, azaz prekursor T-lymphoblastos leukaemia/ lymphoma

TLG: total lesion glycolysis

T-PLL: T-cell prolymphocytic leukaemia, azaz T-sejtes prolymphocytás leukaemia

WHO: World Health Organization, azaz Egészségügyi Világszervezet

## 1. Bevezetés

### 1.1. A lymphomák

#### 1.1.1. A lymphomák osztályozása

A lymphomák a nyirokszövetek rosszindulatú daganatai, melyek közé különböző differenciációjú és eltérő prognózisú, ebből kifolyólag eltérő terápiát igénylő betegségek tartoznak. Rendszerbetegségként jelentkeznek; többségükben nyirokcsomókat, extranodalis nyirokszerveket (mandulák, lép) és a csontvelőt érinthetik, társulhatnak leukaemiás vérképpel, illetve ritkábban egyéb szervekben való manifesztációk is előfordulnak. A heterogén betegségecsoportot számos módon csoportosították, jelenleg a World Health Organization (WHO) 2008-as osztályozásának használata elfogadott, melyben a különböző entitások elkülönítése az ún. Revised European American Lymphoma (REAL) klasszifikáció alapján történik. A két fő csoport a Hodgkin-lymphoma (HL) és a non-Hodgkin lymphomák (NHL), mely utóbbiak sejteredet vagy a differenciáltsági fok alapján is tovább csoportosíthatók [1].

#### 1.1.2. Hodgkin-lymphomák

##### 1.1.2.1. Klinikai jellemzők

A HL a nyirokrendszer olyan rosszindulatú daganatos betegsége, mely csaknem kizárólag klonális B-lymphocyta eredetű, sajátos szövettani jellemzőkkel (altípustól függően Hodgkin-, Sternberg-Reed-, illetve ún. L&H sejtek jelenléte) és típusos klinikai tünetekkel bír. Két nagy csoportra osztható, melyek eltérő biológiai és klinikai viselkedésük mellett eltérő morfológiával, immunfenotípussal és B-sejt génexpresszióval rendelkeznek. Az egyik fő csoport a nodularis lymphocyta predomináns (NLPHL), a másik a klasszikus HL (cHL). Az utóbbi további négy altípusra osztható, melyek a következők: lymphocytában gazdag (LR), nodularis sclerosis (NS), kevert sejtes (MC) és a lymphocyta-szegény (LD). Néhány esetben az altípus pontosan nem határozható meg vagy átmenetet mutat a HL és az NHL-k közé tartozó ún. diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) között. Az összes daganatos betegségnek mintegy 1%-a, az összes lymphomának pedig 12-18%-a HL, a férfiak



körében valamivel gyakrabban fordul elő. Hazai incidenciája 2-3/100000 lakos/év. Az iparilag fejlett országokban halmozottan fordul elő a 20-30 és az 50-60 életév között; illetve az NS forma gyakoribb. A fejlődő országokban a betegség ritkább, de gyakrabban jelentkezik gyermekkorban; illetve az MC és LD típus gyakoribb előfordulása. Az eddig rendelkezésre álló adatok alapján a HL kialakulásában genetikai, immunológiai és környezeti tényezők együttes hatása feltételezhető, de a betegség egyértelmű oka máig nem tisztázott. A HL-ben szenvedő betegek leggyakrabban fájdalomtalan perifériás nyirokcsomó-megnagyobbodással fordulnak orvoshoz vagy szűrővizsgálat során fedezik fel a mediastinalis lymphadenomegaliát. Az előrehaladott betegségben gyakrabban jelentkeznek az ún. B-tünetek, mint a láz, erős éjszakai izzadás és a fogyás, melyeknek prognosztikai jelentősége is van. A HL általában egyik nyirokcsomó-régióról terjed a szomszédos másikra, de véráram útján is terjedhet. A leggyakoribb extranodalis megjelenési helyek a tüdő, a máj, a csontok és a csontvelő. A csontvelő infiltrációja az esetek 8-15%-ában jelentkezik, gyakrabban előrehaladott stádiumban és B-tünetekkel társultan. A betegség diagnózisa mindig szövettani; ezen kívül részletes belgyógyászati fizikális vizsgálat, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok végzendők el. Ha nincs laboratóriumi eltérés, akkor a csontvelő vizsgálata korai stádiumban nem feltétlenül szükséges [2].

#### *1.1.2.2. Kezelések előtti prognosztikai faktorok, kezelés*

A részletes kivizsgálást követően a stádium-besoroláshoz az Ann Arbor-i klasszifikáció cotswoldsi módosítását alkalmazzuk (1. táblázat) [3-4]. A meghatározott stádiumtól függően HL esetén korai, lokalizált (I-II. stádium) és előrehaladott, disszeminált (III-IV. stádium) betegségről beszélünk. Az eddigi adatok alapján a stádium-besorolás HL esetében alkalmas a betegség prognózisának előrejelzésére és segíti a terápia megtervezését. Mind a korai, mind az előrehaladott stádiumon belül elkülöníthető egy kedvező és egy kedvezőtlen prognózisú csoport. A korai stádiumon belül a két alcsoport elkülönítésére többféle rendszert használnak a világon, ezek közül Európában leginkább a HL-lel foglalkozó német munkacsoport (German Hodgkin Study Group, GSHG) és a Daganatok Kutatásával és Terápiájával foglalkozó Európai Szervezet (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) által javasolt meghatározás terjedt el (2. táblázat) [2,5-6].

1. táblázat. Ann Arbor-i stádium-besorolási rendszer cotswoldsi módosítása [3-4]

I. stádium	Egy nyirokcsomó-régió (I) vagy egy extralymphaticus szerv érintett (IE).
II. stádium	Két vagy több nyirokcsomó-régió érintett a rekesz azonos oldalán (II) VAGY egy vagy több nyirokcsomó-régió érintett a rekesz azonos oldalán, melyek helyileg involváltnak valamilyen extralymphaticus szervet (IIE).
III. stádium	Érintett nyirokcsomó-régiók a rekesz mindkét oldalán (III), melyek helyileg involválhatnak valamilyen extralymphaticus szervet (IIIE).
IV. stádium	Egy vagy több extralymphaticus szerv különálló érintettsége, melyhez társulhat környéki vagy távoli nyirokcsomó-régió(k) érintettsége (IV).

Kiegészítő jelölések a fentiekén kívül:

A: az aktivitási tünetek (éjszakai izzadás, ismétlődő, 38°C fölötti láz, 6 hónap alatt a testsúly 10%-át meghaladó fogyás) hiánya

B: aktivitási tünetek megléte

X: nagy méretű, ún. bulky tumor (hosszabb átmérőben 10 cm-t vagy a mellkas méretének 1/3-át meghaladó nagyság)

2. táblázat. Prognosztikai tényezők csoportosítása korai stádiumú HL-ben [2,6]

Kockázati tényező	EORTC	GHSB
	a. mediastinalis tumor	a. nagy mediastinalis tumor
	b. életkor $\geq$ 50 év	b. extranodalis betegség
	c. gyorsult süllyedés	c. gyorsult süllyedés
	d. $\geq$ 4 érintett régió	d. $\geq$ 3 érintett régió
<b>Korai kedvező stádium</b>	I-II. stádium + nincs kockázati tényező	I-II. stádium + nincs kockázati tényező
<b>Korai kedvezőtlen stádium</b>	I-II. stádium + egy vagy több kockázati tényező	I-IIA stádium + egy vagy több kockázati tényező IIB stádium + c. vagy d. tényező
<b>Előrehaladott stádium</b>	III-IV. stádium	IIB stádium + a. vagy b. tényező III-IV. stádium

EORTC: Daganatok Kutatásával és Terápiájával foglalkozó Európai Szervezet, GHSB: német Hodgkin-lymphomával foglalkozó munkacsoport

Az előrehaladott betegségcsoport esetében az International Prognostic Score (IPS)-t, azaz Nemzetközi Prognosztikai Pontszámot használjuk, Diehl és Hasenclever ajánlása alapján [7]. Ez hét faktort vesz figyelembe, melyek közül mindegyik jelenléte egy pontszámot ér. Ezek a kockázati tényezők a következők: szérumalbumin  $< 4$  g/dl, hemoglobinn  $< 10,5$  g/l, férfi nem, IV. stádiumú betegség, életkor  $\geq 45$  év, fehérvérsejtszám  $\geq 15000/\text{mm}^3$ , valamint lymphocytaszám  $< 600/\text{mm}^3$  vagy kevesebb, mint az összfehérvérsejtszám 8%-a. Kedvező prognózisról akkor beszélünk, ha a pontszám 0-3 közötti értéknek adódik. Figyelembe kell azonban venni, hogy intenzívebb kezelések alkalmazásakor az IPS kockázatot besoroló ereje bizonyítottan alacsonyabb [8]. Napjainkban a HL kezelésének két fő irányvonala a polikemoterápia (konvencionális, illetve közép- és nagy dózisú) és a sugárterápia. Elsődleges kezelésként a korai, kedvező stádiumú betegségben jelenleg Magyarországon az általánosan elfogadott standard kezelés 2-4 ciklus doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin kombinációja (ABVD) + érintett mezős sugárterápia (30-36 Gy). A korai, de kedvezőtlen prognózisú csoportban rutinszerűen 4-6 ciklus ABVD-kezelést és érintett mezős sugárterápiát (30-36 Gy) alkalmaznak. Az előrehaladott HL alapvetően kemoterápiával kezelendő. Azonban jelenleg is intenzív nemzetközi vita folyik arról, hogy milyen esetekben célszerű a betegség gyógyításának szempontjából hatásosabb, de egyébként hosszú és rövid távú mellékhatásait tekintve toxikusabb terápiás szereket alkalmazni. Jelenleg alapvetően standard kezelésként a 6-8 ciklus ABVD az ajánlott. Kedvezőtlen prognózis esetén (IPS 4-7) elfogadott az emelt dózisú bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon kombináció (BEACOPP) alkalmazása is. A másodlagos kezelés tervezésekor számos tényezőt (elégtelen regresszióról vagy relapsusról van-e szó, mennyi az elsődleges kezelés és a relapsus között eltelt idő, a relapsus kiterjedése, beteg általános állapota stb.) kell figyelembe venni, de általánosságban a választandó kezelés a nagy dózisú kemoterápia autológ őssejt-átültetéssel (ASCT) [2,6]. A jelenleg használt terápiák segítségével a HL prognózisa jó, a 10 éves betegségmentes túlélés korai stádiumban 90%, előrehaladott stádiumban 70-75% [9]. Ezért különösen fontos, hogy a kezelőorvosok a terápiát úgy tervezzék meg, hogy a késői szövődmények, azon belül is elsősorban az irradiáció okozta második daganat előfordulásának valószínűsége a lehető legalacsonyabb legyen [10]. A megfelelő kezelési mód megválasztása a pontos stádium-meghatározáson, a

prognosztikus tényezők figyelembe vételén, valamint a beteg korának és kísérőbetegségeinek ismeretén alapul. A kezelések végét követően a terápia hatékonyságának le mérésére a kiindulási vizsgálatok megismétlése javasolt, különös tekintettel azokra, amelyek kezdetben pozitívak voltak.

### 1.1.3. Non-Hodgkin lymphomák

#### 1.1.3.1. Klinikai jellemzők

A NHL olyan klonális, rosszindulatú daganatos betegségcsoport, mely a nyirokrendszer különböző érettségű sejttypusaiból indul ki, és amelybe számos, eltérő klinikai viselkedésű entitás tartozik. Az NHL az összes daganatos betegségnek mintegy 4 %-a; leggyakrabban DLBCL és follicularis lymphoma (FL) képében jelentkezik [11]. Az NHL előfordulási gyakorisága a kor előrehaladtával nő, enyhe férfi túlsúly a jellemző rá, a világon az incidenciája 12-18/100000 lakos/év [2]. A hazai adatokat nem ismerjük pontosan, évente kb. 1200-1500 új megbetegedés fordul elő, azonban ebben a számban a diagnosztizált, de kezelésre nem szoruló krónikus lymphoid leukaemiás (CLL) és myeloma multiplexes esetek nincsenek benne, ami összesen még kb. 500 főt jelent. A malignus lymphomák többsége az elsődleges és másodlagos nyirokszövetekből indul ki, de kb. 1/5-ük a primeren nyirokszövetet nem tartalmazó szervek (pl. gyomor, bőr, tüdő, központi idegrendszer) érintettségével kezdődik. A 2008-ban megjelent szövettani, WHO-besorolás a lymphomák prekursor B- és T-sejtes, érett B-sejtes, valamint érett T- és NK-sejtes csoportjait különbözteti meg (3. táblázat) [2,11]. A klinikai megjelenés, a biológiai viselkedés és az alkalmazott kezelés fajtája szerint azonban a klinikai gyakorlatban a lymphomákat mérsékelt (indolens), közepes (agresszív) és nagy malignitású (igen agresszív) főcsoportokba is sorolhatjuk. A mérsékelt malignitású lymphomák heterogén csoportjába az összes lymphoma 35-40%-a tartozik, általában a lassan progrediáló, fájdalomtalan perifériás lymphadenomegalia jellemző rájuk. Mind az elsődleges, mind a későbbi kezelésre jól reagálnak a betegek, de a remissziós idő folyamatosan csökken, míg végül a betegség terápia-rezisztenssé válik. A betegek átlagos túlélése 10-20 év. Az agresszív lymphomák klinikailag gyorsan progrediáló entitások, természetes lefolyásuk általában maximum 1 év. Az összes lymphoma 50-55%-a tartozik ebbe a klinikailag szintén sokszínű csoportba.

3. táblázat. A lymphomák WHO szerinti csoportosítása

<b>I. Prekurzor B- és T-sejtes daganatok</b>
1. Prekurzor B-lymphoblastos leukaemia/lymphoma (B-LBL/L) (Prekurzor B-sejtes akut lymphoblastos leukaemia)
2. Prekurzor T-lymphoblastos leukaemia/lymphoma (T-LBL/L) (Prekurzor T-sejtes akut lymphoblastos leukaemia)
<b>II. Érett B-sejtes daganatok</b>
3. Krónikus lymphoid leukaemia (CLL)/kis lymphocytás lymphoma (SLL)
4. B-sejtes prolymphocytás leukaemia (B-PLL)
5. Lymphoplasmocytás lymphoma (LPCL)
6. Nehézlánc-betegség
7. Plasmasejtes neoplasiák
8. Lép lymphoma/leukaemia nem osztályozható
9. Lép marginális zóna lymphoma (SMZL)
10. Hajas-sejtes leukaemia (HCL)
11. Extranodalis marginális zóna lymphoma (MALT-lymphoma)
12. Nodalis marginális zóna lymphoma (NMZL)
13. Follicularis lymphoma (FL)
14. Primer cutan follicularis lymphoma
15. Köpenysejtes lymphoma (MCL)
16. Diffúz nagy B-sejtes lymphoma, tovább nem osztályozott (DLBCL)
17. T-sejt/histiocytában gazdag nagy B-sejtes lymphoma
18. Központi idegrendszer diffúz nagy B-sejtes lymphomája
19. Primer cutan diffúz nagy B-sejtes lymphoma, leg type
20. Időskori EBV-pozitív diffúz nagy B-sejtes lymphoma
21. Krónikus gyulladáshoz társuló diffúz nagy B-sejtes lymphoma
22. Lymphomatoid granulomatosis
23. Primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma (PMLCL)
24. Intravascularis nagy B-sejtes lymphoma
25. ALK-pozitív nagy B-sejtes lymphoma
26. Plasmablastos lymphoma
27. HHV8-asszociált multicentrikus Castleman-betegség talaján kialakult nagy B-sejtes lymphoma
28. Primer effusionalis lymphoma
29. Burkitt-lymphoma
30. B-sejtes lymphoma, nem osztályozható, DLBCL és Burkitt-lymphoma közötti átmeneti jelleggel
31. B-sejtes lymphoma, nem osztályozható, DLBCL és klasszikus HL közötti átmeneti jelleggel

3. táblázat. A lymphomák WHO szerinti csoportosítása (folyt.)

<b>III. Érett T- és NK-sejtes daganatok</b>
32. Leukaemiás/disszeminált formák
a. T-sejtes prolymphocytás leukaemia (T-PLL)
b. T-sejtes nagy granularis lymphocytás leukaemia (LGLL)
c. Agresszív NK-sejtes leukaemia
d. NK-sejtek krónikus lymphoproliferatív betegsége
e. Felnőttkori T-sejtes leukaemia/ lymphoma (ATL/L)
33. Cutan formák (PCTCL)
a. Mycosis fungoides (MF)
b. Sezary-szindróma (SS)
c. Primer cutan CD30 pozitív T-sejtes lymphoproliferatív betegség
d. Primer cutan gamma-delta T-sejtes lymphoma
e. Primer cutan anaplasticus nagysejtes lymphoma, ALK negatív
34. Extranodalis formák
a. Extranodalis NK/T-sejtes lymphoma, nasalis típus (nasalis NK/T)
b. Enteropathia-asszociált T-sejtes lymphoma (EATCL)
c. Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma
d. Subcutan panniculitis-szerű T-sejtes lymphoma
35. Nodalis formák
a. Angioimmunoblastos T-sejtes lymphoma (T-AIBL)
b. Perifériás T-sejtes lymphoma, nem osztályozható (PTCL)
c. Anaplasticus nagy sejtes lymphoma (ALCL), ALK-pozitív
d. Anaplasticus nagy sejtes lymphoma (ALCL), ALK-negatív

A puha, elmozdítható perifériás nyirokcsomóktól a gyorsan növekvő, környezetét infiltráló tömött, de általában fájdalomtalan nyirokcsomó-konglomerátumokig számos megjelenési forma előfordul. Az esetek felében leukaemiás formában jelentkezik a megbetegedés. A standard kezelésre a betegek 65-80%-a jól reagál, de sajnos 15-20%-uk a későbbiekben relabál. Az igen agresszív csoport az összes lymphoma kevesebb, mint 10%-át adja, lefolyásuk igen gyors, kezelés nélkül néhány hét vagy hónap alatt halálhoz vezetnek. Agresszív kezelésre a betegek 70-90%-a jól reagál, összességében pedig 65-75 %-os gyógyulás figyelhető meg. Az NHL kialakulásában veleszületett vagy szerzett immunhiányos állapotok, autoimmun betegségek és folyamatok, vírusos vagy bakteriális fertőzések, különböző vegyszerek és gyógyszerek, valamint genetikai eltérések is szerepet játszanak. Feltételezhető, hogy az etiológiai tényezők mindegyike

még nem ismert [2]. Az esetek kb. 20%-ában jelentkeznek a HL esetében ismertetett B-tünetek [12]. Az NHL extranodalis megjelenése a HL-hez képest sokkal változatosabb, azzal ellentétben gyakori a primeren nyirokszövetet nem tartalmazó szervek érintettsége is. A csontvelő infiltrációja indolens lymphomák esetében kb. 50%, míg az igen agresszív csoportban 80-90% [2]. A betegség diagnózisa NHL-ben is mindig szövettani; ezen kívül részletes belgyógyászati fizikális vizsgálat, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok, valamint csontvelői biopsia végzendő el.

#### *1.1.3.2. Kezelések előtti prognosztikai faktorok, kezelés*

A részletes kivizsgálást követően a stádium-besoroláshoz a legtöbb típus esetén az 1. táblázatban bemutatott Ann Arbor-i osztályozást alkalmazzuk, néhány extranodalis forma kivételével (pl. primer gyomor-lymphoma, cutan formák). Ellentétben a HL-lel azonban NHL esetén a stádium-besorolásnak kevésbé fontos szerepe van a prognózis előrejelzésében. Ezen felül a személyre szabott, ún. rizikó-adaptált kezeléshez elengedhetetlen a beteg kockázatának becslése, melyhez a betegeket a Nemzetközi Prognosztikai Index (International Prognostic Index, IPI) segítségével csoportosítjuk. Az alapvetően agresszív lymphomákra kidolgozott rendszerben eredetileg öt független tényezőt vettek figyelembe, melyek mindegyikének megléte egy-egy pontot ér. Minél magasabb az összpontszám, annál kedvezőtlenebb a prognózis (alacsony, alacsony-közepes, magas-közepes és magas rizikójú alcsoportok). A tényezők a következők: 60 évnél magasabb életkor, emelkedett laktát-dehidrogenáz (LDH)-szint, rossz általános állapot – ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, azaz az ECOG által meghatározott fizikai státusz) 2-4 [13], magas klinikai stádium (III-IV.), 2 vagy annál több extranodalis manifesztáció. A rendszer megalkotásakor agresszív lymphomák esetén szignifikáns különbség volt a csoportok túlélési adatai között, az idő előrehaladtával azonban több módosítás is történt. Mivel a fiatalabb betegek kezelhetősége jobb és általában az intenzifikált kezelések alkalmazásának korhatára 60 év, kidolgozták az életkorhoz igazított IPI-t (age-adjusted IPI, aaIPI), mely már csak három tényezőt vizsgál (emelkedett LDH-szint, ECOG PS 2-4, és III-IV. stádium) a 60 évesnél fiatalabb és a 60 évesnél idősebb pácienseket külön tekintve. A rituximab (egy CD20-ellenes antitest) kezelési protokollba való bevezetésével a DLBCL-es betegek terápiás eredményei javultak, s ezzel párhuzamosan az IPI prognosztikai szerepe kismértékben változott. Szerepe megmaradt a prognózis becslésében, de kevesebb

rizikócsoporthoz lehet vele elkülöníteni. A jelenleg elterjedten használt, ún. revised IPI (R-IPI)-vel meghatározott prognosztikai csoportok a következők: nagyon jó prognózis (0 pont), jó prognózis (1-2 pont) és rossz prognózis (3-5 pont); a jelenlegi adatok szerint ezzel a rendszerrel agresszív lymphomák esetében jól becsülhető a prognózis [14]. Az IPI az indolens lymphomák prognosztikus csoportjainak elkülönítésére ugyanakkor kevésbé alkalmas, ezért több kísérlet történt ezekre a típusokra vonatkozólag speciális rendszerek kidolgozására (pl. follicularis lymphomák esetén ún. FLIPI, köpenysejtes lymphoma esetén az ún. MIPI) [12]. Napjainkban az NHL kezelésének alapja az immun-kemoterápia; a sugárterápia és a műtéti beavatkozás szerepe korlátozott. A számos altípus és azokon belül is a különböző stádiumú és prognózisú csoportok kezelési stratégiája igen változatos, a következőkben csak néhány alapelvet ismertetek. Az indolens lymphomák kezelése a „megfigyelni és várni” taktikától az agresszívabb kemoterápiáig terjed, melyek megválasztásában nagy szerepe van a tünetek hiányának vagy meglétének, illetve a beteg életminőségének, korának és társbetegségeinek. Az agresszív lymphomák közül a legtöbb kezelési formát elsődlegesen a leggyakoribb entitás, a DLBCL esetén vizsgálták. Ebben a típusban lokalizált, kedvező prognózisú stádiumban általánosan elfogadott a 3-4 ciklus cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon kombináció (CHOP)-szerű kezelés, azaz egy-egy citosztatikum cseréje vagy hozzáadása az eredeti kombinációhoz és az azt követő lokális irradiáció. Lokalizált, kedvezőtlen prognózisú és előrehaladott betegségben jelenleg a 21 napos ciklusokban alkalmazott R-CHOP (rituximab-CHOP) a standard protokoll. Számos nemzetközi tanulmány vizsgálja, hogy a ciklusok közötti időintervallum csökkentésének, illetve a dózisintenzitás növelésének mekkora szerepe van a kezelési eredmények javításában. Rezisztens és relabált agresszív lymphomák esetén a standard kezelésnél jelentősen intenzívebb terápiával (ún. középnagy-dózisú kezelés) második remisszióba került betegeknél autológ őssejt-támogatott nagy dózisú kezelés elvégzése javasolt, mellyel 30-50%-os túlélési arány érhető el [2, 15]. NHL esetében is elmondható, hogy a terápia végét követően a kezelés előtt történt vizsgálatok megismétlése javasolt, főként, ha azok pozitívak voltak.



## 1.2. Az FDG PET és PET/CT vizsgálatok

### 1.2.1. A PET módszer általános jellemzői

A nukleáris medicina nyílt radioaktív izotópokkal végzett orvosi diagnosztikai, terápiás és kutató tevékenység. A nukleáris medicinában alkalmazott nyomkövetés alapja, hogy a pikomoláris mennyiségben beadott radioaktív izotóppal megjelölt anyagok megfelelő eszközökkel mérhetők, ábrázolhatók anélkül, hogy az anyagcserét farmakológiailag befolyásolnák. A diagnosztikában gamma- vagy pozitronsugárzó izotópokat használunk; a gamma-sugárzókat gamma-kamerával, a pozitron-sugárzókat pozitron emissziós tomográfiaval érzékeljük. A pozitron emissziós tomográfia (PET) vizsgálat során először egy, az anyagcserében résztvevő molekulába speciális radioaktív izotópot építenek be kémiai szintézis útján. Ezt követően ezt az ún. radiofarmakont a vizsgálni kívánt személy szervezetébe juttatják, általában intravénásan (iv.). Attól függően, hogy milyen anyagról van szó, néhány perctől több óráig terjedő várakozás következik az egyensúlyi eloszlás kialakulásáig, melyet követően megtörténik a leképezés a PET kamerával. A használt nyomjelző biokémiai tulajdonságaitól függően az eloszlásból következtetni lehet patológias folyamatok jelenlétére, elhelyezkedésére. A használt radioaktív izotóp bomlásakor pozitron-kibocsátás történik, majd a szövetekben megtett legfeljebb néhány milliméteres út végén az ún. annihiláció során az emittált pozitron egy elektronnal párt képez és két, egymással ellentétes irányban távozó gamma-fotonná alakul át. A képalkotás a keletkező fotonpár detektálásán alapul. A testből való kijutás során a gamma-fotonok különböző mértékben gyengülnek attól függően, hogy a testfelszínhez közeli vagy távolabbi szövetekben alakulnak ki, melynek következtében a felszínhez közelebb levő struktúrákból több foton kerül leképezésre, mint a mélyebben elhelyezkedő szövetekből. Ez a torzulás korrigálható, ha rendelkezünk a leképezett terület szöveti elnyelési viszonyait leíró „térképpel”, melyet a hagyományos PET vizsgálatok során egy külső radioaktív sugárforrás segítségével nyerünk. A PET kamerával a test tetszőleges szakaszának aktivitás-eloszlásáról háromdimenziós adathalmazt nyerünk, amit különböző síkú, leggyakrabban axialis, coronalis és sagittalis rétegeképek, vagy ezeket összegezve vetületi képek formájában jelenítünk meg. A PET vizsgálatokhoz igen rövid fizikai felezési idejű radioaktív izotópokra van szükség, melyeket többnyire csak részecskegyorsítóban (ciklotronban)

lehet előállítani. Napjainkban a leggyakrabban használt PET-radiofarmakon a 18-fluoro-dezoxi-glükóz, röviden FDG. Az FDG-t a sejtek a glükózzal azonos módon veszik fel, azonban ott az első foszforilációs lépést követően már nem metabolizálódik tovább, a magas glükóz-anyagcseréjű szövetekben így nettó FDG-felhalmozódás alakul ki. A halmozás mértéke a sejt felszíni glükóz-transzporter molekulák számától, valamint a hexokináz és a glükóz-6-foszfátáz enzimek aktivitásától is függ. Az FDG PET vizsgálatok során problémát jelenthet a magas vércukor-szint, hiszen 8-10 mmol/l-es szérumban glükóz-koncentráció felett a daganatok FDG-halmozása számottevően csökkenhet a glükóz és az FDG közötti kompetíció következtében, ezért a vizsgálatot ebben az esetben halasztani szükséges [16-17].

### 1.2.2. A PET/CT módszer és klinikai előnyei

A PET felvételek általában nagyon kevés anatómiai információt hordoznak a leképezett területről, mivel a nyomjelző-molekula eloszlása csak a különböző anyagcseréjű szöveteket különíti el, így – főként az észlelt aktivitás-dúsulások pontos lokalizációjához – a morfológiai információkkal való kiegészítés igénye csaknem a PET megjelenésével azonos időben jelentkezett. A komputer tomográfia (CT) jó térbeli felbontóképessége, gyorsasága, valamint egésztest-leképezésre alkalmas volta miatt megfelelő kiegészítőnek bizonyult. Emellett a fentebb részletezett szöveti gyengítés (attenuáció) korrigálására a CT vizsgálat adatai jól felhasználhatóak, az attenuáció-korrekció kivitelezése gyorsabb, a vizsgálati idő kb. 30-40 %-kal lerövidül [17-18]. Az onkológiai klinikai gyakorlatban legtöbbször ún. egésztest vizsgálatot végeznek, mely a koponyabázistól a combok proximális szakaszáig terjedő terület leképezését jelenti. Jelenleg egy átlagos egésztest pozitron emissziós tomográfia/komputer tomográfia (PET/CT) vizsgálat felvételi ideje a beteg testtömegétől és az alkalmazott vizsgálati protokolltól függően 15-30 perc. A rövidebb vizsgálati idő mellett, hogy kényelmesebb a beteg számára, lehetővé teszi – a leggyakrabban használt  $^{18}\text{F}$  izotóp mellett, melynek felezési ideje megközelítőleg 110 perc – az igen rövid felezési idejű radioizotópok (pl.  $^{11}\text{C}$  ~ 20 perc,  $^{13}\text{N}$  ~ 10 perc,  $^{15}\text{O}$  ~ 2 perc) alkalmazását is [17]. A PET vizsgálatok kvantifikálására is csak az elnyelés-korrigált felvételeken van lehetőség. A szöveti radiofarmakon-eloszlás abszolút számszerű jellemzésére általában csak kutatási

körülmények között van szükség; a klinikai gyakorlatban egy szemikvantitatív jellemzőt, az ún. standard felvételi értéket (standardized uptake value, SUV) használjuk [19]. Az első kombinált PET/CT készülék 1998-ban kezdett működni, a klinikai gyakorlatban szerte a világon 2001. óta használják. A módszer tehát olyan hibrid (több modalitású) orvosi képalkotó eljárást jelent, mely komponensei révén egyszerre képes anatómiai és funkcionális információkat szolgáltatni. Az FDG-vel végzett PET vizsgálat megjelenését követően elsősorban az onkológiai diagnosztikában nyert teret, valamint kisebb részben neuro-pszichiátriai (kb. 10 %) és kardiológiai (kb. 5 %) indikációkban is használták [20]. A hibrid modalitás széles körben való elterjedésével az onkológiai indikációk aránya tovább nőtt. Egy 2010-ben megjelent publikáció adatai szerint a PET/CT vizsgálatok 97 %-át onkológiai betegekben végzik, míg 2 %-át fertőzőes, 1 %-át kardiológiai indikációkban [21].

### 1.2.3. Az FDG PET és PET/CT vizsgálat onkológiai alkalmazásai

A FDG PET és PET/CT vizsgálat során a tumorok általában a normál szövetekhez képest fokozott aktivitás-felvételű területekként azonosíthatók, melynek oka legtöbbször a rosszindulatú daganatok emelkedett glikolitikus aktivitása. Egy 2014-ben megjelent, az elmúlt 20 év adatait összegző közlemény szerint az FDG PET(/CT) vizsgálatok az összes vizsgált daganatféléseget tekintve mintegy 10-15%-ban vezettek a betegségek magasabb stádiumba sorolásával a tervezett terápia megváltozásához [22]. Korán bebizonyosodott, hogy ezzel összefüggésben műtéti beavatkozások is feleslegessé válhatnak [23]. 2010-ben a Nemzetközi Atomenergia Ügynökség (International Atomic Energy Agency, IAEA) elkészítette az FDG PET költséghatékony felhasználásának bizonyítékokon alapuló összefoglalását, ami 21 rosszindulatú daganatcsoportban adja meg a módszer alkalmazásának evidencia-szintjét (IAEA 9. számú kiadványa) [24]. A kiadvány 2012-ben magyar nyelven is referálásra került [25]. A kiadványban az indikációkat és az alkalmazhatósági kategóriákat a következőképpen határozták meg:

*A PET vizsgálat indikációi:*

- A. Diagnózis: lágyszöveti karakterizálása, biopsia irányítása a metabolikusan legaktívabb tumorterületre, okkult primer tumor keresése, emelkedett tumor-marker szint esetén a daganat kimutatása, a primer tumor lokalizálása ismert áttétek esetén
- B. Staging: a betegség kiterjedtségének megállapítása a kezelés megkezdése előtt
- C. Terápiás válasz felmérése: a metabolikus válasz felmérése a kezelés alatt vagy közvetlenül az után
- D. Restaging: a betegség kiterjedtségének megállapítása bármely időpontban az elsődleges kezelés befejezését követően vagy igazolt kiújulás esetén
- E. Kiújulás gyanúja: a daganat meglétének ellenőrzése a kiújulás klinikai és/vagy biokémiai gyanúja esetén
- F. Betegkövetés: ellenőrző vizsgálat a kiújulás klinikai gyanújának hiányában
- G. Sugárterápia-tervezés: a besugárzási mezők meghatározásához végzett vizsgálat

*Alkalmazhatósági kategóriák:*

1. *Igazoltan alkalmas* (a módszer mindhárom feltételt teljesíti):
  - 1) az egyéb képalkotó módszereknél pontosabb
  - 2) a nyert információ befolyásolja a klinikai gyakorlatot
  - 3) várhatóan befolyásolja a betegség kimenetelét
2. *Potenciálisan alkalmas*: a jelenleg használt többi módszernél pontosabb, de klinikai szerepe nem bizonyított
3. *Esetlegesen alkalmas*: kevés adat áll rendelkezésre a fentiek eldöntésére, de elméletileg hasznos lehet
4. *Nem alkalmas*: nem befolyásolja a klinikumot vagy a többi módszernél rosszabbul teljesít

A szerzők a fenti indikációk és alkalmazhatósági kategóriák segítségével számos daganattípust jellemeztek és az eredményeket táblázatos formában is közreadták. A disszertációmban szereplő lymphomák indikációi egyrészt az igazoltan alkalmas, másrészt a nem alkalmas csoportba kerültek (4. táblázat). Számos előnye mellett meg kell említenünk az onkológiai FDG PET vizsgálat korlátait is. Hamisan negatív leletet

kaphatunk akkor, ha a daganat mérete kicsi és/vagy alacsony glükóz-metabolizmusú daganatok (pl. jól differenciált neuroendocrin tumorok, bronchoalveolaris rák, egyes reno- és a hepatocellularis daganatok, a prosztaták jelentős hányada) vizsgálatokor. Hamisan pozitív leletet adhatnak a fokozott glükóz-felhasználással, illetve kiválasztással járó folyamatok, mint például számos gyulladási eltérés, friss műtéti hegek, posztirradiációs jelenségek, kemoterápia utáni csontvelői hyperplasia, fiatalokban thymus-hyperplasia, aktivált barnazsír szövet, vázizom-feszülés, vizelet kiválasztása a vesékben és a húgyutakban, illetve aspecifikus bélaktivitás, sőt egyes benignus daganatok is [26].

