

Az FDG PET vizsgálat malignus betegségekben, különös tekintettel prognosztikai szerepére lymphomák esetén

Doktori értekezés

Dr. Györke Tamás

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Masszi Tamás egyetemi tanár, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Zámbó Katalin egyetemi tanár, Ph.D.

Dr. Orosz Zsuzsanna egyetemi tanársegéd, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bereczki Dániel egyetemi tanár, az
MTA Doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Galuska László egyetemi tanár, Ph.D.
Dr. Müller Judit egyetemi adjunktus, Ph.D.

Budapest

2012

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK.....	1
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1. ELŐSZÓ	7
2. BEVEZETÉS, IRODALMI HÁTTÉR	8
2.1. Az FDG PET és PET-CT onkológiai alkalmazásai	8
2.1.1. Az FDG PET vizsgálat	8
2.1.2. Az FDG PET vizsgálat onkológiai alkalmazásai	9
2.1.3. A PET-CT módszer	12
2.1.4. A PET-CT klinikai előnyei.....	16
2.2. A Ewing tumorok	16
2.2.1. A Ewing tumorok klinikopatológiája.....	16
2.2.2. Az FDG PET, PET-CT szerepe a Ewing tumorok diagnosztikájában ..	17
2.2.2.1. Az elsődleges stádium meghatározás.....	18
2.2.2.2. A PET szerepe a restagingben és a tumor kiújulás kimutatásában ...	20
2.2.2.3. A PET és a PET-CT összehasonlítása	21
2.3. A lymphomák	22
2.3.1. A lymphomák klinikopatológiája.....	22
2.3.1.1. A lymphomák osztályozása	22
2.3.1.2. A HL és DLBCL klinikuma és diagnózisa	24
2.3.1.3. Prognosztikai faktorok HL-ban és agresszív lymphomákban.....	24
2.3.1.4. A HL és a DLBCL kezelése.....	26
2.3.2. Az FDG PET és PET-CT szerepe lymphomákban	28
2.3.2.1. A lymphomák FDG dúsítása.....	28
2.3.2.2. Primer staging	29
2.3.2.3. PET vizsgálatok az elsődleges kezelést követően, restaging.....	30
2.3.2.4. PET vizsgálatok az elsődleges kezelés közben, interim PET	33
2.4. A radionuklid vezérelt sebészet, a ROLL módszer.....	46

3. CÉLKITŰZÉS	48
3.1. Az FDG PET vizsgálat szerepe a Ewing sarcomák és primitív neuroectodermális tumorok diagnosztikájában	48
3.2. Két ciklus immunokemoterápia után végzett iPET vizsgálat prognosztikai értéke DLBCL-ban: a kvalitatív és kvantitatív értékelés összehasonlítása	48
3.3. Interim FDG PET-CT vizsgálattal kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid vezérelt biopsziája Hodgkin lymphoma esetében	49
4. MÓDSZEREK	50
4.1. Az FDG PET vizsgálat szerepe a Ewing sarcomák és primitív neuroectodermális tumorok diagnosztikájában	50
4.1.1. Betegek	50
4.1.2. Képpalkotó módszerek	51
4.1.3. A felvételek kiértékelése	51
4.1.4. Referencia módszerek	52
4.1.5. Statisztikai módszerek	52
4.2. Két ciklus immunokemoterápia után végzett iPET vizsgálat prognosztikai értéke DLBCL-ban: a kvalitatív és kvantitatív értékelés összehasonlítása	52
4.2.1. Betegek	52
4.2.2. Etikai engedély	54
4.2.3. FDG PET és PET CT vizsgálatok	55
4.2.4. A PET vizsgálatok értékelési módszerei	56
4.2.4.1. Vizuális értékelés a Deauville kritériumok szerint	56
4.2.4.2 Szemikvantitatív értékelés	57
4.2.5. A remissziós státusz ellenőrzése, utánkövetés	58
4.2.6. Statisztikai értékelés	58
4.3. Interim FDG PET-CT vizsgálattal kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid vezérelt biopsziája Hodgkin lymphoma esetében	59
5. EREDMÉNYEK	61
5.1. Az FDG PET vizsgálat szerepe a Ewing sarcomák és primitív neuroectodermális tumorok diagnosztikájában	61
5.1.1. Az egyes léziókra vonatkozó eredmények	61
5.1.2. Az egyes vizsgálatokra vonatkozó eredmények	63

5.1.3. A szemikvantitatív értékelés eredményei.....	63
5.1.4. A PET és a csontszcintigráfia összehasonlítása	64
5.2. Két ciklus immunokemoterápia után végzett iPET vizsgálat prognosztikai értéke DLBCL-ban: a kvalitatív és kvantitatív értékelés összehasonlítása	65
5.2.1. Betegség kimenetel.....	65
5.2.2. Az iPET eredmények megoszlása a Deauville kritériumok szerint	66
5.2.3. A SUV értékek	66
5.2.4. ROC analízis.....	70
5.2.5. Kaplan-Meier analízis	70
5.2.5.1. A vizuális értékelés és a betegség kimenetel összefüggése	70
5.2.5.2. A szemikvantitatív értékelés és a betegség kimenetel összefüggése.....	71
5.2.5.3. Kombinált vizuális és szemikvantitatív értékelés összefüggése a betegség kimenetellel.....	74
5.2.6. A PET vizsgálatok időzítése.....	75
5.3. Interim FDG PET-CT vizsgálatral kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid vezérelt biopsziája Hodgkin lymphoma esetében	76
6. MEGBESZÉLÉS	77
6.1. Az FDG PET vizsgálat szerepe a Ewing sarcomák és primitív neuroectodermális tumorok diagnosztikájában	77
6.2. Két ciklus immunokemoterápia után végzett iPET vizsgálat prognosztikai értéke DLBCL-ban: a kvalitatív és kvantitatív értékelés összehasonlítása	81
6.3. Interim FDG PET-CT vizsgálatral kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid vezérelt biopsziája Hodgkin lymphoma esetében	97
7. KÖVETKEZTETÉSEK.....	100
7.1. Az FDG PET vizsgálat szerepe a Ewing sarcomák és primitív neuroectodermális tumorok diagnosztikájában	100
7.2. Két ciklus immunokemoterápia után végzett iPET vizsgálat prognosztikai értéke DLBCL-ban: a kvalitatív és kvantitatív értékelés összehasonlítása	101
7.3. Interim FDG PET-CT vizsgálatral kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid vezérelt biopsziája Hodgkin lymphoma esetében	102
8. ÖSSZEFOGLALÁS	103

9. SUMMARY.....	104
10. IRODALOMJEGYZÉK	105
11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	135
11.1. A disszertációval összefüggő közlemények.....	135
11.2. A disszertációtól független közlemények	135
11.2. A disszertáció témájával összefüggő idézhető absztraktok	137
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	141

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

<i>aaIPI</i> : age adjusted IPI	<i>ET</i> : Ewing tumor
<i>ABVD</i> : doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin	<i>ES</i> : Ewing sarcoma
<i>ACVBP</i> : doxorubicin, cyclophosphamid, vindesin, bleomycin, prednison	<i>FDG</i> : ¹⁸ F-fluoro-dezoxi-glukóz
<i>ASCT</i> : autológ őssejt-transzplantáció	<i>FWHM</i> : full width at half maximum
<i>AUC</i> : görbe alatti terület	<i>G-CSF</i> : granulocytá stimuláló faktor
<i>BEACOPP</i> : bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon	<i>HDT</i> : nagy dózisú kezelés
<i>BEAM</i> : carmustin, etopozid, cytarabin, melphalan	<i>HL</i> : Hodgkin lymphoma
<i>CHEAP</i> : chemotherapy effectiveness assessed by PET	<i>IAEA</i> : International Atomic Energy Agency
<i>CHOP</i> : ciklofoszfamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon	<i>IFRT</i> : érintett mezős besugárzás
<i>CT</i> : computer tomográfia	<i>iPET</i> : interim PET
<i>CR</i> : komplett remisszió	<i>iPET-</i> : iPET-negatív
<i>CSSZ</i> : csontszcintigráfia	<i>iPET+</i> : iPET-pozitív
<i>DICOM</i> : Digital Imaging and Communications in Medicine	<i>IPI</i> : International Prognostic Index
<i>DK</i> : Deauville kritériumok	<i>IVS</i> : International Validation Study
<i>DLBCL</i> : diffúz nagy B-sejtes lymphoma	<i>LDH</i> : laktát-dehidrogenáz
<i>EANM</i> : European Association of Nuclear Medicine	<i>MALT</i> : mucosa asszociált lymphoma
<i>ECOG</i> : Eastern Cooperative Oncology Group	<i>MR/MRI</i> : mágneses rezonancia vizsgálat
<i>EFS</i> : eseménymentes túlélés	<i>MRU</i> : minimal residual uptake
	<i>MBP</i> : mediasztinális vértartalom
	<i>MIP</i> : maximum intensity projection
	<i>NHL</i> : non-Hodgkin lymphoma
	<i>NLPHL</i> : nodularis lymphocytá-predomináns HL
	<i>NPV</i> : negatív prediktív érték
	<i>OS</i> : teljes túlélés
	<i>OSEM</i> : ordered-subset expectation maximization

<i>PD</i> : progresszív betegség	<i>ROI</i> : region of interest
<i>PET</i> : pozitron emissziós tomográfia	<i>ROLL</i> : radioguided occult lesion localisation
<i>PET-0</i> : kezelés előtti PET	<i>SD</i> : stabil betegség
<i>PET-2</i> : kezelés 2. ciklusa utáni iPET	<i>SUV</i> : standardized uptake value
<i>PET-post</i> : elsővonalbeli kezelés utáni PET	<i>SUV_{át}</i> : átlagos SUV
<i>PNET</i> : primitív neuroectodermális tumor	<i>SUV_{bsa}</i> : testfelszínre normalizált SUV
<i>PR</i> : parciális remisszió	<i>SUV_{bw}</i> : testtömegre normalizált SUV
<i>PPV</i> : pozitív prediktív érték	<i>SUV_{max}</i> : maximális SUV
<i>PFS</i> : progressziómentes túlélés	<i>TCRLBCL</i> : T-sejt gazdag diffúz nagy B-sejtes lymphoma
<i>R-CHOP</i> : rituximab-CHOP	<i>TF</i> : kezelési elégtelenség
<i>R-DHAP</i> : rituximab, dexamethason, nagy dózisú Ara-C, cisplatin	<i>T/NT</i> : tumoros/tumormentes terület
<i>R-IPI</i> : „revised” IPI	<i>UH</i> : ultrahang
<i>ROC</i> : receiver operating characteristic	<i>VOI</i> : volume of interest
	<i>WHO</i> : World Health Organization

1. ELŐSZÓ

Számos onkológiai megbetegedés esetén a ^{18}F -fluoro-dezoxi-glükózzal (FDG) végzett pozitron emissziós tomográfia (PET), ill. a computer tomográfiával (CT) kombinált PET (PET-CT) napjainkra meghatározó diagnosztikus módszerré vált.

Értekezésemben két malignus betegség típus, a Ewing tumorok és a lymphomák FDG PET, ill. PET-CT vizsgálataival szerzett tudományos eredményeimről számolok be.

A Ewing tumoros betegek adatai a freiburgi Albert Ludwigs Egyetemről származnak, melynek Nukleáris Medicina Részlegén ösztöndíjasként 2000. és 2005. között három alkalommal összesen 4,5 hónapot töltöttem tudományos munkával.

A lymphomák esetében tudományos munkám elsősorban a kezelés megkezdése után korán végzett, a terápiás hatást felmérő, ún. interim PET és PET-CT (iPET) vizsgálatok prognosztikai szerepére irányult. A Nemzetközi Atomenergia Ügynökség 2006-ban prospektív vizsgálatot indított a diffúz nagy B-sejtes lymphomák iPET és génexpressziós profil vizsgálatainak prognosztikai szerepéről. Magyarországi kutatásvezetőként a projektben eddig összegyűlt adatok részleges felhasználásával lehetőségem nyílt nagyobb, nemzetközi beteganyagon elvégezni vizsgálataimat, melyek elsősorban az iPET vizsgálatok különböző kiértékelési módjainak összehasonlítására irányultak.

A harmadik vizsgálatunk kapcsán a klinikai rutin során végzett iPET gyakorlati hasznáról számolok be Hodgkin lymphoma esetén: iPET vizsgálattal felfedezett, kemorezisztensnek látszó nem tapintható nyirokcsomó célzott sebészi biopsziájához az izotópos ROLL módszert (radioguided occult lesion localisation) adaptáltuk és sikerrel alkalmaztuk.

2. BEVEZETÉS, IRODALMI HÁTTÉR

2.1. Az FDG PET és PET-CT onkológiai alkalmazásai

2.1.1. Az FDG PET vizsgálat

A nukleáris medicinában alkalmazott nyomkövetés azon alapul, hogy a minimális (pikomoláris) mennyiségben beadott radioaktív izotóppal megjelölt anyagok (radiofarmakonok) az anyagcserét farmakológiailag nem befolyásolják, ugyanakkor megfelelő eszközökkel mérhetővé, ill. ábrázolhatóvá válnak. A pozitron emissziós tomográfia (PET) során pozitron sugárzó radioaktív izotópokkal jelölt anyagok leképezése történik. A PET kamerával a test tetszőleges szakaszának aktivitás eloszlásáról háromdimenziós adathalmazt nyerünk, amit különböző síkú (általában transzverzális, koronális és szagittális) rétegeképek, vagy ezeket összegezve akár vetületi képek formájában jeleníthetünk meg. A nukleáris medicina humán alkalmazásai között a pozitron emissziós tomográfia jelenleg – eltekintve egy-egy ritkábban használt, speciális módszertől – a legnagyobb érzékenységu és legjobb térbeli feloldóképességű (5-6 mm) módszer.

A szén, az oxigén és a nitrogén pozitron sugárzó radioaktív izotópjai segítségével a természetes molekulákkal kémiaiilag teljesen megegyező vagy azokhoz nagyon hasonló nyomjelző anyagok is szintetizálhatók. Ezáltal a PET módszerrel in vivo tanulmányozhatók a különböző fiziológiás vagy kóros biokémiai és metabolikus folyamatok. Ezeknek az izotópoknak a felhasználását bonyolítja, hogy fizikai felezési idejük nagyon rövid, csupán néhány perces (^{11}C : 20 perc, ^{15}O : 2 perc, ^{13}N : 10 perc). A PET módszer széleskörűbb rutinszerű klinikai elterjedése a hosszabb (110 perces) felezési idejű ^{18}F izotóp (a fluorid ion a hidroxid ionhoz hasonlít), ill. konkrétan az ^{18}F izotóppal jelzett glükóz analóg, a ^{18}F -fluoro-dezoxi-glükóz (FDG) radiofarmakon bevezetésével vált lehetővé. A hosszabb felezési időnek köszönhetően ugyanis a radiofarmakon felhasználása egyszerűbb és néhány száz kilométeres körzetben szállítható is. Az FDG alkalmazása azért is kedvező, mert egy metabolikus csapda jelenség miatt az intenzív glükóz metabolizmust folytató sejtekben felhalmozódik és ezáltal egyszeri leképezéssel a metabolizmus foka megállapítható. Arról van ugyanis szó, hogy az FDG a glükózzal kompetitív módon, glükóz transzporterek segítségével jut a sejtekbe, ahol a hexokináz FDG-6-foszfáttá foszforilálja, de ez a glükózzal ellentétben

a glükóz-6-foszfátáz enzimnek már nem szubsztrátja, a további metabolizmusban nem vesz részt, így felhalmozódik a sejtekben. Idővel egyensúlyi állapot alakul ki, ekkor elkészítve egy ún. statikus PET felvételt (általában a felvételek elkészítésére a radiofarmakon beadása után 45-90 perccel kerül sor), az adott területen detektálható FDG dúsulás mértéke arányos a glükóz metabolizmus intenzitásával.

Mivel a leggyakoribb PET mérések a szervezet glükóz anyagcseréjével kapcsolatosak, azon szervek vizsgálatára alkalmas, melyek metabolizmusa eleve magas (szív, agy) és amelyekben az anyagcsere változások jelentős diagnosztikus értékkel bírnak. Tumoros elváltozások legnagyobb részében jelentős anyagcsere növekedés figyelhető meg [1], ebből adódik a PET onkológiában betöltött kiemelkedő szerepe. Ennek megfelelően az FDG radiofarmakkal végzett klinikai PET vizsgálatokra legszélesebb körben onkológiai indikációval kerül sor (kb. 85 %), kisebb részben neuropszichiátriai (kb. 10 %) és kardiológiai (kb. 5 %) kórképek esetén [2,3].

Természetesen a glükóz metabolizmuson kívül a kutatásban és a klinikai gyakorlatban egyéb biológiai funkciók specifikus megjelenítésére alkalmas radiofarmakonok is rendelkezésre állnak.