4. táblázat. Lymphomákra vonatkozó PET indikációk az IAEA 9. sz. kiadványa szerint

	Diagnózis	Staging	Terápiás válasz felmérése	Restaging	Kiújulás gyanúja	Követés	Sugár-terápia tervezése
<b>Igazoltan alkalmas</b>		HL és agresszív NHL FDG-halmozásának megállapítása	HL és igazoltan FDG-halmozó NHL	HL és igazoltan FDG-halmozó NHL	HL és igazoltan FDG-halmozó NHL kezelése után visszamaradt lágyrészek karakterizálása		
<b>Nem alkalmas</b>	HL és NHL	Nem follicularis alacsony grádusú NHL				HL és NHL	HL és NHL

HL: Hodgkin-lymphoma, NHL: non-Hodgkin lymphoma

A hibrid PET/CT vizsgálat hasznosságáról az onkológia területén számos tanulmány áll rendelkezésre, de az IAEA előbb részletezett, PET-re vonatkozó kiadványához hasonló átfogó elemzés még nem készült. Számos nagy betegszámú tanulmány és metaanalízis adatai alapján azonban egyértelműen megállapítható, hogy a hibrid vizsgálat szenzitívebb és specifikusabb, mint az összetevő modalitások önmagukban, illetve a különböző időpontban készült PET és CT vizsgálatok együttesen értékelve [27-31]. A legjelentősebb előny a PET eltérések pontos lokalizálásában és a morfológia hozzárendelésében érhető tetten, ami által a benignus/fiziológias és a malignus elváltozások elkülöníthetőek egymástól [32-33]. Bizonyos esetekben a CT a PET-tel

nem detektálható eltérések felismerésében is segítséget nyújt. Erre legjobb példa a disszeminált pulmonalis áttét-képződés, amikor az áttétek mérete túl kicsi ahhoz, hogy PET-tel észlelhetők legyenek. Azonban a hibrid eljárás során, a CT használata miatt számolnunk kell az alkalmanként bolusban beadott iv. CT-kontrasztanyag, a fémimplantátumok által okozott, valamint a beteg mozgásából adódó artefaktumok kialakulásával. A nagy koncentrációjú kontrasztanyag és a fémimplantátumok helyének megfelelően tévesen fokozott FDG-felvételt láthatunk. A beteg elmozdulásából adódó mozgási artefaktumok közül legjelentősebbek a légzőmozgás miatt a rekeszhez közeli területeken megjelenő műtermékek. 2003-ban Goerres és mtsai vizsgálatukban arra a következtetésre jutottak, hogy gyors, sokszetes CT esetében ennek kiküszöbölésére ajánlatos nemcsak a PET, hanem a CT felvételeket is szabad légzésben készíteni a PET/CT vizsgálat során [34].

#### 1.2.4.(Szemi)kvantitatív módszerek a PET diagnosztikában

A PET diagnosztika egyik előnyös tulajdonsága, hogy a vizuális értékelésen kívül kvantifikálható is. A klinikai gyakorlatban általában az adatok statikus begyűjtése történik, melyből szemikvantitatív jellemzőket határozhatunk meg. Az abszolút kvantitatív elemzéshez módszertől függően vénás vagy artériás vérvételek vagy egy adott testtájékról hosszabb időtartamú gyűjtés szükséges. A statikus vizsgálatok elemzése során a napi rutinban a korábban már említett SUV és variánsainak használata terjedt el. A SUV alapvetően azt adja meg, hogy az adott térfogatban mért aktivitáskoncentráció hányszorosa annak az elméleti értéknek, amit adott aktivitás injekciója után a teljes testtérfogatban egyenletes eloszlás mellett mérnénk. A SUV kiszámításánál a teljes testtérfogatot általában a teljes testtömeggel jellemezzük. Használatos még a zsírintes testtömegre (lean body mass, LBM) történő korrekció, az ezt figyelembe vevő értéket SUL-nak nevezzük. Ezen kívül lehetőség van egyéb normalizációra is, néhány tanulmányban referálták a testfelszínre (body surface area, BSA), a testmagasságra vagy éppen a nemre korrigált értékeket. Elvégezhető a plazma glükózsztíjére történő korrekció is, ebben az esetben a vércukorszintre korrigált értéket úgy kapjuk meg, ha a SUV értéket megszorozzuk a beteg vércukor-sztíjének a nagy populációs átlagra (5,0 mmol/l) normalizált értékével [35]. A legtöbbször az adott

lézió belüli maximális SUV-ot (SUV<sub>max</sub>) adják meg, mely könnyen meghatározható, de statisztikai ingadozása a legnagyobb; adott intézményen belül jól használható, de multicentrikus vizsgálatokban korlátozottan értékelhető. A kijelölt terület átlagos SUV-ja (SUV<sub>mean</sub>) kisebb statisztikai variációt mutat, de meghatározása erősen függ a vizsgáló személyétől. Legújabban az ún. SUV<sub>peak</sub> használata kerül előtérbe, mely egy meghatározott térfogatú gömbön belül jellemzi a SUV-ot, s amellyel megpróbálják az előző két paraméter előnyeit megtartva azok hátrányait kiküszöbölni [36]. Használatos továbbá a különböző időpontokban végzett PET vizsgálatokon észlelt adott lézióban az FDG-felvétel változását az előbbi jellemzők százalékos különbségével megadni ( $\Delta$ SUV). A SUV értékek statisztikai ingadozása részben abból adódik, hogy a világon számos különböző típusú PET(/CT) készülék működik, különböző szoftverekkel és a vizsgálatok kivitelezésében is jelentős különbségek lehetnek. A vizsgálatok egységesítésére az összehasonlíthatóságon kívül a minőségellenőrzés szempontjából is szükség van. Az Európai Nukleáris Medicina Egyesület (European Association of Nuclear Medicine, EANM) ebből a célból hozta létre 2010-ben az EARL akkreditációt, mely rövidítés a rEseARch for Life-ból ered. Az ebben szereplő kritériumok betartásával a különböző intézetek PET vizsgálatait, s így a SUV értékek is jobban összehasonlíthatóvá váltak. Ismert azonban az a tény is, hogy a SUV<sub>max</sub> érték, főként heterogén eloszlású térfoglalásban, nem reprezentálja megfelelően a tumormasszán belüli teljes glükóz-metabolizmust; ennek jobb jellemzésére dolgozták ki az ún. total lesion glycolysis (TLG) és az ún. metabolic tumor volume (MTV) elnevezésű paramétereket [37-39]. A fenti paraméterek napi klinikai használata azonban korlátozott, mert számos technikai feltétel szükséges pontos meghatározásukhoz és reprodukálhatóságukhoz.

### 1.3. Az FDG PET és PET/CT vizsgálatok szerepe lymphomákban

#### 1.3.1. A lymphomák FDG-felvételének mértéke

A különböző lymphoma-típusok FDG-felvételének mértéke ismertén eltérő, az indolens lymphomák FDG-aviditása általában alacsonyabb, mint az agresszív formáké [40]. Az eddigi adatok alapján az eltérő intenzitású FDG-felvétel alapvetően a

különböző mértékű proliferációs aktivitás következménye [41]. A különböző entitások FDG-aviditására vonatkozóan a legtöbb nemzetközi adat HL, DLBCL, Burkitt-lymphoma, MCL és FL esetén áll rendelkezésre [42-46], de számos, ritkábban előforduló lymphomára vonatkozóan is megjelentek tanulmányok [42, 47-49]. Barrington és mtsai a közelmúltban megjelent összefoglalójukban a különböző lymphomák FDG-aviditását az eddigi közlemények alapján táblázatos formában (5. táblázat) hasonlították össze [50].

5. táblázat. A különböző lymphoma-típusok FDG-felvételének mértéke [50]

Lymphoma típusa	FDG-aviditás (%)
Hodgkin-lymphoma (HL)	97-100
Diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL)	97-100
Follicularis lymphoma (FL)	91-100
Köpenysejtes lymphoma (MCL)	100
Burkitt lymphoma	100
Nodalis marginális zóna lymphoma (NMZL)	100
Lymphoblastos lymphoma (jobban nem meghatározott)	100
Anaplasticus nagy sejtes lymphoma (ALCL)	94-100 (cutan forma: 27)
NK/T-sejtes lymphomák	83-100
Angioimmunoblastos T-sejtes lymphoma (T-AIBL)	78-100
Perifériás T-sejtes lymphoma (PTCL)	86-98
Extranodalis marginális zóna lymphoma (MALT-lymphoma)	54-81
Kis lymphocytás lymphoma (SLL)	47-83
Enteropathia-asszociált T-sejtes lymphoma (EATCL)	67-100
Lép marginális zóna lymphoma (SMZL)	53-67
Marginális zóna lymphoma (jobban nem meghatározott)	67
Mycosis fungoides (MF)	83-100
Sezary-szindróma (SS)	100 (cutan forma:62)
Primer cutan anaplasticus nagysejtes lymphoma	40-60
Lymphomatoid papulosis	50
Subcutan panniculitis-szerű T-sejtes lymphoma	71
Cutan B-sejtes (jobban nem meghatározott)	0

FDG: 18-fluoro-dezoxi-glükóz



A különböző lymphomatípusok alcsoportjain belül is megfigyeltek eltéréseket az aktivitás-felvétel mértékében. Hutchings és mtsai tanulmányukban megerősítették a HL magas FDG-felvételét, de ezen belül szignifikáns különbséget találtak a HL egyes szubtypusai között [51]. Az FL-k egy része biológiai viselkedése alapján az indolens, más részük az agresszív lymphomák közé tartozik, mely FDG-felvételük mértékében is megmutatkozik. Wöhrer és mtsai közleményükben azonban megerősítették, hogy gyakorlatilag minden FL forma vizsgálható FDG PET-tel, mert bár a magasabb grádusú formák SUVmax értéke magasabb volt, de a különbség nem volt szignifikáns [52].

### 1.3.2. Kezelések előtti (staging) vizsgálatok

A lymphomák kezelés előtti stádium-besorolásában kiemelkedő szerepe van a keresztmetszeti képalkotó vizsgálatoknak. A morfológiai módszerek közül korábban alapvetően a CT vizsgálatot használták. Ennek funkcionális kiegészítője volt a gallium (Ga67)-szcintigráfia, de alkalmazása nagymértékben háttérbe szorult az FDG PET elterjedésével, mivel az utóbbi szenzitivitása magasabb, sugárterhelése alacsonyabb és nem utolsósorban kevésbé időigényes [53-54]. Számos tanulmány bizonyította, hogy az FDG PET és különösen az FDG PET/CT pontosabb a lymphomák kezelések előtti stádium-meghatározásban, mint a korábban rutinvizsgálatként, önmagában végzett CT vizsgálat [33, 47, 51, 54-73]. Az ún. International Harmonization Project (IHP) 2007-ben megjelent ajánlása alapján egyértelműen javasolt a kezelések előtti FDG PET vizsgálat HL és DLBCL esetében, azok magas FDG-aviditása és potenciális gyógyíthatósága miatt [74]. Az IAEA 2010-ben publikált, előzőekben részletezett összefoglalója HL és agresszív lymphomák primer stádium-meghatározására találta egyértelműen alkalmasnak a módszert [24]. A legfrissebb, HL esetén 2014-ben, NHL esetében pedig 2015-ben megjelent National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline már a legtöbb lymphoma-típus esetén ajánlja a kezelések előtti staging PET/CT vizsgálat elvégzését. Válogatott esetekben hasznosnak tartja MALT lymphoma, ATL/L és T-PLL esetében, míg CLL/SLL-ben csak Richter-transzformáció gyanújakor, a biopsia helyének kijelölésére [75-76]. Amennyiben a kezelésre adott válasz felmérésére a metabolikus képalkotást kívánjuk felhasználni, javasolt a staging PET/CT vizsgálat elvégzése indolens lymphomák esetén is, mellyel pontosan megállapítható az adott szövettani típus FDG-aviditása, melyhez a későbbiek során viszonyíthatunk. A

csontvelő lymphomás érintettségének ismerete nagyon fontos, mivel annak megléte előrehaladott stádiumot jelent és így intenzívebb kezelést igényel. Több tanulmány bizonyította, hogy HL-ben és agresszív NHL-ben a csontvelői érintettség kimutatásában az FDG PET diagnosztikai pontossága magasabb, mint csontvelői biopsiáé [77-86]. Egy nagy betegszámú, a közelmúltban, magyar részvétellel készült nemzetközi kutatás megerősítette, hogy DLBCL esetén a pozitív csontvelői biopsia csak abban az esetben jelent rossz prognózist, ha a staging PET vizsgálaton kóros FDG-halmozás van jelen. Mindazonáltal a szerzők azt is megállapították, hogy ha a csontvelői biopsia eredménye negatív, a kóros FDG-dúsítás nincs kedvezőtlen hatással a betegség kimenetelére [87]. A PET/CT vizsgálatok során a CT leképezés történhet iv. kontrasztanyag adásával készült normál dózisé (ún. diagnosztikus CT) vagy natív, alacsony dózisé vizsgálatokkal is; a gyengítés-korrekcióhoz és az anatómiai lokalizáláshoz az utóbbi elegendő és ez alacsonyabb sugárterheléssel is jár. Számos tanulmány vizsgálta, hogy szükséges-e diagnosztikus CT vizsgálatot végezni a különböző daganatos betegségekben, akár a PET/CT részeként, akár külön. Az eddigi nemzetközi összehasonlítások következtetései szerint, bár lymphomák esetében a diagnosztikus CT vizsgálat a hasi és kismedencei manifesztációk könnyebben azonosíthatók, illetve általában véve is több morfológiai eltérés észlelhető, az ebből kifolyólag nyert információ többlet csekély mértékű és csak ritkán változtatja meg a tervezett kezelést [56-57, 88-90]. Napjainkra így nemzetközileg elfogadottá vált, hogy HL és agresszív lymphomák PET/CT vizsgálata során az alacsony dózisé, natív CT alkalmazása elegendő. Indolens lymphomák esetén azonban, azok alacsonyabb FDG-aviditása miatt, a diagnosztikus CT vizsgálat továbbra is valószínűleg a kivizsgálás szerves része marad. További vizsgálatok szükségesek annak meghatározására, hogy a sugárkezelést igénylő betegekben a besugárzási céltér fogat meghatározásában az FDG PET/CT mellett milyen szerepe lehet a diagnosztikus CT vizsgálatnak [91]. Mindazonáltal fontos tudnunk, hogy a 10 mm-nél kisebb tüdőgócok PET-tel korlátozottan karakterizálhatók, valamint egy részük csak a légzés-visszatartásban (belégzésben) készült CT felvételeken azonosítható [92].

### 1.3.3. Kezelés alatti (interim) vizsgálatok

Régóta ismert, hogy jobb gyógyulási és túlélési esélyt jelent lymphomában, ha néhány ciklus kemoterápia után klinikai regressziót, pl. a tapintható nyirokcsomók méretének csökkenését észleljük [64]. A tumorokban a metabolikus változások hamarabb jelentkeznek, mint a morfológiai változások. A terápiás válasz korai, pontos megítélésének az az előnye, hogy képes lehet elkülöníteni azokat a betegeket, akik a konvencionális vagy akár annál alacsonyabb erősségű és toxicitású kezeléssel meggyógyíthatók azoktól, akiknél agresszívabb kezelésre van szükség a betegség kimenetelének javítására. Ennek következtében az egyénre szabott kezelés irányelveit követve a rizikó-adaptált kezelést válasz-adaptált kezeléssel kombinálhatjuk, növelve a hatékonyságot. Friedberg és mtsai kimutatták, hogy HL-ben a 3 ciklus kemoterápia utáni pozitív FDG PET vizsgálat magasabb érzékenységgel jelzi előre a későbbi relapsust, mint a Ga67-szcintigráfia [93]. A kezelés korai szakaszában, 1-4 (napjainkban leggyakrabban 2) kemoterápiás ciklus után elvégzett PET(/CT) vizsgálatokat interim PET(/CT)-nek, azaz iPET(/CT)-nek nevezzük. Ezeknek a vizsgálatoknak száma jelentősen nőtt az utóbbi évtizedben és számos tanulmány igazolta, hogy szignifikáns különbség mutatható ki a betegség várható kimenetelében az iPET-pozitív és iPET-negatív esetek között [51, 93-103]. Az iPET vizsgálatok eredményének értékelésére többféle módszert is kidolgoztak. Gallamini és mtsai 2007-ben megjelent publikációjukban azt javasolták, hogy a PET vizsgálatot akkor tekintsük pozitívnak, ha egy korábban érintett képletben vagy egy új elváltozásban az FDG-felvétel mértéke meghaladja a mediastinalis vértartalom (MBP) aktivitását és egyidejűleg a SUVmax 3,5 értéket [95]. Még ugyanebben az évben, Londonban egy nemzetközi nukleáris medicina és hematológus szakemberekből álló csoport egy 5 fokozatú pontozási rendszert dolgozott ki az iPET vizuális értékelésére. A módszer általános használatát a 2009-ben Deauville-ben tartott konszenzustalálkozó (First International Workshop on Interim PET in Lymphoma) óta javasolják [104]. A London vagy Deauville kritériumokként, illetve London score system-ként is ismert módszer bizonyult eddig a legalkalmasabbnak az iPET vizsgálatok értékelésére. Segítségével a reziduális FDG-halmozások mértékét az MBP aktivitásához és a májaktivitáshoz viszonyítva pontozzuk. A különböző csoportok a 6. táblázatban láthatók. Bár az eddigi eredmények reménykeltőek, jelenleg is számos prospektív vizsgálat folyik az interim vizsgálatok

megbízhatóságának alátámasztására és az eredmények értékelése szempontjából legmegfelelőbb módszer kidolgozására. HL-re vonatkozóan az eddigi legnagyobb betegszámú (n=260) közlemény, mely az 5-pontos skála használhatóságát elemezte iPET esetében a közelmúltban jelent meg. A szerzők a kapott eredmények alapján megbízhatónak találták a módszert ebben az indikációban, kiemelve annak prognosztikai szerepét (iPET szenzitivitása: 73%, specificitás: 94%, NPV: 94% és PPV: 73%) [105].

6. táblázat. London vagy Deauville kritériumok

Score 1	A reziduális elváltozásban nincs fokozott FDG-felvétel.
Score 2	A reziduális elváltozásban az FDG-felvétel a MBP aktivitásával egyenlő vagy annál kisebb.
Score 3	A reziduális elváltozásban az FDG-felvétel a MBP aktivitását meghaladja, de a májét nem.
Score 4	A reziduális elváltozásban az FDG-felvétel a májaktivitást mérsékelten meghaladja.
Score 5	A reziduális elváltozásban az FDG-felvétel a májaktivitást jelentősen meghaladja és/vagy új lokalizációban kóros FDG-halmozás jelent meg, mely lymphomára gyanús.
Score X	Új lokalizációban kóros FDG-halmozás jelent meg, mely vélhetően nem lymphoma jele.

FDG: 18-fluoro-dezoxi-glükóz, MBP: mediastinalis vértartalom

Azonban NHL, különösképpen pedig DLBCL-re vonatkozóan jelentek meg közlemények, melyek szerint az FDG-felvétel mértékének megítélésére a vizuális értékelés helyett (szemi)kvantitatív módszerek talán alkalmasabbak lehetnek. Egy friss, nagy betegszámú (n=327) prospektív vizsgálat, mely 8 különböző országban, köztük Magyarországon, azonos körülmények között végzett iPET eredményeit foglalta össze arra a következtetésre jutott, hogy önmagában az iPET nem képes megbízhatóan különbséget tenni a kemorezisztens és a komplettül válaszoló, DLBCL-ben szenvedő betegek között és így önmagában a vizsgálat alapján nem tervezhető a terápia [106]. Több szerző publikálta, hogy a terápia hatékonyságának megítélésében DLBCL esetén a London kritériumok használatánál előnyösebb lehet az érintett léziókban a kezelések előtt (staging PET) és néhány ciklus után (iPET) mért SUVmax változásának

figyelembe vétele [107-108]. Szintén vizsgálták az MTV és TLG változásának esetleges jelentőségét ebben az indikációban, de a kezdeti eredmények alapján ezek a kezelési hatékonyság lemerésére nem alkalmasak [109-110].

#### 1.3.4. Kezelések befejezése után elvégzett (restaging) vizsgálatok

Korábban a terápia végén rutinszerűen diagnosztikus CT vizsgálatot végeztek, mellyel a lymphomás betegek jelentős hányadában talált kóros maradvány-elváltozásokról nem lehetett megállapítani, hogy viabilis daganatot vagy hegszövetet reprezentálnak-e. Az FDG PET-ről rövid idő alatt bebizonyosodott, hogy képes a kettőt differenciálni és így a diagnosztikus CT-nél alkalmasabb módszer a betegség esetleges perzisztálásának megítélésére, valamint a későbbi kiújulás valószínűségének becslésére, mind HL-ben, mind agresszív NHL-ben [111-117]. Spaepen és mtsai agresszív NHL elsődleges kezelése végén elvégzett PET vizsgálatának NPV-jét 80%-nak, PPV-jét 100%-nak találta [111]. HL-ben szenvedő betegek esetén több tanulmányban is szignifikánsan rövidebb progresszió-mentes túlélést (PFS) észleltek a PET-pozitív betegekben, mint azokban, akiknek a vizsgálata negatív eredményű volt [113-116]. Az utóbbi években nagy tumortömegű FL-ben szenvedő betegek esetében is vizsgálták a restaging PET és PET/CT szerepét és azt találták, hogy a vizsgálat ebben a lymphoma-típusban is magasabb diagnosztikus pontossággal bír, mint a CT vizsgálat [118-119]. Számos egyéb NHL alcsoportra (pl. MCL, PMLCL, MF) vonatkozó kutatások napjainkban is folyamatban vannak [45, 120-121]. A terápia végén a kezelés hatékonyságának megítélésére 2007. óta a Nemzetközi Munkacsoport (International Working Group, IWG) újraértékelt kritérium-rendszere, az ún. revideált IWG (rIWG) szisztéma alapján történik. Ez a fizikális vizsgálat, immun-hisztokémiai és flow cytometriai vizsgálatok, valamint a CT eredményén kívül már magában foglalja az FDG PET-et is, mind NHL, mind HL esetében [74]. A rendszert eredetileg kísérleti körülmények között végzett vizsgálatokra dolgozták ki, mely napjainkra a klinikai gyakorlatban is elterjedt. A kezelés befejezése után általában 6-8 héttel elvégzett PET(/CT) vizsgálatot is figyelembe véve, a következő válaszkategóriák hozhatók létre: komplett remisszió (complete remission, CR), részleges remisszió (partial remission, PR), stabil betegség (stable disease, SD), illetve relapsus/progresszív betegség

(progressing disease, PD) (7. táblázat). A rendszerben a PET vizsgálatok eredményének megítélésében az ún. International Harmonization Project (IHP) kritériumokat használják, melyek egyrészt az FDG-felvétel mértékét, másrészt az érintett léziók CT vizsgálaton mérhető nagyságát veszik figyelembe [122]. Ebben a rendszerben a PET(/CT) vizsgálat pozitivitásának határa 2 cm alatti maradvány lágyrészek esetén a környező háttéraktivitás, míg az azzal egyező vagy annál nagyobb képletekre vonatkozóan az MBP. A lépére, májra, tüdőre és csontvelőre külön definíciók vonatkoznak. A rendszer bonyolultsága miatt azonban a napi klinikai rutinban nehézkesen használható és emellett gondot jelent az is, hogy amíg lymphomák esetén a kezelés végén elvégzett PET és PET/CT vizsgálatok NPV-je gyakorlatilag minden közleményben magas, addig a PPV széles határok között mozog [123-132].

7. táblázat. Módosított Cheson rendszer a terápiás válasz le mérésére [74]

Válasz	Definíció	Nodalis érintettség	Lép/máj érintettsége	Csontvelői érintettség
CR	A betegségre jellemző semmilyen tünet vagy eltérés nem észlelhető.	a) FDG-avid lymphoma: bármely méretű PET-negatív szövetszaporulat b) Bizonytalan FDG-aviditású lymphoma: normál méretű nyirokcsomók a CT-n	Nincs tapintható elváltozás vagy CT-morfológiai eltérés.	A csontvelői biopsia eredménye negatív.
PR	A régi léziók közül a 6 legnagyobb méretének legalább 50%-os csökkenése és a többi nem növekedett, illetve nincs új eltérés.	a) FDG-avid lymphoma: csak a korábban PET-pozitív eltérések pozitívak b) Bizonytalan FDG-aviditású lymphoma: CT-vel regresszió	A korábbi léziók legalább 50%-os csökkenése és nincs hepato/splenomegalia.	Nem releváns, amennyiben korábban pozitív volt.
SD	Sem CR vagy PR, sem PD nem észlelhető.	a) FDG-avid lymphoma: csak a korábban PET-pozitív eltérések pozitívak és nincs új lézió a PET-en vagy a CT-n b) Bizonytalan FDG-aviditású lymphoma: a CT-vel észlelt léziók mérete nem változott		
PD	Új lézió megjelenése vagy a régiek méretének legalább 50%-os növekedése.	1,5 cm-nél nagyobb új lézió megjelenése vagy két, vagy több eltérés összességében legalább 50%-os növekedése vagy egy korábban 1 cm-nél nagyobb lézió legalább 50%-os növekedése	A korábbi léziók több, mint 50%-os növekedése.	Új vagy visszatérő érintettség.

CR: komplett remisszió, PR: részleges remisszió, SD: stabil betegség, PD: progresszív betegség, FDG: 18-fluoro-dezoxi-glükóz, PET: pozitron-emissziós tomográfia, CT: komputer tomográfia

### 1.3.5. Lymphomák ritka manifesztációinak kimutatása PET(/CT)-vel

Az extranodalis lymphoma olyan lymphoid malignus folyamatot jelent, mely nem a nyirokcsomókban, hanem egyéb nyirokszövetet tartalmazó képletben (pl. lép) vagy más, primeren nyirokszövetet nem tartalmazó szervben jelentkezik. Az elváltozások mind primer, mind szekunder megjelenési formái lehetnek a betegségnek. A nyirokcsomókon kívül leggyakrabban a csont(velő), a gyomor-bél rendszer, a központi idegrendszer, a bőr és a tüdő érintett [133]. Az utóbbi 20 évben a lymphomás megbetegedések és ezen belül az extranodalis manifesztációk száma is növekedett. Az extranodalis érintettség NHL-ben gyakrabban fordul elő, mint HL-ben. Egy 3556 fő bevonásával készült vizsgálat azt mutatta, hogy az NHL-es betegek közel 1/3-ában már a felfedezés pillanatában extranodalis manifesztációk is jelen voltak, leggyakrabban a magas grádusú szövettani formákban [134]. Ismert, hogy a diagnosztikus CT vizsgálat szenzitivitása alacsony a kis méretű nyirokcsomók, csontvelő, lép és egyéb szervek lymphomás infiltrációjának kimutatásában. Paes és mtsai közleményükben korábbi vizsgálatok adatait összegezve extranodalis lymphoma manifesztációk esetén a diagnosztikus CT szenzitivitását 50%-nak, a specificitását 90%-nak találták. Ugyanezen értékek PET/CT esetén 88%-nak és 100%-nak adódtak [133]. Mára bebizonyosodott, hogy az extranodalis érintettség kimutatásában a PET(/CT) vizsgálat jelentős segítséget nyújt, ami által a betegség stádiuma és így a tervezett kezelés is megváltozhat [135]. Részben a PET(/CT)-vel történő könnyebb kimutathatóság következtében egyértelművé vált, hogy a korábban említett, relatíve gyakrabban előforduló szerveken kívül a szervezetben gyakorlatilag bárhol észlelhetünk lymphomás érintettséget. Közöltek eseteket a vesék, a mellékvesék, a hasnyálmirigy, a savós hártyák, az emlő, a szív, a pajzsmirigy vagy akár a prosztata érintettségéről is [133, 136-140].

A neurolymphomatosis (NL) a perifériás idegek, agyidegek, ideggyökök vagy idegi fonatok malignus infiltrációját jelenti különböző rosszindulatú hematológiai betegségekben [141]. Az elváltozás ritkán fordul elő és gyakran nehéz a hagyományos képalkotó módszerekkel a diagnózist felállítani. Eddig csak néhány közlemény, főként esetleírás jelent meg a nemzetközi szakirodalomban, mely az FDG PET és PET/CT szerepét vizsgálata NL-ben [142-151]. Mivel az NL ritkán előforduló entitás, a kezelőorvosok gyakran nem gondolnak rá, hogy a beteg panaszainak hátterében ez állhat, s így a betegség számos esetben nem kerül időben felismerésre.

## 2. Célkitűzések

### 1. Annak megvizsgálása magyar beteganyagban, hogy szükséges-e HL primer stádium-besorolásához standard FDG PET/CT vizsgálat mellett diagnosztikus CT elvégzése is.

Napjainkra számos közlemény megerősítette, hogy az FDG PET, és különösen az FDG PET/CT pontosabb lymphomák kezeléseket előtti stádium-meghatározásában, mint a korábban rutinvizsgálatként, önmagában végzett diagnosztikus CT vizsgálat [33, 47, 51, 54-73]. Főként a sugárterhelés csökkentése érdekében már viszonylag korán elemezni kezdték, hogy milyen indikációkban elégséges natív, alacsony dózisú CT végzése a hibrid PET/CT leképezés során. Az eredmények azt mutatták, hogy számos daganat, így lymphomák esetében sincs szükség iv. kontrasztanyag adására. Az eddigi nemzetközi összehasonlítások következtetései szerint annak ellenére, hogy lymphomák esetében a diagnosztikus CT vizsgálat segíthet a hasi és kismedencei manifesztációk azonosításában, a vizsgálattal összességében csekély mértékű információ-többlet nyerhető, mely többnyire nem változtat a stádiumon és így a tervezett kezelésem sem [56-57, 88-90]. A hazai gyakorlat szerint HL primer stádium-meghatározására gyakran külön nyaki, mellkasi, hasi és kismedencei diagnosztikus CT vizsgálat is történik, általában a PET(/CT) vizsgálat elvégzése előtt, más intézetben, ami jelentősen megnöveli a betegek sugárterhelését. Célkitűzéseim közé tartozott, hogy magyar beteganyagban is megerősítsük, hogy HL korrekt primer stádium-besorolásához elégséges a PET/CT során készült natív, alacsony dózisú CT vizsgálat. Ezzel összefüggésben azt is megvizsgáltam, hogy a tüdő korrekt megítélésére ajánlott-e légzés-visszatartásban készült, alacsony dózisú mellkasi CT vizsgálat az egésztest PET/CT során történő, szabad légzésben készült natív, alacsony dózisú CT vizsgálaton kívül.

### 2. Az IHP, London (más néven Deauville) és Gallamini kritériumok összehasonlítása az FDG PET/CT vizsgálatok értékelése során, HL elsődleges kezelése után.

Számos nemzetközi tanulmány bizonyította, hogy mind HL-ben, mind agresszív NHL-ben a PET(/CT) vizsgálat a restaging során jóval eredményesebb, mint az önmagában elvégzett CT vizsgálat, mivel képes elkülöníteni a megmaradt szövetszaporulatokban a



reziduális daganatot a fibrosistól vagy a necrosistól. A terápia befejezését követő restaging PET(/CT) értékelése során 2007. óta általánosságban az ún. IHP kritériumokat használjuk. Ebben a rendszerben a PET-tel megítélhető metabolikus válasz vált meghatározóvá, de még figyelembe veszi a léziók méretét is [74, 122]. Ezt a szisztémát használva lymphomák esetén a kezelés végén elvégzett PET és PET/CT vizsgálatok NPV-je gyakorlatilag minden közleményben magas, ugyanakkor a PPV széles határok között mozog [123-132]. Ez a gyakorlatban a hamisan pozitív esetek jelentős számában nyilvánul meg és problémát okoz a további terápia szükségességének eldöntésekor. Értekezésemben megvizsgáltam, hogy HL-ben az álpozitivitás mértéke csökkenthető-e az általánosságban használt IHP rendszertől eltérő, szemikvantitatív/vizuális interpretálási módszerek alkalmazásával.

### 3. Az FDG PET/CT vizsgálat szerepének vizsgálata NL-ben.

Mindennapi munkám során számos alkalommal találkoztam a különböző lymphomákban szenvedő betegek PET/CT vizsgálata során addig fel nem ismert extranodalis érintettség jeleivel, melyek többnyire a kezelési terven is változtattak. A relatíve gyakrabban előforduló szervek érintettségén kívül diagnosztikai kihívást jelent az extrém ritkán előforduló formák felismerése. Disszertációm harmadik elemeként a nemzetközi irodalomban is csak ritkán publikált malignus hematológiai elváltozás, az NL FDG PET/CT vizsgálattal észlelt esetéről számolok be. Az NL egy ritka entitás, mely a perifériás idegek vagy agyidegek, ideggyökök és idegi fonatok malignus hematológiai betegségek általi infiltrációját jelenti [141].

### 3. Módszerek

#### 3.1. Primer staging PET/CT és diagnosztikus CT vizsgálatok HL-ben

##### 3.1.1. Betegek

Vizsgálatunkban huszonnyolc olyan, újonnan diagnosztizált, szövettanilag igazolt, HL-ben szenvedő beteg adatait elemeztük, akik a Pozitron Diagnosztika Központban 2007. december és 2011. január között primer stádiumot meghatározó FDG PET/CT vizsgálaton vettek részt, és akiknél egyidejűleg a szokásos vizsgálati protokollon kívül iv. kontrasztanyag beadásával normál dózisú, vénás fázisú, koponyabázistól combtőig terjedő CT vizsgálatot is végeztünk. A betegpopuláció 16 nőbetegből és 12 férfibetegből állt össze, akiknek átlagéletkora 34 (18-67) évnek adódott. A betegség szövettani diagnózisa szerinti megoszlás a következő volt: 20 beteg esetében NS, 5 beteg esetében MC, 2 beteg esetében NLPHL, míg 1 beteg esetében pontosan nem volt meghatározható.