2.1.2. Az FDG PET vizsgálat onkológiai alkalmazásai

Az onkológiában jól használható a vizsgálat a diagnosztikában, mivel benignus és malignus elváltozások elkülöníthetők egymástól. Az egésztest PET vizsgálat (általában a törzs, azaz a koponyabázistól a combok proximális szakaszáig terjedő terület vizsgálata) alkalmas arra, hogy egyetlen vizsgálatmal mutassa ki a primer tumort, a közelében elhelyezkedő daganatos nyirokcsomókat és a szervezetben levő távoli áttétet (staging). A daganatos betegségek stádium meghatározásában rendkívül fontos, mivel a morfológiai képalkotóknál jóval nagyobb érzékenységgel és fajlagossággal rendelkezik [1,4-9]. Komoly segítséget nyújt a szövettani mintavétel helyének megjelölésében, a műtéti beavatkozások megtervezésében, illetve a sugárkezelés céltérfogatának meghatározásában. Az onkológiai PET vizsgálatok széles körű irodalmi adatok alapján a különböző daganatos megbetegedések esetén átlagosan kb. 30 %-ban vezetnek a diagnózis, elsősorban a stádium besorolás releváns mértékű módosulásához (az esetek nagyobb részében magasabb stádium kerül megállapításra) és ezáltal a beteg terápiás vezetésének jelentős megváltozásához [5,10-17].

Mértékadó nemzetközi adatok alapján a módszer alkalmazása a fentiek következtében számos konkrét esetben költséghatékonyak bizonyult, mivel felesleges, költséges beavatkozások válhatnak elkerülhetővé, illetve a vizsgálat a megfelelő kezelés megválasztását segíti, adott esetben szükségtelen, további kezelések költsége takarítható meg [1,11,12,18-21].

A PET jól használható a betegségkövetésben, az onkoterápia hatásosságának lemérésére. A morfológiai képalkotókhoz képest a különböző terápiás eljárások hatékonysága jobban és a kezelés megkezdését követően korán megállapítható, mivel a vizsgálat a daganat funkcionális tulajdonságainak megváltozását méri, ami a detektálható strukturális változásokhoz képest (méretváltozás) hamarabb következik be. A reziduális vagy recidív daganatok (restaging) felismerhetők, illetve kizárhatók akkor is, ha az egyéb vizsgáló módszerek eredményei bizonytalanok, például a poszterrápiás reziduális terimékről eldönthető, hogy tartalmaznak-e viabilis tumort vagy hegszövetnek felelnek csak meg. Az onkoterápiás kezelés korai szakaszában végzett (ún. interim) PET vizsgálat alkalmasnak látszik a terápiára jól reagáló és a rezisztens esetek elkülönítésére. A nem reagáló esetekben ez lehetővé tenné a hatástalan, de költséges és toxikus kezelés felfüggesztését, ill. megváltoztatását. Az FDG dúsulás fokának, valamint a terápiás válasz mértékének emellett általában jelentős prognosztikai értéke van.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás elveit figyelembe véve, a bizonyíthatóan költséghatékony, valamint a várhatóan releváns terápiás konzekvenciával járó vizsgálatok a különböző országokban kis eltéréseket tartalmazó, de alapvetően hasonló indikációs lista alapját képezik és az így indikáltnak tartott vizsgálatok rutin-szerűen igénybe vehetők. Egyféle összegzése volt az ezredfordulóig összegyűlt adatoknak a 3. Német Konszenzus Konferencia dokumentuma, mely az indikációkat rangsorolja is, klinikai megalapozottság és hasznosság alapján [22]. Legutóbb, 2010-ben a Nemzetközi Atomenergia Ügynökség (International Atomic Energy Agency, IAEA) készítette el a módszer helyes, költséghatékony felhasználásának bizonyítékokon alapuló, tömör összefoglalását, ami az IAEA 9. számú kiadványaként 21 rosszindulatú daganatra és hét különböző indikációban adja meg az FDG PET alkalmasságát (alkalmazásának evidencia-szintjét) az addig megjelent tudományos közlemények adatai alapján [23] A

kiadvány időközben magyar nyelven is referálásra került [24]. Az indikációkat és az alkalmazhatósági kategóriákat a szerzők a következőképpen definiálták:

- A PET vizsgálat indikációi:
 - *Diagnózis:* lágyrészgóc karakterizálása; biopszia irányítása a metabolikusan legaktívabb tumor területre; okkult primer tumor keresése; emelkedett tumor-marker szint esetén a daganat kimutatása; a primer tumor lokalizálása ismert metasztázisok esetén.
 - *Staging:* a betegség kiterjedtségének megállapítása, a kezelés kezdete előtt.
 - *Terápiás válasz felmérése:* a metabolikus válasz felmérése a kezelés alatt vagy közvetlenül utána.
 - *Restaging:* a betegség kiterjedtségének megállapítása bármikor az elsődleges kezelés befejezését követően, vagy igazolt kiújulás esetén.
 - *Kiújulás gyanúja:* a daganat meglétének ellenőrzése a kiújulás klinikai és/vagy biokémiai gyanúja esetén.
 - *Betegség követés:* ellenőrző vizsgálat a kiújulás gyanújának a hiányában.
 - *Sugárterápia-tervezés:* a besugárzási mezők meghatározásához végzett vizsgálat.
- Alkalmazhatósági kategóriák:
 - *Alkalmas* (a következő három feltétel mindegyike igaz): 1) az egyéb képalkotó módszereknél pontosabb; 2) a nyert információ befolyásolja a klinikai gyakorlatot; 3) várhatóan befolyásolja a betegség kimenetelét.
 - *Potenciálisan alkalmas:* a többi módszernél pontosabb, de klinikai szerepe nem bizonyított.
 - *Esetlegesen alkalmas:* kevés adat áll rendelkezésre a fentiek eldöntésére, de elméletileg hasznos lehet.
 - *Nem alkalmas:* nem befolyásolja a klinikumot vagy a többi módszernél rosszabbul teljesít.

Az alábbiakban táblázatos formában idézem az IAEA kiadvány összesített eredményeit az egyes alkalmazhatósági kritériumok szerinti felosztásban (1-4. táblázat). A táblázatokban vastag szedéssel emeltem ki a disszertáció témáját adó daganatokat, a lymphomákat és a Ewing tumorokat is magába foglaló csont és lágyrész sarcomákat.

Megállapítható, hogy míg a lymphomák vonatkozásában a PET számos tekintetben alkalmas vagy potenciálisan alkalmas, a sarcomák tekintetében csak esetlegesen alkalmas.

Fontos megemlíteni az onkológiai FDG-PET vizsgálat korlátait is. *Álnegatív* eredményhez vezethet, ha a daganat túl kicsi és/vagy a glükóz metabolizmus nem vagy kevésbé fokozott (pl. jól differenciált neuroendokrin tumorok, bronchoalveolaris carcinoma, sok esetben a vese- és prostatarák, valamint a hepatocellularis carcinoma). A magas vércukorszint (8,3 mmol/l feletti érték) kompetíció révén jelentősen csökkentheti a kóros szövetek FDG felvételét [25]. Mivel az FDG nem tumor specifikus farmakon, ezért *álpozítív* eredmények születhetnek fokozott glükóz felhasználással, ill. kiválasztással járó folyamatok esetén, például bizonyos gyulladásos folyamatok [26-29], korai posztoperatív és posztirradiációs jelenségek [30], aktivált barnazsír-szövet [31], vizelet kiválasztás a vesékben és a húgyutakban, aspecifikus bélaktivitás, kemoterápia utáni csontvelő hyperplasia [32] és főleg fiatalokban thymus hyperplasia [33] esetén.

2.1.3. A PET-CT módszer

A PET technika a strukturális, anatómiai viszonyok megjelenítésében elmarad a morfológiai képalkotóktól, holott a diagnosztika és a terápiás beavatkozások szempontjából a funkcionális elváltozások pontos lokalizálásának kiemelkedő fontossága lenne. A hibrid berendezésekkel, így a PET-CT készülékkel végzett vizsgálatok esetén a két különböző modalitású vizsgálat a vizsgált személy elmozdulása nélkül, azonos testhelyzetében és azonos vagy csaknem azonos időben történik. Az integrált PET-CT módszer a kor magas technikai színvonalának megfelelő PET és CT technológiát egyetlen készülékben egyesíti, ami a strukturális és metabolikus információk szimultán identikus megjelenítését biztosítja.

A PET-CT nemcsak a pontos térbeli lokalizálás miatt jelent fejlődést a hagyományos, önálló PET vizsgálatokhoz képest, hanem a CT alapú szöveti gyengítés korrekció lehetősége miatt is. A PET kamera által detektált aktivitás-eloszlás ugyanis a beteg testén belüli sugárgyengülés miatt nem a radiofarmakon valós szöveti eloszlását jeleníti meg, a tényleges eloszlás megismeréséhez gyengítési korrekcióra van szükség, ami a CT által készített gyengítési térkép segítségével valósítható meg, a korábbi módszerek-

1. táblázat. Alkalmos onkológiai FDG PET indikációk [23]

Daganat típusa	Diagnózis	Staging	Terápiás válasz felmérése	Restaging	Kiújulás gyanúja	Követés	Sugárterápia tervezés
Tüdőrák	SPN karakterizálása	Gyógyíthatónak vélt NSCLC					
Lymphoma		HL és agresszív NHL Lymphoma FDG halmozásának megállapítása	HL és igazoltan FDG halmozó NHL	HL és igazoltan FDG halmozó NHL	HL és igazoltan FDG halmozó NHL kezelése után visszamaradt lágyszövetek karakterizálása		
Melanoma				Kiújulás operálhatóságának eldöntése			
Petefészekrák					MR vizsgálat kiegészítésére		
Méhtest és méhnyakrák		N stádium meghatározása a méhet meghaladó tumrok esetében		Igazolt kiújulás	Igen		
Fej-nyaki rákok	CUP		Kemoterápia és/vagy sugárterápia után	Kezelés befejezését követően	Műtét és/vagy sugárterápia után		
Colorectalis rák				Izoláltnak tűnő kiújulás vagy metasztázisok esetén műtét előtt	Emelkedő tumormarkerek és nem egyértelmű konvencionális képalkotás esetén		
Orr-garat rák		N, M stádium-meghatározás	Igen	Kezelés befejezését követően Igazolt kiújulás esetén			
GIST		Igen	Igen	Az igazoltan kiújult tumor életképességének meghatározása	Életképesség megállapítása kiújulás gyanúja esetén	Igen	
Nyelőcsőrák		M stádium-meghatározás					
Pajzsmirigyrák				Kóros szérumszintű thyroglobulin szinttel és negatív ¹³¹ I egésztest vizsgálattal rendelkező betegnél	Emelkedő tumormarkerek (Tg, calcitonin) esetén a műtéttel eltávolítható áttétek meghatározására		

Rövidítések: SPN: szoliter pulmonalis nodulus, NSCLC: nem-kissejtes tüdőrák, HL: Hodgkin lymphoma, NHL: non-Hodgkin lymphoma, CUP: ismeretlen eredetű primer tumor, GIST: gastrointestinalis stromalis tumor, Tg: thyroglobulin

2. táblázat. Potenciálisan alkalmas onkológiai FDG PET indikációk [23]

Daganat típusa	Diagnózis	Staging	Terápiás válasz felmérése	Restaging	Kiújulás gyanúja	Követés	Sugárterápia tervezés
Tüdőrák			NSCLC: neoadjuváns KT után az operabilitás eldöntésére Definitív RT/KT során a dózis válasz alapján történő módosításához				NSCLC esetében a besugárzási mező meghatározása
Emlőrák		Lokálisan előrehaladott betegség	Előrehaladott / áttétes betegség	Igazolt kiújulás esetén	Emelkedő TM szint esetén		
Melanoma		Előrehaladott (III-IV. stádium) betegség					
Petefészekrák		Igen		Igazolt kiújulás esetén			
Méhtest és méhnyakrák				A kezelés befejezését követően			Besugárzás tervezés (para-aortikus lgl érintettség méhnyakrákban)
Fej-nyaki rákok		Lgl. érintettség, távoli áttétek, szinkron tumorkok		Igazolt kiújulás esetén			Segítségnyújtás a céltérfogathoz meghatározáshoz
Veserák				Igazolt kiújulás esetén			
CUP (nem fej-nyaki tumor)	Primer tumor keresés	Betegség kiterjedés megállapítása					
Colorectalis rák		Igen					
Orr-garat rák					A kiújulás helyének meghatározása		
Hasnyálmirigyrák	Térfoglalás karakterizálása				Posztterápiás szövődmények és kiújulás elkülönítése		
Nyelőcsőrák			A neoadjuváns KT-ra adott válasz preoperatív meghatározása		A lokoregionálisan kezelhető betegség azonosítása		Segítségnyújtás a céltérfogathoz meghatározáshoz

Rövidítések: NSCLC: nem-kissejtes tüdőrák, KT: kemoterápia, RT: radioterápia, TM: tumormarker, Lgl/Igl: nyirokcsomó

3. táblázat. Esetlegesen alkalmas onkológiai FDG PET indikációk [23]

Daganat típusa	Diagnózis	Staging	Terápiás válasz felmérése	Restaging	Kiújulás gyanúja	Követés	Sugárterápia tervezés
Tüdőrák		SCLC		Szoliter metasztázis vagy lokális kiújulás esetén segítség a megfelelő terápia megválasztásához	NSCLC és SCLC		SCLC NSCLC esetén a teljes dózis meghatározása
Emlőrák							Segítségnyújtás a céltérfogat meghatározásához
Melanoma					Biopszia számára nehezen hozzáférhető léziók FDG halmozásának a megállapítása		
Petefészekrák			Igen	A kezelés befejezését követően		Igen	
Méhtest és méhnyakrák			Igen				
Veserák		Előrehaladott betegség esetén					
Germinális tumor			Az érett teratoma kivételével		Emelkedő TM-ek és/vagy bizonytalan CT esetén		
CUP (nem fejnyaki tumor)	Emelkedő TM-ek és negatív/bizonytalan konvencionális képalkotás esetén	Betegség kiterjedés megállapítása					
Colorectalis rák			Igen			Igen	Igen
Gyomorrák		Igen	Neoadjuváns kezelés után			Igen	
Csont és lágyrész sarcomák	Biopszia vezérlés	Igen (extrapulmonális metasztázisok)	Válasz elmaradása esetén a terápia potenciális megváltoztatásához	Igen (extrapulmonális metasztázisok)	Biopszia vezérlés	Igen	Igen
Elsődleges KIR daganatok	Biopszia vezérlés		Igen		A kiújulás elkülönítése sugármarkertől	Alacsony grádusú tumor esetén	A sugárterápia dózis eskalációjának vezérléséhez
Orr-garat rák						Igen	Segítségnyújtás a céltérfogat meghatározásához
Hasnyálmirigyrák		M stádium megállapítása	Igen				Segítségnyújtás a céltérfogat meghatározásához, dózis intenzifikációhoz
Epeúti és epehólyag rák	Benignus és malignus léziók elkülönítése	N, M stádium meghatározása	Igen				

Rövidítések: SCLC: kissejtes tüdőrák, NSCLC: nem-kissejtes tüdőrák, TM: tumormarker, CUP: ismeretlen primer tumor.

hez képest lényegesen gyorsabban és jobb minőségben [34]. A PET vizsgálatok kvantifikálására is csak elnyelés korrigált felvételeken van lehetőség. Abszolút kvantifikálásra általában csak kutatási körülmények között van szükség. Az általános klinikai gyakorlatban a szöveti radiofarmakon-eloszlás számszerű jellemzésére az ún. standard felvételi érték (standardized uptake value, SUV) alkalmazható:

$$SUV = \frac{\text{bomlás-korrigált aktivitás (kBq)}}{\frac{\text{szöveti térfogat (ml)}}{\text{beadott FDG aktivitás (kBq)}} \cdot \text{testtömeg (g)}}$$

Az így nyert SUV értékek azt jelzik, hogy a vizsgált régióban hányszorosan haladja meg a jelzőanyag koncentrációja azt az értéket, amit egy feltételezett, az egész testtömegben való teljesen egyenletes eloszlás esetén lehetne mérni [35]. PET-CT-t alkalmazva a

4. táblázat. Nem alkalmas onkológiai FDG PET indikációk [23]