##### 3.1.2. Képalkotó módszerek, kiértékelés

Mivel a PET vizsgálat során a radiofarmakon optimális eloszlását a magas vércukorszint zavarja, a betegek a vizsgálat előtt 6 órával már nem étkezhetek. A nyomjelzőanyag injektálása előtt, ujjbegyből mérve a vércukorszint 7,8 (4,1-7,8) mmol/l alatt volt. Az FDG iv. került beadásra, mennyisége a testsúly függvényében átlagosan 314,5 (292,3 – 336,7) Megabecquerel (MBq), azaz 8,5 (7,9-9,1) millicurie (mCi) volt. Az injektálás után átlagban mintegy 81 (58-159) perces nyugalomban töltött beépülési idő után natív, alacsony dózisú egésztest, azaz koponyabázistól combtőig terjedő CT vizsgálatot, majd PET vizsgálatot végeztünk (továbbiakban standard PET/CT). A leképezést iv. kontrasztanyag beadásával készült, normál dózisú, vénás fázisú egésztest CT vizsgálattal (továbbiakban diagnosztikus CT) egészítettük ki. Végül a tüdőről légzés-visszatartásban (belégzésben) alacsony dózisú CT felvételeket készítettünk. A vizsgálat 27 beteg esetében True Point HD PET/CT (Siemens, Knoxville, TN, USA) kamerán, míg 1 beteg esetében Biograph 16 PET/CT (Siemens, Knoxville, TN, USA) kamerán történt. A PET felvételeket háromdimenziós módú gyűjtéssel készítettünk, a szöveti elnyelés korrekciója a CT adatok segítségével történt. A PET felvételek rekonstrukcióját ún. ordered-subset expectation maximization

(OSEM) algoritmussal végeztük (TruePoint HD PET/CT készülék esetén 4 iteráció/8 subset és Biograph 16 PET/CT készülék esetén 2 iteráció /8 subset).

A standard PET/CT és diagnosztikus CT vizsgálatok felvételeinek kiértékelését rajtam kívül egy radiológus szakorvos kolléga is minden esetben elvégezte. A betegek adatainak elemzése három különböző módon végeztük. Először önállóan a diagnosztikus CT vizsgálat alapján, mely az általánosan elfogadott CT kritériumok szerint történt [152]. A második esetben a standard PET/CT vizsgálat alapján, ahol a CT esetében szintén az általánosan elfogadott kritériumokat vettük figyelembe. A PET képek elemzése során kórosnak tekintettük azt az FDG-halmozást, amely a környező háttéraktivitást meghaladta és fiziológiás okkal nem volt megmagyarázható. A harmadik módszer során a diagnosztikus CT vizsgálatot és a standard PET/CT vizsgálatot együttesen értékeltük. A stádium-besorolást a korábban részletezett Ann Arbor-i klasszifikáció cotswoldsi módosítása szerint végeztük (1 táblázat). A terápia előtti képalkotó vizsgálatok validálása 27 beteg esetében az elsődleges kezelés (1-6 ciklus kemoterápia) utáni képalkotó vizsgálat segítségével történt, mely 1 beteg esetében önálló diagnosztikus CT vizsgálat, 26 beteg esetében 2. standard PET/CT vizsgálat (kezelés vége után legkevesebb 10 nappal) volt. Egy beteg kezdetben a felajánlott terápiát elutasította, nála az első vizsgálat után mintegy 4 hónappal ismét standard PET/CT vizsgálatot végeztünk. Végül a szabad légzésben és a légzés-visszatartásban (belégzésben) készült CT felvételeken megvizsgáltuk, hogy hány darab 10 mm alatti tüdőgóc azonosítható, és azok mekkorák.

## 3.2. Restaging PET/CT vizsgálatok HL elsődleges kezelése után

### 3.2.1. Betegek

Retrospektív tanulmányunkban 66 újonnan diagnosztizált, szövettanilag igazolt, HL-ben szenvedő beteg elsődleges kezelése után végzett, restaging FDG PET/CT vizsgálatát és ezzel összefüggésben a betegség későbbi klinikai kimenetelét elemeztük. A PET/CT vizsgálatok a Pozitron Diagnosztika Központban történtek 2006. március és 2011. március között. Az adatok feldolgozása során a kezeléseket előtti klinikai információk rendelkezésünkre álltak. A betegek adatait a 8. táblázatban foglaltam össze.

8. táblázat. A restaging PET/CT vizsgálatokon részt vevő betegek klinikai adatai

<b>Jellemző paraméterek (n=66)</b>		<b>Adatok</b>	
Életkor (év)	átlag	37,3	
	medián	32,5	
	tartomány	19-68	
Nem (fő)	férfi	36	
	nő	30	
Stádium (fő)	I+II.	6+39=45	
	III+IV.	13+8=21	
Szöveti típus (fő)	nodularis sclerosis (NS)	46	
	kevert sejtes (MC)	13	
	lymphocytában gazdag (LR)	3	
	lymphocytá-depléciós (LD)	2	
	nodularis sclerosis/kevert sejtes (NS/MC)	2	
Prognózis (fő)			
	I-II. stádium	kedvező	4
		kedvezőtlen	41
	III-IV. stádium	IPS: 0-3	19
	IPS: 4-7	2	
Klinikai kimenetel (fő)	komplett remisszió	60	
	progresszió vagy stabil betegség	3	
	halál	2	
	nem ismert	1	
Követési idő (n=65!, hónap)	átlag	51,4	
	medián	54,0	
	tartomány	3-78	
Kemoterápia (fő)	4 ABVD	24	
	6 ABVD	42	
Kemoterápia + radioterápia (fő)		46	

IPS: Nemzetközi Prognosztikai Pontszám, ABVD: doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin

A betegek közül 36 férfi és 30 nő volt, átlagéletkoruk 37 (19-68) évnél adódott. A betegség szövettani diagnózisa minden beteg esetében klasszikus HL volt: 46 fő az NS, 13 fő az MC, 3 fő az LR, 2 fő az LD csoportba tartozott, valamint 2 beteg esetében NS és MC együttes megjelenéséről volt szó. A betegek a kezelés előtti részletes kivizsgálást követő stádium-besorolás alapján meghatározott fajtájú és mennyiségű terápiát az

Országos Onkológiai Intézetben vették fel. A kezeléseket megelőző stádium-megállapítás során minden betegnél végeztek fizikális vizsgálatot, laboratóriumi vizsgálatokat és diagnosztikus CT vizsgálatot. Tíz betegnél a kezeléseket megelőzően FDG PET/CT vizsgálat is történt Intézetünkben. Az előzőek alapján I-II., korai stádiumba 45 fő, valamint III-IV., előrehaladott stádiumba 21 fő tartozott. A korábban részletezett EORTC kritériumok alapján a korai stádiumú betegek közül kedvező prognózisú csoportba 4 beteg, a kedvezőtlen prognózisú csoportba 41 beteg került. Az előrehaladott stádiumú betegeket az IPS kritériumai szerint csoportosítottuk. 19 páciens került a jó prognózisú csoportba (IPS 1-3), míg 2 páciens a rossz prognózisú csoportba (IPS 4-7) [6-7]. Húsz betegnél önálló kemoterápiát indikáltak, mely a betegség kiindulási stádiumától függően 4 vagy 6 ciklus ABVD kezelést jelentett. Negyvenhat páciens az előírt 4 vagy 6 ABVD kezeléssel kívül érintett mezős sugárkezelésben is részesült.

### 3.2.2. PET/CT vizsgálatok és kiértékelésük, statisztikai analízis

A csak kemoterápiával kezelt betegek PET/CT vizsgálatát minimum 24 nappal a kemoterápiás kezelés utolsó napja után végeztük (24 és 76 nap között, a medián érték 35 nap volt). Az irradiációban is részesült betegek közül 8 fő vizsgálatára a sugárterápia utolsó napjától számított 5. és 8. hét között, 38 fő vizsgálatára pedig a 8. hét letelte után került sor (összességében az 5. és 35. hét között, a medián érték 12 hét volt). A betegek közül a cukorbetegségben is szenvedők a vizsgálat előtt legalább 4 órával, a többiek legalább 6 órával már nem étkezhetek. Három beteg kivételével a nyomjelzőanyag injektálása előtt a vércukorszintet ujjbegyből mérve meghatároztuk, mely minden alanynál 7,3 (3,6-7,3) mmol/l alatt volt. Az adatok utólagos elemzése sem derítette ki az említett személyek vércukor-mérése elmaradásának okát. Mivel egyikük sem volt cukorbeteg, a vizsgálat előtt mindhárman legalább 6 órát éheztek és a PET/CT vizsgálat felvételein sem észleltünk magas vércukorszintre jellemző kóros aktivitás-eloszlást, így a tanulmányunkból nem zártuk ki őket. Az FDG iv. került beadásra, mennyisége a testsúly függvényében átlagosan 341,3 (162,8–669,7) MBq, azaz 9,2 (4,4–18,1) mCi volt. Az injektálás után átlagosan mintegy 84 (52–164) perc nyugalomban töltött beépülési idő után egésztest PET/CT vizsgálatot végeztünk. A vizsgálat 43 beteg esetében Biograph 16 PET/CT (Siemens, Knoxville, TN, USA) kamerán, míg 23 beteg

esetében True Point HD PET/CT (Siemens, Knoxville, TN, USA) kamerán történt. Háromdimenziós módú gyűjtéssel egésztest PET felvételeket készítettünk, melyet natív, alacsony dózisu CT felvételekkel egészítettünk ki. A betegek az egésztest PET és CT adatok begyűjtése alatt szabadon lélegeztek. A True Point HD kamerán végzett vizsgálatok során a tüdőről légzés-visszatartásban is készítettünk CT felvételeket. A PET felvételek rekonstrukcióját OSEM algoritmussal végeztük (TruePoint HD PET/CT készülék esetén 4 iteráció/8 subset és Biograph 16 PET/CT készülék esetén 2 iteráció /8 subset). Az PET/CT vizsgálatok felvételeinek kiértékelését személyesen minden esetben elvégeztem. Az értékelést ugyanazon szempontok alapján rajtam kívül még egy nukleáris medicina szakorvos (összesen két fő, 50-50%-os megosztásban) is elkészítette. A felvételek értékelésekor a betegek klinikai kimenetele nem volt ismert. A felvételek kiértékelése a következő rendszerek szerint történt:

(1) A restaging vizsgálatok értékelésének nemzetközileg általánosan elfogadott megközelítése szerint először az IHP ajánlásai alapján végeztük el az elemzést. A rendszer szerint a vizsgálat lymphoma szempontjából pozitívnak tekintendő, ha a következőkből egy vagy több teljesül [122]:

- a CT vizsgálaton  $\geq 2$  cm-es reziduális lágyrésztérképében az FDG-felvétel mértéke az MBP aktivitását meghaladja

- a CT vizsgálaton  $< 2$  cm-es reziduális lágyrésztérképében az FDG-felvétel mértéke a környező háttéraktivitást meghaladja

- a CT vizsgálaton új, kórosan halmozó tüdőgóc esetén, ha ennek mérete  $\geq 1,5$  cm és benne az FDG-felvétel mértéke az MBP aktivitását meghaladja VAGY ha ennek mérete  $< 1,5$  cm és benne az FDG-felvétel mértéke a környező háttéraktivitást meghaladja

*Kivétel:* ha a vizsgálat a tüdőn kívül negatív és korábban nem volt a tüdőben lymphomás manifesztáció, akkor az új tüdőgóc mérettől és a halmozás mértékétől függetlenül benignus etiológiájúnak (elsősorban fertőzés vagy gyulladás) tartandó.

- a CT vizsgálaton reziduális máj-, illetve léplézió esetén, ha ennek mérete  $\geq 1,5$  cm és benne az FDG-felvétel mértéke a környező máj-, illetve lépaktivitással egyező vagy annál magasabb VAGY ha ennek mérete  $< 1,5$  cm és benne az FDG-felvétel mértéke a környező máj-, illetve lépaktivitásnál magasabb

- egy vagy többgócú FDG-halmozás a csontvelőben

A további két elemzés során az iPET vizsgálatok értékelésében használatos módszerek közül a két legfontosabbat alkalmaztam a restaging PET/CT megítélésére.

(2) A második elemzést a Londons vagy más néven Deauville kritériumok segítségével végeztük [104]. A betegekben észlelt elváltozásokat az alábbi pontszámokkal jellemeztük:

1 = A korábban érintett lézióban nincs a háttéraktivitást meghaladó FDG-felvétel.

2 = A korábban érintett lézióban az FDG-felvétel mértéke a MBP aktivitásával egyenlő vagy annál alacsonyabb.

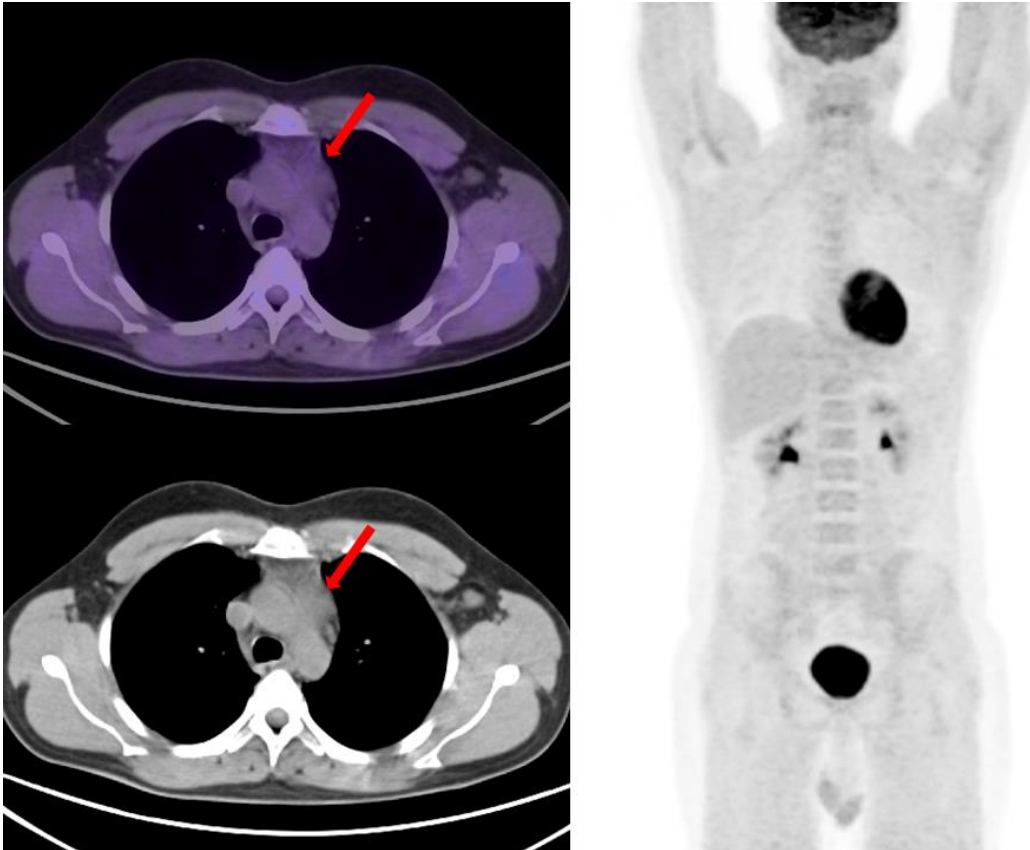
3 = A korábban érintett lézióban az FDG-felvétel mértéke az MBP aktivitásánál magasabb, de a májaktivitást nem haladja meg.

4 = A korábban érintett lézióban az FDG-felvétel mértéke a májaktivitást mérsékelten meghaladja.

5 = A korábban érintett lézióban az FDG-felvétel mértéke a májaktivitást jelentős fokban meghaladja vagy új, kóros FDG-felvételű lézió jelent meg, mely fiziológiás vagy benignus etiológiával nem magyarázható.

Megjegyzendő, hogy a rendszer vizuális értékelésen alapul, ezért nincs éles határ a 4 és 5 pontszám között. Adott beteg esetén a vizsgálat végső pontszáma a legmagasabb FDG-felvételű elváltozás pontszámával egyezett. A különböző pontszámú vizsgálatok egy-egy jellemző példája látható a 1-5. ábrákon. Attól függően, hogy a kapott pontszámok közül melyeket tekintettük lymphoma aktív jelenlétére nézve pozitívnak és melyeket negatívnak, három különböző módszert határoztunk meg. Az 1. módszer használatakor a pozitívitás határértéke a MBP aktivitása volt, azaz lymphoma aktív jelenlétét véleményeztük, ha a legmagasabb kapott pontszám 3 vagy annál magasabb volt. A 2. módszer használatakor a májaktivitás volt a határérték, tehát a vizsgálat lymphoma szempontjából pozitívnak minősült, ha a legmagasabb pontszám 4 vagy 5 volt. A 3. módszer esetén a PET/CT vizsgálatot csak akkor tartottuk pozitívnak, ha 5 pontszámú léziót észleltünk. A diffúzan fokozott csontvelői aktivitás-felvételt – bármilyen mértékű is volt - nem tekintettük lymphoma manifesztációjának; azonban a gócos csontvelői dúsítást a malignus betegség jeleként véleményeztük.

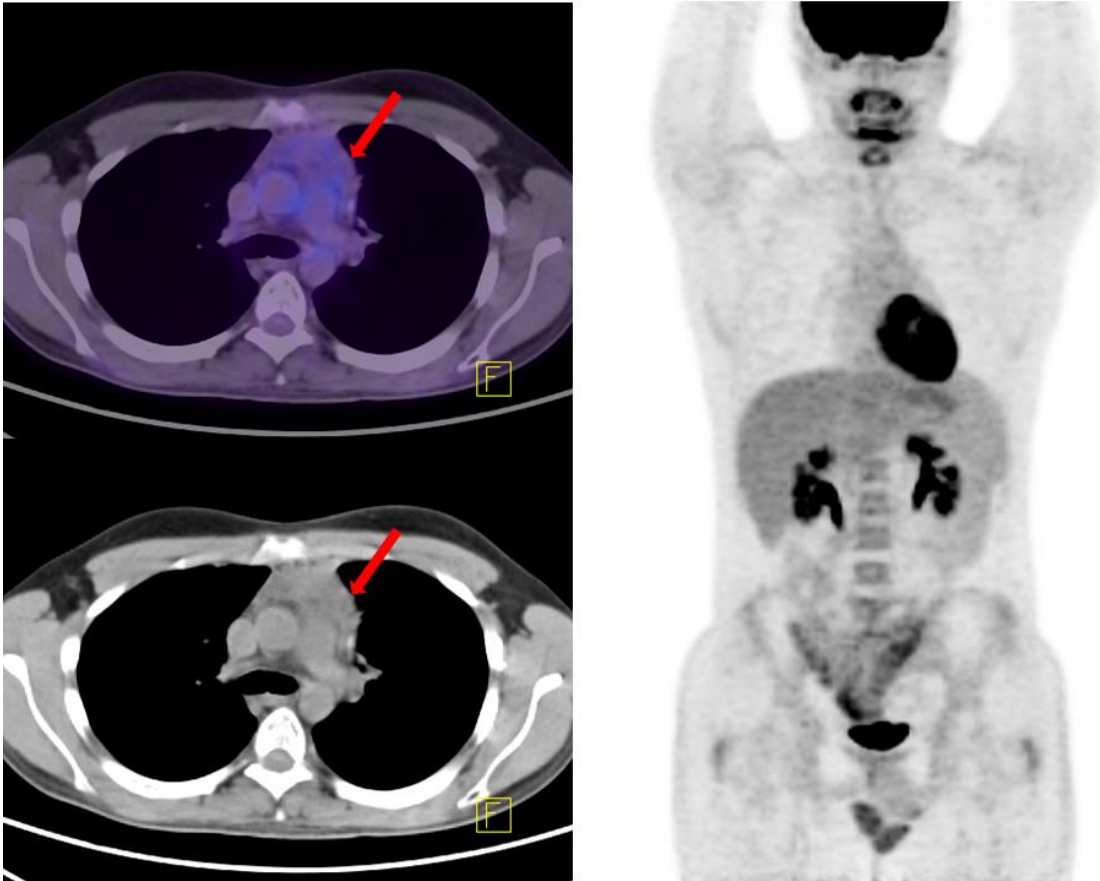
A májaktivitás vércukor-szinttől való esetleges függésének elemzésére Spearman-féle rang-korreláció vizsgálatot végeztem a máj SUVmax (jobb lebeny közepére helyezett, 2 cm átmérőjű ROI) és a vércukor-szint értékek segítségével.



1. ábra. Bal oldalon axialis síkú PET/CT (felső sor) és natív, alacsony dózisú CT felvételek (alsó sor); jobb oldalon egésztest PET vizsgálatból készített maximum intenzitás projekciós (MIP) rekonstrukció frontális vetületi képe. Az axialis képeken piros nyíllal megjelölve 1 pontszámú elváltozás, mely a MIP képen nem azonosítható.

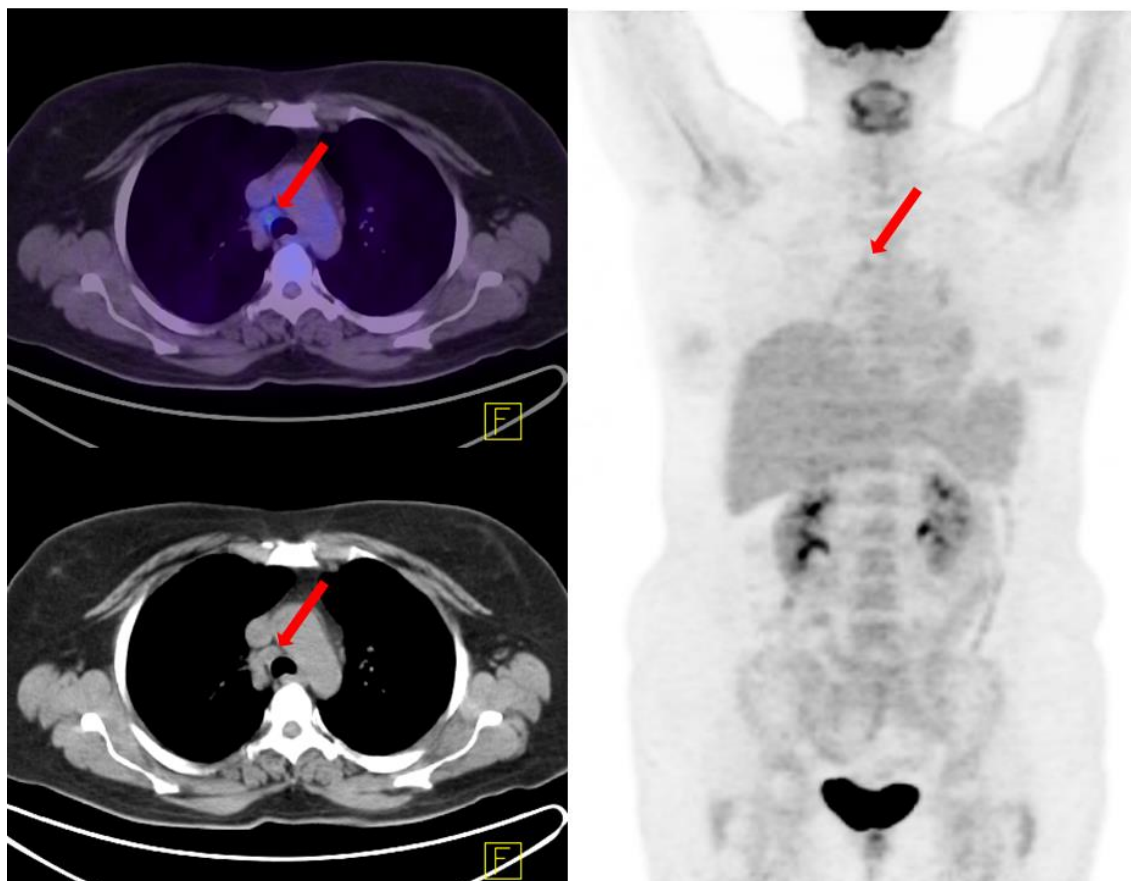
(3) A harmadik elemzést a Gallamini és mtsai által meghatározott kritériumok alapján végeztük el [95]: A PET/CT vizsgálatot akkor tekintettük pozitívnak, ha egy korábban érintett elváltozásban vagy egy új eltérésben, annak méretétől függetlenül, az FDG-felvétel mértéke meghaladta az MBP aktivitását és számszerűleg ott a SUVmax értéke 3,5-nél magasabb volt. Egy jellemző PET-pozitív vizsgálat a 6. ábrán látható.





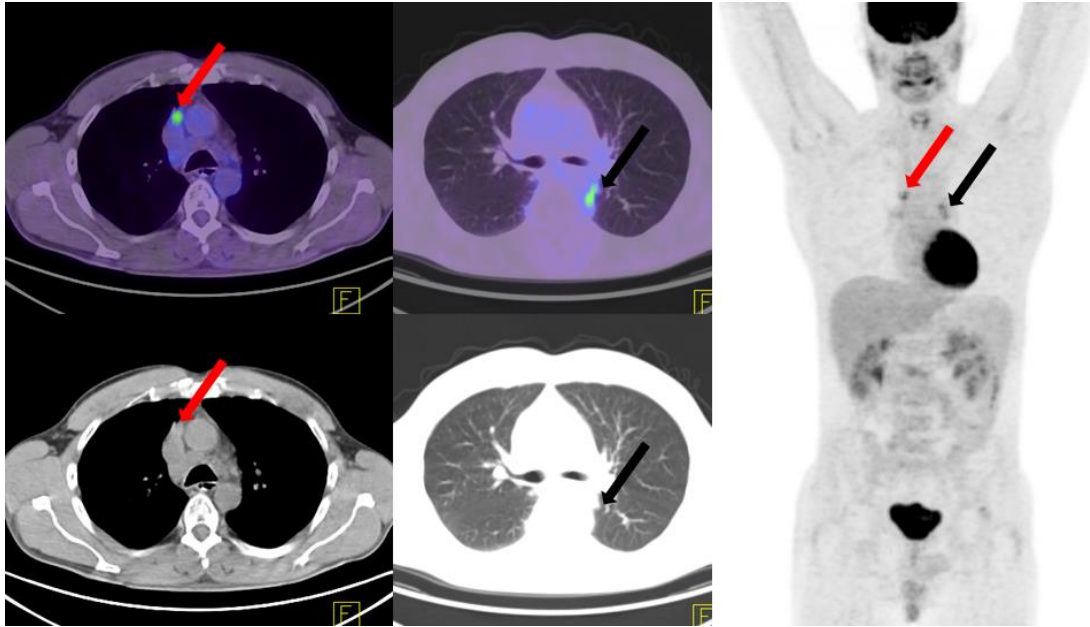
2. ábra. Bal oldalon axialis síkú PET/CT (felső sor) és natív, alacsony dózisu CT felvételek (alsó sor); jobb oldalon egésztest PET vizsgálatból készített MIP rekonstrukció frontális vetületi képe. Az axialis képeken piros nyíllal megjelölve 2 pontszámú lézió, mely a MIP képen nem azonosítható.

Mindhárom elemzés során fokozottan figyeltünk arra, hogy elkerüljük az egyéb okból jelen levő kóros FDG-halmozások aktív lymphomának való véleményezését és így csökkentjük a hamisan pozitív megfigyelések számát. Három esetben észleltünk fertőzőes/gyulladásos elváltozást: két beteg tüdőgyulladásban szenvedett, a harmadik esetében tüdőeltávolítás után hemithorax okozott fokozott aktivitás-felvételt. Két másik páciens vizsgálata során thymus-reboundnak megfelelő tipikus megjelenésű radofarmakon-felvételt detektáltunk. Ezeket a vizsgálatokat minden elemzés során negatívnak véleményeztük és a későbbi követés során mindegyiknél CR-t találtunk.

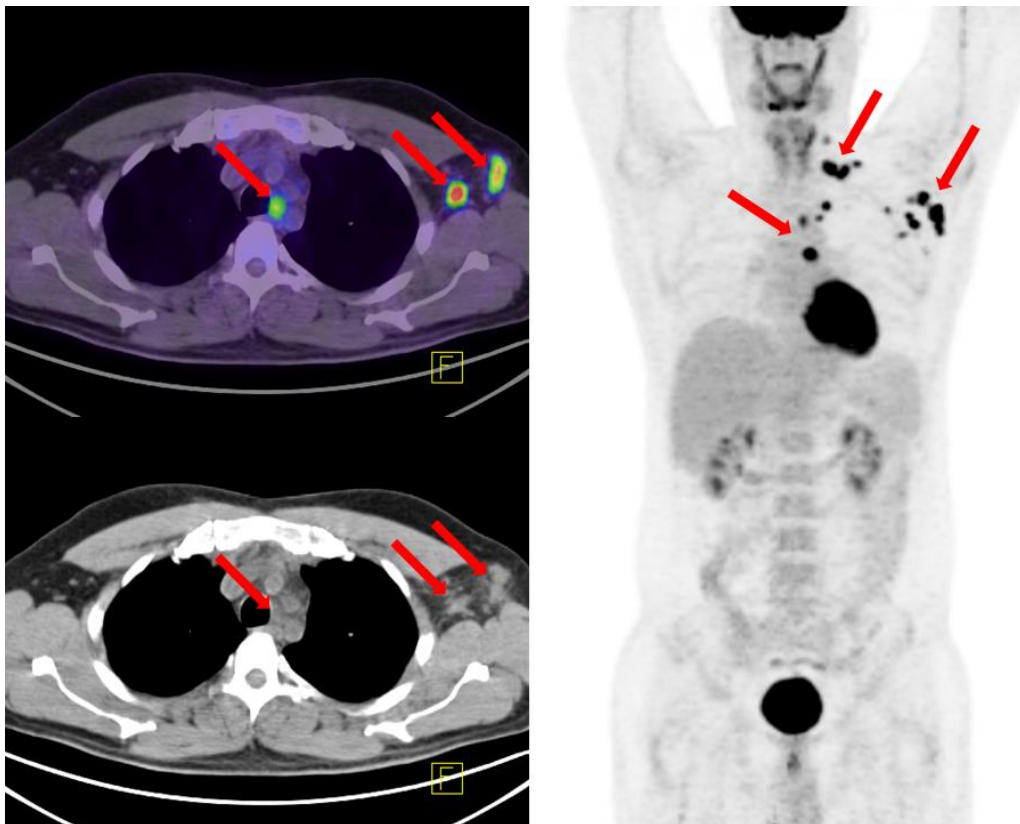


3. ábra. Bal oldalon axialis síkú PET/CT (felső sor) és natív, alacsony dóziséű CT felvételek (alsó sor); jobb oldalon egésztest PET vizsgálatból készített MIP rekonstrukció frontális vetületi képe. Piros nyíllal megjelölve 3 pontszámú lézió.

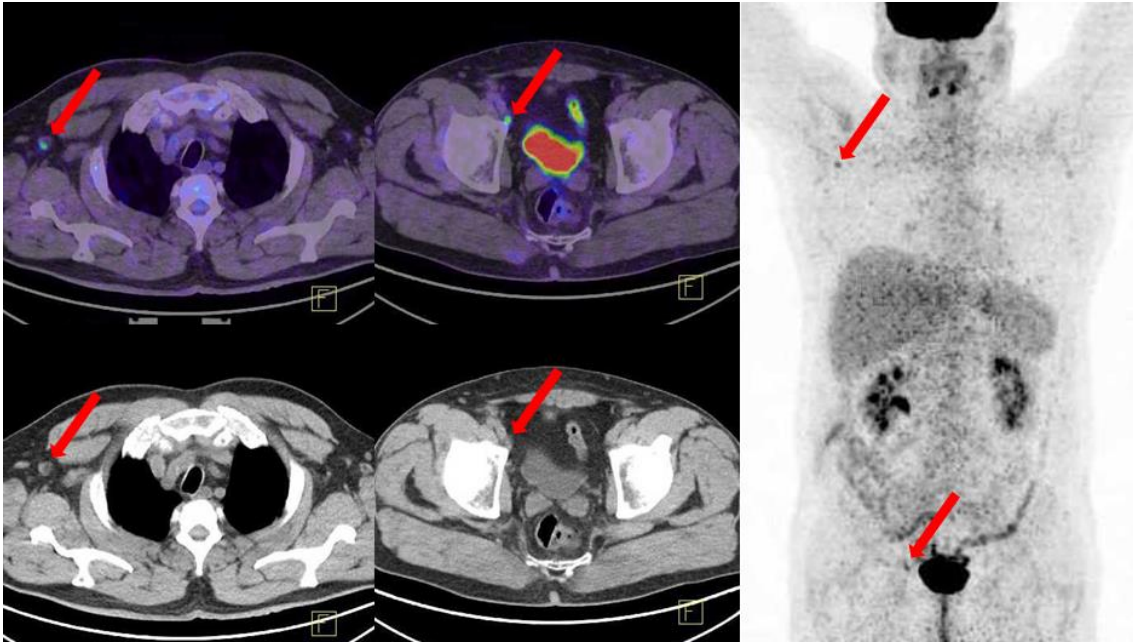
Azoknak a betegeknek a vizsgálatát valódi pozitívnek (true positive, TP) tekintettük, akiknél pozitív FDG PET/CT eredmény mellett a követés során a betegség bármely jele, progressziója vagy relapsusa igazolódott (CT vizsgálaton való progresszió és/vagy cytologiai/szöveti eredmény és/vagy klinikai tünetek jelenléte alapján) vagy akik exitáltak a betegségből kifolyólag. Álpozitívnek (false positive, FP) ítéltük azokat a vizsgálatokat, ahol a betegek pozitív FDG PET/CT eredményt követően CR-ben maradtak vagy abba kerültek a követési periódus alatt. Álnegativitást (false negative, FN) véleményeztünk azoknál a betegeknél, akiknél negatív FDG PET/CT eredmény mellett a követés során a betegség bármely jele, progressziója vagy relapsusa igazolódott (szintén a CT vizsgálaton való progresszió és/vagy cytologiai/ szöveti eredmény és/vagy klinikai tünetek jelenléte alapján) vagy akik betegségükben elhaláloztak. Valódi negatívnek (true negative, TN) véleményeztük azoknak a betegnek a vizsgálatát, akik negatív FDG PET/CT eredmény után CR-ben maradtak a követési periódus alatt.



4. ábra. Bal oldalon és középen axialis síkú PET/CT (felső sor) és natív, alacsony dózisú CT felvételek (alsó sor); jobb oldalon egésztest PET vizsgálatból készített MIP rekonstrukció frontális vetületi képe. Piros nyíllal megjelölve 4 pontszámú lézió. A fekete nyíllal megjelölve irradiáció-okozta gyulladásra jellemző eltérés.



5. ábra. Bal oldalon axialis síkú PET/CT (felső sor) és natív, alacsony dózisú CT felvételek (alsó sor); jobb oldalon egésztest PET vizsgálatból készített MIP rekonstrukció frontális vetületi képe. Piros nyíllal megjelölve 5 pontszámú léziók.