Daganat típusa	Diagnózis	Staging	Terápiás válasz felmérése	Restaging	Kiújulás gyanúja	Követés	Sugárterápia tervezés
Tüdőrák	SCLC		NSCLC definitív KT / RT után SCLC	NSCLC a kezelés befejezése után SCLC		NSCLC SCLC	
Lymphoma	HL és NHL	Nem-folliculáris alacsony grádusú NHL				Nem	Nem
Emlőrák	Nem	Axillárisan tapintható nyirokcsomó hiányában		A kezelés befejezését követően		Nem	
Melanoma	Nem	I-II. st. melanoma stádium meghatározása	Nem	A kezelés befejezését követően		Nem	Nem
Petefészekrák	Nem						Nem
Méhtest és méhnyakrák	Nem					Nem	
Fej-nyaki rákok	Megtalált elváltozás karakterizálása Biopszia irányítása (kivéve CUP)					Nem	
Veserák	Nem	Nem (kivéve az előrehaladott betegséget)	Nem	A kezelés befejezését követően	Nem	Nem	Nem
Germinális tumor	Nem	Nem		Nem		Nem	Nem
CUP a nyakon kívüli metasztatizációkkal			Nem értelmezhető	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető
Colorectalis rák	Nem						
Gyomorrák	Megtalált elváltozás karakterizálása Biopszia irányítása			A kezelés befejezését követően	Nem		Nem
Csont és lágyrész sarcomák	Megtalált elváltozás karakterizálása						
Elsődleges KIR daganatok	Nem	Nem		A kezelés befejezését követően Igazolt kiújulás esetén			
Orr-garat rák	Nem						
GIST	Nem			Gyógyító célú műtétet követően			Nem
Hasnyálmirigyrák				A kezelés befejezését követően Igazolt kiújulás esetén		Nem	
Epeúti és epehólyag rák				A kezelés befejezését követően Igazolt kiújulás esetén	Nem	Nem	Nem
Nyelőcsőrák	Megtalált elváltozás karakterizálása Biopszia irányítása			A kezelés befejezését követően		Nem	
Pajzsmirigyrák	Nem	Nem	Nem			Nem	Nem

Rövidítések: SCLC: kissejtes tüdőrák, NSCLC: nem-kissejtes tüdőrák, KT: kemoterápia, RT: radioterápia, HL: Hodgkin lymphoma, NHL: non-Hodgkin lymphoma, CUP: ismeretlen primer tumor, KIR: központi idegrendszer, GIST: gastrointestinalis stromalis tumor

CT-alapú szöveti elnyelési korrekciónak, valamint a korszerű PET detektorok nagyobb érzékenységének köszönhetően a PET vizsgálati idő jelentősen, 30-40 %-kal rövidült, ami a módszer áteresztőképessége mellett a beteg komfortérzésének és kooperációjának a szempontjából is fontos [36]. Jelenleg egy átlagos, a törzsről készült, úgynevezett egésztest PET-CT vizsgálat felvételi ideje a beteg testtömegétől és az alkalmazott vizsgálati protokolltól függően 15-30 perc. A PET-CT keretében leggyakrabban nem diagnosztikus CT vizsgálatra, hanem alacsony dózisu, natív vizsgálatra kerül sor, ami elsősorban a pontos anatómiai lokalizálást és a szöveti gyengítés korrekciót szolgálja.

2.1.4. A PET-CT klinikai előnyei

A PET-CT készülékek gyors klinikai elterjedése a harmadik évezred eleje óta folyamatosan tart (2001-ben telepítették az első, kereskedelmi forgalomba került PET-CT készüléket Zürichben) és manapság újonnan önálló PET készüléket a gyártók gyakorlatilag nem értékesítenek [37]. Hasznosságáról széleskörű tapasztalatok az onkológiai alkalmazás területén állnak rendelkezésre. Az adatok arra utalnak, hogy az integrált PET-CT szenzitívebb és specifikusabb, mint az összetevő modalitások önmagukban, és valószínűsíthetően igaz ez a különböző időpontban készült PET és CT vizsgálatok együttes értékelésével összevetve is. A legjelentősebb hatása a PET-CT-nek az önálló PET-hez képest abban mutatkozik meg, hogy a különböző, egyértelmű vagy bizonytalan PET eltérések pontos lokalizálásával és a morfológia hozzárendelésével segít elkülöníteni a különböző benignus, illetve fiziológiás, valamint a malignus funkcionális jelenségeket, ezáltal csökkenti a bizonytalan vagy álpozitív leletek számát, növeli a fajlagosságot [38-40]. Emellett, például disszeminált pulmonális metasztázisok esetén, amikor a metasztázisok mérete túl kicsi ahhoz, hogy PET-tel is detektálhatók legyenek, a CT is képes a PET-CT vizsgálat érzékenységét növelni. Fentiek következtében általánosan elfogadottá vált, hogy a tumor staging területén a PET-CT sokkal pontosabb, mint a CT és a PET egyedül, vagy akár a két vizsgálómódszer együttes értékelése [10,38,41-43].

2.2. A Ewing tumorok

2.2.1. A Ewing tumorok klinikopatológiája

A Ewing tumorok (ET) családját a Ewing sarcoma (ES) és a ritka előfordulású primitív neuroectodermális tumor (PNET) alkotja, melyek klinikai jellegzetességeikben, morfológiailag és citogenetikailag is rokon elváltozások. [44-46].

A ET leggyakrabban gyermek és serdülőkorban fordul elő, 75%-ban 20 éves életkor előtt alakul ki, 30 éves kor után ritka. Éves incidenciája kb. 0,6/1 millió, a második leggyakoribb gyermekkori csontdaganat. Fiúk másfélszer gyakrabban érintettek. Leggyakrabban a csontokból erednek, csupán az esetek kb. 10%-ában extraszkeletális lágyrész eredetűek. A tumor gyorsan terjed, áttétet elsősorban a tüdőbe

és többszörösen a csontrendszerbe ad. A diagnóziskor a tumorok 75%-ban lokalizáltak, 25%-ban már metasztatikusak [44-46].

Az elsődleges kivizsgálásban az anamnézist, a fizikális és a laboratóriumi vizsgálatot követően a képalkotók közül a kétirányú röntgen felvétel, az MR vizsgálat és a háromfázisú csontszcintigráfia elvégzése fontos. A kezelés előtti stádium besoroláshoz szükséges vizsgálatok a mellkas CT, hasi képalkotó vizsgálat (ultrahang/CT/MR) és csontvelő vizsgálat [44,45].

A prognózis rossz, ha a felismeréskor már jelen vannak makroszkópos áttétek, ilyenkor az 5 éves túlélés 22%, szemben az áttétmentesen felismert tumorokban észlelt 50-60%-kal (10 éves alatti életkorban az utóbbi érték akár 70% is lehet). Reziduális vagy rekuráló betegség esetén a túlélés csak 10%-os [44,46,47].

A kezelés alapelve az, hogy a betegséget mindig szisztémásnak kell tekinteni. Ezért a terápia két fő egyenértékű célkitűzése az elsődleges daganat eltávolítása és a helyi kiújulás megelőzése, valamint az áttétes terjedés megakadályozása. A kezelés fő összetevői a sebészi, a kemo- és a radioterápia. A daganat sebészi eltávolítását (napjainkban legtöbbször van lehetőség végtag megtartó műtetre) és/vagy a sugárkezelést neoadjuváns kemoterápia előzi meg. A primer tumor eltávolítását és/vagy sugárkezelését követően adjuváns kemoterápiára kerül sor. [44,46,48].

2.2.2. Az *FDG PET*, *PET-CT* szerepe a *Ewing tumorok diagnosztikájában*

Sarcomák esetében számos tanulmány vizsgálta az FDG-PET eredményességét a benignus és a malignus folyamatok elkülöníthetőségében [49-55], illetve a malignitás fokának meghatározására [53,55-62]. Ezen vizsgálatok szerint a magas grádusú sarcomák fokozottan dúsítják az FDG-t az alacsony grádusú tumorokhoz képest. Aoki és mtsai elsődleges csonttumorok vizsgálata kapcsán a SUV szignifikáns különbségéről számoltak be a benignus és malignus daganatok között (átlag SUV 2,18 vs. 4,34) [63]. A legintenzívebb dúsulást Ewing sarcomában és lymphomában tapasztalták. Egy másik tanulmányban, mely szintén vegyes összetételű csont-sarcomákat vizsgált, 14 ES-ban az átlagos SUV érték 5,3 volt [64].

2.2.2.1. Az elsődleges stádium meghatározás

A betegség stádiumának a pontos megállapítása, a már diagnóziskor is fennálló metasztázisok kimutatása nagy jelentőségű, mivel utóbbi esetben a prognózis igen rossz, illetve a kiterjedés nagymértékben meghatározó a kezelés vonatkozásában.

Már a primer daganat kiterjedésének a felmérésében, a műtét tervezésében is segítségül szolgálhat a PET, mivel a daganat határainak az azonosítása nehézségekbe ütközhet MR vizsgálattal az anatómiai viszonyok disztorziója és a peritumorális ödéma jelenléte miatt. Ezen túlmenően nagyobb, heterogén daganatban PET-tel kimutatható a legmagasabb biológiai aktivitású terület, segítve ennek, a tumor malignitási fokát legjobban reprezentáló régióknak a célzott biopsziáját [57].

Több vizsgálat – szintén vegyes csont-sarcomák esetén – alátámasztotta, hogy a konvencionális képalkotókhoz képest a PET előnyös az ossealis és lymphogén metasztázisok kimutatásában [13,14,51,65,66].

Franzius és mtsai a PET-et és a csontszcintigráfiát (CSSZ) hasonlították össze 38 ES-s beteg esetében (ezen kívül 32 osteosarcomás beteg is szerepelt a vizsgálatban). A csontmetasztázisok felismerésében a PET szenzitivitása 100%, specificitása 96%, a pontosság 97% volt, míg ugyanezek az értékek CSSZ-val 68, 87 és 82% voltak [51]. A PET jobb hatásfokának több oka van: a PET az áttétes daganatszövet fokozott metabolikus aktivitását már azelőtt kimutatja, mielőtt a CSSZ pozitívitásához szükséges reaktív osteoblast aktivitásbeli változások bekövetkeznek. Ez különösen fontos szempont ET esetén (szemben az osteosarcomával), mivel a csonteltérések területén nem annyira az osteoblast aktivitás, hanem inkább az osteoclastok mediálta csontdestrukció dominál. További magyarázat lehet a csontszcintigráfia rosszabb térbeli feloldóképessége, valamint a növekedési zónák CSSZ-án megfigyelhető fokozott aktivitása, ami a szomszédságban levő kisebb metasztázisok álnegatív megjelenését okozhatja. A koponyaboltozati csontok vonatkozásában viszont ennek pont az ellenkezője figyelhető meg, a CSSZ érzékenyebb, mivel itt az intenzív agyi FDG dúsulás PET során megakadályozhatja a metasztázisok azonosítását [14,51,66,67]. Ezeket az eredményeket megerősítette Daldrup-Link és mtsai tapasztalata, akik a csontmetasztázisokat nemcsak PET-tel és CSSZ-val, hanem egészttest MR-rel is vizsgálták 39 betegben. Beteganyagukban 20 ES mellett osteosarcoma, lymphoma, rhabdomyosarcoma, melanoma és hystiocytosis szerepelt. Az összes beteg

vonatkozásában a PET 90, az MR 82, a CSSZ pedig 71%-os, a ES vonatkozásában a PET 85, az MR és a CSSZ 80%-os szenzitivitású volt [66]. A PET-nek szerepe lehet a csonton belüli skip metasztázisok felismerésében is, mivel MR vizsgálattal ezeket nehéz lehet elkülöníteni a fiziológiás vörös csontvelőtől, különösen gyermekkorban, amikor a haematopoeticus velő még kiterjedtebben van jelen, mint felnőtt korban [65].

A disszertáció egyik témájául szolgáló, a PET teljesítőképeségét ET-ok esetében tanulmányozó saját vizsgálatunk 2006-os publikációját [67] követő időszakban, illetve azzal párhuzamosan további közlemények jelentek meg. Kneisl és mtsai 17 ES-t magába foglaló vizsgálatukban szintén eredményesebbnek találták a PET-et a konvencionális képalkotókhoz képest. 3/17 (18%) ES esetén találtak olyan metasztázisokat PET-tel, amelyek a stádium megváltozását eredményezték [13]. Völker és mtsai a PET staging-ben és a terápiás terv felállításban betöltött szerepét vizsgálták 46 beteget felölelő tanulmányukban, akik közül 23 szenvedett ET-ban. Mind PET-tel, mind konvencionális képalkotással (MR, CT, csontszcintigráfia) a primer tumorok 100%-ban felismerhetők voltak. Ezzel szemben a PET hatékonyabb volt a nyirokcsomó és a csontmetasztázisok kimutatásában. Előbbi vonatkozásban a szenzitivitás 90 vs. 25%, utóbbiban 90 vs. 57% volt. ES esetén a csontmetasztázisok azonosításában a PET CSSZ-val szembeni nagyobb érzékenysége (88 vs. 37%) még szignifikánsabbnak mutatkozott. Eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a PET – más képalkotókkal együtt alkalmazva – jelentős hatással bír a terápiás döntésekre [14].

McCarville és mtsai 61 gyermekkori sarcoma, köztük 14 ET esetében PET-CT-vel végzett staging és restaging vizsgálataik alapján arról számoltak be, hogy a vizsgálat haszna elsősorban nem várt és szokatlan helyzetű áttétek felismerésében nyilvánult meg [68].

Mody és mtsai 2010-ben megjelent közleményükben a PET potenciális hasznosságáról számoltak be lágyrész-sarcomában, köztük 16 ET-ban szenvedő beteg vizsgálata kapcsán. Az FDG-PET szenzitivitása 83, specificitása 71%-nak adódott [69].

Fuglo és mtsai szintén vegyes szövettanú lágyrész és csonttumorok esetén (köztük 14 ET) végzett PET-CT vizsgálataik eredményét dolgozták fel. A vizsgálatokra az elsődleges stádium meghatározás keretében került sor. A távoli metasztázisok vonatkozásában a PET-CT szenzitivitása 95%, specificitása 96% lett. Ezen kívül vizsgálták a primer daganat maximális SUV (SUV_{max}) értékének és a betegek

túlélésének az összefüggését is. A SUV jelentős prognosztikai tényezőnek bizonyult, mivel az 5 éves túlélés 10-nél alacsonyabb SUV_{max} esetén 81%-os, míg 10-nél nagyobb érték esetén csak 33%-os volt [70].

A ET-ok esetén a csontok mellett leggyakrabban a tüdőben alakulhatnak ki áttétek. Elengedhetetlenül fontos ezek korai felismerése, mivel metasztazektómiával, vagy a teljes tüdő besugárzásával gyógyíthatók lehetnek, javítva a túlélést [49,65]. Ebben a tekintetben azonban a PET teljesítőképessége egyértelműen elmarad a CT-hez képest. Franzius és mtsai 2001-ben egy másik, 39 ES és 32 osteosarcoma esetet feldolgozó tanulmányukban az FDG PET és a spirál CT hatékonyságát hasonlították össze tüdőmetasztázisok kimutatásában. Az egyes vizsgálatokat alapul véve a PET szenzitivitása 54, specifitása 95, pontossága 86%-os volt. Ugyanezek az értékek CT esetén 75, 100 és 94%-nak adódtak. Egyetlen álnegatív CT eredményt sem találtak pozitív PET mellett, valamint olyan esetet sem, amikor a metasztázist a PET előbb identifikaálta volna, mint a CT [49]. A tüdőmetasztázisok rossz detektálhatósága PET-tel ugyan multifaktoriális eredetű, de leginkább az áttétek kis méretének köszönhető. Völker és mtsai már idézett közleményükben hasonló eredményről számolnak be (szenzitivitás: 100 vs. 25%). CT vizsgálattal a PET-tel ki nem mutatható metasztázisok mindegyike kisebb volt, mint 7 mm [14]. Más vizsgálók is hasonló eredményekre jutottak [43,67].

2.2.2.2. A PET szerepe a restagingben és a tumor kiújulás kimutatásában

A hagyományos képalkotó vizsgálattal sokszor nehéz elkülöníteni a kezelés következtében kialakult elváltozásokat és a tumor kiújulást. A sebészi beavatkozás vagy sugárterápia utáni anatómiai torzulások is megnehezítik a tumorok egyértelmű felismerését, ugyanakkor sokszor bizonytalan, végleges kórisméjükhöz biopsziát igénylő eltérések kerülhetnek leírásra. Perzisztáló morfológiai eltérések, de negatív FDG PET vizsgálat esetén a szövettani mintavétel azonban elkerülhető lehet. A végtagmegtartó műtéteknél alkalmazott fém protézisek szintén hátrányosan érintik a CT és MR vizsgálatok értékelhetőségét, míg a PET eredményét nem befolyásolják [65].

Franzius és mtsai recidív daganat gyanújával 21 ES-s és 6 osteosarcomás betegnél végeztek 41 PET vizsgálatot és az eredményeket egyéb képalkotókkal (a primer tumor helyéről készült MR, mellkas CT és CSSZ) hasonlították össze. A lokális

recidívák (n=7) mindegyikét kimutatta a PET és a hagyományos képalkotók is. A PET a metabolikus viselkedés meghatározásával el tudta különíteni a recidív daganatokat a metabolikusan inaktív szövetektől. Az egyes vizsgálatokat véve alapul a PET érzékenysége nem volt szignifikánsan rosszabb, mint a konvencionális képalkotóké, azonban a fajlagossága jelentősen kedvezőbbnek mutatkozott. A PET és a többi képalkotó vizsgálat szenzitivitása 96, ill. 100, specificitása 81, ill. 56, pontossága 90, ill. 82%-nak adódott. Emellett a csont és nem pulmonális lágyrész metasztázisok tekintetében összességében is kis mértékben előnyösebb volt a PET alkalmazása [50].