6. ábra. Bal oldalon és középen axialis síkú PET/CT (felső sor) és natív, alacsony dózisu CT felvételek (alsó sor); jobb oldalon egésztest PET vizsgálatból készített MIP rekonstrukció frontalis vetületi képe. Piros nyíllal megjelölve két olyan lézió, melyek a Gallamini kritériumok szerint pozitívak voltak, a London kritériumok szerinti mindkettő 3 pontszámú volt.

A PET/CT vizsgálat különböző elemzésekkel végzett prognosztikai értékének meghatározásához a progresszió-mentes túlélés (progression-free survival, PFS) és a teljes túlélés (overall survival, OS) görbéit Kaplan-Meier módszere alapján számítottuk ki. A PFS-t az elsődleges kezelés vége és a betegség bármilyen megjelenése, progressziója vagy relapsusa vagy a beteg HL-lel összefüggésbe hozható halála között eltelt időként határoztuk meg. Azoknak a betegeknek az adatait, akiknél a fenti események egyike sem következett be, az utolsó kontroll idejénél cenzoráltuk. Az OS az elsődleges terápia vége és a beteg esetleges, bármely okból bekövetkezett halála vagy az utolsó kontroll ideje közötti időként lett meghatározva. A különböző túlélési görbék összehasonlításához log-rank tesztet használunk. A statisztikai analízist a kezelések előtti prognosztikai faktorokra is elvégeztük. A log-rank teszt eredményét statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, ha p értéke 0,05-nél kevesebb volt.

### 3.3. PET/CT vizsgálat NL-ben

#### 3.3.1. A beteg távolabbi daganatos anamnézise

Egy 60 éves férfi jelentősen megnagyobbodott, rövid ideje érzékennyé vált jobb heréje miatt fordult orvoshoz, majd a tumor-gyanús elváltozás miatt a szerv eltávolításra került. A szövettani feldolgozás NHL-t, azon belül DLBCL-t igazolt. A here eltávolítása után egésztest FDG PET/CT vizsgálat történt a Pozitron Diagnosztika Központban a betegség disszemináltsági fokának megállapítására. A vizsgálat során számos, magas FDG-felvételű, részben kóros méretű nyirokcsomót észleltünk jobb oldali túlsúllyal mindkét oldalon a fej-nyak régióban és a kulcscsont fölötti területen, a jobb hónaljban, a gátorban, a tüdőkapukban, a rekeszszár mellett jobb oldalon, a májkapuban, a hasnyálmirigyfej környezetében, a hasban az aorta és a vena cava inferior mellett, jobb oldalon az iliacalis erek mentén, valamint mindkét lágyékban. A legmagasabb FDG-aviditású nyirokcsomó a fej-nyak régióban jobb oldalon ábrázolódott, SUVmax 32,2-nek adódott. A csontvelői aktivitás-felvétel diffúz jelleggel, mérsékelten magasabb volt, érintettségre jellemző gócos dúsítás azonban nem volt detektálható, így az eltérést reaktív csontvelő következményének tartottuk. A beteg ezután rituximab, methotrexat, doxorubicin, bleomycin, cyclophosphamid, dexamethason és vincristin (R-M-BACOD) kezelésben részesült. A második PET/CT vizsgálat 4 ciklus, a harmadik PET/CT vizsgálat 6 ciklus megadása után készült, egyik esetben sem észleltünk aktív lymphoma jelenlétére jellemző kóros FDG-felvételt. Az elsődleges kezelés komplett remisszióhoz vezetett, a betegnek 24 hónapon keresztül semmilyen klinikai tünete nem volt.

#### 3.3.2. A beteg neurológiai anamnézise, illetve az NL gyanúját felvető PET/CT vizsgálat jellemzői

Huszonkilenc hónappal a DLBCL diagnózisának felállítása után a beteg a jobb csípőjében jelentkező éles fájdalommal és a jobb lábát érintő zsibbadással jelentkezett a kezelőorvosánál. Az ortopédiai konzílium során elvégzett fizikális vizsgálat, majd az azt követő CT vizsgálat a tünetek okát nem találta. Ezután a lumbosacralis régióról MR vizsgálat készült, mely az L5-S1 közötti porckorong enyhe protrusioján kívül kóros

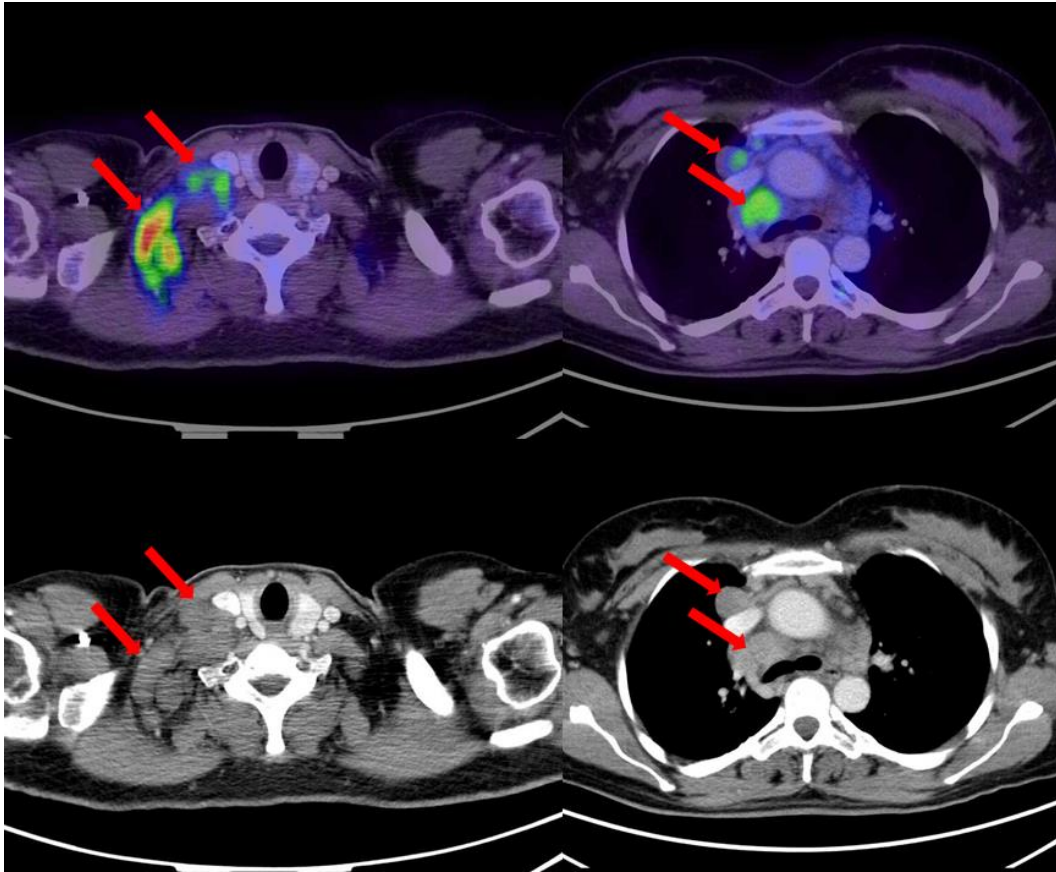
eltérést nem írt le. A betegnek gyógytornát, valamint non-steroid és steroid fájdalomcsillapítók szedését javasolták, melyek azonban hatástalannak bizonyultak. A beteg fájdalmai tovább erősödtek, majd járási nehezítettség is kialakult. A folyamat progresszióját tapasztalva a kezelőorvos ekkor a korrekt diagnózis reményében PET/CT vizsgálatot kért. A negyedik FDG PET/CT vizsgálat a tünetek megjelenése után 4 hónappal készült. A páciens cukorbetegsége miatt a vizsgálat előtt a szokásosan előírt 6 óra helyett csak 4 órát éhezett, a radiofarmakon injektálása előtt vércukorszintje 6,4 mmol/l volt. 436,6 MBq (11,8 mCi) FDG iv. injektálása után 70 perces nyugalmi várakozási idő elteltével a PET/CT felvételeket TruePoint HD PET/CT kamerán (Siemens, Knoxville, TN, USA) készítettük. Háromdimenziós módú gyűjtéssel egésztest PET felvételeket készítettünk, 3 perces begyűjtési idővel asztalpozícióként. A szöveti elnyelés korrekciója a CT adatok segítségével történt, a PET felvételek rekonstrukcióját OSEM algoritmussal végeztük (4 iteráció/8 subset). A PET/CT vizsgálat felvételeit egy radiológus szakorvos kollégával ketten értékeltük.



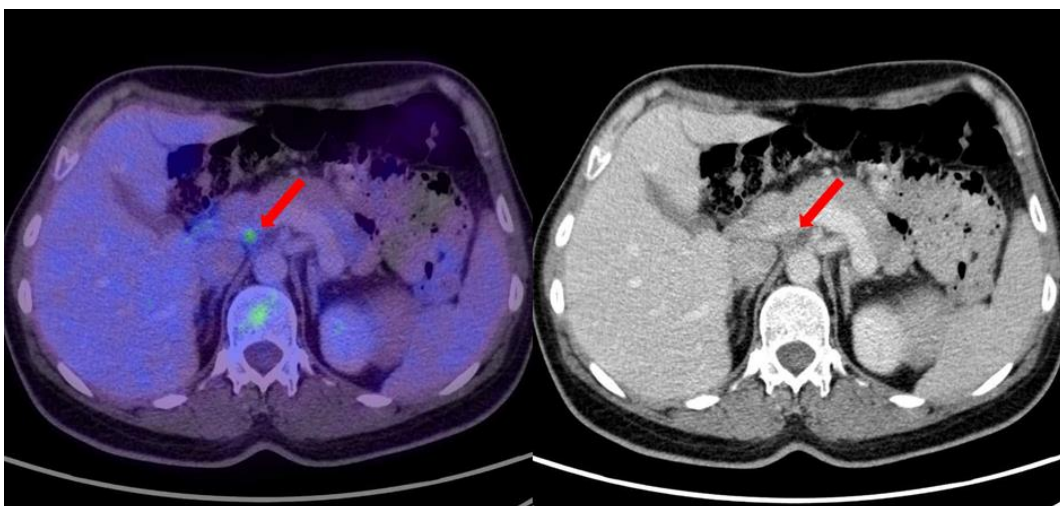
## 4. Eredmények

### 4.1. Primer staging PET/CT és diagnosztikus CT vizsgálatok HL-ben

Mindhárom módszerrel azonos stádiumot állapítottunk meg 24 betegben (I.:9 beteg, II.: 10 beteg, III.: 2 beteg és IV.: 3 beteg). Négy esetben a standard PET/CT alapján magasabb stádiumot észleltünk, mint diagnosztikus CT-vel. A betegek stádium-besorolásában nem találtunk különbséget a standard PET/CT önálló és a standard PET/CT + diagnosztikus CT vizsgálat együttes értékelése között. A magasabb stádiumba sorolt négy beteg közül kettő esetében a rekesz fölötti nodalis érintettségén kívül manifesztáció igazolódott a rekesz alatti régiókban is (az egyik páciens esetében paraaorticusan – 7-8. ábra, a másik esetében paraaorticusan és parailiacalisan), kóros méretet el nem érő nyirokcsomókban, így ezek a betegek II. stádiumból III. stádiumba sorolódtak át. A másik két beteg III. stádiumból IV. stádiumba került a PET/CT vizsgálat alapján, miután esetükben csont-manifesztációra utaló FDG-halmozásokat észleltünk. Ezek közül az egyik beteg esetében a nyirokcsomók direkt csontra terjedése mindegyik vizsgálat során ábrázolódott, azonban a különálló csont-manifesztációk csak a PET/CT-vel voltak megfigyelhetők (9. ábra). Vizsgálati eredményeinket a 9. és 10. táblázatban összegeztem. A kezelések előtti standard PET/CT vizsgálat eredménye minden esetben valósnak bizonyult. Annál az egy betegnél, akinél a kezeléseket után csak CT vizsgálat történt, a korábban érintett régiókban a kezelés hatására csökkent a nyirokcsomók mérete, új kóros eltérés nem jelent meg. Azoknak a betegeknek az esetében, akiknél a kezelés után 2. standard PET/CT is történt, az érintett régiókban csökkent vagy eltűnt a kóros nyomjelzőanyag-dúsítás. A kezelést kezdetben visszaütő beteg 2. vizsgálatán a korábban is érintett régiókban volt kóros FDG-halmozás, de ennek intenzitása és az eltérések száma is nőtt. Egy esetben a beteg állapota miatt belégzésben készült CT vizsgálat nem történt, 3 beteg esetében minden módszerrel multiplex tüdőérintettség igazolódott. A maradék 24 beteg esetében a szabad légzésben készült CT felvételeken összesen 10 darab, a belégzésben készült CT felvételeken 17 darab, 10 mm alatti tüdőgóc volt detektálható. A csak az utóbbi technikával készült képeken látható 7 darab képlet közül, 2 darab 2 mm-es, 4 darab 3 mm-es és 1 darab 7 mm-es volt.

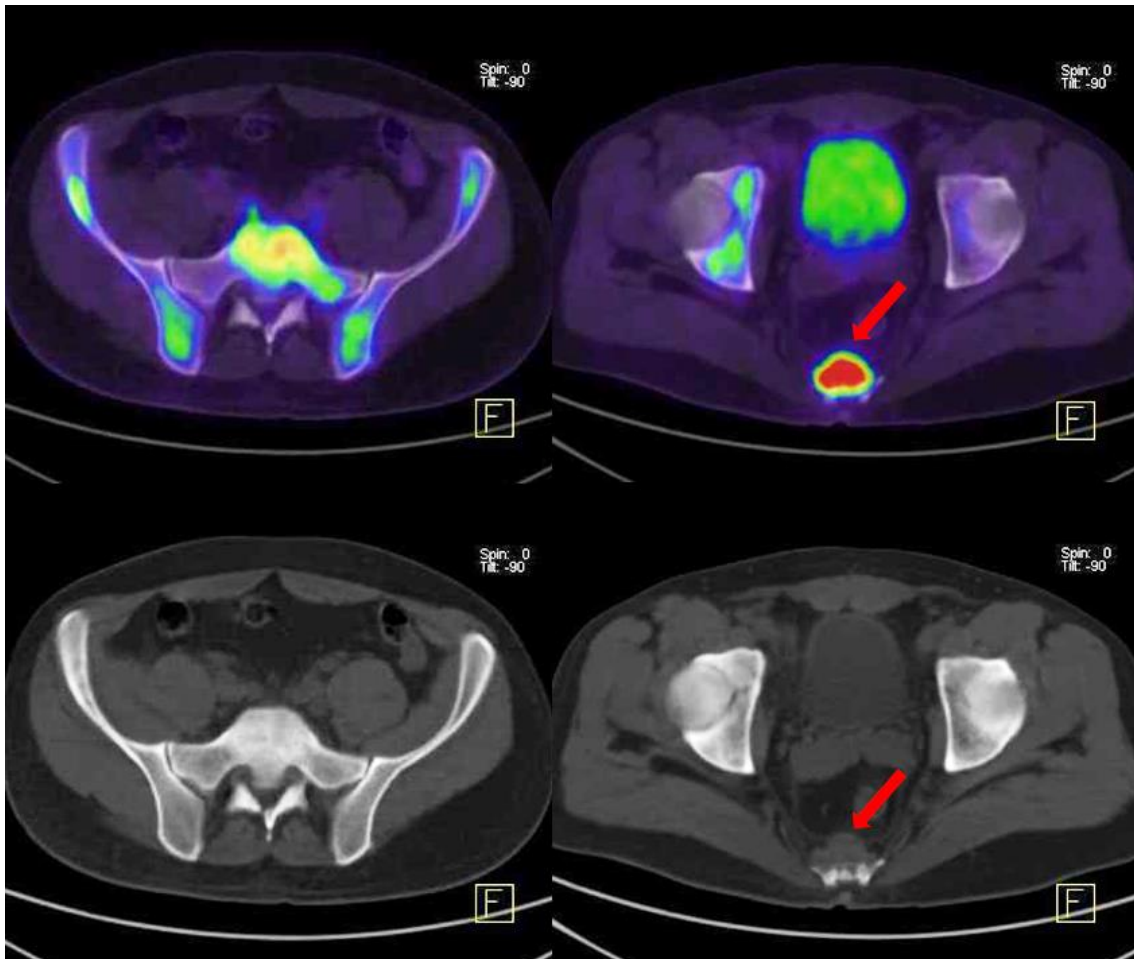


7. ábra. Axialis síkú PET/CT (felső sor) és diagnosztikus CT felvételek (alsó sor). Piros nyilakkal megjelölve HL rekesz fölötti nodalis manifesztációi ábrázolódnak. A képletek megjelenése mindkét diagnosztikai módszerrel érintettségre jellemző.



8. ábra. Axialis síkú PET/CT (bal oldal) és diagnosztikus CT felvétel (jobb oldal). Piros nyíllal megjelölve nem kóros méretű (6 mm), de kóros FDG-felvételű hasi nyirokcsomó, melyet HL manifesztációjának vélemezteztünk.





9. ábra. Axialis síkú PET/CT (felső sor) és natív, alacsony dózisu CT felvételek (alsó sor). Bal oldalon a PET/CT-képen különálló csont-manifesztációra jellemző göcsos FDG-halmozások láthatók, melyeknek megfelelően a CT-n kóros eltérés nem azonosítható. Jobb oldalon az előzőekhez hasonló csont-manifesztáción (jobb acetabulum) kívül csontra terjedő lágyrész-érintettség is látható (piros nyíllal jelölve), mely mindkét képalkotó módszerrel jól elkülöníthető.

9. táblázat. Stádium-besorolás standard PET/CT és diagnosztikus CT alapján

diagnosztikus CT \ standard PET/CT	I (9)	II (12)	III (4)	IV (3)
I (9)	9	-	-	-
II (10)	-	10	-	-
III (4)	-	2	2	-
IV (5)	-	-	2	3

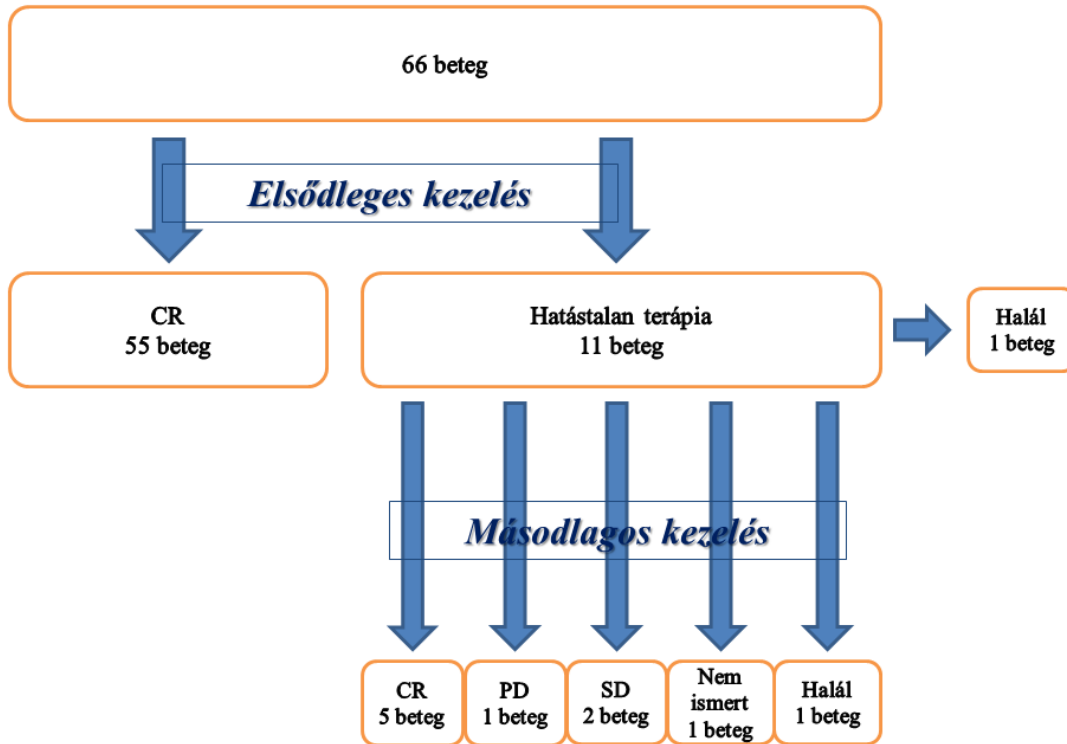
10. táblázat. Stádium-besorolás standard PET/CT, illetve a diagnosztikus CT és a standard PET/CT együttes értékelésével

diagnosztikus CT + standard PET/CT standard PET/CT	I (9)	II (10)	III (4)	IV (5)
I (9)	9	-	-	-
II (10)	-	10	-	-
III (4)	-	-	4	-
IV (5)	-	-	-	5

#### 4.2. Restaging PET/CT vizsgálatok HL elsődleges kezelése után

A betegek követési idejének medián értéke az elsődleges kezelés végétől számítva 54 (3-78) hónap volt. Egy beteg, akinek klinikai tünetei és CT vizsgálattal megerősített egyértelmű progressziója volt, visszautasította a második vonalbeli kezelést és a felvett kezelés végétől számított 3 hónappal később exitált. A többi páciens, 65 főt legalább 20 hónapon keresztül követtük. Tíz betegnél észleltük a terápia hatástalanságát (a betegség bármely bizonyítékát, progressziót vagy relapsust) a követési periódus során, mely 4 esetben patológiai megerősítést nyert. A másik 6 betegnél elvégzett CT vizsgálat egyértelmű, súlyos progressziót mutatott és közülük háromnál klinikai tünetek is jelentkeztek, ezért a kezelőorvosok a másodlagos kezelés azonnali megkezdése mellett döntöttek, a betegség szövettani megerősítése nélkül. A fenti tíz beteg közül mindenki másodlagos kezelésben részesült, ami további kemoterápiát és/vagy csontvelő-átültetést jelentett. Egyikük 44 hónappal az elsődleges kezelés befejezése után exitált az allogén csontvelő-átültetés komplikációi miatt. Egy beteg a másodlagos kezelés után az esedékes kontrollokon nem jelent meg, így további

sorsáról nincs információnk. 5 beteg CR-be került, 2 betegnél SD-t, 1 betegnél pedig PD-t észleltünk az utolsó megjelenés alkalmával (10. ábra).



10. ábra. A HL kimenetele a vizsgált beteganyagban  
CR: komplett remisszió, PD: progresszív betegség, SD: stabil betegség

A végső klinikai kimenetel tehát 65 beteg esetében volt ismert, az OS görbéket ezekből az adatokból kalkuláltuk. Az IHP kritériumok és az 1. módszer használatával negatív PET/CT vizsgálatot egyaránt 50 betegben, pozitívat 16 betegben észleltünk. A TN esetek száma 49 volt, 1 betegnél relapsust észleltünk 9 hónappal a vizsgálat után (FN). A TP esetek száma 10, az FP esetek száma 6 volt. Ezen adatok alapján mindkét módszerrel az NPV 98,0%-nak, a PPV pedig 62,5%-nak adódott. A 2. módszerrel negatív eredményt 52 esetben, pozitív eredményt 14 esetben észleltünk. A TN esetek száma ebből 51 volt, és ugyanabban az 1 betegben észleltünk relapsust, mint az előző

kettő módszerrel. A TP betegek száma 10, a FP eseteké 4 volt. A 3. módszer használatával 57 betegnek volt negatív PET/CT vizsgálata, 9-nek pedig pozitív eredménye. A TN esetek száma 54 volt. Három betegben észleltünk relapsust, az egyiknél 9 hónappal, a másik kettőnél 4 hónappal a vizsgálat után. A TP vizsgálatok száma 8, az FP eseteké 1 volt. Így a 2. módszer esetén az NPV 98,1%-nak, a PPV 71,4%-nak, míg a 3. módszerrel az NPV 94,7%-nak, a PPV 88,9%-nak adódott. A Gallamini kritériumokat használva negatív PET/CT eredményt 53 betegben, pozitívat pedig 13 betegben találtunk. A TP esetek száma 9, az FP vizsgálatoké 4 volt. A TN esetek száma 51 volt, illetve 2 páciensnél észleltünk relapsust (FN esetek), 9 és 4 hónappal a vizsgálat után. Ezek alapján ez az elemzés 96,2% NPV-vel és 69,2% PPV-vel bírt. A PET/CT eredménye mind a 8 olyan betegben helyes volt (7 TN és egy TP), akiknél a PET/CT vizsgálat kevesebb, mint 8 héttel a radioterápia befejezése után készült, függetlenül a használt kritérium-rendszerétől. A különböző elemzésekkel észlelt valódi és hamis esetek számát a 11. táblázat, a szenzitivitási, specificitási, NPV és PPV adatokat a 12. táblázat tartalmazza. Megfigyelhető, hogy az NPV minden értékelési móddal magas volt, közel azonos mértékben. A különböző elemzések használatával a PPV szélesebb határok között mozgott (62,5-88,9%), de az értékelési rendszerek közötti eltérés nem volt szignifikáns. A különböző csoportok PFS-re és OS-re vonatkozó statisztikai összehasonlítása a 13. táblázatban látható. A 11. ábra a PFS, a 12. ábra az OS görbéket mutatja a különböző értékelési rendszerek összehasonlításával. A PET-negatív és PET-pozitív csoportok között mind a PFS-re, mind az OS-re vonatkozóan szignifikáns különbséget találtunk minden elemzés használatával. Az elvégzett analíziseink alapján azonban a kezeléseket előtti, klinikai gyakorlatban használatos prognosztikai faktorokat használva nem találtunk szignifikáns predikciót sem a PFS-re, sem az OS-re. A májban a SUVmax átlagban 3,1-nek (1,8-5,5) adódott; a májaktivitás és vércukor-szint között nem találtunk szignifikáns összefüggést.

11 táblázat. A különböző elemzésekkel észlelt valódi és hamis esetek száma

<b>Elemzés típusa</b>	<b>TP (db)</b>	<b>TN (db)</b>	<b>FP (db)</b>	<b>FN (db)</b>
IHP	10	49	6	1
5-pontos skála				
1. módszer	10	49	6	1
2. módszer	10	51	4	1
3. módszer	8	54	1	3
Gallamini kritériumok	9	51	4	2

IHP: International Harmonization Project, TP: valódi pozitív, TN: valódi negatív, FP: álpozitív, FN: álnegatív

12. táblázat. A különböző elemzések eredményei a szenzitivitással, a specificitással, a negatív prediktív értékkel, a pozitív prediktív értékkel és a pontossággal jellemezve

<b>Elemzés típusa</b>	<b>szenzitivitás (%)</b>	<b>specificitás (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>pontosság (%)</b>
IHP	90,9	89,1	98,0	62,5	89,4
5-pontos skála					
1. módszer	90,9	89,1	98,0	62,5	89,4
2. módszer	90,9	92,7	98,1	71,4	92,4
3. módszer	72,7	98,2	94,7	88,9	93,9
Gallamini kritériumok	81,8	92,7	96,2	69,2	90,9

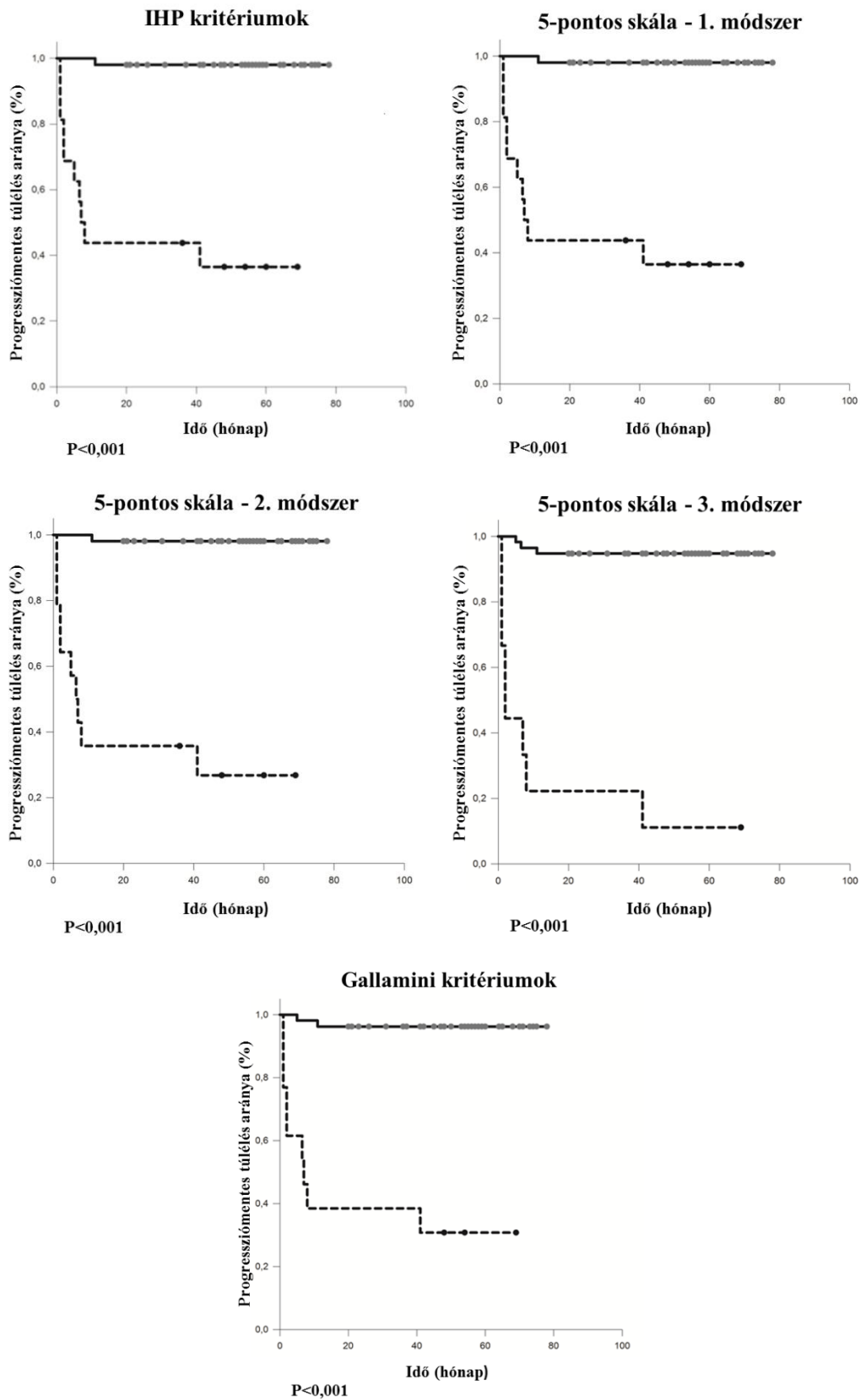
IHP: International Harmonization Project, NPV: negatív prediktív érték, PPV: pozitív prediktív érték

13. táblázat. A jó és rossz klinikai prognózisú, valamint a PET-pozitív és PET-negatív csoportok PFS-re és OS-re vonatkozó statisztikai összehasonlítása, aláhúzással a statisztikailag szignifikáns eredmények jelölve

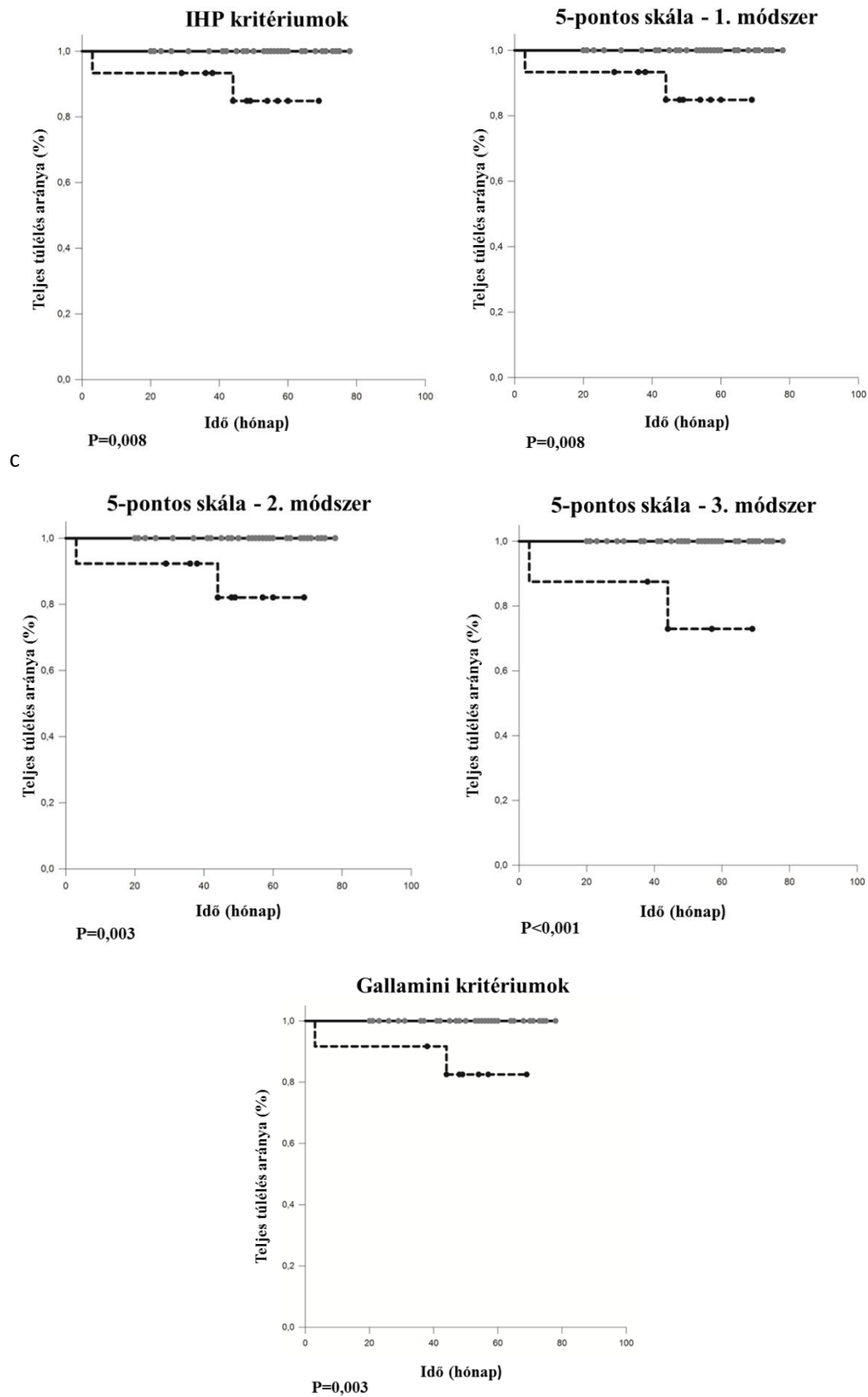
<b>Jellemző paraméterek</b>	<b>PFS (n=66)</b>	<b>OS (n=65)</b>
Kezelés előtti klinikai prognózis (jó vs. rossz *)	p= 0.431	p=0.654
Kezelés utáni FDG PET/CT (pozitív vs. negatív)		
IHP	<u>p&lt;0.001</u>	<u>p=0.008</u>
5-pontos skála 1. módszere	<u>p&lt;0.001</u>	<u>p=0.008</u>
5-pontos skála 2. módszere	<u>p&lt;0.001</u>	<u>p=0.003</u>
5-pontos skála 3. módszere	<u>p&lt;0.001</u>	<u>p&lt;0.001</u>
Gallamini kritériumok	<u>p&lt;0.001</u>	<u>p=0.003</u>