A 2006. utáni időszakban a témában publikáló szerzők közül Charest és mtsai 212 sarcomás, köztük 22 ES-s beteg PET-CT vizsgálatainak retrospektív értékeléséről számoltak be, melyeket az elsődleges stádium meghatározás részeként vagy kiújulás gyanújakor végeztek. Eredményeik szerint ES-ban a vizsgálat 100%-os érzékenységűnek bizonyult [71]. Arush és mtsai lokális recidíva vagy távoli metasztázis formájában megnyilvánuló kiújulás gyanú miatt PET-CT vizsgálatot végeztek 19 sarcomás betegnél, köztük 9 ES-ban szenvedő gyermeknél. A PET-CT-vel sikerült kimutatni mind a 7 lokális recidívát és 77%-ban a távoli metasztázisokat is, de 2/13 (15%) betegnél az egyedüli módszer volt, ami azonosította az áttétes folyamatot. Ezen kívül 3 esetben, amikor a CT/CSSZ bizonytalan leletet adott, a PET-CT valós negatív eredményt biztosított [72].

2.2.2.3. A PET és a PET-CT összehasonlítása

Az utóbbi időben (2006. után) közzétett tanulmányok közül többnél a PET vizsgálat elvégzése PET-CT berendezéssel történt [42,43,68,70-73], melyek közül két közlemény foglalkozik az önálló PET és a PET-CT összehasonlításával [42,43].

Tateishi és mtsai a PET-CT, a PET, a hagyományos képalkotás, valamint utóbbi és a PET-CT kombinált eredményességét hasonlította össze 117 csont- és lágyrész-sarcomás, köztük 16 ET-os beteg primer stádium meghatározása során. Összességében a PET-CT és a többi képalkotó kombinálásával a staging pontossága szignifikánsan jobb volt, mint az önállóan végzett PET-é, ami elsősorban az M stádium meghatározásában bizonyult markánsnak [42]. Gerth és mtsai 53 ET-s beteg PET-CT vizsgálatainak eredményéről számoltak be, melyeket részben a primer staging, részben a betegség utánkövetés keretében végeztek. A PET-et önmagában értékelve összesen 609 kóros

léziót detektáltak, PET-CT-vel 124-gyel (21%) többet, melyeknek a 65%-a a tüdőben helyezkedett el. A PET-tel kimutatott elváltozások 8%-ának a lokalizációját megváltoztatta a CT-vel együttes értékelés. A szenzitivitás, specificitás és pontosság az önálló PET esetén 71, 95 és 88%, míg PET-CT-vel 87, 97 és 94% ($p < 0,0001$). ROC analízissel is szignifikáns különbség adódott a két módszer között: a PET-re vonatkozó 0,82 és a PET-CT-re vonatkozó 0,92 értékű görbe alatti területtel ($p < 0,0001$). A PET-CT segítségével jobban besorolhatók voltak a benignus és malignus elváltozások, ezáltal csökkent a bizonytalan, nem egyértelmű leletek száma. A hibrid PET-CT egyik jelentős előnyének mutatkozott, hogy egyetlen kombinált, a CT-t is magában foglaló vizsgálattal magas érzékenység érhető el a pulmonális metasztázisok vonatkozásában is [43].

Fentiek mintegy összefoglalásául, Treglia és mtsai a közelmúltban (2012-ben) az FDG PET szerepéről metaanalízist készítettek [74], melyben 5 közleményből származó [43,51,67,69,71], összesen 279 ET-os beteg adatait dolgozták fel. Az egyes vizsgálatokat alapul véve a PET szenzitivitása 87 és 100%, specificitása 78-100% között változott. Eredményük szerint a vizsgálat összesített szenzitivitása 96% (95% CI: 91-99%), specificitása 92% (95% CI: 87-96%).

2.3. A lymphomák

2.3.1. A lymphomák klinikopatológiája

Ebben a fejezetben a lymphomák klinikopatológiai jellegzetességeit foglalom össze, különös tekintettel a Hodgkin lymphomára (HL) és a non-Hodgkin lymphomák (NHL) közül a diffúz nagy B-sejtes lymphomára (DLBCL), mivel az FDG PET vizsgálat ezen lymphoma típusok esetén rendelkezik kiemelkedő szereppel.

2.3.1.1. A lymphomák osztályozása

A lymphomák a nyirokrendszer rosszindulatú daganatai. Érinthetik a nyirokcsomókat, az extranodális szerveket, a csontvelőt vagy jelentkezhetnek leukaemiás vérképpel. A WHO 2008-as osztályozása a nagyszámú daganatfélét a szöveti morfológia és az immunfenotípus alapján Hodgkin és non-Hodgkin

lymphomaként osztályozza. A NHL-k a sejteredet alapján tovább csoportosíthatók B- és T/NK-sejtes tumorokra, differenciáltságuk foka alapján pedig prekursor sejtes és érett sejtes daganatokra. A HL-ban jellemző tumorsejtek (Sternberg-Reed és Hodgkin-sejtek) is B-sejt eredetűek, de a HL továbbra sem képezi részét a B-sejtes NHL-eknek sajátosságos szövettani megjelenése, klinikai viselkedése és kezelési módja alapján. A HL-k két nagy csoportja a ritkán előforduló, nodularis lymphocytá-predomináns HL (NLPHL) és a gyakori, klasszikus HL. Utóbbi szövettani alcsoportjai a lymphocytá-gazdag, a nodularis sclerosis, a kevertsejtes és a lymphocytaszegény típusok. Az NLPHL-ban nincs Sternberg-Reed sejt és számos tulajdonságában a NHL-ra emlékeztet. Az összes daganatos betegség 5%-a lymphoma. 2009-ben 100000 lakosra számítva 27,7 lymphoma fordult elő, melyek 85%-a B sejtes, 5%-a T sejtes NHL, 10%-a HL. Az NHL-k 90%-a az érett sejtes csoportba tartozik, melyek közül a leggyakoribb a DLBCL és a follicularis lymphoma (együttesen az összes lymphoma 67%-át teszik ki). A NHL-kon belül a kórlefolyás alapján megkülönböztetünk agresszív és indolens csoportot. A HL viselkedésében az előbbi csoporthoz hasonlatos [75,76].

A lymphomák 40%-a *indolens* (ezt a csoportot low grade lymphomáknak is szokták nevezni). Az esetek 80%-ában a diagnózis idején a tumor már III.-IV. stádiumban van. A kezelés csak nagyon ritkán kuratív, de a túlélés kezelés nélkül is több év [76].

A lymphomák 50%-a az *agresszív* NHL-k közé tartozik és ezeknek mintegy fele DLBCL. Ezek a gyors lefolyású megbetegedések kezelés nélkül rövid időn belül a beteg halálát okozzák. Emellett a daganatok többsége citotoxikum és sugárterápia érzékeny, megfelelő kezelés mellett a betegek 60-70%-a teljes remisszióba kerül, és 40-50%-uk meggyógyul. A betegek idő-túlélés görbéje a kezdeti egyenletes csökkenés után 3-4 év után 50% körüli értéknél vízszintessé válik. Agresszív lymphomának tekinthető a DLBCL és altípusai, a III. fokozatú follicularis lymphoma, a köpenysejtes lymphoma, az anaplasias nagysejtes lymphoma, a perifériás T-sejtes lymphoma, az angioimmunoblastos lymphoma és az intestinalis T-sejtes lymphoma, míg a lymphoblastos lymphomák és a Burkitt-lymphoma még ezeknél is agresszívabb betegségek [76,77].

A HL életkor szerinti gyakorisága két csúcspontot mutat, az egyik 30 éves kor körül, a másik 50 éves kor felett. A férfi/nő arány közel 2:1. Megfelelő kezelés után a 10 éves

betegségmentes túlélés, azaz a gyógyulás korai stádiumban 90%-os, előrehaladott stádiumban 70-75% [78].

2.3.1.2. A HL és DLBCL klinikuma és diagnózisa

Mindkét lymphoma típus általában a perifériás nyirokcsomók gyorsan kialakuló fájdalomtalan, rugalmas megnagyobbodásával hívja fel magára a figyelmet. DLBCL-ban a lymphadenomegalia bárhol megjelenhet, gyakran fordul elő extranodális érintettség (az összes lymphoma 30-35%-a extranodális kiindulású). Főleg a nagy kiterjedésű betegségben szenvedőknél, az esetek 20-30%-ában általános aktivitási tünetként láz, fogyás (a testtömeg több mint 10%-ának elvesztése 6 hónapon belül) és éjszakai izzadás jelentkezik (B tünetek) [79,80].

A lymphomák diagnózisa többlépcsős folyamat, amelyben a klinikai adatok alapján végzett szövettani vizsgálat és az azt kiegészítő immunfenotípus és genotípus meghatározások vezetnek a kórisméhez. A szövettani vizsgálathoz a nyirokcsomó-aspirátum illetve vékonytű-biopszia rendszerint nem elégséges, mivel túl kis mintákat eredményez.

A lymphomákat az Ann Arbor-féle klasszifikáció Cotswold-i módosítása szerint sorolják négy stádiumba [81] (5. táblázat).

Legnagyobb jelentősége a PET vizsgálatnak van a staging-ben, amennyiben lehetőség van az elvégzésére, úgy elsőként választandó.

5. táblázat. Ann Arbor-i stádium beosztás Costwold-i módosítása

I. stádium	Egy nyirokrégió érintett vagy egyetlen extranodális manifesztáció észlelhető
II. stádium	Több nyirokrégió érintett a rekesz azonos oldalán, közvetlen ráterjedés lehet a szomszédos szervre
III. stádium	Érintett nyirokrégió(k) a rekesz mindkét oldalán, közvetlen ráterjedés egy szomszédos szervre lehetséges
IV. stádium	Disszeminált (multifokális) extranodális szervérintettség jelenléte, ami nem közvetlen, hanem hematogén terjedés következménye

2.3.1.3. Prognosztikai faktorok HL-ban és agresszív NHL-ban

A legfontosabb prognosztikai tényező a lymphoma szövettani típusa. Mivel az azonos szövettani csoportban is eltérő lehet a betegség kórlefolása, ill. azonos stádiumú betegek prognózisa, túlélése is jelentősen eltérhet, fontos a betegek kockázatának becslése, amin a betegség egyénre szabott, ún. rizikóadaptált kezelése is alapul.

HL esetén a stádiumtól függően korai (I-II. stádium) és előrehaladott (III-IV. stádium) különíthető el.

A korai stádiumon belül kedvezőtlen prognózisról beszélünk, ha az alábbi rizikótényezők közül egy vagy több fennáll: bulky mediasztinális daganat igazolható; 50 évnél idősebb életkor; a véresejtsüllyedés gyorsult (B tünet nélkül >50mm/h, B tünet esetén >30 mm/h); 4 vagy több nyirokrégió érintett. Amennyiben ezek egyike sem áll fenn, korai kedvező prognózisú betegségről van szó [82].

Előrehaladott HL-ban a nemzetközi prognosztikai pontszám (IPS, International Prognostic Score) használatos, mely 7 faktort vesz figyelembe (szérumalbumin szint <40 g/l; hemoglobinszint <10,5 g/l; férfi nem; IV. stádium, kor \geq 45 év; fehérvérsejt szám > 15G/l; lymphocyta-szám <0,6 G/l vagy kevesebb, mint az összes fehérvérsejt 8%-a). Ezek mindegyike 1 pontot ér, kedvezőtlen a prognózis, ha IPS \geq 4. A különböző IPS értékekhez tartozó 5 éves túlélési idő 56 és 89% között változott [83]. Rövid időn belül azonban az is nyilvánvalóvá vált, hogy az intenzívebb kezelések, pl. a BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon) alkalmazásakor az IPS kockázatot besoroló ereje jelentősen kisebb [84].

Agresszív lymphomák, ill. DLBCL esetén a Nemzetközi Prognosztikai Index (IPI, International Prognostic Index) szerint csoportosítjuk a betegeket. Az eredeti IPI-ben 5 független prognosztikus tényező (életkor >60 év; III-IV. stádium; emelkedett LDH-szint; általános állapot – ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [85] – > 1; extranodális manifesztációk száma > 1) alapján – melyek mindegyike 1 pontot ér – 4 rizikócsoportot képeztek (alacsony: IPI 0-1, alacsony-közepes: IPI 2, magas-közepes: IPI 3 és magas rizikó: IPI 4-5). Ezen csoportok esetében a remissziós ráta és túlélés szignifikánsan különbözött, az 5 éves túlélés rendre 73, 51, 43 és 26% volt [86]. A továbbiakban több módosításra került sor. Mivel 60 év felett és alatt igen eltérő a várható túlélés és az intenzív terápiás protokollok alkalmazásának korhatára rendszerint 60 év, ún. korhoz igazított indexet dolgoztak ki (aaIPI, age adjusted IPI), amely a fenti 5 kritérium közül hármát (stádium, LDH szint, általános állapot) véve figyelembe ugyancsak négy rizikócsoportot különböztet meg. Érdemes a korhoz igazított IPI-t használni a hagyományos IPI helyett, mivel a 60 év alatti és feletti betegek kezelési stratégiája igen különböző. A kezelés megválasztásakor legalább két csoportot kell figyelembe venni: kis rizikójú (score 0-1) és nagy rizikójú (score 2-3) betegeket [77]. A

B-sejtes lymphomák prognózisa mindig kedvezőbb, mint a T-sejteseké. Ezen felül 1997-es bevezetése óta, a rituximab (CD-20 ellenes antitest) széleskörű használatával javuló kezelési eredmények kapcsán felmerült, hogy az IPI prognosztikai szerepe változott-e. Az IPI prediktív maradt, de kevesebb rizikócsoporthoz lehet vele elkülöníteni. A score értékek újracsoportosításával a „revised” IPI (R-IPI) segítségével 3 prognosztikus csoportot hoztak létre: nagyon jó prognózis (0 pont), jó prognózis (1-2 pont) és rossz prognózis (3-5 pont). Az ezeknek a csoportoknak megfelelő 4 éves túlélési arány 94, 79 és 55% [87].

DLBCL-ben géneexpressziós vizsgálatok alapján megkülönböztethető a csíracentrum B-sejt eredetű (GCB) és az aktivált B-sejt eredetű (ABC), valamint egy harmadik, átmeneti forma. Az előbbi kedvezőbb, az utóbbi kettő kedvezőtlenebb prognózissal járt [88]. A gyakorlatban formalinban fixált anyagokon elvégezhető immunhisztokémiai vizsgálatokat használhatunk a csoportok elkülönítésére (CD10, BCL-6, MUM-1[89,90]. A rituximab kezelés bevezetése óta azonban úgy tűnik, hogy a két csoport közötti prognosztikai különbség kevésbé egyértelmű [90].

Klinikai tapasztalat az is, hogy kiindulási hely szerint más-más lehet a betegek kezelhetősége. A testiculáris, a központi idegrendszerből kiinduló, az enteropátia asszociált T-sejtes lymphomák rossz prognózisúak, míg a primer bőr lymphomák általában indolens lefolyásúak [77].

A jelenleg általánosan használt különböző prognosztikai rendszerek gyakran csak egy lymphoma-típus egy kezelési formájára vonatkozó statikus kockázatmérések eredményei. Nem jelent azonban dinamikus és egyénre szabott, lymphoma és kezelési formától független rendszert, amely valós idejű – azonnali beavatkozásra és módosításra lehetőséget adó – prognosztikai információt nyújthatna [91].

2.3.1.4. A HL és a DLBCL kezelése

A HL kezelése csaknem minden esetben kuratív célzatú, két alappillére a – napjainkban előtérbe került – polikemoterápia (konvencionális, közép-, és nagy dózisú) és a radioterápia. A kezelési stratégia kiválasztása függ a kiterjedtségtől (stádiumtól), a prognosztikai faktoroktól, a beteg korától, általános állapotától és a társbetegségektől [78]. A nagyszámú gyógyult fiatal HL-s beteg hosszú távú követése kapcsán a kezelést követően kialakuló, jelentős problémákat okozó késői szövődmények váltak ismertté.

Ezek a késői problémák jelentik a fő okot, amiért jelenleg kevésbé intenzív kezelési protokollok kísérleti kipróbálása folyik HL-ban [92].