\*I-II. stádium: kedvező vs. kedvezőtlen és III-IV. stádium: IPS 0-3 vs. IPS 4-7, ahol IPS: Nemzetközi Prognosztikai Pontszám;

FDG: 18-fluoro-dezoxi-glükóz, IHP: International Harmonization Project, PET/CT: pozitron emissziós tomográfia/komputer tomográfia, PFS: progresszió-mentes túlélés, OS. teljes túlélés



11. ábra. A különböző elemzések során észlelt túlélési görbék a PFS-re vonatkozóan (folyamatos vonal: PET-negatív betegek, szaggatott vonal: PET-pozitív betegek)

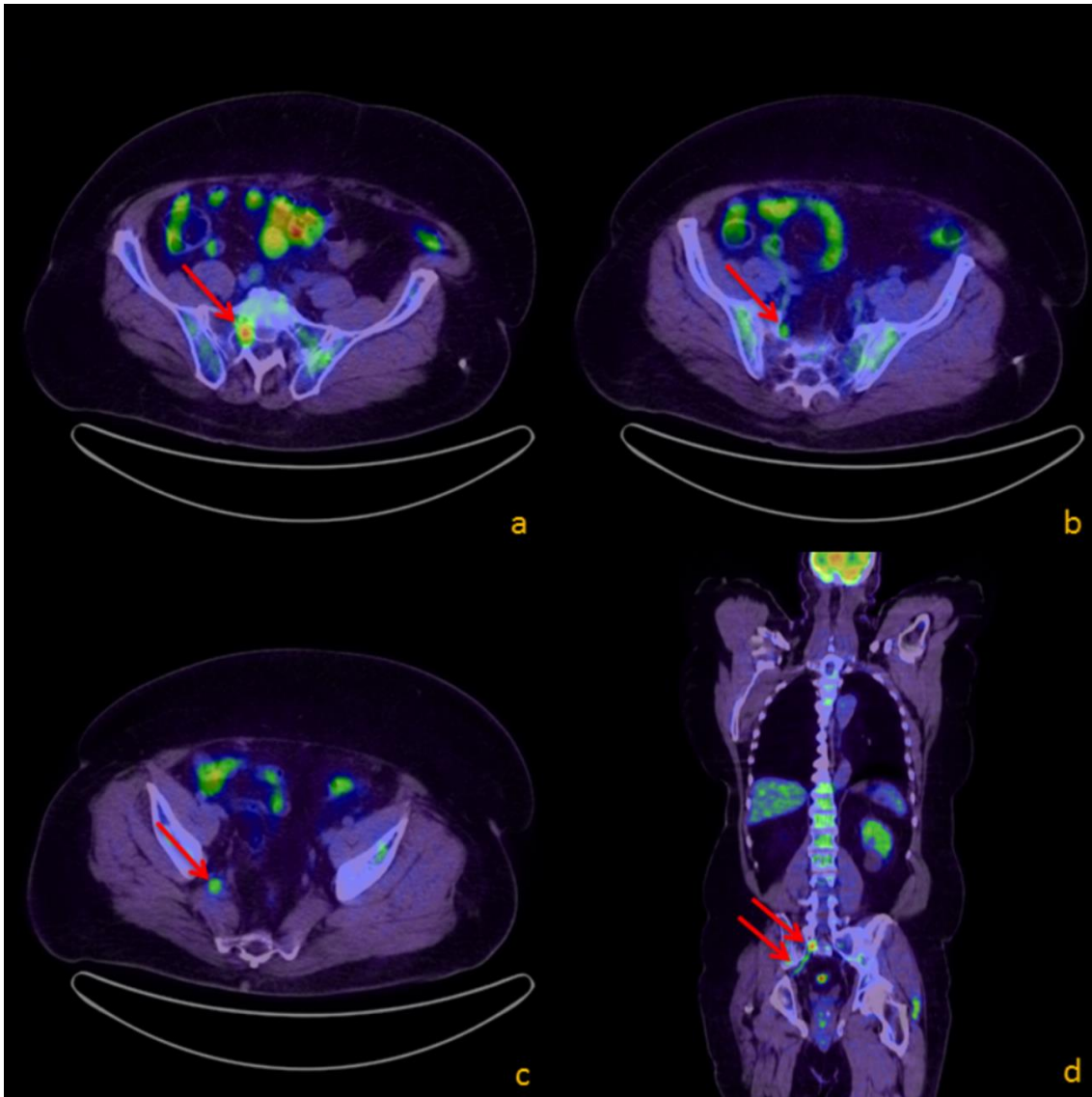


12. ábra. A különböző elemzések során észlelt túlélési görbék az OS-re vonatkozóan (folyamatos vonal: PET-negatív betegek, szaggatott vonal: PET-pozitív betegek)



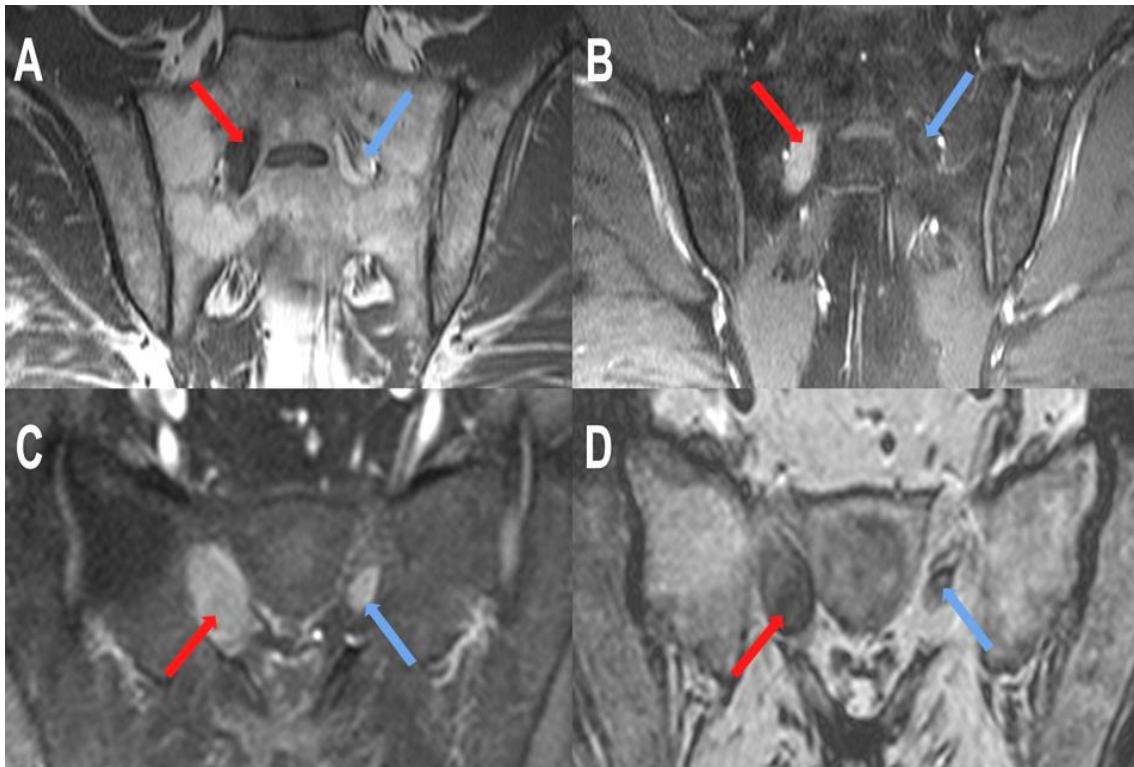
#### 4.3. PET/CT vizsgálat NL-ben

A 3.3.2. pontban részletezett neurológiai panaszok miatt elvégzett, időrendi sorrendben 4. FDG PET/CT vizsgálat felvételein fokális FDG-többlet ábrázolódott jobb oldalon az S1 ideggyöknek megfelelően, valamint lineáris jellegű FDG-felvétel volt megfigyelhető a jobb sacralis plexus lefutásában. A SUVmax értéke az S1 ideggyök területén 11,6-nak, a plexusban 5,2-nek adódott (13. ábra).



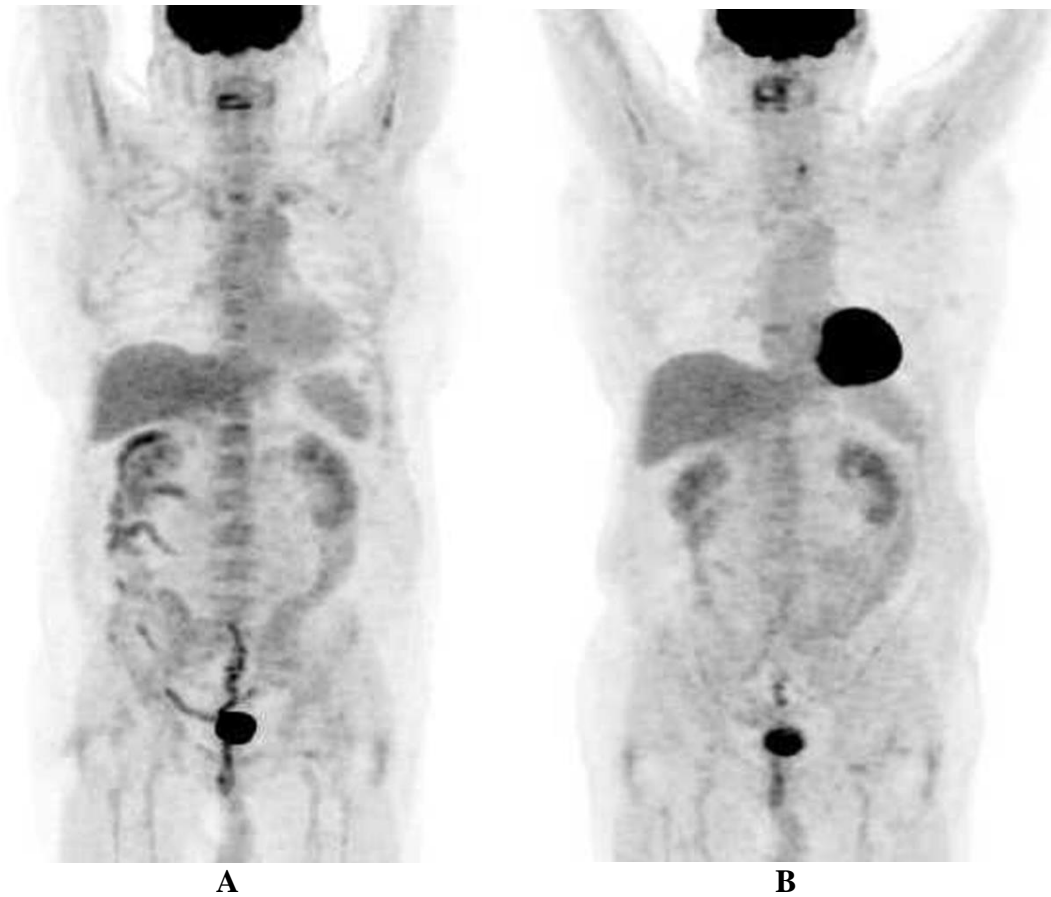
13. ábra. Időrendi sorrendben 4. PET/CT vizsgálat. Az axialis síkú fúziós felvételeken a piros nyilakkal megjelölve NL alapos gyanúját keltő fokális FDG-halmozás látható a jobb S1 ideggyök területén (a), valamint lineáris jellegű FDG-halmozás a jobb oldali sacralis plexus mentén (b, c). A coronalis síkú egésztest felvételen ugyanezen eltérések láthatók, szintén piros nyilakkal megjelölve(d).

A vizsgálat leletében az FDG-felvételi eltérések háttérében NL alapos gyanúját véleményyeztük. A csontvelőben mérsékelten, diffúz jelleggel fokozott aktivitás-felvételt észleltünk, de gócos dúsítás ezen a területen nem volt azonosítható. A gócos halmozás hiánya csontvelői manifesztáció jelenléte ellen szólt. Néhány vázizomban funkcionális jellegű radiofarmakon-felvétel, valamint a belek egy részében diffúz jellegű, szintén funkcionális jelenségnek tartható FDG-felvétel volt megfigyelhető. A PET/CT vizsgálat leletében felvetett gyanú miatt ezután a betegnél ismételt MR vizsgálatot végeztek. A második MR jobb oldalon egyenetlen kontrasztanyag-felvétellel kísért S1 ideggyök megvastagodást és sacralis plexus kiszélesedést írt le (14. ábra)



14. ábra. Coronalis síkú, T1-súlyozott (A), illetve coronalis síkú (B) és axialis síkú zsírelnyomásos (C) kontrasztanyag adásával készült T1-súlyozott és axialis síkú T2-súlyozott (D) MR felvételek. Piros nyilakkal megjelölve az S1 ideggyök megvastagodása látható (A), mely kontrasztanyag-halmozó (B, C), és amely egyenetlen jelintenzitást mutat a T2-súlyozott képeken (D). Kék nyilakkal megjelölve az ellenoldali, normális megjelenésű S1 ideggyök, melyben a ganglion szintjében látható kontrasztanyag-halmozás (C), máshol azonban nem (B).

Ezután a tumoros masszát műtéti úton eltávolították, melynek hatására a beteg panaszai jelentősen csökkentek. Az eltávolított specimen szövettani vizsgálata igazolta a DLBCL szokatlan helyzetű manifesztációját. A szokatlan lokalizációjú relapsust figyelembe véve, bár a PET/CT vizsgálat során ábrázolódó diffúz csontvelői aktivitás-felvételt benignus etiológiájúnak tartottuk, csontvelői biopsia is történt, mely a betegség csontvelői infiltrációját kizárta. A beteg négy ciklus rituximab, dexamethason, cytarabine és cisplatin kemoterápiát kapott (R-DHAP), majd autológ csontvelő-átültetésben (ASCT) részesült. Az időrendi sorrendben 5. PET/CT vizsgálat a kemoterápiát követően, a 6. az ASCT után 6 hónappal készült; lymphoma aktív jelenlétére utaló FDG-halmozás egyik vizsgálat felvételein sem volt detektálható, komplett metabolikus remissziót véleményeztünk. Az 5. PET/CT vizsgálat képein (15.A ábra) diffúz jellegű aktivitás-felvétel észlelhető a csontvelőben, mely valószínűleg a kemoterápia következménye, valamint a belekben, mely vélhetően variáció. A 6. PET/CT vizsgálat felvételein (15.B ábra) a gégében ábrázolódik funkcionális jellegű radiofarmakon-felvétel. A szokatlan helyzetű relapsus miatt, bár a betegnek klinikai tünetei nem voltak, az ASCT elvégzése után 18 hónappal és 30 hónappal kontroll PET/CT vizsgálat történt. A felvételeken továbbra sem volt látható lymphoma aktív jelenlétére utaló FDG-halmozás, mindkét alkalommal komplett metabolikus remissziót véleményeztünk.



15. ábra Egésztest PET vizsgálatból készített MIP rekonstrukció frontális vetületi képei

**A.** Időrendi sorrendben az 5., NL miatti műtét és kemoterápia utáni PET/CT vizsgálat. Nem detektálható lymphoma aktív jelenlétére utaló FDG-halmozás. Lineáris jellegű aktivitás-felvétel a csontvelőben és a belekben.

**B.** Időrendi sorrendben 6., NL miatti műtét, kemoterápia és ASCT utáni (legutóbbi után 6 hónappal) PET/CT vizsgálat. Nem detektálható lymphoma aktív jelenlétére utaló FDG-halmozás. A gégében funkcionális jellegű aktivitás-felvétel figyelhető meg.

## 5. Megbeszélés

### 5.1. A diagnosztikus CT szükségessége HL PET/CT vizsgálattal történő primer stádium-megállapításában

Napjainkra a HL, a kombinált kemoterápia és irradiáció eredményeképpen, az egyik legjobban gyógyítható daganatos betegséggé vált. A kezelés előtti stádium-besorolásra a közelmúltig képalkotó vizsgálatként rutinszerűen egésztest diagnosztikus CT vizsgálatot végeztek. Azonban a nyirokcsomó érintettségének meghatározásában ez a módszer korlátozottan használható, hiszen csak azok anatómiai jellemzőit veszi figyelembe. A korai manifesztációk ugyanis nem mindig járnak méretnövekedéssel vagy alakváltozással és fordítva, a jóindulatú, gyulladásos nyirokcsomók is érhetnek el kóros nagyságot, így mind az álnegativitás, mind az álpozitivitás problémát jelent. Az extralymphaticus érintettség felismerése – különösen a májban, bőrben és csont(velő)ben - is gyakran nehézkes [56]. Nemzetközi közlemények bizonyították, hogy az FDG PET és PET/CT magas specificitása és szenzitivitása miatt a CT-nél alkalmasabb módszer HL primer stádium-meghatározásában [33, 51, 54-56, 58, 63-68, 71-72, 153]. A metabolikus képalkotás számos esetben változtat a betegség stádiumán (a betegek jelentős része magasabb stádiumba kerül) és így a terápiás algoritmuson is (14. táblázat). Az IHP 2007-ben megjelent ajánlása [122], az IAEA 2010-ben publikált, számos tanulmány adatait összegző kiadványa [24] és a 2012-es NCCN guideline [75-76] egyaránt alapvetően elvégzendő módszerként ajánlja a PET vizsgálatot HL primer stádium-besorolásában. Bár a csontvelő érintettsége HL-ben viszonylag ritka (10 %), de a kezelés szempontjából meglétét fontos ismerni. A csontvelői biopsia azonban gyakran hamisan negatív eredményű, részben a minta kis volumene, részben a vakon történő mintavételezés miatt, így az esetleges gócos manifesztációk rejtve maradhatnak [77, 154]. A CT vizsgálat HL csontvelői érintettségének kimutatására gyakorlatilag alkalmatlan, az FDG PET szenzitivitása viszont 90 % körüli [155]. A közelmúltban El-Galaly és mtsai 454 HL-ben szenvedő beteg bevonásával készült tanulmányukban azt találták, hogy azok közül a páciensek közül, akiknél sem gócos, sem diffúz FDG-felvétel nem volt észlelhető a csontvelőben (n=348) csak 4 olyan volt, akinél a biopsia érintettséget igazolt [156-157]. A nagy esetszámú vizsgálat eredményei alapján, figyelembe véve azt a tényt is, hogy előrehaladott stádiumban a csontvelői érintettség

gyakran okoz komoly tüneteket vagy tapasztalhatók egyéb, IV. stádiumot jelentő eltérések, jelenleg HL kezelés előtti stádium-meghatározásában a PET/CT vizsgálat mellett a csontvelői biopsia elvégzése nem kötelező. [156].

14. táblázat. A PET(/CT) teljesítőképessége a CT-hez képest HL primer staging során

Közlemény szerzői	Megjelenés éve	PET vagy PET/CT	Betegszám	Magasabb stádium (%)	Alacsonyabb stádium (%)	Változás a kezelésben (%)
Bangerter és mtsai [63]	1998	PET	44	12	2	14
Partridge és mtsai [64]	2000	PET	44	41	7	25
Jerusalem és mtsai [65]	2001	PET	33	10	10	3
Weihrauch és mtsai [66]	2002	PET	22	18	0	5
Munker és mtsai [67]	2004	PET	73	29	3	nincs adat
Naumann és mtsai [68]	2004	PET	88	13	8	20
Hutchings és mtsai [51]	2006	főként PET/CT	99	19	5	9
Rigacci és mtsai [55]	2007	főként PET	186	14	1	6
Bednaruk-Mlynski és mtsai [153]	2014	PET/CT	96	28	6	nincs adat

A régebbi, alacsony szeletszámú CT berendezésekkel végzett PET/CT vizsgálatok során, a bolusban beadott iv. kontrasztanyag alkalmazása gyakran artefaktumok kialakulásával járt, mivel a nagy koncentrációjú kontrasztanyag helyének megfelelően, tévesen fokozott FDG-felvételt láthattunk. Emiatt és főként a sugárterhelés csökkentése érdekében már viszonylag korán elkezdtek vizsgálni a különböző daganatos betegségek, így lymphomák esetében is, hogy a hibrid módszer során elégséges-e csak natív, alacsony dózisu CT vizsgálatot végezni. Raanani és mtsai tanulmányukban 68 NHL és 35 HL beteg adatait elemezték és HL vonatkozásában azt találták, hogy a diagnosztikus CT vizsgálatoz képest a PET/CT vizsgálatl 32%-ban magasabb stádiumba, 15%-ban alacsonyabb stádiumba sorolódtak a betegek. Azt tapasztalták, hogy a magasabb stádiumba kerülés oka csak a PET/CT vizsgálatl észlelt kisméretű nyirokcsomó-, lép-,

máj-, csecsemőmirigy-, csont-, csontvelő-, tüdő- vagy mellhártya-érintettség következménye volt, ami elsősorban az I. és II. stádiumú betegek csoportjában volt megfigyelhető. Szintén szignifikáns különbséget észleltek abban az esetben, ha az önállóan végzett diagnosztikus CT teljesítőképességét összevetették a diagnosztikus CT és a PET/CT együttes értékelésével. Az utóbbi módszerrel a betegek 34%-a került magasabb, 9%-uk alacsonyabb stádiumba. Ezután összehasonlították az önállóan végzett PET/CT eredményét a diagnosztikus CT és a PET/CT együttes értékelésével. Ebben az összehasonlításban összesen 3 beteg került magasabb és 1 beteg alacsonyabb stádiumba, a módszerek közötti különbség nem volt szignifikáns [56]. Rodríguez-Vigil és mtsai 2006-ban publikált közleményükben 47 NHL-ben és HL-ben szenvedő beteg natív alacsony dózisu CT-vel, illetve diagnosztikus CT-vel készített PET/CT vizsgálatainak adatait vetették össze. Annak ellenére, hogy a diagnosztikus CT-vel készített vizsgálatokon kevesebb kérdéses etiológiájú elváltozást és több extranodalis manifesztációt észleltek, a két módszer a betegek többségét ugyanabba a stádiumba sorolta, nem volt szignifikáns különbség a leképezési módok között [158]. Elstrom és mtsai 87 lymphomában, többségében HL-ben és DLBCL-ben szenvedő beteg natív, alacsony dózisu CT-vel készült PET/CT, valamint diagnosztikus CT felvételeit hasonlították össze. Hatvanegy beteg esetében staging, a többi betegnél restaging vizsgálat készült. A PET/CT vizsgálattal 30 betegben találtak olyan elváltozásokat, melyek a diagnosztikus CT felvételeken nem írtak le. Tizenegy beteg esetén ez magasabb stádiumot is jelentett, közülük két betegnél a tervezett terápiát is megváltoztatták. A diagnosztikus CT vizsgálattal csak 5 olyan elváltozást észleltek, melyet a PET/CT-vel nem. Ezek közül egyik sem volt a lymphomával összefüggő. A diagnosztikus CT vizsgálat alapján egyetlen esetben sem módosult a tervezett terápia [57]. Egy 101 lymphomás (NHL és HL vegyesen) beteg adatait feldolgozó tanulmányban külön vizsgálták a PET, a natív alacsony dózisu CT-vel készült PET/CT (LD-PET/CT) és a diagnosztikus CT-vel készült PET/CT (FD-PET/CT) teljesítőképességét primer staging során. A nyirokcsomó-érintettség kimutatásában az LD-PET/CT vizsgálat szenzitivitása, a specificitása, a PPV-je és az NPV-je rendre 97%, 96%, 98% és 95% volt. Az FD-PET/CT esetén az előbbi értékek rendre 97%, 97%, 98% és 95% voltak. Mindkét vizsgálat szignifikánsan jobban teljesített az önállóan végzett PET-nél (szenzitivitás: 82%, specificitás: 81%, PPV: 88% és NPV: 72%). A

szervi manifesztációk detektálásában mindkét hibrid módszer szenzitivitása és NPV-je szignifikánsan magasabb volt, mint az önállóan végzett PET-é (LD-PET/CT szenzitivitás: 92% és NPV: 90%; FD-PET/CT szenzitivitás: 94% és NPV: 92%; PET szenzitivitás: 70% és NPV: 69%). A csontvelői érintettség vonatkozásában a szenzitivitás, a specificitás, a PPV és az NPV a PET vizsgálattal rendre 29%, 84%, 45% és 72%, az LD-PET/CT és FD-PET/CT vizsgálattal pedig egyaránt rendre 29%, 90%, 56% és 74% volt. A szerzők megállapították, hogy a lymphomák primer stádium-meghatározásában az LD-PET/CT és az FD-PET/CT diagnosztikus pontossága között nincs szignifikáns különbség, bár az utóbbi a betegek 5,9%-ában észlelt valamilyen egyéb, nem a lymphomával összefüggő morfológiai eltérést [90]. Chalaye és mtsai néhány hónappal ezelőtt publikált prospektív vizsgálatában 163 lymphoma beteg esetében először natív, alacsony dózisu CT-vel végzett PET/CT vizsgálat, majd az ezután végzett, összesen 237 diagnosztikus CT vizsgálat adatait elemezték. A vizsgálatok részben a kezelések előtt, részben azok közben vagy után történtek. A diagnosztikus CT vizsgálatnak nem volt klinikai jelentősége 219 esetben (92%). A lymphoma magasabb stádiumát állapították meg 3 esetben. Öt beteg esetében mélyvénás trombózist diagnosztizáltak. További 11 esetben a vizsgálat klinikai jelentősége vitatható volt és további vizsgálatok történtek, melyek a lymphoma kezelését azonban nem befolyásolták. A diagnosztikus CT vizsgálat során a sugárterhelés  $33,5 \pm 3,8$  mSv volt, szemben a natív, alacsony dózisu CT-vel készült PET/CT vizsgálat  $17,7 \pm 2,8$  mSv-es értékével [159]. Ezekkel az eredményekkel összecsengően egy szintén 2014-ben megjelent publikáció szerzői 40 beteg vizsgálata során nem találtak szignifikáns különbséget HL primer stádium-meghatározásában alacsony dózisu, natív CT-vel, valamint diagnosztikus CT-vel végzett PET/CT vizsgálatok között. A szerzők szintén arra a következtetésre jutottak, hogy ebben az indikációban a natív, alacsony dózisu CT-vel végzett PET/CT vizsgálat elégséges [160]. Az általunk vizsgált beteganyagban a diagnosztikus CT vizsgálathoz képest a betegek 14%-a (4 beteg) magasabb stádiumba került a standard PET/CT vizsgálat alapján, mely minden esetben valós eredménynek bizonyult. Két betegben a rekesz fölötti nodalis érintettségen kívül manifesztáció igazolódott a rekesz alatti nyirokrégiókban is. Másik két betegben a többszörös nodalis érintettség mellett csont(velő)-manifesztációra derült fény, amely IV. stádiumot jelentett. Egyikükben a nodalis manifesztáció direkt csontra



terjedése mindkét képalkotó módszerrel ábrázolódott, azonban a különálló csont(velő)-manifesztációk csak a PET/CT-vel voltak kimutathatóak. A betegek stádium-besorolásában nem találtunk különbséget a standard PET/CT és a standard PET/CT+diagnosztikus CT vizsgálat együttes értékelése között. Vizsgálatunkkal magyar beteganyagban is megerősítettük, hogy HL kezelés előtti stádium-meghatározásában a PET/CT vizsgálat pontosabb eredményt ad, mint az önállóan végzett diagnosztikus CT vizsgálat [161]. Eredményeink a nemzetközi közleményekkel összhangban azt mutatják, hogy a PET/CT vizsgálat mellett elvégzett diagnosztikus CT vizsgálat haszna HL primer staging során a klinikai gyakorlatban elhanyagolható. Ezek alapján megállapítható, hogy a diagnosztikus CT vizsgálatot sem a PET/CT vizsgálattal egyidejűleg, sem azt megelőzően nem szükséges rutinszerűen elvégezni, mivel az esetek döntő többségében az nem változtat a stádiumon és így a kezelési stratégián sem. A klinikai gyakorlatban gyakran alkalmazott nyaki, mellkasi, hasi és kismedencei diagnosztikus CT vizsgálat mellőzésével a többségében fiatal HL betegek sugárterhelése jól csökkenthető. Mindazonáltal bizonyos válogatott esetekben szükség lehet a diagnosztikus CT vizsgálat által adott többletinformációkra. A legfrissebb összegzések szerint a diagnosztikus CT elvégzése megfontolandó olyan hasi megjelenésű lymphomák esetén, ahol fontos a nyirokcsomók egzakt elkülönítése a belektől és az erektől. Ezen kívül ritkán, de előfordul, hogy a fej-nyak régióban levő FDG-halmozások etiológiájának korrekt meghatározásához (fiziológiás felvétel vagy érintettség) szükség van kiegészítő diagnosztikus CT vizsgálat elvégzésére. Továbbá kutatási körülmények között gyakran szükséges a diagnosztikus CT-vel való kiegészítés a nyirokcsomók méretének pontos meghatározásához [91]. Ismert, hogy a 10 mm alatti tüdőgócok a PET vizsgálatokkal korlátozottan megítélhetők, valamint, hogy a szabad légzésben készült CT felvételek során az apró tüdőgócok egy része nem ábrázolódik. Allen-Auerbach és mtsai 142 olyan egyén 10 mm alatti tüdőgócait vizsgálták, akiknél a mellkasi régióról mind szabad légzésben, mind belégzésben készült CT vizsgálat [92]. A belégzésben készült CT felvételekkel 285 darab 10 mm alatti gócot detektáltak, melyek közül a szabad légzésben készült felvételeken 125 darab nem volt azonosítható. A tüdőgócok 44%-a csak a belégzésben készült CT vizsgálaton ábrázolódott. Saját beteganyagunkban a 10 mm alatti tüdőgócokat 24 beteg esetében elemeztük. A szabad légzésben készült CT felvételeken a nodulusok 41%-a nem volt azonosítható,

összhangban Allen-Auerbach és mtsai megfigyelésével. A kis méretű pulmonalis nodulusok számának pontosabb meghatározása a primer stádium-besorolást érdemben nem befolyásolja. A későbbiekben azonban fontos lehet abban az esetben, ha ezek száma vagy mérete nő, mely az adott szituációtól függően lehet a lymphoma progressziójának vagy attól eltérő folyamatnak (második malignus betegség, granulomás elváltozás, infekció) a jele.

Az International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group, azaz az ICML képzőképző foglalkozó munkacsoportja a negyedik lymphoma konszenzustalálkozó (International Workshop on PET on Lymphoma), valamint a Luganóban tartott 12. ICML összejövetel alkalmával ismertetett és néhány hónapja publikáció formájában is közreadott irányelveiben összefoglalta a PET/CT használatára vonatkozó legfrissebb ajánlásait HL és NHL esetében [50], melyek a 15-18. táblázatokban láthatók. A különböző indikációk tekintetében három, különböző ajánlási szintet fogalmaztak meg, a következők szerint:

1. típusú ajánlás: Jelenlegi ismeretek alapján megalapozott.
2. típusú ajánlás: Kialakulóban levő, valószínűleg jól alkalmazható.
3. típusú ajánlás: További kutatások szükségesek.

Az ajánlásokból kitűnik, hogy a PET/CT vizsgálat elvégzése egyértelműen ajánlott HL primer stádium-meghatározására (16. táblázat). A diagnosztikus CT vizsgálat elvégzésének szükségességéről egyértelműen nem nyilatkoznak, de azt javasolják, hogy ha történik, akkor azt a PET/CT vizsgálattal lehetőleg egyidejűleg végezzék el. Hozzáteszik, ha a staging vizsgálat során olyan eltérés kerül leírásra, melynek korrekt vizsgálatára a diagnosztikus CT egyértelműen alkalmasabb, akkor a későbbiekben is érdemes ezzel kiegészíteni a vizsgálatot. A csoporton belüli 3. ajánlás a tumormérettel kapcsolatos. A pontos tumorméret ismerete fontos, hiszen a bulky, azaz nagy kiterjedésű lymphomás manifesztáció jelenléte előrehaladott stádiumú HL-ben ugyan nem [7], de korai stádiumú betegségben kedvezőtlen tényezőnek számít [162].