Az agresszív B-sejtes NHL-k, így a DLBCL kezelése a kombinált immunokemoterápia elvei szerint történik. Az ajánlott standard kezelés az R-CHOP (rituximab, ciklofoszfamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon) protokoll, 21 naponkénti ciklusokkal (R-CHOP-21). Általánosan igaz NHL-k kezelésére, hogy rossz prognózisú esetekben a ciklusok közti intervallum csökkentése, a dózisintenzitás növelése (pl. R-CHOP, 14 naponta = R-CHOP-14) – dózisemeléssel vagy anélkül – biztosít kedvezőbb eredményeket. A CHOP-szerű protokollok, melyek lényege 1-1 citosztatikum cseréje vagy hozzáadása az eredeti kombinációhoz, gyakorlatilag hasonló hatékonysággal rendelkeznek. Korai stádiumban kevesebb (3) ciklus R-CHOP és érintett mezős besugárzás (IFRT, involved field radiotherapy), előrehaladott stádiumban több (6-8) ciklus R-CHOP javasolt. Nagy rizikójú, előrehaladott betegségben szóba jön konszolidációként nagy dózisú kezelés (HDT, High Dose Therapy) és autológ őssejt-átültetés (ASCT, Autologous Stem Cell Transplantation) is [77,93].

A kezelés végét követően a kezelés hatékonyságának le mérésére minden olyan diagnosztikus vizsgálat ismét elvégzendő, amelyek a diagnózis felállítása kapcsán történtek, de legalábbis ismételni szükséges azokat, amelyek pozitívak voltak a stádium megállapításánál. HD és DLBCL esetében kiemelkedően fontos a restaging egésztest FDG PET-CT (a kezelés befejezése után 6-8 héttel ajánlott az elvégzése), mellyel megállapítható, hogy a betegség komplett remisszióba (CR, complete remission) került-e vagy részleges remisszióval (PR, partial remission), stabil betegséggel (SD, stable disease), illetve relapsussal, progresszív betegséggel (PD, progressing disease) állunk szemben. A fenti válasz kategóriák szerinti besorolás a módosított Cheson kritériumok alapján történik, melyek az alábbi táblázatban találhatóak [94] (6. táblázat). Az elsődleges kezelés hatására komplett remissziót elért betegek esetében klinikai utánkövetésre van szükség. [77,78].

6. táblázat. Módosított Cheson-kritériumok a terápiás válasz lemerésére [94]

Válasz	Definíció	Nodális érintettség	Lép, máj érintettség	Csontvelő
CR	Tumor és klinikai tünetek nincsenek	a) <i>FDG-avid lymphoma</i> : bármely tömegű PET-negatív szövetszaporulat b) <i>Bizonytalan FDG aviditás</i> : normál méretű nyirokcsomók a CT-n	Nincs hepato-splenomegalia	Nincs lymphomás infiltráció
PR	Min. 50%-os csökkenés a 6 legnagyobb nyirokcsomó méretében, nincs új lézió	a) <i>FDG-avid lymphoma</i> : csak a korábban PET pozitív léziók pozitívak b) <i>Bizonytalan FDG aviditás</i> : CT-vel regresszió látható	Min. 50%-os csökkenés a tumortömegben, ha volt érintettség	Nem releváns, amennyiben korábban is pozitív volt
SD	Sem a CR, sem a PR, sem a PD kritériumai nem teljesülnek	a) <i>FDG-avid lymphoma</i> : csak a korábban PET pozitív léziók pozitívak, nincs új lézió b) <i>Bizonytalan FDG aviditás</i> : a CT-vel detektálható léziók mérete változatlan		
PD	Új lézió megjelenése, vagy a régiek min. 50%-os növekedése	1,5 cm-nél nagyobb új lézió vagy a korábban 1 cm-nél nagyobb lézió min. 50%-os növekedése	Min. 50%-os növekedése a korábbi lézióknak	Új vagy visszatérő érintettség

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

2.3.2. Az *FDG PET* és *PET-CT* szerepe lymphomákban2.3.2.1. A lymphomák *FDG* dúsitása

A lymphomák glükóz metabolikus aktivitásuk tekintetében különböznek egymástól. Több tanulmány kimutatta, hogy az indolens lymphomák kisebb mértékű *FDG* dúsitást mutatnak, mint az agresszív NHL-k és a HL-k [95,96]. Például a DLBCL és a magas grádusú follicularis lymphoma esetében a SUV átlagosan háromszor olyan magas, mint az indolens lymphomák közé tartozó alacsony grádusú follicularis, a lymphocytás-plasmocytás, a marginális zóna vagy a kissejtes lymphoma esetében [97]. A változó mértékű *FDG* aviditás elsősorban a különböző mértékű proliferációs aktivitással magyarázható. Papajik és munkatársai 149 NHL-s beteg staging *PET-CT* vizsgálatának elemzése során a maximális SUV (SUV_{max}) érték alapján nem tudták az egyes szövettani típusokat a jelentős átfedés miatt elkülöníteni, de szignifikáns korrelációt találtak a SUV_{max} és a Ki-67 proliferációs index között [98]. Wohrer és munkatársai alátámasztották ugyanakkor, hogy a follicularis lymphoma grádustól függetlenül megbízhatóan vizsgálható *FDG PET*-tel. 64 beteg vizsgálata kapcsán csak trendszerűen jelentkezett, hogy a magas grádusú tumorok magasabb SUV_{max} értékkel társultak [99]. A klasszikus HL esetében az atípusos sejtek (Sternberg-Reed és Hodgkin sejtek) a tumortömegnek csak az 1-3%-át teszik ki, így az *FDG* dúsulásért csaknem kizárólag az atípusos sejtek mikrokörnyezetét képező reaktív lymphoid sejtek a felelősek. Hutchings és munkatársai szerint a SUV_{max} az egyes altípusok között szignifikánsan különbözött, a noduláris lymphocytá predománns HL 8,3-as értékével szemben a kevert sejtes szubtypusban a SUV_{max} 14,6 volt [5].

2.3.2.2. Primer staging

A lymphomák stádium besorolása alapvetően meghatározza a kezelést. A staging elengedhetetlen kellékei a keresztmetszeti képalkotó vizsgálatok, melyekkel objektíven ítéltethők meg a mélyebben fekvő nyirokcsomók is, valamint a szervi érintettség. A morfológiai képalkotók közül ebben a CT vizsgálatnak volt kiemelkedő jelentősége, bár az MR is hasonló teljesítőképességgel rendelkezik [100].

A funkcionális képalkotók közül a gallium szcintigráfia sokáig hasznos kiegészítő szereppel rendelkezett, de az FDG PET nagymértékben visszaszorította alkalmazását, köszönhetően az utóbbi magasabb szenzitivitásának (82-100 vs. 57-81%), alacsonyabb sugárterhelésének és a Ga-szcintigráfia kifejezetten időigényes volta miatt [101,102].

Számos tanulmány hasonlította össze az FDG PET vagy PET-CT és a CT vizsgálat teljesítőképességét. A PET elsősorban érzékenység vonatkozásában egyértelműen jobb (92,2-100%), mint a CT (77-91%), mind a nodális, mind az extranodális manifesztációk vonatkozásában [5-9]. Természetesen a legfontosabb kérdés, hogy a PET mennyiben változtatta meg a stádiumot, ill. különösen a betegség kezelését. Erre vonatkozóan az adatok kevésbé egyértelműek, de összességében szintén kedvezőek. Egy-egy kiugró értéktől [15,17,103] eltekintve, DLBCL és HL esetében a magasabb stádiumba sorolás kb. 20 vagy ennél kisebb százalékban fordul elő, főleg I-II. stádiumú betegség esetén, legtöbbször nem várt és főleg extranodális érintettség kimutatásával. Az alacsonyabb stádiumba sorolás még ritkábban fordult elő. A tervezett terápiában bekövetkező változás mértéke széles skálán változik (1-45%), de a vizsgálatok többségében 10%-nál kisebb érték adódott [5,7,15-17,39,102-106]. Utóbbi érték ugyan meglehetősen csekély, azonban mégis jelentős hatásnak tekinthetjük, ha egy addig korainak (I-II stádium) tartott betegség a PET vizsgálat eredményeként előrehaladott (III-IV.) stádiumúnak bizonyul, hiszen ezek kezelése nagyfokban különböző.

A csontvelő érintettség kimutatásában a PET teljesítőképességének vizsgálata különös jelentőséggel bír, hiszen a CT vizsgálat ennek kimutatására ritkán alkalmas, és a vakon végzett csontvelő biopszia (általában egyoldali crista biopszia) számára a fokális csontérintettség rejtve maradhat, míg az FDG PET magas szenzitivitással rendelkezik, különösen a gócos infiltráció vonatkozásában [105,107-112]. Egy 614,

főleg HL-es beteget felölelő meta-analízis szerint a csontvelő biopszia mellőzésével a csontvelő érintettségével járó eseteknek csak 8%-a nem került volna detektálásra, ráadásul ezeknek a betegeknek jelentős része eleve előrehaladott lymphomában szenvedett, így a csontérintettség kimutatása amúgy sem befolyásolta volna a kezelést [111]. Moulin-Romsee és munkatársai 83 HL-s beteg vizsgálata kapcsán arra a következtetésre jutottak, hogy multifokális, egyéb okkal nem magyarázható összeális FDG dúsulás esetén nem szükséges a stádium meghatározás keretében elvégezni a csontvelő biopsziát [112]. A csontvelő biopszia NHL esetén jelentősebb, mint HL-ban, mivel információt ad a csontvelő érintettség szövettani típusáról, ami eltérő lehet a primer tumortól [113].

A PET-CT vizsgálatok során az anatómiai lokalizáláshoz és a gyengítés korrekcióhoz elegendő alacsony dózisu, natív CT felvételeket készíteni. A PET-CT szélesebb körű elterjedése kapcsán felmerült a kérdés, hogy szükséges-e emellett intravénás kontrasztanyag, teljes dózisu (ún. diagnosztikus) CT vizsgálatot is végezni, akár a PET-CT vizsgálat részeként, akár külön. Több szerző vizsgálta ezt a kérdést és arra a következtetésre jutottak, hogy a diagnosztikus CT által nyújtott információ-többlet csekély mértékű és napjainkra általánosságban elfogadottá vált, hogy a lymphomák esetében általában elegendő a PET-CT keretében alacsony dózisu, natív CT vizsgálatot készíteni [5,6,17,114,115].

Fentieket összefoglalva, megállapítható, hogy az FDG PET-CT vizsgálat HL és agresszív NHL esetében a primer stádium meghatározás keretében standard vizsgálattá vált és a terápiás válasz felmérésére vonatkozó legutóbbi ajánlás (revideált Cheson kritériumok) is javasolja elvégzését [94,116]. Amennyiben a kezelésre adott válasz követésében a metabolikus képalkotást kívánjuk felhasználni, javasolt a staging PET-CT elvégzése indolens lymphomák esetén is, megállapítandó az adott daganat FDG halmozásának mértékét.

2.3.2.3. PET vizsgálatok az elsődleges kezelést követően, restaging

A terápiás válasz megítélése a közelmúltig NHL esetében a Nemzetközi Munkacsoport (International Working Group – IWG) kritériumai [117] szerint, a HL esetében pedig a Cotswold kritériumok [81] szerint történt, amelyek morfológiai jellegűek, és a – döntően – CT szerinti tumor méret változást veszik figyelembe. A

kezelés befejeztével CT vizsgálattal számos esetben kóros reziduális szövetszaporulat figyelhető meg, a HL betegek kb. 2/3-ában, az NHL betegek kb. 1/3-ában [116-118]. Ezekről konvencionális módszerekkel nem dönthető el, hogy csak hegszövetnek felelnek meg vagy viabilis tumorszövetet is tartalmaznak-e. Minden ilyen elváltozásból szövetszövetmintát nyerni egyrészt nem lenne könnyen kivitelezhető, másrészt fennállna az álnegatív minta lehetősége is, mivel a reziduális szövettöbblet állhat hegszövet és tumor keverékéből. Ennek a bizonytalan szituációnak a megjelölésére használatos a CRu (Compleat Remission, unconfirmed; bizonytalan komplett remisszió), amikor a szövettöbblet kimutatható, de kezelés nélkül 3 hónap után sem változik a mérete [81,117]. Funkcionális képalkotókkal azonban azonosíthatóak azok a gócek, amelyek bár morfológiailag kórosnak ítéltetők, élő tumorszövet már nem található bennük. Ennek nagy a jelentősége Hodgkin és agresszív non-Hodgkin lymphomák esetén, mivel reziduális betegség fennállásánál a másodvonalbeli terápia még eredményes lehet. Indolens lymphomák esetén ez kevésbé jelentős, mivel a terápia azonnali kiegészítése általában nem jár kifejezett eredménnyel.

Funkcionális vizsgálatként elsőként a gallium (^{67}Ga) szcintigráfiát alkalmazták a reziduális lymphoma kimutatására [119]. A CT és a gallium vizsgálat negatív prediktív értéke HL és NHL esetében is hasonlóan 85% körüli, de a pozitív prediktív érték az előbbi esetében csak 30-35%, míg izotóp vizsgálattal 73-80% [120]. A gallium szcintigráfiát azonban ebben a tekintetben is kiszorította az FDG PET, ill. PET-CT.

Számos tanulmány bizonyította, hogy a PET a restaging során jóval eredményesebb, mint a CT, mivel mind HL-ban [19,121-131], mind NHL-ban [121,124-127,132-134] képes elkülöníteni a megmaradt szövetszaporulatokban a reziduális daganatot a fibrózistól, ill. a nekrozistól. Az első vonalbeli kezelés befejeztével végzett FDG PET vizsgálatok eredményességét Terasawa és mtsai [135] tekintették át kritikus összefoglaló tanulmányukban és meta-analízist végeztek összesen 474 HL és 274 agresszív NHL beteg restaging vizsgálati adatainak feldolgozásával, melyek 19 közleményből származtak (HL [122,123,128-130,136-140], agresszív NHL [132-134], kevert beteganyag [6,124-127,141]). HL-ban a feldolgozott tanulmányok reziduális lymphoma jelenlétére vonatkozó PPV értékeinek súlyozott átlaga 62% és ezek széles skálán változtak (13-100%), de egy tanulmány kivételével [139] a PPV legalább 50%-os volt. Ezzel szemben a NPV magas, súlyozott átlaga 94%, és kisebb

szóródást is mutatott (71-100%), ill. egy közlemény kivételével [6] 90%-osnál nagyobb volt. Agresszív NHL esetén a PPV magasabb, mint HL esetén, súlyozott átlaga 90%, 74 és 100% között változott, míg a NPV valamelyest alacsonyabb, súlyozott átlaga 80% és bár szélesebb szóródást mutattak az értékek, (50-83%), egy kivétellel [6] a NPV legalább 75%-nak adódott [135,142].

A fenti eredmények szükségessé tették, hogy újraértékeljék az IWG válasz kritériumokat és 2007-ben az International Harmonization Project (IHP) keretében új válasz kritériumokat fogalmaztak meg, melyek alapján HL és agresszív NHL esetében a restaging során javasolt az FDG PET elvégzése. A metabolikus válasz így elsődlegesen meghatározóvá vált a méretbeli változással szemben [94,116]. Különösen figyelemre méltó, hogy az új kritériumrendszer már kiküszöböli a bizonytalan komplett remisszió (CRu) fogalmát. A revideált Cheson féle kritériumok vázlatosan a 6. táblázatban (ld. korábban) található. A restaging PET esetében elegendő a vizuális értékelés. A vizsgálatot optimálisan a kemoterápiát követően 6-8, de legalább 3 héttel, radioterápiát követően 8-12 héttel célszerű elvégezni. Ez azért szükséges, hogy a potenciálisan téves eredményt előidéző, kezelés utáni „stunning” és „flare” jelenségek lecsengjenek, azaz az esetleges túlélő tumorsejtek visszanyerjék növekedési és proliferációs képességüket, míg a gyulladáshoz kapcsolódó reakciók lecsökkenjenek [116,143]. A PET pozitív elváltozások a magas (30-40%-os, különösen HL-ban) álpozitív ráta miatt mindenképpen szövettani megerősítést igényelnek, de alternatívaként – a klinikai gyanútól is függően – szóba jöhet a PET 6-8 hét utáni megismétlése is [116,144]. A válaszkritériumok validitását Brepoels és mtsai. retrospektív vizsgálattal erősítették meg, mind HL, mind NHL esetében [145-147]. Cerci és mtsai vizsgálatukban költséghatékonynak találták a PET-CT-t, mivel az csak a költségek 1%-áért felelős a HL ellátásában [19].

Előrehaladott stádiumú HL-ban a restaging PET negativitása esetén a GHSG HD 15 klinikai vizsgálat előzetes eredménye alapján a sugárkezelés mellőzése mellett is 94%-os negatív prediktív értéket értek el, annak ellenére, hogy minden betegen legalább egy, 2,5 cm-nél nagyobb reziduális szövetmassza volt jelen [148]. Ezzel szemben egy olasz vizsgálatban 160 bulky HL-s, de komplett metabolikus remissziót mutató beteget randomizáltak. Az egyik ágon nem alkalmaztak további kezelést, a másik ágon sugárkezelés történt. 18 hónap múlva az előbbi betegeknél 14%-os, míg a besugárzást alkalmazó ágon csak 2,5%-os relapszus rátát tapasztaltak [149]. Ezek az

eredmények mindenképpen óvatosságra és további klinikai vizsgálatok szükségességére intenek [150].