## 15. táblázat. ICML ajánlások a PET/CT felvételek interpretálására lymphomákban [50]

<p>Az FDG-avid lymphomák stádium-meghatározására vizuális értékelés ajánlott, rögzített SUV kijelzéssel és színskálával. A fokális FDG-halmozás HL és agresszív NL esetén érzékenyen jelzi a csontvelői érintettséget és így elháríthatja a biopsia szükségességét.</p> <p>Központi idegrendszeri lymphomák gyanúja esetén MRI végzése ajánlott.</p> <p><i>1. típusú ajánlás</i></p>
<p>A PET/CT felvételek leletezésére ajánlott az 5-pontos skála alkalmazása. Az eredményeket a várható prognózis és a klinikai adatok figyelembevételével kell értelmezni. Az 1-2 pontszám egyértelműen, a 3 pontszám nagy valószínűséggel komplett metabolikus remissziót jelent a szokásos terápiával kezelt betegek esetében.</p> <p><i>1. típusú ajánlás</i></p>
<p>A 4-5 pontszám, ha a kiindulásnál alacsonyabb az FDG-felvétel, akkor interim vizsgálat esetén részleges metabolikus választ valószínűsít, restaging vizsgálat esetén azonban reziduális metabolikus betegséget jelent. Az 5 pontszám, ha nincs változás vagy növekedés észlelhető az FDG-felvétel mértékében, illetve ha új lézióban észlelhető, akkor a terápia eredménytelenségét és/vagy progressziót jelent.</p> <p><i>2. típusú ajánlás</i></p>

## 16. táblázat. ICML ajánlások primer staging PET/CT felvételek esetén lymphomákban [50]

<p>A PET/CT a stádium-meghatározásban jól használható mind a klinikai gyakorlatban, mind kutatási körülmények között, de a rutinszerű alkalmazása alacsony FDG-aviditású lymphomákban nem ajánlott. A PET/CT használható a biopsia helyének kijelölésére.</p> <p><i>1. típusú ajánlás</i></p>
<p>Ha szükséges kontrasztanyaggal adásával történő CT elvégzése is, akkor ideális, ha ez egyidejűleg történik a PET/CT-vel. A kezdetben észlelt eltérések jellege alapján ajánlott eldönteni, hogy a későbbiekben szükséges-e diagnosztikus CT vizsgálat is a PET/CT mellett vagy elegendő a natív, alacsony dózisu CT-vel végzett PET/CT.</p> <p><i>2. típusú ajánlás</i></p>
<p>A tumorméret továbbra is fontos prognosztikai faktor egyes lymphomák esetén. További vizsgálatokat kíván a tumortömeg és tumortérfogat kombinált metabolikus és morfológiai mérésének esetleges prognosztikai értéke.</p> <p><i>3. típusú ajánlás</i></p>

## 17. táblázat. ICML ajánlások interim PET/CT felvételek esetén lymphomákban [50]

<p>A terápiára adott korai válasz megítélésében az interim vizsgálatok közül a PET/CT pontosabb módszer, mint az önmagában végzett CT. Folyamatosan zajlanak kutatások a PET szerepének vizsgálatára a válasz-adaptált kezelésben. Jelenleg azonban még nem ajánlott a kezelés megváltoztatása kizárólag az iPET/CT eredménye alapján, kivéve, ha egyértelmű a progresszió.</p> <p><i>1. típusú ajánlás</i></p>
<p>A különböző PET-módszerek standardizálása alapvetően szükséges a kvantitatív értékeléshez és ugyancsak kívánatos a klinikai rutinban.</p> <p><i>1. típusú ajánlás</i></p>
<p>Nemzetközi adatok utalnak arra, hogy a kvantitatív mérések (pl. a <math>\Delta</math>SUVmax) alkalmasak lehetnek a vizuális értékelés kiegészítésére a terápiás válasz megítélésében DLBCL esetén, de ennek még további megerősítése szükséges.</p> <p><i>2. típusú ajánlás</i></p>

## 18. táblázat. ICML ajánlások restaging PET/CT felvételek esetén lymphomákban [50]

<p>Az FDG-avid lymphomák esetében a PET/CT a standard eljárás a remisszió megítélésében. Amennyiben metabolikusan aktív reziduális szövet van jelen és mentő terápia végzése jön szóba, biopsiával való megerősítés javasolt.</p> <p><i>1. típusú ajánlás</i></p>
<p>A PET-negatív reziduális elváltozások esetén a kimenetelt prospektív tanulmányokban kellene vizsgálni. A PET/CT vizsgálat leletében a reziduális elváltozás méretét és helyét rögzíteni kellene, ahol ez lehetséges.</p> <p><i>3. típusú ajánlás</i></p>
<p>A közelmúltban publikált adatok alapján indokoltnak tűnik a PET/CT elvégzése rituximab-tartalmú kemoterápia elvégzése után FL-ben. További tanulmányok szükségesek azon betegek esetén, akik fenntartó terápiában részesülnek.</p> <p><i>2. típusú ajánlás</i></p>
<p>A PET/CT eredménye segíthet annak eldöntésében, hogy szükség van-e nagy dózisú kemoterápiára és ASCT-re, de ennek megerősítésére még további vizsgálatok szükségesek.</p> <p><i>3. típusú ajánlás</i></p>

A jelenleg használatos definíció szerint bulky tumorról akkor beszélünk, ha az axialis síkú felvételeken a térfoglalás hosszabb átmérőben a 10 cm-t vagy a mellkas méretének 1/3-át meghaladja [3-4]. Ez a méret azonban nem reprezentálja a teljes tumortömeget. Számos próbálkozás van ennek pontosabb, volumetrikus meghatározására a CT és PET felvételek együttes felhasználásával, de ezek még nem validált eljárások. Az ajánlás többi része a PET felvételek interpretálására (15. táblázat), illetve az interim (17. táblázat) és restaging (18. táblázat) vizsgálatokra vonatkozik, melyekkel a következő fejezetben foglalkozom. Az ICML ajánlásokat tartalmazó közleménnyel együttesen jelent meg az a publikáció, mely ezeket a PET(/CT)-re vonatkozó legfrissebb javaslatokat integrálta a lymphomákra vonatkozó általános irányelvekbe. A publikáció már egyértelműen szétválasztja a magas FDG-aviditású lymphomákra, illetve az alacsony vagy változatos FDG-aviditású lymphomákra vonatkozó javaslatait, mely a korábbiakhoz képest újdonság. Az így született, ún. Lugano-klasszifikációban a kezeléseket megelőzően az ajánlások a következők [163]:

- a. Lymphomák diagnózisára elsősorban kimetszéses biopsia elvégzése javasolt, amennyiben ez nem lehetséges, akkor elegendő a vastagtűvel végzett biopsia.
- b. A kezelés előtt fontos a kötelező laboratóriumi vizsgálatok elvégzése és a gondos anamnézis-felvétel, mind a lymphomával kapcsolatos, mind az egyéb betegségekre vonatkozóan.
- c. Magas FDG-aviditású lymphoma-típusok képző eljárásaként ebben az indikációban PET/CT végzése javasolt, míg az alacsony FDG-aviditású lymphomák esetén CT.
- d. A stádium-besorolásban továbbra is az Ann-Arbor rendszer használata javasolt, az adott betegre vonatkozó prognosztikai és rizikó-faktorok figyelembevételével. A klinikai tüneteket jelölő A és B indexek használata a továbbiakban csak HL esetén ajánlott. Az X index, mely korábban a bulky tumorokra volt használatos, a továbbiakban sem HL-ben, sem NHL-ben nem javasolt; helyette a tumor legnagyobb átmérőjének használata ajánlott.
- e. Ha a kivizsgálás részeként történik PET/CT, akkor HL esetében a csontvelői biopsia elvégzése nem szükséges. DLBCL esetén csak akkor szükséges, ha bár a PET negatív eredményű, de a kezelés szempontjából fontos bizonyítani, hogy a csontvelőben nincs érintettség.

A Lugano-klasszifikáció azon friss irányelveit, melyek a kezelések hatékonyságának felmérésére vonatkoznak, a következő fejezetben ismertetem.

A klinikai gyakorlatban, számos országban, így Magyarországon is a HL elsődleges kivizsgálása során először diagnosztikus nyak, mellkas, has és kismedence CT vizsgálat történik, melyet gyakran más intézményben követ a natív CT-vel végzett PET/CT vizsgálat, megnövelve a betegek sugárterhelését és a költségeket is. Összhangban a nemzetközi elemzésekkel saját eredményeink is alátámasztják, hogy ebben az indikációban első körben mellőzhető lenne az egésztest diagnosztikus CT elvégzése. Az Intézetünkben történő standard PET/CT vizsgálat során a natív, alacsony dózisu CT és PET leképezés is mintegy 7-7 mSv sugárterheléssel jár. A vénás fázisu diagnosztikus CT-vizsgálat anatómiai régióként 3-4 mSv dózis adásával jár, ami az átfedések miatt egésztest vizsgálat esetén összesen 6-8 mSv-et jelent. Az általunk a standard PET/CT kiegészítésére ajánlott, belégzésben készült, alacsony dózisu mellkasi CT vizsgálat pedig kb. 1,5 mSv-nek felel meg. Így összességében a diagnosztikus CT-vel kiegészített standard PET/CT kb. 20-22 mSv, míg a belégzésben készült alacsony dózisu, mellkasi CT-vel kiegészített standard PET/CT kb. 15,5 mSv sugárterhelést jelent, azaz az általunk ajánlott protokoll Intézetünkben kb. 23-30%-os dóziscsökkenést jelentett. Továbbá megjegyzendő, hogy a gyakorlatban a primer staging során gyakran készítenek artériás fázist is, többnyire a hasi régióról, az esetlegesen jelen levő, nem lymphomával összefüggő eltérések vizsgálata miatt, mely a beteg számára további sugárterhelést jelent. Összességében tehát a primer staging során natív, alacsony dózisu PET/CT vizsgálat, majd közvetlenül ezután a tüdő korrekt megítélésére légzés-visszatartásban készült, szintén alacsony dózisu mellkasi CT vizsgálat elégségesnek tűnik. Azokban az esetekben pedig, amikor a PET/CT vizsgálat során olyan kérdéses helyzetű FDG-halmozások vagy a környezetüktől morfológiailag nem jól körülhatárolható képletek ábrázolódnak, melyek meghatározása fontos a további terápia szempontjából, illetve abban az esetben, ha kérdéses etiológiájú klinikai tünetek állnak fenn, továbbra is javasolt lenne a diagnosztikus CT. Ideális esetben ez csak az adott testtájék leképezését jelentené és elvégezhető lenne akár rögtön a PET/CT után. Mindezzel csökkenthetnénk a többségében fiatal betegek sugárterhelését és valószínűleg költséghatékonyabb megoldás lenne a jelenlegi gyakorlatnál.

## 5.2. Az IHP, London és Gallamini kritériumok teljesítőképessége HL elsődleges kezelése után elvégzett PET/CT vizsgálatok értékelésében

Napjainkban az FDG PET(/CT) egyértelműen fontos szerepet játszik a lymphoma-kezelések hatékonyságának felmérésében. A tervezett terápia végeztével ennek megítélése 2007-ig az IWG ajánlása szerint történt, melyet 1999-ben NHL-re vonatkozóan publikáltak, majd később HL-re is adoptáltak [164]. Azonban ez a rendszer alapvetően a CT vizsgálaton észlelhető méretváltozásokat vette figyelembe és nem határozta meg pontosan az 1989-ben Lister által bevezetett, ún. bizonytalan komplett remisszió (complete remission unconfirmed, CRu) fogalmát [3]. A restaging CT vizsgálattal ugyanis a HL-ben szenvedő betegek kb. 2/3-ában, míg az NHL-ben szenvedők kb. 1/3-ában észleltek kóros maradvány-szöveteket, melyről a vizsgálattal nem lehetett megállapítani, hogy viabilis daganatról vagy hegszövetből esetleg a kettő keverékéből áll-e. Ezekre a bizonytalan esetekre vezették be a CRu megjelölést. A morfológiai képalkotás hátrányait kezdetben Ga67-szcintigráfia elvégzésével próbálták kiküszöbölni, mely a CT vizsgálathoz hasonló NPV-vel, de annál jelentősen magasabb PPV-vel bír [165]. Azonban ennek szerepét rövid idő alatt átvette az FDG PET, melynek jobb teljesítőképességét a betegség kiújulásának becslésében számos tanulmány igazolta mind HL-ben, mind agresszív NHL-ben [111-116]. Az FDG PET imponáló eredményei szükségessé tették az IWG kritériumok felülvizsgálatát. A revideált IWG (rIWG) kritérium-rendszer, melyet 2007-ben publikáltak, a fizikális vizsgálat, csontvelői biopsia és flow cytometria, valamint a CT eredményén kívül már magában foglalja az FDG PET vizsgálat eredményét is mind NHL, mind HL esetében [74]. Az rIWG értékelési rendszeréből kikerült a CRu fogalma, mivel az FDG PET vizsgálatok segítségével a terápia hatékonysága bizonyítottan jól megítélhető. Ebben a rendszerben a PET(/CT) vizsgálatok megítélésére az IHP kritériumokat használják [122], melyek használata a mindennapi gyakorlatban azonban bonyolult. Egyrészt különböző mértékű FDG-felvételt tekint kórosnak attól függően, hogy a kérdéses lézió milyen méretű; másrészt különböző definíciók vonatkoznak a lágyrészekre, illetve a májra, lépére, tüdőre és a csontvelőre. A legutóbbi időkig ennek ellenére az IHP kritériumok használatát javasolták a tervezett terápiát követően végzett PET(/CT) vizsgálatok értékelésében. Az irodalomban HL esetén az elsődleges kezelés végén elvégzett PET és PET/CT vizsgálatok NPV-je gyakorlatilag minden közleményben

magas [123-132], így megfelelő módszer a betegség aktív jelenlétének kizárására. Fontos azonban megemlíteni, hogy a kezelések végén észlelt negatív PET eredmény nem zárja ki a minimális reziduális betegséget [166]. Nagyobb probléma ugyanakkor, hogy a kezelés végi FDG PET vizsgálat PPV-je széles határok között mozog, ami a gyakorlatban a hamisan pozitív esetek jelentős számát jelenti [123-132]. Saját kutatócsoportunk 31 HL-ben szenvedő gyermek vizsgálata során ráadásul különbséget talált a különböző szövettani altípusok PPV-je között is, amely MC-ben 50%, NS-ben 90%, illetve LR és LD esetén 100% volt. Egy NPLHL altípusú HL-es gyermeknél 5 különböző időpontban végeztek PET/CT-t, melynek eredménye minden alkalommal hamisan pozitívnak bizonyult. A korai és az előrehaladott stádiumú betegek PPV-je rendre 66% és 60% volt [132]. A citált tanulmányok adatait a 19. táblázat tartalmazza.

19. táblázat. Negatív és pozitív prediktív értékek restaging PET(/CT) esetén, HL-ben

Közlemény szerzői	Megjelenés éve	PET vagy PET/CT	Betegek száma	NPV (%)	PPV (%)
Weihrauch és mtsai [123]	2001	PET	28	95	60
de Wit és mtsai [124]	2001	PET	37	96	46
Wickmann és mtsai [125]	2003	PET	48 (18 év alatt)	94	25
Panizo és mtsai [126]	2004	PET	29	100	75
Rigacci és mtsai [127]	2005	PET	28	100	50
Meany és mtsai [128]	2007	PET	23 (18 év alatt)	100	18
Mocikova és mtsai [129]	2010	PET	113	90	26
Cerci és mtsai hiv [130]	2010	PET	127	100	92
Molnár és mtsai [131]	2010	PET	128	93	74
Bardi és mtsai [132]	2014	PET/CT	31 (18 év alatt)	100	65

NPV: negatív prediktív érték, PPV: pozitív prediktív érték

Értekezésem egyik célkitűzése volt, hogy megvizsgáljam, az álpozitivitás mértéke csökkenthető-e az általánosságban használt IHP-rendszerrel eltérő, szemikvantitatív vagy vizuális módszerek alkalmazásával. A vizsgálatok során olyan módszerek használhatóságát elemeztem a restaging PET/CT felvételek értékelésében,



melyeket HL esetében korábban csak interim vizsgálatok során alkalmaztak. Az iPET vizsgálatok során használt értékelési rendszerek fejlődését és az értékezésben ezek közül felhasznált két rendszer jellemzőit tekintem át a következőkben. Az interim vizsgálatok értékelése eleinte többnyire vizuálisan történt, pozitívnak tekintettek minden olyan gócos vagy diffúz jellegű FDG-halmazást, mely a háttéraktivitásnál magasabb mértékű volt és fiziológiás okkal nem lehetett megmagyarázni. Az iPET vizsgálatok kb. 10%-ában azonban olyan, alacsony mértékű FDG-felvételt figyeltek meg egy vagy több, korábban érintett lézióban, melyről nem lehetett biztonsággal eldönteni, hogy lymphoma aktív jelenlétét vagy a kezelés indukálta gyulladást reprezentál-e. HL esetében elsőként Hutchings és mtsai vezették be az ilyen jellegű FDG-dúsulás leírására a minimális reziduális felvétel (minimal residual uptake, MRU) fogalmát [98]. Az MRU oka valószínűleg a kemoterápia cytotoxicus hatása miatt kialakuló gyulladás, mely fokozott FDG-felvételben nyilvánul meg a PET vizsgálat képein [167]. Mivel HL-ben az MRU esetek prognózisa hasonló volt az iPET negatív esetekéhez [98], ebben a lymphoma-csoportban a továbbiakban is a dichotomikus értékelést alkalmazták, az MRU-t negatívnak tekintve [168]. Gallamini és mtsai 260, előrehaladott stádiumú, HL-ben szenvedő beteg két ciklus ABVD kezelés után elvégzett PET vizsgálatát elemezték. Az értékelés során MRU-nak véleményezték, ha az adott lézióban a SUVmax értéke 2,0-3,5 között volt és az ilyen vizsgálatokat az iPET negatív csoportba sorolták. Az iPET pozitív csoportba azok a betegek kerültek, akiknél a kérdéses lézióban az FDG-felvétel az MBP aktivitását meghaladta és számszerűleg a SUVmax 3,5-nél magasabb volt. Az értékelés során a pozitivitás küszöbeként ezt az abszolút értéket használva beszélünk az ún. Gallamini kritérium-rendszeréről. A pozitív iPET-tel rendelkező betegek 2 éves PFS-e 13%, az iPET-negatív betegeké pedig 95% volt. Az eredményeket elemezve a szerzők azt javasolták, hogy az MRU definíció szerint a továbbiakban olyan FDG-felvételt jelentsen, ami kevesebb, egyenlő, vagy mérsékelten magasabb, mint az MBP aktivitása [95]. Később egyértelművé vált, hogy annak érdekében, hogy a különböző klinikai vizsgálatok eredményei összehasonlíthatóvá váljanak, szükséges az iPET vizsgálatok kiértékelésének objektívebb szempontok alapján való standardizálása. A restaging vizsgálatok értékelésében jelenleg széles körben alkalmazott IHP kritériumok ebben az indikációban történő alkalmazása nem hozott kedvező eredményeket [99]. 2007-ben Londonban egy nemzetközi orvoscsoport az iPET vizuális

értékelésére egy 5-pontos skála bevezetését javasolta. A London vagy Deauville kritériumokként, illetve London score systemként ismert módszer a 2009-ben Deauville-ben tartott konszenzustalálkozó (First International Workshop on Interim PET in Lymphoma) óta vált általánosan elfogadottá [104]. Ez az 5-fokozatú pontozási skála referenciaként az MBP-t és a májaktivitást használja a kóros FDG-halmozások megítélésére (6. táblázat). A pozitívítás határának változtatásával az iPET értékelése hozzáigazítható az adott lymphoma típusához, a kezelések fajtájához és az alkalmazott ciklusok számához, illetve a válasz-adaptált kezelés céljához. Ez azt jelenti, hogy amennyiben jól reagáló esetben a kezelés mérséklése a célunk, az alulkezelés elkerülésére az FN esetek számát alacsony szinten kell tartani, tehát célszerű a pozitívítás határát alacsonyabb pontszámban (küszöb az MBP) meghatározni. Ezzel szemben, ha rossz prognózisú betegség terápiájának korai intenzifikálásával szeretnénk javítani a kezelés eredményét, akkor az álpozitívítás valószínűségét kell csökkentenünk, azaz a pozitívítás határaként magasabb pontszám (küszöb a májaktivitás) választandó, hiszen így elkerülhető az esetleges túlkezelés [169]. Az egyszerű módszer HL betegek iPET-jének megítélésében különböző PET centrumokban is hasonló eredménnyel használható, jól reprodukálható. Ha az értékelő orvosok a májaktivitásnál magasabb mértékű reziduális dúsulásokat tekintették pozitívnak (4-5 pontszám), akkor a vélemények közötti konkordancia kitűnőnek ( $\kappa=0,85$ ), ha az MBP-t meghaladóakat (3-5 pontszám), akkor pedig jónak ( $\kappa=0,79$ ) bizonyult [169]. Ezek alapján, HL esetén a London kritériumok jó reprodukálhatóságuk miatt bizonyítottan alkalmazhatók - akár multicentrikus vizsgálatokban is - az iPET leletezésére. DLBCL esetén azonban Horning és mtsai az 5-pontos skála használatakor a leletező szakemberek véleménye közötti egyezést csak közepesnek ( $\kappa=0,502$ ) találták [170]. Az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy DLBCL-ben szenvedő betegek iPET-jének megítélésére a vizuális értékelésnél alkalmasabb lehet különböző (szemi)kvantitatív módszerek alkalmazása. Közülük az érintett léziókban a kezelések előtt és néhány ciklus után mért SUVmax változásának ( $\Delta\text{SUVmax}$ ) számítása van leginkább elterjedőben [108, 171-172]. Itti és mtsai 114 DLBCL-es beteg iPET vizsgálatainak elemzése során az értékelő orvosok véleménye közötti konkordanciát jónak ( $\kappa=0,66$ ) találta a London kritériumok használatakor, amennyiben a májaktivitást használták küszöbértékként. Azonban ennél magasabb, kitűnő egyezést ( $\kappa=0,83$ ) értek el akkor, ha a SUV 66%-os csökkenését

tekintették a pozitívítás határértékének [173]. Egy nagy esetszámú (n=113) homogén DLBCL-es betegcsoport vizsgálatáról közelmúltban megjelent magyar publikációban a két ciklus immuno-kemoterápia után végzett iPET magas prediktív értékkel rendelkezik, mind az 5-pontos skálával történő vizuális értékelés (májaktivitást alkalmazva küszöbértékként), mind a SUV alapú értékelés során. A szerzők megállapították azt is, hogy 66%-os  $\Delta$ SUV határérték beállításával a vizuális értékeléshez képest csökkenthető az FP eredmények száma. A közlemény szerint a legjobb eredmény a két módszer együttes alkalmazásával érhető el [174]. Az iPET vizsgálatok értékelésében használt 5-pontos skála HL és NHL közötti eltérő teljesítőképességének oka pontosan nem ismert. Elképzelhető, hogy a magyarázat a HL-ben és NHL-ben észlelhető elváltozások jelentősen eltérő szöveti összetételében keresendő. HL esetén ugyanis ismert, hogy a daganatos sejtek elszórtan helyezkednek el (sejtpopuláció  $\leq 1\%$ -a), az ezek immortalitását citokineken keresztül okozó mononukleáris sejtek közé ágyazottan, s utóbbiak metabolikus aktivitásából adódik a daganat FDG-felvételének jelentős része. [175], míg DLBCL-ben a daganat nagy részét malignus sejtek teszik ki. Néhány ciklus kemoterápia után HL esetén az iPET felvételeken magas arányban észlelhető negativitás, melynek oka az lehet, hogy a kemoterápia mintegy „kikapcsolja” az aktivált lymphoid sejtek citokin termelését [96,176]. Ezzel szemben Haioun és mtsai vizsgálata szerint a vizuális értékeléssel pozitív iPET eredményű, DLBCL-ben szenvedő betegek (összes vizsgálat mintegy 40%-a) csak 60%-ánál következett be végül kezelési elégtelenség [177].

Csak néhány friss, kutatási körülmények között született tanulmány vizsgálta eddig, hogy lymphomák esetén az 5-fokozatú skála a kezelések végén elvégzett PET(/CT) értékelésében mennyire megbízható. Az egyik közlemény 121 FL-ben szenvedő betegek restaging vizsgálatát elemezte prospektív módon. A szerzők csak a London kritériumokat használva értékelték a vizsgálatokat, arra hivatkozva, hogy az IHP rendszer HL-re és DLBCL-re van kidolgozva. Vizsgálatukban a 4-5 pontszámú léziókat tekintették a betegségre nézve pozitívnak és azt találták, hogy a PET erős prediktív értékkel bír a betegség kimenetelére nézve [119]. Martelli és mtsai néhány hónappal ezelőtt megjelent publikációjukban 125 PMBCL-es páciens kezelése végén készült PET/CT felvételeit értékelték, szintén kizárólag az 5-pontos skála segítségével [178]. A terápiás elégtelenség valószínűségének megítélésére a módszer alkalmasnak bizonyult,

amennyiben a pozitívitas határértéke a májaktivitás volt (4-5 pontszám). Ezzel ugyanis az 5-éves PFS a restaging PET/CT-negatív esetekben 99%, a restaging PET/CT-pozitívokban pedig 68% volt. Ugyanezek az értékek az 5-éves OS esetén 100%-nak, illetve 83%-nak adódtak. Az IHP, a Gallamini és a London kritériumok használhatóságának direkt összehasonlítását végezték el Le Roux és mtsai HL-ben szenvedő betegek 4 ciklus ABVD kezelés után indikált iPET/CT vizsgálatának elemzése során, különös tekintettel a különböző módszerek prognosztikai értékére [99]. Az IHP kritériumokkal történt interpretáció nem bizonyult alkalmas módszernek a túlélés becslésére vonatkozóan, azonban a Gallamini és a London kritériumok a PFS-sel egyaránt szignifikánsan korreláltak. Tanulmányukban PFS szempontjából a legjobb vágópont az volt, ha a London kritériumokat oly módon használták, hogy az 1-4 pontszámmal rendelkező reziduális léziókat negatívnak, az 5 pontszámmal rendelkezőket – azaz csak azokat, melyekben az FDG-felvétel mértéke jelentősen meghaladta a májaktivitást – tekintették pozitívnak. Az online hozzáférhető szakirányú irodalmi adatbázis alapján egyetlen közleményről van tudomásom, mely a fenti három módszert restaging PET/CT értékelésében hasonlította össze. A 2013-ban megjelent retrospektív közlemény DLBCL és ALCL-ben szenvedő betegek adatait elemezve a PET/CT diagnosztikus pontosságát a reziduális betegség predikciójában az IHP, a London (4 és 5 pontszám) és a Gallamini kritériumok szerint értékelve rendre 71.0%, 84.0% és 88.4%-nak találta [179]. HL elsődleges kezelésének végén elvégzett, restaging PET(/CT) vizsgálatok esetén az IHP, a Gallamini és a London kritériumok direkt összehasonlításáról - saját közleményünket leszámítva [180] - még nem jelent meg publikáció. Tanulmányunk adatai alátámasztják, hogy a HL elsődleges terápiája után elvégzett PET/CT vizsgálat NPV-je magas; az IHP, a Gallamini és a London kritériumok használatával közel hasonló értékeket kaptunk (94,7-98,1%). A PPV a különböző elemzések során tágabb határok között mozgott (62,5-88,9%). Az 5-pontos skála 3. módszerét használva csak egy beteg esetében észleltünk FP eredményt (FP=1). Az 5 pontszámú lézió a Gallamini kritériumokkal (SUVmax 9,0) és az IHP kritériumokkal szintén FP-nek bizonyult. Ugyanannyival több FP eredményt észleltünk az 5-pontos skála 2. módszere és a Gallamini kritériumok használata esetén (FP=4), az előbbin kívül ezeknek a betegeknek esetében a SUVmax 3,6; 4,1; 5,3 volt, rendre 3, 3 és 4 pontértékkel. Az álpozitívitas arány egyezően a legmagasabb volt akkor, ha az

értékelést az IHP kritériumokkal, illetve az 5-pontos skála 1. módszerével végeztük (FP=6); értelemszerűen a fentiekén kívüli további két beteg esetében a SUVmax 3,5 alatt volt, melyhez 3 pontérték társult. A legmagasabb PPV-t tehát akkor tapasztaltuk, amikor a London kritériumokat használtuk és csak a májaktivitásnál jelentősen magasabb dúsításokat tekintettük pozitívnak (3. módszer), ehhez azonban - nem meglepő módon - a legalacsonyabb NPV társult. A második legmagasabb PPV-t szintén a London kritériumok használatakor észleltük, abban az esetben, amikor minden olyan léziót, melynek FDG-felvétele a májaktivitást meghaladta, bármely kicsiny mértékben is, pozitívnak tartottunk (2. módszer). Ezzel az elemzéssel a második legmagasabb PPV-hez a legmagasabb NPV társult. Fontos azonban megjegyezni, hogy nincs éles határ meghatározva a 4 és 5 pontszám között, ami különböző értékelő személyek esetén különböző eredményekhez vezethet. Néhány közleményben megpróbálták ebben a két csoportban az FDG-felvétel májaktivitástól való különbözőségét definiálni [119, 181]. Ezek javaslata szerint 5 pontszámot akkor kapjon az adott lézió, ha a benne észlelt FDG-felvétel egy meghatározott, a máj jelentős részét érintő területen belül mérhető SUVmax legalább kétszeresénél magasabb. Mindhárom értékelési csoportnak vannak további hiányosságai is. Jól ismert, hogy a tumorokban mért SUVmax, melyet a Gallamini kritérium-rendszer használ, számos technikai faktortól függ és így a különböző PET központokban mért eredmények között nagy a variabilitás [182]. Továbbá, ha összehasonlítjuk az IHP-rendszert és a London kritériumokat, akkor látható, hogy az előzőnek a klinikai gyakorlatban való használata sokkal bonyolultabb. Eredményeinket összegezve elmondhatjuk, hogy az elsődleges kezelés után elvégzett FDG PET/CT az IHP, a London és a Gallamini kritériumokkal értékelve is jó előrejelzőnek bizonyult mind a PFS-re, mind az OS-re vonatkozóan; a diagnosztikus pontosságok nem tértek el jelentősen (89.4-93.9). Nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a különböző értékelési rendszerek teljesítőképessége között, melyet részben a vizsgálati minta kicsinysége okozhatott. Szerepet játszhatott az is, hogy csak 10 betegnek volt primer staging PET/CT vizsgálata, mely megnövelheti az FP esetek számát a kezelések végén végzett PET/CT képek értékelése során. A referencia szervként használt máj aktivitás-felvétele és a vércukor-szint között nem találtunk szignifikáns összefüggést. Azonban meg kell jegyeznünk, hogy a vércukor-szint mérését a korlátozottan pontos teszteléses módszerrel végeztük. Eredményeinket

összesítve a napi rutinban a standard kezelések végén elvégzett FDG PET/CT vizsgálatok London vagy más néven Deauville kritériumok szerinti értékelése látszik a legmegfelelőbbnek, mégpedig olyan módon, hogy a májaktivitást használjuk küszöbértékként (a 4 és 5 pontszámmal rendelkező léziókat tekintve pozitívnak). Eredményeink ígéretesek, de hátrányt jelent, hogy a feldolgozás retrospektíven történt, a vizsgált betegek száma relatíve alacsony volt, valamint a beteganyag heterogén volt a stádium tekintetében, mely természetesen kismértékben eltérő terápiát eredményezett.

Véleményünk szerint további nagyobb betegszámú és homogénebb eloszlású, prospektív vizsgálatok lennének szükségesek eredményeink megerősítésére. Érdekesség azonban, hogy bár eddig csak az előzőekben részletezett néhány közlemény jelent meg erre vonatkozóan az irodalomban, az előző fejezetben bemutatott, 2014. őszén megjelent ICML ajánlás az 5-fokozatú skála használatát már nemcsak az interim vizsgálatok esetén, hanem a restaging PET(/CT) vizsgálatokban is egyértelműen javasolja (15. táblázat), tulajdonképpen revideálva a korábbi IHP kritériumokat. Az ICML ajánlást is magában foglaló, szintén előző fejezetben ismertetett Lugano-klasszifikációban a terápia hatékonyságának vizsgálatokor egyértelműen elkülönítik a PET(/CT)-alapú és a CT-alapú megítélést, ami újdonság. A kezelés hatékonyságának CT-alapú megítélését alacsony vagy változatos FDG-aviditású lymphomákban ajánlják, vagy abban az esetben, ha PET(/CT) nem áll rendelkezésre. A PET/CT-alapú megítélést, mely tulajdonképpen az 5-pontos skála használatát jelenti, javasolják minden FDG-avid lymphoma, így HL esetében is. A közlemény az ajánlott módszerek tekintetében nem tesz különbséget a kezelésre adott korai (interim) és késői választ (restaging) megítélő vizsgálatok között. Összesítve a terápia hatásosságának megítélésére és a kezelés utáni teendőket tekintve az alábbi friss javaslatok jelentek meg a publikációban [163]:

- a. Magas FDG-aviditású lymphomák esetében ajánlott a restaging PET/CT elvégzése, melynek értékelésére az 5-pontos skála használata javasolt. Alacsony FDG-aviditású lymphomák esetében CT elvégzése ajánlott.
- b. A komplett metabolikus válasz CR-ként értékelendő, akkor is ha reziduális elváltozás van jelen.

- c. CT-alapú megítéléssel PR akkor véleményezendő, ha több, mint hat reprezentatív nyirokcsomó vagy extranodalis manifesztáció egymásra merőleges átmérőinek összegében > 50%-os csökkenés észlelhető.
- d. CT-alapú megítéléssel PD véleményezendő, ha a CT felvételeken akár csak egyetlen nyirokcsomó egymásra merőleges átmérői  $\geq$  50%-os növekedést mutatnak.
- e. A továbbiakban rendszeres kontroll képalkotó vizsgálatok elvégzése alapvetően nem szükséges, főként HL és DLBCL esetében. Ha azonban a kezelések végén a vizsgálat kétes eredményű volt, akkor ajánlott a későbbiekben a megismétlése.
- f. Intraabdominalis vagy retroperitonealis maradvány-eltérésekkel rendelkező indolens lymphomák esetében a rendszeres kontroll képalkotó vizsgálatok végzése megfontolandó.

A szerzők megjegyzik azonban, hogy a különböző pontszámok közül néhánynak az értelmezése eltérő attól függően, hogy a vizsgálat a kezelés közben vagy pedig azután történt. Az 1-2 pontszám mindkét esetben komplett metabolikus válaszként értékelendő. Standard kezelések alkalmazása során a 3 pontszám többnyire jó prognózist jelent, különösen akkor, ha interim vizsgálaton észleljük. Ennek ellenére, az alulkezelés elkerülése érdekében, elégtelen válaszként javasolják véleményezni olyan kutatásokban, melyek az iPET eredménye alapján megváltoztatott terápia esetleges előnyeit vizsgálják. A 4-5 pontszám, ha a korábbihoz képest fokozódott az FDG-felvétel mértéke vagy új helyen jelent meg a dúsítás, egyértelműen kezelési elégtelenséget jelent. Abban az esetben, ha csökkent az FDG-felvétel mértéke, akkor iPET értékelésekor részleges válasz, restaging vizsgálat esetében kezelési elégtelenség véleményezése javasolt. Eredményeink tehát a legfrissebb ajánlásokkal egyezők; a klinikai gyakorlatban HL-ben az 5-pontos skála az elsődleges standard kezelés végeztével történő PET/CT vizsgálatok megítélésére is használható, olyan módon, hogy a pozitívitás küszöbeként a májaktivitást tekintjük. Mindazonáltal az ettől eltérő terápiákat illetően a 3 pontszám negatívnak vagy pozitívnak való megítélése még nem tisztázott. Továbbá meg kell említeni, hogy néhány közlemény alapján a kezelés közben vagy annak végén PET-pozitív HL betegek túlélésében szerepet játszhat a tumorméret csökkenésének mértéke is [183-184].

Végül meg kell említenem egy érdekes megfigyelést, melyet a különböző értékelési rendszerek összehasonlítása során a PET/CT diagnosztikus pontossága, illetve a vizsgálat időpontja és az irradiáció vége között eltelt idő összefüggésében tettünk. Az EANM 2015-ben megjelent ajánlása megfogalmazza, hogy a különböző terápiás beavatkozások után mennyi idővel optimális elvégezni az FDG PET/CT vizsgálatot az esetleges FP és FN esetek csökkentése szempontjából [35]. Műtétek után 6 hetet érdemes várni az esetleges posztoperatív gyulladás lecsengése érdekében. A legfrissebb adatok szerint kemoterápia utáni legkevesebb 10 napos várakozási idő ajánlott, annak figyelembe vételével, hogy az alkalmazott növekedési faktorok után általában több, mint 2 hétig észlelhető a csontvelőben - annak aktivációja miatt - diffúzan fokozott FDG-felvétel. A sugárkezelés vége után az ajánlás 2-3 hónapos várakozási időt jelöl meg az irradiáció-okozta gyulladás esetleges jelenléte miatt. Saját beteganyagunk elemzése alapján azonban HL-ben az irradiáció végétől számított 4 hét várakozási idő elégségesnek tűnik a restaging PET/CT elvégzéséhez, mivel vizsgálatunkban minden vizsgálat eredménye valósnak bizonyult azokban a betegekben, akiknél a vizsgálat a 4. és 8. hét között történt, függetlenül attól, hogy melyik értékelési rendszert használtuk. Természetesen posztirradiációs gyulladás előfordulhat, de ez általában könnyen felismerhető annak típusos morfológiai megjelenése miatt.

### 5.3. A PET/CT vizsgálat szerepe NL-ben

Az NL egy ritka entitás, mely a perifériás idegek vagy agyidegek, idegyökök és idegi fonatok malignus hematológiai betegségek általi infiltrációját jelenti. Az NL-t a különböző paraneoplasias vagy gyulladásos neuropathiáktól a malignus lymphocyták jelenléte különbözteti meg. Baehring és mtsai 2003-ban megjelent tanulmányukban 72 NL-ben szenvedő beteg adatait dolgozták fel retrospektív módon [141]. Azt találták, hogy az NL leggyakrabban NHL, és azon belül többnyire DLBCL extranodalis manifesztációja, mely egyaránt lehet a betegség első jele vagy szekunder megjelenési formája. Ellentétben a meningealis lymphomákkal, melyek csoportosan az epineuriumon helyezkednek el, NL esetén perivascularis invázió figyelhető meg. Míg a meningealis lymphomák 97%-ában a cerebrospinalis folyadék mintavétele kóros eredményt ad [185], illetve az intracerebralis és epiduralis lymphomák jól felismerhetők az MR felvételeken, addig az NL diagnózisa ezekkel a módszerekkel nehéz. A Baehring



és mtsai által vizsgált beteganyagban az idegek biopsiája 80%-os, az MR 40%-os, a cerebrospinalis folyadék vizsgálata pedig 21%-os szenzitivitással bírt; ezért a gyanús esetekben a mintavétel jelentőségét hangsúlyozták [141]. Az NL klinikai megjelenése változatos, plexus-bántalomra utaló fájdalom, központi vagy perifériás idegek bénulása vagy mononeuropathia egyaránt előfordul [186]. Klinikai viselkedése és szokatlan elhelyezkedése, valamint a konvencionális képalkotó vizsgálatokon gyakran atípusos megjelenése miatt a diagnózis felállítása gyakran késik, vagy meg sem történik, ezért a betegség valódi incidenciája még napjainkban sem ismert. A neurológiai tünetek miatt elvégzett MR vizsgálat az érintett ideg vagy ideggyök megvastagodását mutathatja, kontrasztanyag halmozásával vagy a nélkül; azonban ezek az eltérések nem specifikusak a betegségre, gyakran előfordulnak akut vagy krónikus gyulladással radiculoneuropathiákban, pseudotumor esetén, neurofibromatosisban és a perifériás ideghüvelyt primeren érintő rosszindulatú daganatokban is [142]. Az FDG PET/CT vizsgálat megerősítheti az NL diagnózist az érintett idegi struktúrákban észlelt magas FDG-felvétel kimutatásával, segíthet a tervezett biopsia helyének kijelölésében és a terápiás válasz le mérésében is [143]. Napjainkig csak néhány tanulmány, elsősorban esetbemutató jelent meg a nemzetközi irodalomban, mely az FDG PET és PET/CT vizsgálat szerepét vizsgálja NL-ben [142-151]. Az egyik legnagyobb betegszámot feldolgozó összefoglalót a Nemzetközi Primer Központi Idegrendszeri Lymphomák Munkacsoportja (International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group) jelentette meg 2010-ben. A tanulmányban retrospektív módon elemezték, egy 16 éves periódus során felfedezett, 50 NL beteg adatait. A betegség 90%-ban NHL, 10%-ban pedig akut leukaemia manifesztációja volt. Az adott betegség NL képében való kezdeti megnyilvánulása a betegek 26%-át érintette. A leggyakoribb eltérés a perifériás idegek infiltrációja volt. A gerincvelői ideggyököket, az agyidegeket és az idegfonatokat érintő manifesztációk jóval alacsonyabb mértékben, de egymással kb. egyező gyakorisággal voltak megfigyelhetők. A vizsgált beteganyagban az MR vizsgálat 77%-ban, a PET/CT vizsgálat 84%-ban mutatott kóros eltéréseket, felvetve az NL diagnózist. A cerebrospinalis folyadék cytológiája az esetek 40%-ban bizonyult pozitívnak. Az érintett idegképletekből vett biopsia a betegek 88%-ában megerősítette az NL diagnózist [142]. Salm és munkacsoportja 2012-ben publikált metaanalízisükben az FDG PET jelentőségét vizsgálta NL esetében. A tanulmányban az addigi esetleírások

összegyűjtésével 36 beteg CT-vel vagy CT nélkül elvégzett FDG PET vizsgálatát elemezték. Az esetek 91%-ában lymphoma jelenlétére utaló kóros FDG-felvételt észleltek különböző idegi struktúrákban. Leggyakrabban a brachialis és lumbalis idegfonatok, a végtagok perifériás idegi, valamint a nervus trigeminus ideggyök érintettsége volt megfigyelhető. Az MR, a cerebroszpinális folyadék vizsgálata és a csontvelői biopsia eredménye a betegek jelentős részében negatív volt [143]. Mindazonáltal az FDG PET/CT vizsgálatnak is van néhány jól ismert általános diagnosztikai korlátja [187]. NL vonatkozásában az esetleges álpozitivitást elsősorban valamilyen gyulladós folyamat okozhatja. FN vizsgálat abban az esetben valószínű, ha a tumorméret kicsi. Továbbá a PET-en észlelt kóros FDG-halmozásról néha nehezen állapítható meg, hogy milyen anatómiai struktúrában helyezkedik el, de ez a hibrid PET/CT kamerákkal többnyire már nem okoz gondot. Jelenleg az irodalomban legalább egy esetet ismerünk, amikor igazolt NL-ben a PET vizsgálat negatív volt [188]. Xu és munkatársainak közleménye szerint az NL diagnózisának kimondásához a klinikai információk és az FDG PET/CT vizsgálat eredményének összesítése szükséges [147]. Az általunk közölt esetben is az egésztest FDG PET/CT vizsgálat vetette fel az NL alapos gyanúját, melyet az ennek alapján javasolt MR vizsgálat eredménye is támogatott. Ezt követően a beteg kezelésében részt vevő orvosi csapat tagjai a S1 ideggyököt érintő elváltozás műtéti eltávolítása mellett döntöttek. A műtétet követően a beteg második vonalbeli kemoterápiában részesült, melyet ASCT követett [189]. A rendelkezésre álló, alacsony számú közlemény az NL kezelésére szisztémás vagy intrathecalis kemoterápiát javasol, radioterápiával kiegészítve vagy a nélkül, de jelenleg általánosan elfogadott kezelési elveket még nem határoztak meg ebben a betegcsoportban. Az eddigi adatok alapján az önálló kemoterápiára a betegek mintegy 82%-a reagált, de az eredmény gyakran nem volt tartós [141]. A közelmúltban bebizonyosodott, hogy DLBCL-ben szenvedő betegeknél a rituximab tartalmú kezelésekkkel általában jobb terápiás eredmény érhető el. Sajnos NL esetén azonban több közlemény számolt be arról, hogy a rituximabbal kiegészített kezelés érdemben nem változtatott a betegség kimenetelén, mely ebben a betegségben alapvetően kedvezőtlen [186, 190-192]. A betegek jelentős része az esetlegesen alkalmazott középnagy vagy nagy dózisú mentő-terápiák ellenére is a diagnózis felállítása után rövid időn belül meghal, a túlélés medián értéke csak mintegy 10 hónap [142]. Műtéti megoldást

általában nem javasolnak, az általunk ismertetett esetben a műtét elvégzése mellett részben a ritka betegség szövettani megerősítése miatt, részben a tünetek enyhítése érdekében döntöttek. Amint azt korábban részletesen tárgyaltuk, számos nemzetközi összefoglaló bizonyította lymphomában az FDG PET(/CT) vizsgálatok prognosztikai értékét a kemoterápiás kezelési ciklusok között (interim vizsgálatok) és a terápia végén (restaging vizsgálatok) is. Néhány tanulmány, többnyire esetleírás már arra vonatkozóan is megjelent, hogy a PET/CT NL esetében is jól jellemezheti a terápia hatékonyságát [144-146]. Zhou és mtsai friss publikációjukban 8 NL-ben szenvedő beteg adatait elemezték. A betegekben összesen 19 NL manifesztációra jellemző elváltozást találtak, melyek göcos vagy lineáris FDG-dúsulásként mutatkoztak, bennük a SUVmax  $6,42 \pm 3,02$  volt. Az elváltozások közül a CT felvételeken csak 7 volt egyértelműen azonosítható. A vizsgált betegek közül négy esetében a terápia után is készült PET/CT vizsgálat, mely a szerzők szerint egyértelműen hasznos volt a terápiás válasz lemerésében [150].

Betegünknel az NL diagnózisa óta eltelt 3 évben négyszer történt Intézetünkben PET/CT vizsgálat, minden alkalommal komplett metabolikus remissziót véleményeztünk. A rendelkezésre álló adatok alapján az terápia után CR-be kerülő lymphomás betegekben nincs szükség rendszeres PET/CT kontrollvizsgálatokra [163]. Cheah és mtsai 116 DLBCL-ben szenvedő beteg adatainak elemzése során arra a következtetésre jutottak, hogy az elsődleges kezelés után PET-negatív betegek többségében nincs kimutatható haszna a rendszeres PET/CT-kontrolloknak [193]. Természetesen, ha a relapsus gyanúja bármilyen okból felmerül, akkor javasolt a PET(/CT) vizsgálatot végezni. Ennek ellenére saját betegünk esetében indokoltnak tartjuk a rendszeres PET/CT kontrollok végzését klinikai tünetek nélkül is, az extrém ritka manifesztáció korábbi előfordulása és annak ismert rossz prognózisa miatt. A jövőben részben a konvencionális vizsgálatoknál magasabb szenzitivitása, részben teljes testre kiterjedő volta miatt az FDG PET/CT vizsgálatok jelentősége NL diagnózisában és a kezelés hatékonyságának lemerésében nagy valószínűséggel növekedni fog.

## 6. Következtetések

Eredményeinkkel magyar beteganyagban is megerősítettük, hogy HL kezelés előtti stádium-meghatározásában a natív, alacsony dózisu CT-vel végzett PET/CT vizsgálat pontosabb eredmény ad, mint az önállóan végzett diagnosztikus CT vizsgálat. A nemzetközi elemzésekkel megegyezően saját tanulmányunk is alátámasztja, hogy ebben az indikációban első körben mellőzhető lenne az egésztest diagnosztikus CT elvégzése. A tüdő korrekt megítélésére légzés-visszatartásban készült, szintén alacsony dózisu mellkasi CT vizsgálat elvégzése azonban javasolt, a PET/CT vizsgálattal egyidejűleg. Ha a PET/CT vizsgálat során kérdéses helyzetű FDG-halmazok vagy a környezetüktől morfológiailag nem jól elkülöníthető képletek ábrázolódnak, és azok pontos megítélése a további terápia szempontjából fontos, vagy ha kérdéses etiológiájú klinikai tünetek mutatkoznak, továbbra is javasolható a diagnosztikus CT. Ideális esetben ez csak az adott testtájék leképezését jelentené és elvégezhető lenne akár rögtön a PET/CT után. Ezzel csökkenthető lenne a többségében fiatal betegek sugárterhelése és valószínűleg költséghatékonyabb megoldás lehetne a korábbi gyakorlatnál.

Tanulmányunkban elsőként végeztük el az IHP, Gallamini és London (más néven Deauville) kritériumok direkt összehasonlítását a HL elsődleges kezelése után végzett PET/CT vizsgálatok értékelésében. Eredményeink megerősítették az elsődleges kezelés után elvégzett FDG PET/CT vizsgálat magas NPV-jét HL-ben szenvedő betegek esetében, mely gyakorlatilag minden értékelési rendszerrel hasonló mértékű volt. A különböző interpretációs lehetőségek összehasonlításával kiválasztható volt az a rendszer, mely kellően magas PPV-t eredményez és egyszerűen használható a napi gyakorlatban. Adatainkat összegezve magas diagnosztikus pontossága, egyszerűsége és SUVmax-tól való függetlensége miatt leginkább megfelelőnek látszik ebben az indikációban is a London (más néven Deauville) kritériumok használata, melyet eredetileg az interim vizsgálatok jellemzésére dolgoztak ki. Ennek az 5-pontos skálának a használata során legcélszerűbbnek az tűnik, hogy a negatív és pozitív vizsgálatok közötti határként a májaktivitást jelöljük meg. Eredményeink ígéretesek, de hátrányt jelent, hogy a feldolgozás retrospektíven történt, a vizsgált betegek száma alacsony volt, valamint a beteganyag heterogén volt a stádium tekintetében, mely természetesen kismértékben eltérő terápiát eredményezett.

A lymphomák extrém ritkán előforduló extranodalis manifesztációja, az NL jellemzőinek irodalmi áttekintése és saját páciensünk kórtörténete alapján minden olyan lymphomában, különösen NHL-ben szenvedő betegnél, aki tisztázatlan etiológiájú neurológiai panaszoktól szenved, már viszonylag hamar ajánlott FDG PET/CT vizsgálatot végeztetni. Mivel a lymphomák általános megjelenési formáiban a kezelés hatékonyságának megítélésében az FDG PET(/CT) bizonyítottan nagy jelentőséggel bír, megalapozottnak tűnik az esetleges ritka manifesztációk - így NL - tekintetében ebben az indikációban is használni a vizsgálatot.

## 7. Összefoglalás

Napjainkra Hodgkin-lymphoma (HL) és agresszív non-Hodgkin lymphoma (NHL) esetén az FDG PET és főként a kombinált PET/CT vizsgálat a kezelések előtti és utáni stádium-meghatározásban, a terápiás válasz korai felmérésében, valamint kiújulás gyanúja esetén is megalapozottan ajánlott módszerré vált. A hazai gyakorlat szerint HL primer staging esetén a PET/CT előtt gyakran intravénás (iv.) kontrasztanyag adásával készült, normál dózsisú, ún. diagnosztikus CT történik a nyak, mellkas, has és kismedence régiójáról. Egyezően a nemzetközi elemzésekkel saját tanulmányunk is alátámasztja, hogy ebben az indikációban rutinszerűen sem a PET/CT alkalmával, sem azt megelőzően nincs szükség diagnosztikus egésztest CT elvégzésére, miáltal a (többségében fiatal) betegek sugárterhelése csökkenthető. Fontos megjegyezni, hogy a PET/CT vizsgálatnál egyidejűleg a tüdő korrekt megítélésére légzés-visszatartásban (belégzésben) készült, alacsony dózsisú mellkasi CT vizsgálat elvégzése azonban javasolt. Ha a PET/CT leképezés során kérdéses etiológiájú eltérések ábrázolódnak vagy a vizsgálatnál nem magyarázható klinikai tünetek állnak fenn, továbbra is javasolható a diagnosztikus CT-vel való kiegészítés, ideális esetben csak az adott testtájékról és egyidejűleg a PET/CT-vel. Széles körben ismert, hogy lymphomákban a kezelések után végzett PET(/CT) értékelése során gondot jelent az esetlegesen jelen levő maradék-halmozások megítélése, mely a hamisan pozitív esetek relatíve magas arányát eredményezi. Tanulmányunkban megvizsgáltuk, hogy az álpozitivitás mértéke csökkenthető-e a nemzetközileg javasolt, ún. IHP kritériumokat alkalmazó rendszertől eltérő, szemikvantitatív/vizuális interpretációs módszerek alkalmazásával. Adatainkat összegezve, magas diagnosztikus pontossága, egyszerűsége és SUV<sub>max</sub>-tól való függetlensége miatt a London (Deauville) kritériumok használata látszik leginkább megfelelőnek ebben az indikációban is, melyet eredetileg a kezelési ciklusok közötti (interim) vizsgálatok értékelésére dolgoztak ki. Ennek az 5-pontos skálának a használata során legcélszerűbbnek az tűnik, ha a negatív és pozitív vizsgálatok közötti határként a májaktivitást határozzuk meg. A lymphomák extrém ritkán előforduló extranodalis manifesztációja, a neurolymphomatosis (NL) jellemzőinek irodalmi áttekintése és saját páciensünk kórtörténete alapján minden olyan, lymphomában szenvedő beteg esetén, aki egyértelműen nem tisztázható eredetű neurológiai panaszoktól szenved, már viszonylag rövid panaszos időszak után ajánlott PET/CT vizsgálatot végeztetni.

## 8. Summary

Nowadays, FDG PET, especially when used as a hybrid modality PET/CT, is a recommended method for staging (before and after treatment), early response-assessment (commonly referred as interim PET), and detection of recurrence (in case of clinical suspicion) in Hodgkin-lymphoma (HL) and as well as in non-Hodgkin lymphomas (NHL). In Hungary it is a common practice to perform a CT at full dose with contrast enhancement (ceCT) of the neck-chest-abdomen-pelvis regions for primary staging of HL before the PET/CT. In line with international analyses, our study confirmed that whole body ceCT is not necessary for that purpose, neither as a part of the PET/CT exam, nor as a separate procedure. By the omittance of the ceCT the radiation exposure of these (generally young) patients may be significantly reduced. However, it is important to note that a low-dose breath-hold chest CT performed concomitantly with the PET/CT exam is still recommended for the correct assessment of lungs. If lesions with uncertain aetiology were visualized on the PET/CT scans or unexplained clinical symptoms developed, ceCT should be still recommended. Ideally, this would mean imaging of the affected anatomical region only and would be performed in the framework of the PET/CT scan. It is widely known from the literature, that the correct judgement of the residual FDG uptake on end-treatment PET/CT scans is difficult in lymphomas. The main problem is the relatively high rate of false positive cases. In our study we examined, whether the rate of false positivity could be reduced in HL by using semiquantitative or visual interpretation techniques, different from internationally recommended IHP criteria. Our summarized data suggest that London (Deauville) criteria that were originally designed for characterisation of interim PET/CT scans seem to be the most adequate for this indication because of their high diagnostic accuracy, their simplicity and since they do not depend on  $SUV_{max}$ . As regarding this 5-point scale, using liver activity for a threshold between negative and positive scans seems to be the most advisable option. Neurolymphomatosis (NL) is an extremely rare extranodal manifestation of lymphomas. Based on literature review of NL characteristics and on the medical history of our own patient, we can conclude that it is highly recommended to perform FDG PET(/CT) relatively early in all patients with lymphoma, who suffer from neurological symptoms of unclear aetiology.

## 9. Irodalomjegyzék

1. Szentirmay Z, Orosz Z, Tóth E. Daganatpatológia. In: Kásler M (szerk.), Az onkológia alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2011: 83-111.
2. Molnár Z, Schneider T, Lövey J, Tóth E, Rosta A. Lymphomák. In: Kásler M (szerk.), Az onkológia alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2011: 973-1015.
3. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. (1989) Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*, 7: 1630-1636.
4. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. (2008) Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*, 111: 504-516.
5. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, Burgers JM, Hayat M, Van der Schueren E, Noordijk EM, Tanguy A, Meerwaldt JH, Thomas J, De Pauw B, Monconduit M, Cosset JM, Somers R. (1989) Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood*, 73: 47-56.
6. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, Ladetto M. (2014) ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 25 (Suppl 3): 70-75.
7. Hasenclever D, Diehl V. (1998) A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*, 339: 1506-1514.
8. Hasenclever D. (2002) The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. *Ann Oncol*, 13 Suppl 1: 75-78.
9. Illés Á, Molnár Z. A felnőttkori Hodgkin-lymphoma ellátásának irányelvei. In: Lehoczky D (szerk.), Hematológiai betegségek korszerű kezelése. Zafir Press, Budapest, 2011: 285-309.
10. Várady E, Deák B, Molnár Z, Rosta A, Schneider T, Ésik O, Eckhardt S. (2001) Second malignancies after treatment for Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*, 42: 1275-1281.



11. Jaffe ES. (2009) The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 523-31.
12. Varga G. Agresszív (kifejezett malignitású) nem-Hodgkin lymphomák. In: Lehoczky D (szerk.), *Hematológiai betegségek korszerű kezelése*. Zafir Press, Budapest, 2011: 131-163.
13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5: 649-655.
14. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, Gascoyne RD, Connors JM. (2007) The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*, 109: 1857-1861.
15. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, da Silva MG, Shpilberg O, André M, Pfreundschuh M, Dreyling M. (2012) ESMO Guidelines Working Group. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol*. 23 (Suppl 7): 78-82.
16. Varga J. A nukleáris medicina alapjai. In: Szilvasi I (szerk.), *Nukleáris medicina*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2010: 31-47.
17. Kajáry K, Szakáll S, Moravszki M, Molnár P, Lengyel Zs (2007) A PET/CT és szerepe az onkológiában. *Orvostudományi értesítő*, 80: 96-105.
18. von Schulthess GK. (2000) Cost considerations regarding an integrated CT-PETsystem. *Eur Radiol*, 10 Suppl 3: S377-380.
19. Lengyel Z, Fekésházy A, Kálvin B, Galuska L, Szakáll S. (2002) Standard PET-vizsgálati protokollok. *Orv Hetil*, 143: 1243-1248.
20. Ell PJ. (2006) The contribution of PET/CT to improved patient management. *Br J Radiol*, 79: 32-36.
21. Saif MW, Tzannou I, Makrilia N, Syrigos K. (2010) Role and cost effectiveness of PET/CT in management of patients with cancer. *Yale J Biol Med*. 83: 53-65.
22. Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. (2014) Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. *Cancers (Basel)*, 6:1821-1889.

23. Valk PE, Pounds TR, Tesar RD, Hopkins DM, Haseman MK. (1996) Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol*, 23: 737-743.
24. International Atomic Energy Agency. Appropriate use of FDG-PET for the management of cancer patients. IAEA human health series No. 9. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2010: 2-14.
25. Lengyel Z. (2012) Klinikailag validált PET/CT-indikációk. *IME, Képkötő diagnosztikai különszám*, 11: 4-48.
26. Szilvási I. Onkológia. In: Szilvasi I (szerk.), *Nukleáris medicina*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2010: 263-286.
27. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS. (2004) Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol*, 22: 4357-4368.
28. Schröer-Günther MA, Wolff RF, Westwood ME, Scheibler FJ, Schürmann C, Baumert BG, Sauerland S, Kleijnen J.(2012) F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography imaging in primary staging of patients with malignant melanoma: a systematic review. *Syst Rev*, 1:62.
29. Xiao Y, Wei J, Zhang Y, Xiong W. (2014) Positron emission tomography alone, positron emission tomography-computed tomography and computed tomography in diagnosing recurrent cervical carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*, 10: 222-231.
30. Lu YY, Chen JH, Liang JA, Chu S, Lin WY, Kao CH. (2014) 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extensive disease in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 35: 697-703.
31. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Lococo F, Cafarotti S, Bertagna F, Prior JO, Ceriani L, Giovanella L. (2014) Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in the differential diagnosis between malignant and benign pleural lesions: a systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol*, 21: 11-20.
32. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC. (2003) Staging of non-small-cell lung cancer with

integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*, 348: 2500-2507.

**33.** Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, Fishman EK, Wahl RL. (2005) Direct comparison of FDG PET and CT findings in patients with lymphoma: initial experience. *Radiology*, 237: 1038-1045.

**34.** Goerres GW, Burger C, Kamel E, Seifert B, Kaim AH, Buck A, Buehler TC, Von Schulthess GK. (2003) Respiration-induced attenuation artifact at PET/CT: technical considerations. *Radiology*, 226: 906-910.

**35.** Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ. (2015) FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42: 328-354.

**36.** Balkay L, Emri M, Galuska L, Garai I, Kis AS, Szűcs B, Varga J. (2014) Újdonságok és új lehetőségek a funkcionális képalkotásban: kvantitatív módszerek. *Magy Onkol*, 58: 251-260.

**37.** Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, Casilla C, Fazzari M, Srivastava N, Yeung HW, Humm JL, Guillem J, Downey R, Karpeh M, Cohen AE, Ginsberg R. (1999) Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging*, 2: 159-171.

**38.** Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE, Fitzgerald NE, Mawlawi OR, Rohren EM, Raymond AK, Lewis VO, Anderson PM, Bassett RL Jr, Harrell RK, Marom EM. (2009) 18F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. *J Nucl Med*, 50: 340-347.

**39.** Lee SJ, Choi JY, Lee HJ, Baek CH, Son YI, Hyun SH, Moon SH, Kim BT. (2012) Prognostic value of volume-based (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT parameters in patients with clinically node-negative oral tongue squamous cell carcinoma. *Korean J Radiol*, 13: 752-759.

- 40.** Schöder H, Noy A, Gönen M, Weng L, Green D, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW. (2005) Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 23: 4643-4651.
- 41.** Papajik T, Myslivecek M, Sedova Z, Buriankova E, Prochazka V, Koranda P, Raida L, Kubova Z, Palova M, Kucerova L, Flodr P, Jarkovsky J, Dusek L, Indrak K. (2011) Standardised uptake value of 18F-FDG on staging PET/CT in newly diagnosed patients with different subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*, 86: 32-37.
- 42.** Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, Pitsilos S, Bagg A, Downs L, Mehrotra A, Kim S, Alavi A, Schuster SJ. (2003) Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood*, 101: 3875-3876.
- 43.** Alavi A, Shrikanthan S, Aydin A, Talanow R, Schuster S. (2011) Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography findings in mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 11: 261-266.
- 44.** Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, Dierickx D, Vandenberghe P, Thomas J, Mortelmans L, Verhoef G, De Wolf-Peeters C. (2008) Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 49: 1693-1701.
- 45.** Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, Sahin M, Moreau A, Maisonneuve H, Morineau N, Jardel H, Moreau P, Gallazini-Crépin C, Gries P, Gressin R, Harousseau JL, Mohty M, Moreau P, Kraeber-Bodere F, Le Gouill S. (2010) Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37:1633-1642.
- 46.** Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, Devillers A, Houot R, Rolland Y, Cuggia M, Le Jeune F, Bahri H, Barge ML, Lamy T, Garin E. (2010) Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37: 2307-2314.
- 47.** Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P, Fillet G. (2001) Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol*, 12: 825-830.

- 48.** Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, Oriuchi N, Matsushima T, Yokohama A, Saitoh T, Handa H, Endo K, Murakami H. (2007) The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. *Cancer*, 110: 652-659.
- 49.** Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, Ben-Barak A, Ben-Arie Y, Bar-Shalom R, Israel O. (2010) (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med*, 51: 25-30.
- 50.** Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD. (2014) Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*, 32: 3048-3058.
- 51.** Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Roemer L, Specht L. (2006) Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 91: 482-489.
- 52.** Wöhrer S, Jaeger U, Kletter K, Becherer A, Hauswirth A, Turetschek K, Raderer M, Hoffmann M. (2006) 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann Oncol*, 17: 780-784.
- 53.** Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. (2002) Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer*, 94: 879-888.
- 54.** Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, Ware R, Fisher R, Prince M, MacManus MP, Ryan G, Januszewicz H, Wolf M. (2002) 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.
- 55.** Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, Merli F, Gallamini A, Pregno P, Alvarez I, Salvi F, Sancetta R, Castagnoli A, Versari A, Biggi A, Gregianin M, Pelosi E, Chisesi T, Bosi A, Levis A; Intergruppo Italiano Linfomi. (2007) Positron emission tomography in the

staging of patients with Hodgkin's lymphoma: A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol*, 86: 897-903.

**56.** Raanani P, Shasha Y, Perry C, Metser U, Naparstek E, Apter S, Nagler A, Polliack A, Ben-Bassat I, Even-Sapir E. (2006) Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol*, 17: 117-122.

**57.** Elstrom R, Leonard JP, Coleman M, Brown LK. (2008) Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol*, 19: 1770-1773.

**58.** Pelosi E, Pregno P, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Limerutti G, Vitolo U, Mancini M, Bisi G, Gallo E. (2008) Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma [in English, Italian]. *Radiol Med*, 113: 578-590.

**59.** Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. (2006) Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer*, 107: 175-183.

**60.** Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, Mayer J, Kral Z. (2008) Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: The end of a dilemma? *Clin Lymphoma Myeloma*, 8: 287-293.

**61.** Wirth A, Foo M, Seymour JF, Macmanus MP, Hicks RJ. (2008) Impact of [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71: 213-219.

**62.** Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, Versari A, Rusconi C, Merli F, Spina M, Ferreri AJ, Zinzani PL, Gallamini A, Mastronardi S, Boccomini C, Gaidano G, D'Arco AM, Di Raimondo F, Carella AM, Santoro A, Musto P, Federico M. (2013) The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: A retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*, 24: 2108-2112.

- 63.** Bangerter M, Moog F, Buchmann I, Kotzerke J, Griesshammer M, Hafner M, Elsner K, Frickhofen N, Reske SN, Bergmann L. (1998) Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol*, 9: 1117- 1122.
- 64.** Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, Hain SF, Rankin S, Mikhaeel G. (2000) 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: Influence on patient management in a single institution. *Ann Oncol*, 11: 1273- 1279.
- 65.** Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. (2001) Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica*, 86: 266-273.
- 66.** Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B, Textoris F, Ansén S, Franklin J, Bohlen H, Wolf J, Schicha H, Diehl V, Tesch H. (2002) Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol*, 81: 20-25.
- 67.** Munker R, Glass J, Griffeth LK, Sattar T, Zamani R, Heldmann M, Shi R, Lilien DL. (2004) Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol*, 15: 1699-1704.
- 68.** Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hänel A, Bredow J, Kühnel G, Kropp J, Hänel M, Laniado M, Kotzerke J, Ehniger G. (2004) Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*, 90: 620-625.
- 69.** Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J, Moser E, Glatting G, Kotzerke J, Guhlmann CA, Schirrmeister H, Reske SN. (2001) 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma: A bicenter trial. *Cancer*, 91: 889-899.
- 70.** Isasi CR, Lu P, Blafox MD. (2005) A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-d-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer*, 104: 1066–1074.

- 71.** Moog F1, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, Reske SN. (1998) Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*, 206: 475-481.
- 72.** Picardi M, Soricelli A, Grimaldi F, Nicolai E, Gallamini A, Pane F. (2011) Fused FDG-PET/contrast-enhanced CT detects occult subdiaphragmatic involvement of Hodgkin's lymphoma thereby identifying patients requiring six cycles of anthracycline-containing chemotherapy and consolidation radiation of spleen. *AnnOncol*, 22: 671–680.
- 73.** Carr R, Barrington SF, Madan B, O'Doherty MJ, Saunders CA, van der Walt J, Timothy AR. (1998) Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood*, 91: 3340–3346.
- 74.** Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V; International Harmonization Project on Lymphoma. (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, 25: 579-586.
- 75.** National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 2.2014 (2014). Elérehető: <http://www.nccn.org>.
- 76.** National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin Lymphoma. Version 1.2015 (2015). Elérhető: <http://www.nccn.org>.
- 77.** Pelosi E, Penna D, Douroukas A, Bellò M, Amati A, Arena V, Passera R, Bisi G. (2011) Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 55: 469–475.
- 78.** Muzahir S, Mian M, Munir I, Nawaz MK, Faruqui ZS, Mufti KA, Bashir H, Uddin N, Siddiqui N, Maaz AU, Mahmood MT. (2012) Clinical utility of <sup>18</sup>F FDG-PET/CT in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's lymphoma. *Br J Radiol*, 85: e490–496.
- 79.** Moulin-Romsee G, Hindié E, Cuenca X, Brice P, Decaudin D, Bénamor M, Brière J, Anitei M, Filmont JE, Sibon D, de Kerviler E, Moretti JL. (2010) (18)F-FDG



PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37: 1095–1105.

**80.** Mittal BR, Manohar K, Malhotra P, Das R, Kashyap R, Bhattacharya A, Varma N, Varma S. (2011) Can fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography avoid negative iliac crest biopsies in evaluation of marrow involvement by lymphoma at time of initial staging? *Leuk Lymphoma*, 52: 2111–2116.

**81.** Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, Carr R. (2013) PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*, 122: 61–67.

**82.** Muslimani AA, Farag HL, Francis S, Spiro TP, Chaudhry AA, Chan VC, Taylor HC, Daw HA. (2008) The utility of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of bone marrow involvement by non-Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Oncol*, 31: 409–412.

**83.** Hong J, Lee Y, Park Y, Kim SG, Hwang KH, Park SH, Jeong J, Kim KH, Ahn JY, Park S, Park J, Lee JH. (2012) Role of FDG-PET/CT in detecting lymphomatous bone marrow involvement in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol*, 91: 687–695.

**84.** Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. (2005) 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a metaanalysis. *J Nucl Med*, 46 :958–963.

**85.** Wu LM, Chen FY, Jiang XX, Gu HY, Yin Y, Xu JR. (2012) (18)F-FDGPET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*, 81: 303–311.

**86.** Chen YK, Yeh CL, Tsui CC, Liang JA, Chen JH, Kao CH. (2011) F-18 FDG PET for evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma: a metaanalysis. *Clin Nucl Med*, 36: 553–559.

**87.** Cerci JJ, Györke T, Fanti S, Paez D, Meneghetti JC, Redondo F, Celli M, Auewarakul C, Rangarajan V, Gujral S, Gorospe C, Campo MV, Chung JK, Morris TP, Dondi M, Carr R; IAEA Lymphoma Study Group. (2014) Combined PET and biopsy evidence of marrow involvement improves prognostic prediction in diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med*. 55: 1591-1597.