2.3.2.4. PET vizsgálatok az elsődleges kezelés közben, interim PET

Régi klinikai megfigyelés, hogy a terápiás válasz gyorsasága, azaz 1-2 ciklus kemoterápiát követően pl. a perifériás régiókban fizikálisan jól tapintható regresszió jobb túlélési és gyógyulási esélyt jelent [151]. A biokémiai-anyagcsere változások azonban megelőzik a daganat térfogatának csökkenését, tehát a morfológiai vizsgálóeljárások nem tükrözik azonnal a kezelés biológiai hatását. Ilyen szempontból a lymphoma anyagcseréjét jelző funkcionális képalkotó eljárásokkal, azaz az FDG PET-tel (régebben a gallium szcintigráfiával) azonnal és pontosabban meg lehet ítélni a kezelés hatásosságát [91]. Romer és mtsai vizsgálatukban már a kemoterápia első hete alatt kimutatták, hogy a metabolikus válasz kinetikája prognosztikus erejű [152]. Más vizsgálat pedig már akár 1 nappal a kezelés megkezdése után is csökkent FDG dúsulásról számolt be a kemoterápia megkezdése után [153].

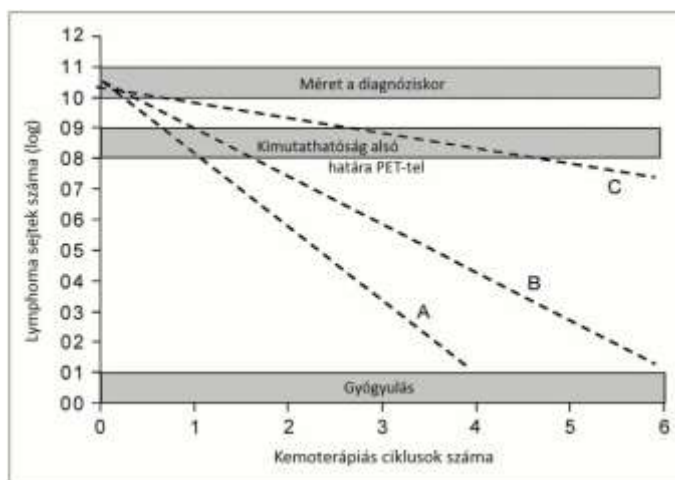
Interim PET (iPET) vizsgálatnak nevezzük a kezelés korai szakaszában, 1-4 ciklus (leggyakrabban 2 ciklus) után végzett PET vizsgálatot. Az elmúlt valamivel több, mint egy évtizedben számos tanulmány foglalkozott az iPET prognosztikai szerepével. Az iPET vizsgálat a többi statikus, a kezelés előtt megállapított prognosztikai faktorról szemben az egyes konkrét betegekben képes a terápiás válasz sebességét meghatározni, így az adott betegség kemoszenzitivitását, ami egy, az előbbiektől eltérő dinamikus prognosztikai faktornak felel meg. A precíz, korai lehetőség a terápiás válasz megítélésére azért előnyös, mert képes lehet elkülöníteni azokat a betegeket, akik a konvencionális kezeléssel, vagy esetleg csökkentett erősségű, kevésbé toxikus terápiával meggyógyíthatók, azoktól, akiknél ez nem elégséges és agresszívebb kezelés korai bevezetésével a betegség kimenetele javítható lehet. Ez fontos, mivel a jelenlegi prognosztikai faktorok – pl. előrehaladott HL-ban az IPS – alacsony hatékonyságúak és alkalmatlanok arra, hogy valóban eredményesen alkalmazhassuk a rizikó adaptált kezelés elveit [84,154]. Ehhez képest előrelépést jelenthet, ha a kezelést a korai terápiás válasz mértékéhez igazítjuk, tehát az egyénre szabott kezelés keretében a rizikó adaptált kezelést válasz adaptált kezeléssel próbáljuk hatékonyabbá tenni.

Az agresszív NHL-k és a HL-k erősen kemoszenzitívek, így várható, hogy jó terápiás válasz esetén már néhány kemoterápiás ciklus után komplett metabolikus remisszió alakul ki (a PET negatívvá válik). A korai interim vizsgálatok mind HL, mind NHL esetén – a vizsgálatokat dichotomikusan negatív és pozitív eredményű csoportba sorolva – szignifikáns különbséget mutattak a PET-pozitív és PET-negatív esetek betegség kimenetele vonatkozásában [132,155-162].

Számos vizsgálat bizonyította azt is, hogy az interim vizsgálat nemcsak korán jelzi a várható kimenetelt, hanem erősebb a prognosztikai ereje, mint az elsődleges kezelés után végzett restaging PET vizsgálatnak [157,159,160,163]. Felmerül a kérdés, hogy hogyan magyarázható ez. Abból a tényből kell kiindulni, hogy a PET vizsgálat negativitása nem feltétlenül jelenti azt, hogy mikroszkópikus méretben nincsenek jelen élő daganatsejtek. A lymphoma aviditásától függően legalább 0,5-1 cm nagyságú, 0,1-1 g tumor, azaz kb. 10^8 - 10^9 számú élő daganatsejt szükséges ahhoz, hogy a betegség kimutatható legyen. A tumorsejt-pusztulás kinetikája során ideális esetben a kemoterápiás ciklusok alkalmával ugyanolyan arányú lymphomasejt pusztul el, általában ciklusonként 90% (logaritmikus sejthalál), ami kemoszenzitív esetben az első 1-2 ciklust követően

egyszerűsítve 90-99%-os hatást jelent, azaz már ekkor negatív az interim PET, ill. a beteg akár 4 ciklus kemoterápia után meggyógyulhat. Ezt az esetet a 1. ábrán az A vonal jelzi. Lassan reagáló, vagy rezisztens klónt is tartalmazó betegekben előfordulhat, hogy a restaging PET úgy negatív, hogy nem tumormentes a

beteg. Ebben az esetben viszont az interim PET még pozitív marad, előre jelezve a kedvezőtlen prognózist (1. ábra - C vonal). Az ábrán a B vonal mutatja azt a minimális tumorsejt pusztulási arányt, ami szükséges a gyógyuláshoz. A tumorsejt pusztulási



1. ábra. A tumorsejt pusztulás kinetikájának az összefüggése a PET-tel [164]. Magyarázat a szövegben.

kinetikából kiolvasható, hogy az interim vizsgálatot az 1. vagy a 2., maximum a 3. ciklus után célszerű végezni [164] (1. ábra).

Azoknak a jelentősebb, az iPET prognosztikai szerepét – a PET vizuális értékelésével – vizsgáló tanulmányoknak az eredményét, amelyekben az iPET eredménye nem befolyásolta az eltervezett kezelést mind HL-ra, mind agresszív NHL-ra vonatkozóan táblázatos formában foglaltam össze (7-8. táblázat).

Interim PET Hodgkin lymphomában

HL vonatkozásban kiemelkedő Gallamini és mtsai közlése, mely prospektív módon 260 előrehaladott HL-s (beleértve a rossz prognózisú II. stádiumot is) beteg 2 ciklus ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) kezelése után végzett iPET vizsgálati eredményéről számol be. Az iPET vizsgálat után az eredménytől függetlenül folytatták az előre eltervezett kezelést. Az iPET 50 esetben volt pozitív, ezek közül 43 esetben alakult ki kezelési elégtelenség (TF, treatment failure), míg a 210 PET-negatív eset közül csak 10 alkalommal. A PET-pozitív és PET-negatív betegcsoport 2 éves progressziómentes túlélése (PFS, progression-free survival) erősen különbözött, az előbbi esetben 13, az utóbbiban pedig 95% volt. Emellett univariancia analízis számos prognosztikai faktort, köztük az interim PET-et és az IPS-t is azonosította, ill. a magasabb IPS-sel rendelkező betegeknek nagyobb esélyük volt az

7. táblázat. Interim PET vizsgálatok HL elsődleges kezelése során

Tanulmány első szerzője	Év	Típus	Stádium	iPET előtti ciklusok	Betegek száma	iPET+ arány (%)	PPV (%)	NPV (%)	EFS, PET+ (%)	EFS, PET- (%)	Medián követés (hónap)
Friedberg [136]	2004	PS	I-IV (többs.: I-II)	3	22	22,7	80	94	-	-	24
Hutchings [165]	2005	RS	I-IV (28% III-IV)	2-3	85	15,0	61,5	94	46,0 (2 év) 38,5 (5 év)	97,0 (2 év) 91,5 (5 év)	40
Gallamini [161]	2006	PS	IIAkedvezőtlen-IV (46% III-IV)	2	108	18,5	90	97	6,0 (2év)	96,0 (2év)	20 (átlag)
Hutchings [160]	2006	PS	I-IV (36% III-IV)	2	77	21,0	69	95	0 (2 év)	96,0 (2 év)	23
Zinzani [162]	2006	PS	IIB-IV (47,5% III-IV)	4	64	20,0	85	96	19,0 (2 év)	96,0 (2 év)	23
				2	40	20,0	100	100	0	-	18
Querellou [163]	2006	RS	IIA-IV (62,5% III-IV)	3-4	24	16,7	75	95	50,0 (1 év)	100,0 (1 év)	18
Gallamini [159]	2007	PS	IIA-IV (47% III-IV)	2	260	19,0	86	95	13,0 (2 év)	95,0 (2 év)	26
Cerci [110]	2010	PS	I-IV (58,6% III-IV)	2	104	28,8	53,3	91,8	24,0 (3 év)	90,0 (3 év)	36
Zinzani [166]	2012	RS	I-IV (32,9% III-IV)	2	304	17,4	75,5	92	27,3 (9 év)	91,7 (9 év)	31

iPET: interim PET, iPET+: iPET-pozitív, iPET-: iPET-negatív, PPV: pozitív prediktív érték, NPV: negatív prediktív érték, EFS: eseménymentes túlélés, PS: prospektív, RS: retrospektív

iPET pozitivitásra (IPS 3-7 esetén 38, IPS 0-2 esetén pedig csak 13%-ban volt pozitív a PET). Multivariancia analízissel azonban csak az iPET ($p < 0,0001$) és – kisebb mértékben – a IV. stádiumú betegség őrizte meg független prognosztikai értékét [159].

2009-ben Terasawa és mtsai [167] az iPET prognosztikai szerepéről előrehaladott HL és DLBCL vonatkozásában meta-tanulmányt jelentettek meg. Az értékelésbe 360 HL beteg iPET vizsgálatait vonták be, melyek hét közleményből származtak [136,157,159-162,165]. Az értékelésbe bevont esetek alapján az egyes tanulmányokban a szenzitivitás 67 és 100%, a specificitás 94 és 100%, a PPV 78 és 100%, a NPV pedig 86 és 100% között változott. Az általuk kalkulált szenzitivitás 81%-nak (95% CI: 72-89%), míg a specificitás 97%-nak (95% CI: 94-99%) adódott. Következtetésük szerint az előrehaladott – elsősorban alacsony és közepes rizikójú: IPS 0-3 – HL esetén az iPET megbízható prognosztikai vizsgálat a rosszul reagáló betegek azonosítására és alkalmas arra, hogy bázisán válaszadaptált kezelési stratégiákat elemző prospektív klinikai vizsgálatok induljanak.

Az ezt követő időszak közleményei közül kiemelendő Cerci és mtsai [110], valamint Zinzani és mtsai [166] tanulmánya. Előbbiben prospektív jelleggel 104 beteg 2 ciklus ABVD kezelés utáni PET vizsgálatait elemezték. Az iPET-pozitív és iPET-negatív betegcsoport 3 éves eseménymentes túlélése 24, ill. 90%-nak adódott, ill. a PPV csak 53,3% volt, melyek a korábbi vizsgálatokhoz képest kevésbé kedvezőek. Ezt egyrészt a hosszabb követési idővel (28-40 hónap), valamint azzal magyarázták, hogy az általuk vizsgált betegpopulációban jelentősen nagyobb hányadot képeztek az előrehaladott, kiterjedt (bulky) betegséggel rendelkezők és feltételezték, hogy a nagyobb daganattömegnek hosszabb időre van szüksége, hogy a komplett metabolikus remisszió bekövetkezzen. Ugyanakkor vizsgálatukban univariancia analízissel sem bizonyult az iPET-en kívül más változó – köztük az IPS – szignifikáns prognosztikai faktornak [110]. Az olasz szerzők [166] retrospektív tanulmányukban ezzel szemben nagy beteganyagot, 304 beteg esetében a korábbiakhoz hasonló eredményeket értek el (PPV: 75,5%, NPV: 92%). Ennek a vizsgálatnak külön erőssége, hogy a legnagyobb korai stádiumú beteganyagot tartalmazza (147 beteg) és bizonyította, hogy az iPET éppolyan effektív korai, mint előrehaladott stádiumban. Ez a megállapítás azért jelentős, mert számos korábbi tanulmányban az iPET gyenge teljesítőképességéről számoltak be [160,165,168-170]. Eltérő eredményük a szerzők szerint a korábbi vizsgálatok alacsony

betegszámával lehet magyarázható. Figyelemre méltó megállapításuk még, hogy mivel a 251 iPET-negatív beteg közül 13 esetben korai relapszus következett be a restaging vizsgálat során, negatív iPET esetén is indokoltnak tartják, hogy a kezelés vége után is történjen PET vizsgálat, aminek a szükségességét korábban mások [171] megkérdőjelezték.

Interim PET agresszív non-Hodgkin lymphomákban

Azoknak a jelentősebb, az iPET prognosztikai szerepét – a PET vizuális értékelésével – NHL-ban vizsgáló tanulmányoknak az eredményét, amelyekben az iPET eredménye nem befolyásolta az eltervezett kezelést a 8. táblázat tartalmazza.

A korai reprezentatív vizsgálatokban [133,156-158,172-174], ahol az interim vizsgálat alapján nem történt terápiamódosítás, a pozitív esetekben 71-100%-ban következett be kezelési elégtelenség (TF), a 2 éves eseménymentes túlélés (EFS) csak 0-30% volt. A 2 éves legjobb, 43%-os EFS abban a vizsgálatban volt észlelhető, ahol a nagy dózisu terápia és őssejt-átültetés (HDT és AHSCT) a tervezett kezelés része volt [156]. Ezzel szemben a negatív interim PET esetén a relapszusok aránya csak 0-36%-nak adódott, azaz a 2 év körüli EFS 72-100% volt. Az iPET prognosztikai ereje megfigyelhető volt a kis és nagy kockázatú csoportban egyaránt és független volt az IPI-től [156,172,175,176]. Spaepen és mtsai például 70 beteget felölelő vizsgálatukban azt találták, hogy az iPET erősebben jelezte előre a progressziómentes ($p < 0,0000001$) és a teljes ($p < 0,000009$) túlélést, mint az IPI ($p = 0,11$ és $p = 0,03$) [158]. Másik vizsgálatban, ahol a DLBCL immunológiai fenotípus szerinti (centrum germinatívum-szerű vs. nem centrum germinatívum-szerű) és az iPET eredménye alapján történő prognosztikai besorolást hasonlították össze, megerősíthető volt, hogy az iPET a túlélést szignifikánsan prognosztizálta, míg azt az immunfenotípus nem befolyásolta [177].