- 88.** Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, Goerres GW. (2004) Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDGPET and CT at staging and restaging – do we need contrast-enhanced CT? *Radiology*, 232: 823–829.
- 89.** Gollub MJ, Hong R, Sarasohn DM, Akhurst T. (2007) Limitations of CT during PET/CT. *J Nucl Med*, 48: 1583-1591
- 90.** Pinilla I, Gómez-León N, Del Campo-Del Val L, Hernandez-Maraver D, Rodríguez-Vigil B, Jover-Díaz R, Coya J. (2011) Diagnostic value of CT, PET and combined PET/CT performed with low-dose unenhanced CT and full-dose enhanced CT in the initial staging of lymphoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 55: 567– 575.
- 91.** Kostakoglu L, Cheson BD. (2013) State-of-the-Art Research on "Lymphomas: Role of Molecular Imaging for Staging, Prognostic Evaluation, and Treatment Response". *Front Oncol*, 3:212.
- 92.** Allen-Auerbach M, Yeom K, Park J, Phelps M, Czernin J. (2006) Standard PET/CT of the chest during shallow breathing is inadequate for comprehensive staging of lung cancer. *J Nucl Med*, 47: 298-301.
- 93.** Friedberg JW, Fischman A, Neuberg D, Kim H, Takvorian T, Ng AK, Mauch PM, Canellos GP, van den Abbeele AD. (2004) FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leuk Lymphoma*, 45: 85–92.
- 94.** Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, Luminari S, Vitolo U, Sancetta R, Iannitto E, Trentin L, Stelitano C, Tavera S, Biggi A, Castagnoli A, Versari A, Gregianin M, Pelosi E, Torchio P, Levis A. (2006) The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica*, 91: 475-481.
- 95.** Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, Patti C, Loft A, Di Raimondo F, D'Amore F, Biggi A, Vitolo U, Stelitano C, Sancetta R, Trentin L, Luminari S, Iannitto E, Viviani S, Pierri I, Levis A. (2007) Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian–Danish study. *J Clin Oncol*, 25: 3746–3752.

- 96.** Gallamini A, Fiore F, Sorasio R, Meignan M. (2009) Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: definitions, interpretation rules, and clinical validation. *Leuk Lymphoma*, 50: 1761–1764.
- 97.** Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. (2005) Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med*, 35: 186–196.
- 98.** Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. (2005) Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*, 16: 1160–1168.
- 99.** Le Roux PY, Gastinne T, Le Gouill S, Nowak E, Bodet-Milin C, Querellou S, Mahe B, Dubruille V, Blin N, Salaun PY, Bodere-Kraeber F. (2011) Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response-adapted strategy: comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 38: 1064–1071.
- 100.** Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, de Groot T, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G. (2002) Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 13: 1356-1363.
- 101.** Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Maertens J, Bormans G, Thomas J, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G. (2003) Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood*, 102: 53-59.
- 102.** Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, handramouly A, Verma S, Kothari P, Coleman M. (2006) FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer*, 107: 2678-2687.
- 103.** Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Alinari L, Musuraca G, Marchi E, Stefoni V, Castellucci P, Fina M, Farshad M, Pileri S, Baccarani M. (2006) Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol*, 17: 1296-1300.
- 104.** Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET-scan in lymphoma. (2009) *Leuk Lymphoma*, 50: 1257–1260.

- 105.** Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, Meignan M, Mikhaeel GN, Loft A, Zaucha JM, Seymour JF, Hofman MS, Rigacci L, Pulsoni A, Coleman M, Dann EJ, Trentin L, Casasnovas O, Rusconi C, Brice P, Bolis S, Viviani S, Salvi F, Luminari S, Hutchings M. (2014) The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica*, 99: 1107-1113.
- 106.** Carr R, Fanti S, Paez D, Cerci J, Györke T, Redondo F, Morris TP, Meneghetti C, Auewarakul C, Nair R, Gorospe C, Chung JK, Kuzu I, Celli M, Gujral S, Padua RA, Dondi M; IAEA Lymphoma Study Group. (2014) Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med*, 55: 1936-1944.
- 107.** Weber WA. (2007) 18F-FDG PET in non-Hodgkin's lymphoma: qualitative or quantitative? *J Nucl Med*, 48: 1580-1582.
- 108.** Meignan M, Itti E, Gallamini A, Haioun C. (2009) Interim 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: qualitative or quantitative interpretation--where do we stand? *Leuk Lymphoma*, 50: 1753-1756.
- 109.** Kim TM, Paeng JC, Chun IK, Keam B, Jeon YK, Lee SH, Kim DW, Lee DS, Kim CW, Chung JK, Kim IH, Heo DS. (2013) Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the International Prognostic Index for patients with diffuse large B cell lymphoma. *Cancer*, 119: 1195-1202.
- 110.** Song MK, Chung JS, Shin HJ, Lee SM, Lee SE, Lee HS, Lee GW, Kim SJ, Lee SM, Chung DS. (2012) Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol*, 91: 697-703.
- 111.** Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, Vanuytsel L, Bormans G, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G. (2001) 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*, 19: 414-419.

- 112.** Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. (2000) 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma*, 39(5–6): 543–553.
- 113.** Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M, Gherlinzoni F, Cellini C, Stefoni V, Ferlin G, Tura S. (1999) The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol*, 10: 1181–1184.
- 114.** Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Osieka R, Buell U. (1998) Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun*, 19: 1055–1063.
- 115.** Wiedmann E, Baican B, Hertel A, Baum RP, Chow KU, Knupp B, Adams S, Hör G, Hoelzer D, Mitrou PS. (1999) Positron emission tomography (PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*, 34: 545–551.
- 116.** Hueltschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG, Bihl H. (2001) Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer*, 91: 302–310.
- 117.** Kajáry K, Molnár Z, Deák B. (2012) Az FDG-vel végzett PET/CT vizsgálat prognosztikai értéke Hodgkin-limfómában. *Orvostovábbképző szemle*, 19: 76-79.
- 118.** Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, Shpilberg O, Gyan E, Tilly H, Estell J, Forsyth C, Decaudin D, Fabiani B, Gabarre J, Salles B, Van Den Neste E, Canioni D, Garin E, Fulham M, Vander Borgh T, Salles G. (2011) Positronemission tomography–computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: Analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol*, 29: 3194-3200.
- 119.** Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, Brice P, Tychyj-Pinel C, Tilly H, Mounier N, Gallamini A, Feugier P, Soubeyran P, Colombat P, Laurent G, Berenger N, Casasnovas RO, Vera P, Paone G, Xerri L, Salles G, Haioun C, Meignan M. (2012) Impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: A prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol*, 30: 4317-4322.

- 120.** Feeney J, Horwitz S, Gönen M, Schöder H. (2010) Characterization of T-cell lymphomas by FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*, 195: 333-340.
- 121.** International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG): A randomized, open-label two-arm phase III comparative study assessing the role of involved mediastinal radiotherapy after rituximab containing chemotherapy regimens to patients with newly diagnosed primary mediastinal large B-cell lymphoma: 03/2013. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599559>
- 122.** Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, Wiseman GA, Kostakoglu L, Scheidhauer K, Buck A, Naumann R, Spaepen K, Hicks RJ, Weber WA, Reske SN, Schwaiger M, Schwartz LH, Zijlstra JM, Siegel BA, Cheson BD; Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. (2007) Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. 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.
- 123.** Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansén S, Dietlein M, Bischoff S, Bohlen H, Wolf J, Schicha H, Diehl V, Tesch H. (2001) Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood*, 98: 2930–2934.
- 124.** de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. (2001) 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 12: 29-37.
- 125.** Wickmann L, Lüders H, Dörffel W. (2003) 18-FDG-PET-findings in children and adolescents with Hodgkin's disease: retrospective evaluation of the correlation to other imaging procedures in initial staging and to the predictive value of follow up examinations. *Klin Padiatr*, 215: 146–150.
- 126.** Panizo C, Pérez-Salazar M, Bendandi M, Rodríguez-Calvillo M, Boán JF, García-Velloso MJ, Richter J, Rocha E. (2004) Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual Hodgkin's disease mediastinal masses. *Leuk Lymphoma*, 45: 1829-1833.
- 127.** Rigacci L, Castagnoli A, Dini C, Carpaneto A, Matteini M, Alterini R, Carrai V, Nassi L, Bernardi F, Pieroni C, Bosi A. (2005) 18FDG-positron emission tomography

in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: long-term results. *Oncol Rep*, 14: 1209-1214.

**128.** Meany H, Gidvan VK, Minniti CP. (2007) Utility of PET scans to predict disease relapse in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*, 48: 399-402.

**129.** Mocikova H, Obrtlíkova P, Vackova B, Trneny M. (2010) Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Ann Oncol*, 21: 1222–1227.

**130.** Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, Pitella FA, Linardi CC, Soares J Jr, Delbeke D, Topfer LA, Buccheri V, Meneghetti JC. (2010) Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission or partial remission after first-line therapy. *J Clin Oncol*, 28: 1415-1421.

**131.** Molnar Z, Simon Z, Borbenyi Z, Deak B, Galuska L, Keresztes K, Miltenyi Z, Marton I, Rosta A, Schneider T, Tron L, Varady E, Illes A. (2010) Prognostic value of FDG-PET in Hodgkin lymphoma for posttreatment evaluation. Long term follow-up results. *Neoplasma*, 57: 349-354.

**132.** Bárdi E, Csóka M, Garai I, Szegedi I, Müller J, Györke T, Kajáry K, Nemes K, Kiss C, Kovács G. (2014) Value of FDG-PET/CT examinations in different cancers of children, focusing on lymphomas. *Pathol Oncol Res*, 20: 139-143.

**133.** Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. (2010) FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Radiographics*, 30: 269-291.

**134.** Gurney KA, Cartwright RA. (2002) Increasing incidence and descriptive epidemiology of extranodal non-Hodgkin lymphoma in parts of England and Wales. *Hematol J*, 3: 95–104.

**135.** Kashyap R, Rai Mittal B, Manohar K, Balasubramanian Harisankar CN, Bhattacharya A, Singh B, Malhotra P, Varma S. (2011) Extranodal manifestations of lymphoma on [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT: a pictorial essay. *Cancer Imaging*, 11: 166-174.

**136.** Szczepanek-Parulska E, Szkudlarek M, Majewski P, Breborowicz J, Ruchala M. (2013) Thyroid nodule as a first manifestation of Hodgkin lymphoma-report of two cases and literature review. *Diagn Pathol*, 8: 116.

- 137.** Cabral FC, Krajewski KM, Kim KW, Ramaiya NH, Jagannathan JP. (2013) Peritoneal lymphomatosis: CT and PET/CT findings and how to differentiate between carcinomatosis and sarcomatosis. *Cancer Imaging*, 13: 162-170.
- 138.** Wakabayashi M, Sekiguchi Y, Shimada A, Ichikawa K, Sugimoto K, Tomita S, Izumi H, Nakamura N, Sawada T, Ohta Y, Komatsu N, Noguchi M. (2014) Diffuse large B-cell lymphoma solely involving bilateral adrenal glands and stomach: report of an extremely rare case with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*, 7: 8190-8197.
- 139.** Dhull VS, Sharma P, Singla S, Faizi NA, Thulkar S, Bal C, Kumar R. (2013) Extensive Extranodal Involvement of Rare Sites in Non Hodgkin's Lymphoma Detected on (18)F- FDG PET-CT: A Case Report. *Nucl Med Mol Imaging*, 47: 125-129.
- 140.** Puranik AD, Agrawal A, Purandare NC, Shah S, Rangarajan V. (2013) Four rare extranodal sites seen on FDG PET/CT in a single patient of disseminated lymphoma. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 34: 101-3.
- 141.** Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. (2003) Neurolymphomatosis. *Neuro Oncol*, 5: 104-115.
- 142.** Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, van den Bent MJ, Bokstein F, Schiff D, Kuittinen O, Chamberlain MC, Roth P, Nemets A, Shalom E, Ben-Yehuda D, Siegal T; International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. (2010) International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*, 115: 5005–5011.
- 143.** Salm LP, Van der Hiel B, Stokkel MP. (2012) Increasing importance of 18F-FDGPET in the diagnosis of neurolymphomatosis. *Nucl Med Commun*, 33: 907–916.
- 144.** Suga K, Yasuhiko K, Matsunaga N, Yujiri T, Nakazora T, Ariyoshi K. (2011) F-18 FDGPET/CT findings of a case of sacral nerve root neurolymphomatosis that occurred during chemotherapy. *Clin Nucl Med*, 36: 73–76.
- 145.** Lin M, Kilanowska J, Taper J, Chu J. (2008) Neurolymphomatosis—diagnosis and assessment of treatment response by FDG PET-CT. *Hematol Oncol*, 26: 43–45.
- 146.** Strobel K, Fischer K, Hany TF, Poryazova R, Jung HH. (2007) Sciatic nerve neurolymphomatosis—extent and therapy response assessment with PET/CT. *Clin Nucl Med*, 32: 646–648.



- 147.** Xu L, Zhou Y, Qiu D, Shams S. (2012) Fusion PET-CT detection of neurolymphomatosis originating from primary breast lymphoma: a case report and literature review. *Oncol Lett*, 4: 973–975.
- 148.** Durán C, Infante JR, Serrano J, Rayo JI, García L, Domínguez ML, Sánchez R. (2009) Neurolymphomatosis: diagnosis of extension and assessment of response to treatment with PET-CT. *Rev Esp Med Nucl*, 28: 295–298.
- 149.** Choi YJ, Shin JA, Kim YH, Cha SJ, Cho JY, Kang SH, Yi SY, Lee HR. (2013) Neurolymphomatosis of Brachial Plexus in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Case Rep Oncol Med*, 2013: 492329.
- 150.** Zhou WL, Wu HB, Weng CS, Han YJ, Wang M, Huang S, Wang QS. (2014) Usefulness of 18F-FDG PET/CT in the detection of neurolymphomatosis. *Nucl Med Commun*, 35: 1107-1111.
- 151.** Shimizu I, Hamano Y, Sato S, Takeda W, Kirihara T, Sato K, Ueki T, Hiroshima Y, Sumi M, Ueno M, Ichikawa N, Kobayashi H. (2014) Neurolymphomatosis in a patient with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type: a case report and literature review. *Intern Med*, 53: 471-475.
- 152.** Vinnicombe SJ, Reznek RH. (2003) Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.30 Suppl 1:42-55.
- 153.** Bednaruk-Młyński E, Pieńkowska J, Skórzak A, Małkowski B, Kulikowski W, Subocz E, Dzięczenia J, Zalewska M, Leśniewski-Kmak K, Zaucha R, Wróbel T, Zaucha JM. (2014) Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 27: 1-6.
- 154.** Wang J, Weiss LM, Chang KL, Slovak ML, Gaal K, Forman SJ, Arber DA. (2002) Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy. *Cancer*, 94: 1522–1531.
- 155.** Kostakoglu L, Cheson BD. (2014) Current role of FDG PET/CT in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41: 1004-1027.
- 156.** El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bøgsted M, Bukh A, Specht L, Loft A, Iyer V, Hjorthaug K, Nielsen AL, Christiansen I, Madsen C, Johnsen HE, Hutchings M. (2012) Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic

consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*, 30: 4508-4514.

**157.** Cheson BD. (2012) Hodgkin lymphoma: protecting the victims of our success. Comment on „Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma”. *J Clin Oncol*, 30: 4456-4457.

**158.** Rodríguez-Vigil B, Gómez-León N, Pinilla I, Hernández-Maraver D, Coya J, Martín-Curto L, Madero R. (2006) PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT. *J Nucl Med*, 47: 1643-1648.

**159.** Chalaye J, Luciani A, Enache C, Beaussart P, Lhermite C, Evangelista E, Sasanelli M, Safar V, Meignan M, Haioun C, Rahmouni A, Itti E. (2014) Clinical impact of contrast-enhanced computed tomography combined with low-dose (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography on routine lymphoma patient management. *Leuk Lymphoma*, 55: 2887-2892.

**160.** Chiaravalloti A, Danieli R, Caracciolo CR, Travascio L, Cantonetti M, Gallamini A, Guazzaroni M, Orlacchio A, Simonetti G, Schillaci O. (2014) Initial staging of Hodgkin's disease: role of contrast-enhanced 18F FDG PET/CT. *Medicine (Baltimore)*, 93: e50.

**161.** Kajáry K, Molnár Z, Szakáll S Jr, Molnár P, Lengyel Z. (2014) Szükséges-e Hodgkin-limfóma primer stádium-megállapításához FDG-PET/CT mellett iv. ka. CT elvégzése is? *Orv Hetil*, 155: 226-230.

**162.** Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. (2011) Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 22 Suppl 6: vi55-8.

**163.** Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study

Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, 32: 3059-3068.

**164.** Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. (1999) Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*, 17: 1244.

**165.** Front D, Ben-Haim S, Israel O, Epelbaum R, Haim N, Even-Sapir E, Kolodny GM, Robinson E. (1992) Lymphoma: predictive value of Ga-67 scintigraphy after treatment. *Radiology*, 182: 359-363.

**166.** Lavelly WC, Delbeke D, Greer JP, Morgan DS, Byrne DW, Price RR, et al. FDG PET in the follow-up management of patients with newly diagnosed Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma after first-line chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 57:307–315.

**167.** Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Balzarini J, Verhoef G, Mortelmans L, Vandenberghe P, De Wolf-Peeters C. (2003) [(18)F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [(18)F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30: 682-688.

**168.** Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, Broccoli A, Puccini B, Castagnoli A, Vaggelli L, Zanoni L, Argnani L, Baccarani M, Fanti S. (2012) Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39: 4-12.

**169.** Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, Almquist H, Loft A, Højgaard L, Federico M, Gallamini A, Smith P, Johnson P, Radford J, O'Doherty MJ. (2010) Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37: 1824–1833.

**170.** Horning SJ, Juweid ME, Schoder H, Wiseman G, McMillan A, Swinnen LJ, Advani R, Gascoyne R, Quon A. (2010) Interim positron emission tomography scans in

diffuse large B-cell lymphoma: an independent expert nuclear medicine evaluation of the Eastern Cooperative Oncology Group E3404 study. *Blood*, 115: 775-777.

**171.** Meignan M, Gallamini A, Itti E, Barrington S, Haioun C, Polliack A. (2012) Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma*, 53: 1876-1881.

**172.** Cerci JJ, Zanoni L, Györke T, Fanti S. (2013) The Role of "Interim" Functional Imaging in the Management of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma CML: *Leukemia & Lymphoma* 21: p1.

**173.** Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Véra P, Tilly H, Siegel BA, Gallamini A, Casasnovas RO, Haioun C.(2013) An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and  $\Delta$ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 40: 1312-1320.

**174.** Györke T, Tökés T, Lantos A, Korom Cs, Gyebnár J, Garai I, Tóth Z, Szepesi Á, Timár B, Demeter J, Nagy Zs, Sári E, Illés Á, Gergely L, Sipos A, Mikala G, Masszi T. (2013) Két ciklus kemoimmunoterápia után végzett interim FDG-PET prognosztikai értéke diffúz nagy B-sejtes lymphoma esetén: a vizuális és szemikvantitatív értékelés összehasonlítása. *Magyar Radiológia Online*, 4 évfolyam 2. szám.

**175.** Skinnider BF, Mak TW. (2002) The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 99: 4283-4297.

**176.** Meignan M. (2010) Interim PET in lymphoma: a step towards standardization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37: 1821-1823.

**177.** Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, Gaulard P, Garderet L, Lepage E, Reyes F, Meignan M. (2005) [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*, 106: 1376-1381.

**178.** Martelli M, Ceriani L, Zucca E, Zinzani PL, Ferreri AJ, Vitolo U, Stelitano C, Brusamolino E, Cabras MG, Rigacci L, Balzarotti M, Salvi F, Montoto S, Lopez-Guillermo A, Finolezzi E, Pileri SA, Davies A, Cavalli F, Giovanella L, Johnson PW. [18F]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. (2014) *J Clin Oncol*, 32: 1769-1775.

**179.** Manohar K, Mittal BR, Raja S, Bhattacharya A, Malhotra P, Varma S. (2013) Comparison of various criteria in interpreting end of therapy F-18 labelled fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 54: 714–719.

**180.** Kajáry K, Molnár Z, Györke T, Szakáll S Jr, Molnár P, Lengyel Z. (2014) Comparison of the International Harmonization Project, London and Gallamini criteria in the interpretation of 18F-FDG PET/CT examinations after first-line treatment in Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun*, 35: 169-175.

**181.** Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, Meignan M, Malkowski B, Hofman MS, Barrington SF. (2013) International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: Interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med*, 54: 683-690.

**182.** Boellaard R. (2009) Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*, 50 (Suppl 1):11S–20S.

**183.** Kostakoglu L, Schöder H, Johnson JL, Hall NC, Schwartz LH, Straus DJ, LaCasce AS, Jung SH, Bartlett NL, Canellos GP, Cheson BD; Cancer Leukemia Group B. (2012) Interim [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in stage I-II non-bulky Hodgkin lymphoma: would using combined positron emission tomography and computed tomography criteria better predict response than each test alone? *Leuk Lymphoma*. 53: 2143-2150.

**184.** Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, Haverkamp H, Eich HT, Franke M, Persigehl T, Klutmann S, Amthauer H, Bockisch A, Kluge R, Wolf HH, Maintz D, Fuchs M, Borchmann P, Diehl V, Drzezga A, Engert A, Dietlein M (2014) Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 32: 1776-1781.

**185.** Young, R.C., Howser, D.M., Anderson, T., Fisher, R.I., Jaffe, E., and DeVita, V.T., Jr. (1979) Central nervous system complications of non-Hodgkin's lymphoma. The potential role for prophylactic therapy. *Am. J. Med*, 66, 435–443.

- 186.** Gan HK, Azad A, Cher L, Mitchell PL. (2010) Neurolymphomatosis: diagnosis, management, and outcomes in patients treated with rituximab. *Neuro Oncol*, 12: 212-215.
- 187.** Cook GJ. Pitfalls in PET/CT interpretation. (2007) *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 51: 235-243.
- 188.** Grisold W, Klimpfinger M, Maehr B, Pont J, Struhal W, Urbanits S, Vass A, Vesely M. (2007) Peripheral nerve involvement in lymphoma: the meninges as the crucial barrier between meningeoradicular spread and neurolymphomatosis. *J Peripher Nerv Syst*. 12: 58–60.
- 189.** Kajáry K, Molnár Z, Mikó I, Barsi P, Lengyel Z, Szakáll S Jr. (2014). Neurolymphomatosis as a late relapse of non-Hodgkin's lymphoma detected by (18)F-FDG PET/CT: A case report. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 33: 39-42.
- 190.** Kim JH, Jang JH, Koh S-B. (2006) A case of neurolymphomatosis involving cranial nerves: MRI and fusion PET-CT findings. *J Neurooncol*, 80: 209–210.
- 191.** Kanter P, Zeidman A, Streifler J, Marmelstein V, Even-Sapir E, Metser U, Stein GY, Cohen AM. (2005) PET-CT imaging of combined brachial and lumbosacral neurolymphomatosis. *Eur J Haematol*, 74: 66–69.
- 192.** Bokstein F, Goor O, Shihman B, Rochkind S, Even-Sapir E, Metser U, Neufeld M. (2005) Assessment of neurolymphomatosis by brachial plexus biopsy and PET/CT. Report of a case. *J Neurooncol*, 72: 163–167.
- 193.** Cheah CY, Hofman MS, Dickinson M, Wirth A, Westerman D, Harrison SJ, Burbury K, Wolf M, Januszewicz H, Herbert K, Prince HM, Carney DA, Ritchie DS, Hicks RJ, Seymour JF. (2013) Limited role for surveillance PET-CT scanning in patients with diffuse large B-cell lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy. *Br J Cancer* 109: 312-317.

## 10. Saját publikációk jegyzéke

### 10.1. A disszertációval összefüggő közlemények

1. Kajáry K., Molnár Z, Deák B. (2012) Az FDG-vel végzett PET/CT vizsgálat prognosztikai értéke Hodgkin-limfómában. Orvostovábbképző szemle, 19: 76-79.
2. Kajáry K., Molnár Z, Mikó I, Barsi P, Lengyel Z, Szakáll S Jr. (2014). Neurolymphomatosis as a late relapse of non-Hodgkin's lymphoma detected by (18)F-FDG PET/CT: A case report. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 33: 39-42.

IF: 0.938

3. Kajáry K., Molnár Z, Györke T, Szakáll S Jr, Molnár P, Lengyel Z. (2014) Comparison of the International Harmonization Project, London and Gallamini criteria in the interpretation of 18F-FDG PET/CT examinations after first-line treatment in Hodgkin's lymphoma. Nucl Med Commun, 35: 169-175.

IF: 1.371

4. Bárdi E, Csóka M, Garai I, Szegedi I, Müller J, Györke T, Kajáry K., Nemes K, Kiss C, Kovács G. (2014) Value of FDG-PET/CT Examinations in Different Cancers of Children, Focusing on Lymphomas Pathol Oncol Res, 20: 139-143.

IF: 1.806

5. Kajáry K., Molnár Z, Szakáll S Jr, Molnár P, Lengyel Z. (2014) Szükséges-e Hodgkin-limfóma primer stádium-megállapításához FDG-PET/CT mellett iv. ka. CT elvégzése is? Orv Hetil, 155: 226-230.

### 10.2. A disszertációtól független közlemények

1. Kajáry K., Szakáll S Jr., Moravszki M, Molnár P, Lengyel Z. (2007) A PET-CT és szerepe az onkológiában. Orvostudományi Értesítő, 80: 96-105.
2. Lengyel Z, Kajáry K., Moravszki M, Molnár P, Szakáll S Jr. (2007) A PET/CT jelentősége a pulmonológiai onkológiában. Tüdőgyógyászat, 1: 5-13.

3. Kajáry K, Lengyel Z, Molnár P, Szakáll S. (2009) A PET-CT-vizsgálat szerepe nőgyógyászati daganatoknál. *Nőgyógyászati onkológia*, 1: 8.
4. Kócsák E, Tándor Z, Kajáry K, Gombos J. (2012) Az endometriosis vizsgálata a molekuláris képalkotás eszközeivel a nukleáris medicina szemszögéből. *Magyar Radiológia*, 86: 119-125.
5. Kajáry K, Temesszentandrás G. (2012) Az FDG-vel végzett PET/CT vizsgálat szerepe az ismeretlen eredetű láz okának kiderítésében-egy arteritiszes beteg bemutatásán keresztül. *Orvostovábbképző szemle*, 19: 82-86.
6. Tőkés T, Kajáry K, Torgyík L, Lengyel Z, Györke T, Dank M. (2013) PET-CT Imaging in Breast Cancer Patients: New Tracers, Future Directions. *J Mol Imaging Dynam*, 2: 111.
7. Kajáry K, Molnár P, Lengyel Z, Szakáll S Jr. (2014) Port-Site Metastasis After Laparoscopic Removal of an Isolated Adrenal Metastasis in a Patient With Breast Cancer Detected With FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*, 39: 203-205.

IF: 2,857

8. Kajáry K, Tőkés T, Dank M, Kulka J, Szakáll S Jr, Lengyel Z. (2015) Correlation of the value of <sup>18</sup>F-FDG uptake, described by SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>avg</sub>, metabolic tumour volume and total lesion glycolysis, to clinicopathological prognostic factors and biological subtypes in breast cancer. *Nucl Med Commun*, 36: 28-37.

IF: 1,371

### 10.3. Publikált absztraktok

1. Kajáry K, Lengyel Z, Petrányi Á, Szakáll S Jr, Tóth G, Bodoky G. (2007) Kemoterápiára adott válasz korai felmérése FDG PET/CT-vel áttétes kolorektális karcinómás betegekben. *Magy Onkol*, 51: 341.



2. Lengyel Z, Tóth G, Szakáll S Jr, Molnár P, Kajáry K, Pávics L. (2007) Első hazai tapasztalatok 11C-acetát PET/CT-vizsgálatokkal onkológiai betegekben. *Magy Onkol*, 51: 354.
3. Lengyel Z, Szakáll S Jr, Molnár P, Kajáry K. (2007) PET/CT a radioterápia hatásának korai felmérésében, közlemények tükrében *Magy Onkol*, 51: 266.
4. Kajáry K, Lengyel Z, Molnár P, Szakáll S Jr, Bánsághi Z. (2009) Assessment of the effectiveness of radiofrequency ablation performed in the case of liver metastases by using an FDG PET-CT examination through presenting the example of one patient. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 12: 1 p4.
5. Kajáry K, Lengyel Z, Molnár P, Szakáll S Jr. (2009) Interesting cases of FDG PET-CT examination. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 12: 1 p8.
6. Lengyel Z, Szakáll S, Kajáry K, Molnár P, Rosta A, Deák B, Schneider T, Várady E, Borbély K, Molnár Z. (2009) Early response evaluation in patients with high grade lymphoma using FDG PET/CT. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 12: 1 e9.
7. Szakáll S Jr, Kajáry K, Molnár P, Tóth G, Lengyel Z. (2009) Oncological cases with PET/CT. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 12: 1 p5.
8. Sándor G, Szerdahelyi A, Árvai M, Kajáry K, Szakáll S, Bánsághi Z, Molnár P. (2009) The examination of the effectiveness of RFA with PET/CT. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 12: 1 e50.
9. Kajáry K, Lengyel Z, Molnár P, Szakáll S, Tóth G, Rosta A, Molnár Z. (2011) The predictive value of FDG-PET/CT in restaging of Hodgkin lymphoma- what we consider as a positive report? *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 14: Supplement A e9.
10. Kajáry K, Lengyel Z, Molnár P, Szakáll S, Tóth G, Rosta A, Molnár Z. (2011) Is contrast enhanced CT necessary beyond FDG-PET/CT for primary staging in Hodgkin lymphoma?- our experience. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 14: Supplement A e12.
11. Molnár Z, Deák B, Kajáry K, Lengyel Z, Molnár P, Rosta A, Schneider T, Szaleczky E, Varga F, Várady E, Borbély K. (2011) Interim PET/CT examinations in

advanced stage Hodgkin lymphoma. Nucl Med Rev Cent East Eur, 14: Supplement A e10.

12. Kajáry K, Tókes T, Dank M, Kulka J, Udvardy M Jr, Molnár P, Szakáll S Jr, Lengyel Z. (2013) Correlation of the value of FDG-uptake - described by SUVmax and SUVavg, metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) - to clinicopathological prognostic factors in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 40: Supplement 2 p230.

13. Kajáry K, Tókes T, Dank M, Kulka J, Udvardy M Jr, Molnár P, Szakáll S Jr, Lengyel Z. (2013) Correlation of high FDG-uptake to clinicopathological prognostic factors in T2-4 breast cancer. Nucl Med Rev Cent East Eur, 16: Supplement A e21.

14. Udvardy M L, Méder Ü, Hauser P, Garami M, Szabó M, Jermendy Á, Körner A, Molnár P, Szakáll S Jr., Kajáry K, Lengyel Z. (2013) Early experience with 18F-DOPA PET/CT imaging in children. Nucl Med Rev Cent East Eur, 16: Supplement A p28.

15. Kajáry K, Lengyel Zs, Udvardy M Jr., Molnár P, Szakáll Sz. Jr. (2013) FDG-PET/CT vizsgálattal szerzett tapasztalataink myeloma multiplexben. Hematológia-Transzfúziológia, 46: Supplementum 1.

16. Rottek J, Schneider T, Szaleczky E, Csomor J, Dubóczki Zs, Kajáry K, Kajdácsi Z, Pozsár J, Simon B, Tóth E, Vágvölgyi A, Rosta A. (2013) DLBCL, tüdő planocellularis carcinoma, colon mucinosus adenocarcinoma - egy beteg szinkron malignitásai Hematológia-Transzfúziológia, 46: Supplementum 1.

17. Boronkai Á, Kalincsák J, Sárosi V, Balikó Z, Ruzsics I, Molnár P, Kajáry K, Szakáll S, Brichter N, Csapó L, Sebestyén Z, Sebestyén K, Schipp I, Al-Farhat Y, Mangel L. (2013) A PET/CT szerepe a mellkasi besugárzástervezésben Magyar Onkol, 57: 116.

18. Tokes T, Szentmártoni G, Torgyík L, Kajáry K, Lengyel Z, Györke T, Molnár B, Tókes A, Kulka J, Dank M (2014) Primary systemic therapy in HER2 positive breast cancer: response evaluation during targeted monoclonal antibody treatment. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 41: Supplement 2 p392.

## 11. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki Dr. Lengyel Zsolt Főorvos Úrnak, a Pozitron Diagnosztika Központ Orvos Igazgatójának, hogy csatlakozhattam a PET/CT Centrum munkatársaihoz és irányításával bekapcsolódhattam az ott folyó munkába.

Hálás vagyok Orvos Igazgató Úrnak és Dr. Szakáll Szabolcs Főorvos Úrnak, hogy bevezettek a PET képalkotás világába és megtanítottak ennek a speciális módszernek minden csínjára-bínjára. Külön köszönet illeti őket azért, hogy felkeltették érdeklődésemet a tudományos munka iránt és Kókay András Ügyvezető Igazgató Úrral karöltve kiváló körülményeket biztosítottak a disszertációm elkészítéséhez.

Komoly szakmai tapasztalatot szereztem a CT képalkotást illetően, melynek alapjait Dr. Molnár Péter Főorvos Úr segítségével sajátítottam el, akinek ezért köszönettel tartozom.

Köszönet illeti a Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola korábbi és jelenlegi vezetőit, Dr. Tulassay Zsolt és Dr. Tulassay Tivadar Professzor Urakat, valamint a hematológiai program vezetőjét, Dr. Sréter Lídia Professzor Asszonyt, hogy témámat befogadták.

Hálás vagyok Dr. Györke Tamás Docens Úrnak, konzulensemnek, akinek támogatása és útmutatása sokat segített a disszertáció elkészítésében.

Köszönet illeti Dr. Molnár Zsuzsa Főorvos Asszonyt, amiért felkeltette érdeklődésemet a lymphomák iránt és biztosította az általam feldolgozott beteganyagot.

Hálás vagyok Dr. Szilvási István Professzor Úrnak, hogy a kezdetektől koordinálta nukleáris medicinai szakmai életemet, gyakorlatilag mindvégig mellettem állt és mindenben támogatott.

Köszönetemet fejezem ki korábbi munkahelyi vezetőmnek, Dr. Andréka Bertalan Főorvos Úrnak, aki megismertetett a nukleáris medicina alapjaival. Eddigi szakmai pályafutásom során nagyon sok kollégámtól tanulhattam, akiknek ezúton is köszönöm segítségüket, türelmüket és bizalmukat.

Külön köszönet illeti Dr. Tőkés Tímeát, aki sokat segített a különféle statisztikai módszerek elsajátításában és az irodalomkutatásban.

Köszönettel és hálával tartozom Szüleimnek, akiknek több évtizedes egészségügyi szakmai múltja a kezdetektől fogva irányt mutatott számomra.

Hálásan köszönöm Férjemnek azt a türelmet, azt a támogatást és bátorítást, melyekkel nemcsak a disszertáció megírása során, hanem életünk minden napján segít engem.