Általánosságban az iPET prognosztikai értékében agresszív NHL-ban a HL-hoz képest alacsonyabb prediktív értékekkel találkozunk. Az alacsonyabb NPV valószínűleg az NHL eredendően rosszabb prognózisával áll összefüggésben. Az alacsonyabb PPV ezzel szemben azzal állhat összefüggésben, hogy a nagyobb dózisu és intenzitású kezelések a tipikusan idősebb betegekben nagyobb fertőzési kockázatot jelentenek. Ráadásul a rituximab is kiválthat gyulladásoos reakciókat az eredeti lymphoma lokalizációban, növelve az álpozitív eredmények számát [178]. A HL-hoz képest rosszabb PPV háttérben ezenkívül jelentősége lehet a két daganattípus eltérő sejtszintű

8. táblázat. Interim PET vizsgálatok agresszív NHL elsődleges kezelése során

Tanulmány első szerzője	Év	Típus	Hisztológia	iPET előtti ciklusok	Betegek száma	iPET+ arány (%)	PPV (%)	NPV (%)	EFS, PET+ (%)	EFS, PET- (%)	Medián követés (hónap)
Mikhaeel [133]	2000	RS	főleg agresszív	2-4	23	34	88	100	NA	NA	30
Jerusalem [173]	2000	PS	agresszív vagy indolens	2-5 (medián 3)	28	17,8	100	67	20 (1 év) 0 (2 év)	81 (1 év) 62 (2 év)	17,5
Spaepen [158]	2002	RS	agresszív	2-4	70	47	100	84	4 (2 év)	85 (2 év)	36
Mikhaeel [172]	2005	RS	agresszív	2-3	102	43 (+15,7% MRU)	71	90	30 (2 év) 16 (5 év)	93 (2 év) 89 (5 év)	24
Haioum [156]	2005	PS	agresszív	2	90	40	44	87	43 (2 év)	82 (2 év)	24
Kostakoglu [157]	2006	RS	agresszív	1	47 (24 NHL, 23 HL)	34	87,5	100	12,5 (2 év)	100 (2 év)	21
Zhao [174]	2007	RS	agresszív vagy indolens (31%)	3-4	61	45,9 (+13,1% MRU)	79	64	23 (2 év)	72 (2 év)	27
Querellou [163]	2006	RS	agresszív	2-4	24	20,8	83	83	NA	NA	15,5
Fruchart [179]	2006	PS	agresszív	2-3	40	42,5	41,8	82,6	30 (2 év)	85 (2 év)	19
Ng [180]	2007	RS	DLBCL	1-5 (több. 2-4)	45	31,1	71	90	NA	NA	30,7
Lin [181]	2007	RS	DLBCL	2	92	36,9	50	74,1	51 (2 év)	79 (2 év)	42
Dupuis [177]	2007	RS	DLBCL	2	81	40	NA	NA	46 (3 év)	80 (3 év)	33
Iti [182]	2009	RS	DLBCL	4	80	22,5	77,8	82,3	25 (2 év)	82 (2 év)	41
Han [183]	2009	RS	agresszív	2-4	40	32,5	33	68	77 (2 év)	83 (2 év)	24
Zincani [184]	2011	RS	DLBCL+PMBCL	3	91	38	82,9	89,3	18 (4 év)	75 (4 év)	50
Yoo [185]	2011	RS	DLBCL	2-4	155	35,5	38,2	93	66 (3 év)	84 (3 év)	20
Yang [186]	2011	PS	DLBCL	3-4	159	27	NA	NA	29,2 (3 év)	86 (3 év)	30,8
Cashen [187]	2011	PS	DLBCL (III-IV stádium)	2 (94%)- 3 (6%)	50	48	42	77	63 (2 év)	85 (2 év)	33,9
Pregno [188]	2012	RS	DLBCL	2-4	88	28	36	82,5	72 (2 év)	85 (2 év)	26,2
Cox [189]	2012	PS	DLBCL	3	85	28	58	77	NA	NA	36,2
Safar [190]	2012	RS	DLBCL	2	112	37,5	52,4*	85,7	47 (3 év)	84 (3 év)	38

iPET: interim PET, iPET+: iPET-pozitív, iPET-: iPET-negatív, PPV: pozitív prediktív érték, NPV: negatív prediktív érték, EFS: eseménymentes túlélés, PS: prospektív, RS: retrospektív, DLBCL: diffúz nagy B-sejtes lymphoma, PMBCL: primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma, MRU: minimal residual uptake, NA: nincs adat
*7/20 álpozitív eredményű betegnél konszolidáló kezelésként nagy dóziszú kemoterápia történt

szöveti összetételének is (ld. később).

Terasawa és mtsai, már idézett, 2009-ben megjelent meta-tanulmányukba [167] 311 DLBCL-es beteg iPET vizsgálatait tudták bevonni, melyek 7 közleményből származtak [156-158,163,172,179,180]. A bevont esetek alapján az egyes tanulmányokban a szenzitivitás 50 és 100%, a specificitás 73 és 100%, a PPV 58 és 100%, a NPV pedig 75 és 100% között változott. Az általuk kalkulált szenzitivitás 78%-nak (95% CI: 64-87%), míg a specificitás 87%-nak (95% CI: 75-93%) adódott. A feldolgozott esetek heterogenitása miatt nem sikerült megnyugtató következtetést

levonniuk. A közlések eredményeinek a variabilitása a tanulmányok klinikai és metodológiai heterogenitásával volt összefüggésbe hozható. Például különböző rizikójú betegeket vontak be (a magas IPI jelenlétének az aránya 0 és 59% között változott, különböző kezelési protokollokat alkalmaztak (kemoterápia: CHOP-14, CHOP-21, ACVBP; kemo-immunoterápia: R-CHOP-14, R-CHOP-21, R-ACVBP), a követési idő változó hosszúságú volt, az iPET előtt megadott ciklusok száma sem volt azonos (1-4), különbözött az iPET vizsgálat időzítése a terápiás ciklusok között is és nem utolsó sorban eltérőek voltak a PET felvételek interpretációjához használt kritériumok. Az eddigi tanulmányok egyik legnagyobb hátránya volt, hogy a kezeléseket vagy nem tartalmazták, vagy különböző mértékben tartalmazták immunoterápiát, ami napjainkban a standard kezelés része.

A továbbiakban, a minden esetben rituximabbal is kezelt betegeket felölelő tanulmányok eleinte még kedvezőtlenebb eredményekről számoltak be, különösen az álpozitív eredmények száma növekedett nagymértékben. Han és mtsai 40, rituximabot tartalmazó kezelésben részesített agresszív B-sejtes NHL-s (29 DLBCL, 11 köpenysejtes NHL) beteg iPET vizsgálati eredményeikről 2009-ben számoltak be. Nem találtak szignifikáns különbséget az iPET-negatív (n=27) és az iPET-pozitív (n=13) csoport progressziómentes és teljes túlélési adatai között, az iPET pozitív és negatív prediktív értéke 33, ill. 68%-osnak bizonyult [183]. Egy II. fázisú vizsgálatban előrehaladott DLBCL-ben (n=98) 4 ciklus R-CHOP-14 kezelést követően iPET vizsgálatot végeztek. Amennyiben biopsziával a PET pozitivitás háttérében megerősítésre került a daganat jelenléte, középdózisú kezelést (ICE: ifoszfamid, carboplatin, etoposid) követően ASCT történt, míg a biopszia negativitása esetén csak középdózisú ICE konszolidáció. A biopszia eredménye 38 iPET-pozitív eset közül csak ötben volt lymphomára pozitív, a többi esetben gyulladásra utaló jeleket találtak. A 33 iPET-pozitív, de biopszia-negatív eset közül 26 progressziómentes maradt, ami igen alacsony, 23,7%-os PPV-et eredményezett. Emellett az iPET-negatív és iPET-pozitív betegcsoport esetében a PFS tekintetében nem volt különbség, igaz mindkét csoportban középdózisú konszolidációra került sor [175]. Az előbbi két vizsgálatban tapasztalható magas álpozitív arányt a rituximab által kifejtett gyulladásszerű reakcióval magyarázták.

Az ezt követő, 2011 és 2012 közötti időszakban több publikáció jelent meg, melyekben a szerzők kombinált immunokemoterápiában részesülő DLBCL-s betegek

iPET vizsgálatainak eredményeiről számoltak be. Ezekben a vizsgálatokban a vizuális értékelési kritériumok egymástól többnyire különbözőek voltak és az iPET prognosztikai értéke ellentmondásos maradt. Azon túl, hogy egységesen megerősítették a vizsgálat megfelelő, 77-93%-os NPV-ét, csak két tanulmányban bizonyult összességében is magasnak az iPET prediktív értéke [184,186], míg a többiek alacsony, 36 és 52% közötti PPV-ről számoltak be [185,187,188,190], sőt Pregno és mtsai [188], valamint Yoo és mtsai [185] az iPET-pozitív és iPET-negatív betegek betegség kimenetelében egyáltalán nem találtak szignifikáns különbséget (ld. 8. táblázat).

Párhuzamosan előtérbe kerültek az iPET csak kvalitatív, vizuális értékelése mellett a szemikvantitatív (SUV-alapú) értékelés előbbre valóságáról beszámoló közlemények is. Lin és mtsai 92 újonnan diagnosztizált DLBCL-es beteg 2 kezelési ciklus után készült iPET vizsgálatát értékelték vizuálisan és szemikvantitatívan a kiindulási, stádium meghatározó PET és az iPET felvételeken mérhető legmagasabb kóros SUV (SUV_{max}) relatív változásának, ill. csökkenésének (ΔSUV) a meghatározásával. Az iPET pozitivitásának kritériumát 65,7%-nál kisebb ΔSUV értékben határozták meg. A 2 éves EFS vizuális értékeléssel a PET-pozitív csoportban 51, a PET-negatívban 79% volt ($p=0,009$), míg a ΔSUV -alapú értékeléssel a PET-pozitívban 21, a PET-negatívban pedig szintén 79% ($p < 0,0001$). A ΔSUV segítségével 14, vizuális értékeléssel álpozitív esetet sikerült helyesen, jó reszponderként reklasszifikálni [181].

Az interim PET felvételek értékelése

Általában a vizsgálatok értékelése vizuálisan történt. Kezdetben pozitívnak tekintettek minden olyan körülírt vagy diffúz, a háttéraktiváshoz képest fokozott FDG dúsulást, amit fiziológiás jelenséggel nem lehetett megmagyarázni. Negatívként értékelték a vizsgálatot, ha sehol nem volt detektálható a háttéraktivitást meghaladó, kórosnak tartható dúsulás. Hamar fény derült azonban arra, hogy számos esetben (kb. 10%-os incidenciával [178]) megfigyelhető volt olyan kismértékű maradék aktivitástöbblet, amiről nem lehetett egyértelműen eldönteni, hogy lymphoma aktív manifesztációjának felel-e meg vagy csak a kezelés indukálta gyulladás következménye, de az előbbit biztonsággal nem is lehetett kizárni. Ennek megfelelően az ilyen esetek megjelölésére és elkülönítésére HL esetében Hutchings és mtsai [165] NHL esetében Mikhaeel és mtsai [133,172] a pozitív és negatív kategóriák mellett egy harmadik, ún.

minimális reziduális felvétel (MRU, minimal residual uptake) kategóriát is bevezettek. Ennek a jelenségnek a szignifikanciája nem ismert, de vélhetően a kemoterápia citolitikus hatására fellépő gyulladásos szöveti reakció következménye, ami a neoplasztikus szövetet infiltráló inflamatorikus sejtek aspecifikus FDG felvételében nyilvánul meg [29]. HL-ban az MRU esetek prognózisa az iPET negatív esetekéhez volt hasonlatos [162,165], ennek megfelelően a további vizsgálatok megmaradtak a dichotomikus értékelésnél, az MRU-t negatívnak tekintve [110,159,166,172]. Agresszív NHL esetében az 5 éves PFS a negatív, MRU és pozitív esetekben rendre 16,2, 59,3 és 88,8%-nak adódott. Érdekes módon, külön vizsgálva az I-II. és III-IV. stádiumú betegeket, az előbbieknél az MRU esetek prognózisa az iPET-negatív, míg utóbbiaknál az iPET-pozitív betegekéhez volt hasonló [172]. A továbbiakban Gallamini és mtsai HL vizsgálataikban tovább finomították az MRU fogalmát, azokat a diszkrét dúsulásokat tekintve MRU-nak, amelyek alacsonyabbak, megegyezőek vagy enyhén intenzívebbek a mediasztinális vértartalom (MBP, mediastinal blood pool) aktivitásához képest [159].

Látható, hogy a fenti értékelések nem túl objektívek, meglehetősen sok szubjektív elemet tartalmaznak. Az iPET vizsgálatok számának a növekedésével azonban egyértelmű igény merült fel arra, hogy az iPET kiértékelését objektív szempontok alapján standardizálni szükséges, annak érdekében, hogy csökkenthető legyen az intra- és interobszerver variabilitás, és az egyes klinikai vizsgálatok eredményei összehasonlíthatóvá váljanak. Ehhez valamilyen, a beteg testében levő viszonyítási alapra van szükség, melynek aktivitása mind a különböző, mind az egyes betegekben viszonylag állandó. A restaging vizsgálatok értékelésére – a már többször idézett – IHP kritériumok az MBP-aktivitásnál intenzívebb dúsulásokat javasolják – bár méretfüggően – pozitívnak tekinteni [116]. A módszert tesztelték az iPET esetében HL-ban és NHL-ban is, de az eredmények nem voltak kedvezőek [182,183,187,191,192].

2007-ben Londonban egy nemzetközi szakértőkből álló csoport egy 5 fokozatú pontozási rendszert javasolt az iPET vizuális értékelésére [193,194], amelyet a 2009-ben nukleáris medicina és hematológus szakemberek részvételével Franciaországban, Deauville-ben tartott konszenzus találkozó (First International Workshop on Interim PET in Lymphoma) során adaptáltak és használatát általánosan ajánlották [195]. E szerint a rendszer szerint a háttéraktivitást meghaladó reziduális dúsulások mértékét az MBP-hoz és a májaktivitáshoz viszonyítva pontozzuk. A pontozási rendszer London

kritériumokként, London score system-ként és végül Deauville kritériumokként (DK) egyaránt ismert (9. táblázat).

9. táblázat. A Deauville kritériumok

Pontszám	FDG felvétel mértéke
1	Nincs fokozott FDG felvétel
2	Az FDG felvétel a MBP aktivitásával egyenlő vagy kisebb
3	Az FDG felvétel a MBP aktivitását meghaladja, de a májét nem
4	Az FDG felvétel a májaktivitást meghaladja
5	Az FDG felvétel a májaktivitást jelentősen meghaladja és/vagy új lézió megjelenése
MBP: mediastinalis vértartalom	

A DK általában az iPET-et 1-3 pontszám esetén negatívnak, 4-5 pontszám esetén pozitívnak javasolja tekinteni, alkalmazása során azonban a 4-es és 5-ös fokozat egymástól való elkülönítése továbbra is szubjektív maradt [196].

A pontozási skála előnye a dichotomikus (negatív vs. pozitív) iPET értékeléshez képest, hogy több információt őriz meg a tumor metabolikus aktivitás csökkenésének folyamatos jellegéből, azaz a terápiás válasz sebességéről. Ezáltal a pozitívítás határának változtatásával az iPET értékelése könnyebben hozzáigazítható a vizsgált lymphoma típusához, a stádiumhoz, a kezelés típusához, az iPET előtt alkalmazott kezelési ciklusok számához és válasz adaptált kezelés szándéka esetén ahhoz, hogy a célunk az alkalmazott terápia mérséklése vagy intenzifikációja. Amennyiben ugyanis jól reagáló esetben a kezelés mérséklése a célunk (kezelési ciklusok számának csökkentése vagy a sugárkezelés mellőzése) az esetleges téves csökkentés és ezáltal alulkezelés elkerülésére az álnegatív esetek számát alacsony szinten kell tartani, tehát célszerű a pozitívítás határát alacsonyabb pontszámokban meghatározni (szenzitív értékelés). Amennyiben – ezzel szemben – rossz prognózis esetén a kezelés korai intenzifikálásával próbáljuk javítani a terápiás eredményt, az álpozitív esetek számának csökkentése érdekében magasabb pontszám választandó a pozitívítás feltételeként, hogy elkerüljük a toxikusabb, több rövid- és hosszútávú szövődménnyel járó túlkezelését azoknak a betegeknek, akik a standard terápiával is meggyógyultak volna (konzervatív értékelés) [193,195,197,198].

Az iPET vizuális értékelése során az értékelő orvosok véleményének konkordanciájáról II-IV. stádiumú HL esetén Barrington és mtsai számoltak be. Multicentrikus tanulmányukban négy centrum szakembereinek az eredményeit

hasonlították össze. Amennyiben a pozitívítás kritériuma a májaktivitást meghaladó reziduális dúsulás volt ($DK \geq 4$), a konkordancia kitűnőnek ($\kappa=0,85$), amennyiben az MBP-nál nagyobb aktivitást tekintették pozitívnak ($DK \geq 3$), az egyezés jónak ($\kappa=0,79$) bizonyult. Következtetésük szerint a módszer jól reprodukálható és alkalmas terápiás stratégiák irányítására és megfelelően alkalmazható az iPET leletezésére multicentrikus vizsgálatokban is [193]. Érdekes módon DLBCL-ban az iPET vizuális értékelése során az interobszerver variabilitás is kedvezőtlenebb mértékű, mint HL esetén. Horning és mtsai vizsgálatukban három értékelő véleményét hasonlították össze, többek között a DK-at alkalmazva (iPET pozitív, ha $DK \geq 4$). Ebben az esetben a konkordancia együttható ($\kappa=0,502$) alapján az egyezés csak közepes mértékű volt [194]. Hasonlóan, egy, a DK-at validáló tanulmány (IVS, International Validation Study) előzetes eredményei alapján DLBCL-ben csak jó vizsgálok közötti egyezés ($\kappa=0,65$) volt elérhető vizuális (iPET pozitív, ha $DK \geq 4$) értékeléssel [196].

A vizuális értékelés korlátai miatt – különösen DLBCL-ben – a SUV korai változásának a mérése (abszolút értékek vagy a redukció) további előnyökkel szolgálhat. Az FDG felvétel kvantifikálása kevésbé vizsgáló-függő pozitívítási kritériumok meghatározását teheti lehetővé és pontosabban utalhat a tumor metabolizmus prognosztikai információjára, mivel az FDG dúsulásnak vagy változásának a mértékét folyamatos változóként méri [181,182,199-202]. Az említett, DLBCL-beli IVS-ban például megvizsgálták az interobszerver variabilitást szemikvantitatív értékelés során is (az iPET pozitív, ha $\Delta SUV_{max} < 66\%$) és azt tapasztalták, hogy a vizsgálok közötti konkordancia a vizuális értékelésnél megfigyelhető jó szintről kitűnőre emelkedett ($\kappa=0,65$ vs. $0,81$) [196].

Itt célszerű visszatérni a HL és a NHL sejtszintű szöveti összetételének különbözőségéből adódó jelenségekre is: HL-ban a PET felvételek komplett normalizálódása figyelhető meg 2 ciklus ABVD kezelés után az esetek kb. 80%-ában. Ez a kezelésre adott drámai metabolikus válasz magyarázható lehet a daganat sajátságos szerkezetével, mivel a teljes sejtpopuláció kevesebb, mint 1%-át kitevő, elszórt daganatos sejtek az ezek immortalitását citokineken keresztül okozó, benignus mononukleáris sejtek közé vannak ágyazva. Utóbbiak metabolikus aktivitásából adódik a daganat FDG dúsításának jelentősebb része is [203]. Bulky lézióval jelentkező HL-ban a negatív iPET-hez gyakran többé-kevésbé változatlan méretű, perzisztáló bulky

tumor társul morfológiailag. Ennek a jelenségnek a magyarázata az lehet, hogy a kemoterápia mintegy „kikapcsolja” az aktivált lymphoid sejtek citokin termelését [197,204,205]. DLBCL-ben, ahol a daganat nagy részét a malignus sejtek teszik ki, a helyzet különböző. Az egyik francia tanulmányban például a DLBCL betegek jelentős hányadánál (40%-ánál) volt pozitív az interim PET vizuális értékeléssel, de ezeknek csak a 60%-ánál következett be kezelési elégtelenség [156]. Ugyanez a munkacsoport a – már idézett – Lin és mtsai által közöltek szerint, Δ SUV analízissel retrospektíven újraértékelte a vizsgálatokat (Δ SUV <66% pozitívítási kritériummal) és ezáltal a PPV 44%-ról 81%-ra emelkedett [181]. Itti és mtsai ugyanebben a beteganyagban az iPET-en detektálható patológiás reziduális aktivitások SUV_{max} értékét a májban mérhető SUV-hoz viszonyította. Amennyiben a reziduális lézió aktivitása meghaladta a májaktivitás 140%-át, a PPV 57%, a NPV 81% volt, szemben a 49%-os PPV és 79%-os NPV értékekkel, amikor a májaktivitás 125%-ánál nagyobb reziduális aktivitást is már pozitívnak tekintették, tehát DLBCL-ban HL-hoz képest valószínűleg intenzívebb reziduális aktivitás mellett is negatívnak tekinthető az iPET vizsgálat [192].

Mind a DK, mind a Δ SUV alapú értékelés megbízhatóságának igazolására további, nagy és független beteganyagban végzett vizsgálatok szükségesek [181,195].

Az interim PET alapú válasz adaptált kezelés

Számos nemzetközi és nemzeti multicentrikus prospektív randomizált klinikai vizsgálat zajlik, melyek arra a kérdésre keresik a választ, hogy az iPET alapján bevezetett terápiamódosítás jelent-e valódi, a kezelési eredményekben megmutatkozó előnyt a betegek számára.

Korai stádiumú HL-ban a központi kérdés, hogy a negatív interim PET-et elérő betegekben csökkenthető-e biztonságosan a kezelés dózisa, elsősorban a sugárkezelés mellőzésével. Utóbbi történik a RAPID, a HD16 és a H10 klinikai vizsgálatokban. Ezen kívül az iPET-negatív betegek a RAPID trial-ben 3 ciklus, a HD16 vizsgálatban 2 ciklus ABVD kezelés után további kemoterápiában sem részesülnek [178,198,206-209].

Előrehaladott HL-ban a vizsgálatok tárgya, hogy az iPET-pozitív betegekben a kezelés intenzifikálása javítja-e a betegség kimenetelt és/vagy, hogy az iPET-negatív betegekben minimalizálható-e a terápia toxicitása. Az előbbi kérdést vizsgáló HD0607, RATHL, S0816, AHL2011 és a magyarországi CHEAP (chemotherapy effectiveness assessed by PET) vizsgálat általában iPET-pozitivitás esetén a standard ABVD kezelést

BEACOPP kezelésre változtatják, ill. a HD0607 és a HD18 vizsgálatban emellett rituximab hozzáadását is vizsgálják, mely szintén hatásos klasszikus HL-ban, annak ellenére, hogy a Sternberg-Reed sejtek általában nem expresszálnak CD20 antigént [210]. HL esetén egyedül a HD0801-0802 vizsgálat alkalmaz HDT-t és ASCT-t a kezelés intenzifikálására. Az iPET-negatív esetekben vizsgálat tárgyát képezi a HD18 trial-ben a kemoterápiás ciklusok számának a csökkenthetősége, a RATHL tanulmányban a fokozott pulmonális toxicitású bleomycin mellőzése és a HD18, a HD0801-0802, valamint a HD0607 vizsgálatban a konszolidatív sugárkezelés elhagyása [91,178,198,206-209].

DLBCL, ill. agresszív NHL vonatkozásában is több folyamatban levő vizsgálat ismert, melyek egyöntetűen az iPET-pozitív betegek terápia intenzifikálásának az eredményességét vizsgálják. iPET-pozitív esetben a PET-CHOP, az LNH2007-3B és a John Hopkins egyetem vizsgálatában mentő kezelést, majd HDT-t és ASCT-t, a British Columbia Cancer Agency vizsgálatában csak salvage kezelést alkalmaznak, míg a PETAL vizsgálatban a betegeket további R-CHOP kezelés vagy Burkitt lymphomában alkalmazott intenzív kemoterápia mentén randomizálják [178,208,209].

Néhány korábbi, nem randomizált vizsgálat eredménye már publikálásra került. HL esetén Dann és mtsai az IPS alapján standard (IPS 0-2), illetve emelt (IPS 3-7) adagú BEACOPP kezelést kezdték, majd 2 ciklus utáni interim ⁶⁷Ga szcintigráfia vagy FDG PET eredménye alapján módosították a kezelést, negatív esetben standard, pozitív esetben emelt dózisú kezeléssel folytatták. Az átlagosan 4 éves követés során a TF az interim vizsgálatnál pozitív és negatív esetekben 27 és 2,3% volt ($p < 0,02$). A különbség ugyan szignifikáns, de jóval kisebb, mint amikor nem történt terápia váltás [211]. Ez a vizsgálat jó példája annak, hogy nagyobb siker reményében a rizikóadaptált és a válaszadaptált kezelés kombinálható [91]. Egy olasz multicentrikus vizsgálatban 154 előrehaladott HL-s beteg esetében 2 ciklus ABVD kezelés után végeztek interim PET vizsgálatot, majd iPET-negatív esetben folytatták az ABVD kezelést, míg iPET-pozitív esetben BEACOPP kezelésre váltottak. A 2 év utáni EFS iPET-negatív esetben 95, pozitív esetben 62% volt ($p < 0,0001$), ami a csak ABVD-vel kezelt historikus kontroll csoporthoz képest jelentősen jobb eredmény, miközben a betegek többségét (86%-át) megkímélték a BEACOPP kezelés fokozott toxicitásától [212]. Egy Egyesült Államokbeli fázis II. vizsgálatba [176] 95 agresszív NHL-s (98% B-sejtes) beteget

vontak be. A standard kezelés 2-3. ciklusa után történt iPET vizsgálat, ennek negativitása esetén folytatták a megkezdett kezelést, míg ha az iPET pozitív volt, salvage kezelésre és ezt követő HDT-ra és ASCT-ra váltottak. Az utóbbi kezelésben 28 beteg részesült, akiknél a 2 éves EFS 75%-nak bizonyult, szemben a más, az elsődleges kezelést nem módosító vizsgálatok iPET pozitív csoportra vonatkozó 0-30%-os 2 éves EFS értékeivel [158,172,174].

2.4. A radionuklid vezérelt sebészet, a ROLL módszer

A radionuklid vezérelt sebészet segíti az operatórt olyan elváltozások felkeresésében, amelyek méretük vagy anatómiai elhelyezkedésük miatt nehezen lennének felismerhetők. Az elváltozás a műtét előtt radioaktív anyaggal kerül megjelölésre. A műtét során az ily módon megjelölt képlet kézi gamma szondával detektálható, mely az izotóp által kibocsátott sugárzást érzékeli. Ezt a technikát az onkológiai sebészetben leggyakrabban az őrszem nyirokcsomók és a műtét során nehezen lokalizálható okkult léziók felkeresésére használják. Az elváltozások izotópos jelölése kétféleképpen történhet. Alkalmazhatunk szisztémásan olyan radiofarmakont, amely szelektíven kötődik az adott daganathoz, vagy egyéb eltávolítandó szövethez. A másik lehetőség, hogy a képletet képi vezérlés mellett a radioizotóp intratumorális injekciójával jelöljük meg. Az utóbbi ROLL (radioguided occult lesion localisation) módszerként ismert. Az eljárás előnye, hogy nincs ismert mellékhatása, minimális dózisú ionizáló sugárzással jár és lehetővé teszi a sebész számára számos diagnosztikus és terápiás beavatkozás invazivitásának a legalacsonyabb szinten tartását [213]. A ROLL-t eredetileg a nem tapintható, diagnosztikus vagy terápiás céllal eltávolítandó okkult emlő elváltozások preoperatív jelölésére dolgozták ki és leggyakrabban jelenleg is ebben az indikációban alkalmazzák [214]. Az okkult emlőelváltozások identifikálásában a ROLL-t és a dróthurkos jelölést összehasonlító, randomizált klinikai kutatás eredménye szerint a ROLL mind radiológiailag, mind sebészileg egyszerűbben kivitelezhetőnek bizonyult, a beteg számára kevesebb fájdalommal jár, miközben a hatékonysága nem különbözött a dróthurkos jelölésétől [215].

A ROLL diagnosztikus vagy terápiás alkalmazásáról más daganatos megbetegedések esetén csak kevés közlés történt. Néhányan sikeresen alkalmazták nem tapintható nyaki nyirokcsomók eltávolításánál rekuráló pajzsmirigy rákos betegeknél

[216,217], thoracoscopia során pulmonális nodulek lokalizálására [218,219] és nem tapintható vastagbél elváltozások felkeresésére [220,221]. Bitencourt és mtsai öt olyan onkológiai esetről számoltak be, ahol az elváltozások megjelölése a ROLL módszer segítségével történt. A diagnózisok kiújuló veserák, pajzsmirigy carcinoma kiújulása a nyaki régiókban, rekuráló retroperitonealis sarcoma, térdhajlati elváltozások és relabáló rhabdomyosarcoma voltak [222]. A szakirodalomban két olyan közleményt találtunk csak, amelyben a ROLL módszert lymphomás megbetegedés kapcsán alkalmazták. Az egyik közlemény szerint egy NHL-s beteg esetében az elsődleges kezelés után végzett FDG PET-CT vizsgálat egy gyanús retroclavicularis nyirokcsomót azonosított, melyet a ROLL segítségével távolítottak el [221]. A másik közlemény szerint 6 betegnél axilláris lymphadenopathia eredetének a szövettani tisztázásához a ROLL-t használták fel. A szövettani vizsgálat egy esetben HL, egy másik esetben pedig NHL diagnózisához vezetett. A másik négy eset szövettani eredményei: 3 esetben reaktív hyperplasia, 1 NHL-s betegnél pedig tuberculous lymphadenitis [223].

3. CÉLKITŰZÉS

3.1. Az FDG PET vizsgálat szerepe a Ewing sarcomák és primitív neuroectodermalis tumorok diagnosztikájában

A csont és lágyrész sarcomák esetében a PET szerepét – többnyire vegyes betegpopulációban – többen vizsgálták a primer és rekurráló tumorok diagnosztikájában, a jóindulatú és rosszindulatú elváltozások elkülönítésében [49-55], a malignitás fokának (grading) noninvazív megállapításában [53,55-62] és a terápiás válasz felmérésében [55,224-227], azonban a 2001-ig összegyűlt irodalmi adatok szerint még nem állt rendelkezésre elegendő információ a PET szerepéről ebben a daganattípusban [22,226,228].

Célunk volt meghatározni egy viszonylag homogén betegcsoportban, a Ewing tumorok esetén végzett FDG PET diagnosztikus pontosságát, a freiburgi Albert-Ludwigs Egyetem Nukleáris Medicina részlegén az 1996 és 2002 közötti időszakban ebben a betegségcsoportban végzett egésztest FDG PET vizsgálatok eredményességének retrospektív feldolgozása által.

3.2. Két ciklus immunokemoterápia után végzett interim FDG PET vizsgálat prognosztikai értéke diffúz nagy B-sejtes lymphomában: a kvalitatív és kvantitatív értékelés összehasonlítása

Agresszív NHL-k esetében számos kutatás foglalkozott az interim PET betegség kimenetelre vonatkozó prognosztikai szerepével, de az iPET prediktív értéke továbbra is ellentmondásos [167]. Lymphomák esetén az iPET során nem minden esetben következik be a kóros FDG felvétel teljes megszűnése, annak ellenére, hogy számos esetben a továbbiakban a beteg gyógyulása figyelhető meg. Problémát jelent ezért az iPET-negatív (iPET-), azaz jó prognózisú, és az iPET-pozitív (iPET+), vagyis rossz prognózisú esetek közötti differenciálás, az iPET-pozitivitás határának a megállapítása. Az ellentmondó eredmények is jelentős részben ennek a ténynek köszönhetőek, ugyanis az egyes kutatásokban különböző pozitivitási kritériumokat alkalmaztak az iPET kvalitatív, azaz vizuális kiértékelése során. Az értékelés standardizálásának érdekében az utóbbi időben az ún. Deauville kritériumok (DK) egységes használatára történt

ajánlás [195]. Emellett olyan eredmények is megjelentek, amelyek szerint szemikvantitatív, SUV-alapú értékeléssel a vizuális alapú besoroláshoz képest is kedvezőbb az iPET prediktív értéke DLBCL-ban [181]. Mindkét módszer hatékonyságának a megerősítésére független betegcsoportokban végzett további vizsgálatok szükségesek. Az ellentmondó eredmények háttérében további magyarázó tényezők is fellelhetők: néhány vizsgálatban nem egységes szövettani típusú agresszív lymphomát vizsgáltak, az iPET vizsgálatra különböző számú kemoterápiás ciklust követően került sor, némelyik vizsgálatban a betegek vagy egyáltalán nem részesültek anti-CD20 antitestes (rituximab) immunoterápiában, vagy csak a betegek egy részénél került ez alkalmazásra.

Vizsgálatunk célja a DK-on alapuló vizuális és a SUV-alapú szemikvantitatív értékelés összehasonlítása, ill. ezek prediktív értékének a megállapítása volt nagy, homogén beteganyagban.

3.3. Interim FDG PET-CT vizsgálatnál kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid vezérelt biopsziája Hodgkin lymphoma esetében

A Hodgkin lymphomák kemoterápiás kezelése során végzett iPET vizsgálatnak jelentős prognosztikai szerepe van, és korán kimutathatja az elégtelen terápiás hatást. Pozitív leletek esetén a további kezelés meghatározása céljából szövettani tisztázás válhat szükségessé, ugyanakkor a nem tapintható elváltozások műtéti lokalizálása nehézséget jelenthet. A ROLL (radioguided occult lesion localisation) módszert nem tapintható emlődaganatok műtéti lokalizálásához dolgozták ki a dróthurkos jelölés alternatívájaként. A ROLL módszer adaptációjáról és sikeres alkalmazásáról számolok be interim PET-CT-vel kimutatott kemorezisztens, nem tapintható nyirokcsomó sebészi biopsziája során.

4. MÓDSZEREK

4.1. Az FDG PET vizsgálat szerepe a Ewing sarcomák és primitív neuroectodermalis tumorok diagnosztikájában

4.1.1. Betegek

1996. január és 2002. június között a freiburgi Albert-Ludwigs Egyetem Nukleáris Medicina részlegén 47 egészséges FDG PET vizsgálatra került sor 26 beteg esetében, akiknél szövettanilag igazoltan vagy feltételezetten Ewing tumor diagnózisa állt fenn. 14 vizsgálat esetében a PET vizsgálat eredményének helyességéről nem állt rendelkezésre további adat, ezért ezeket a vizsgálatokat az értékelésből kizártuk. Összességében az értékelésbe 24 beteg 33 vizsgálata került bevonásra.

A betegpopuláció 17 férfi és 7 nőbetegből tevődött össze, átlagos életkoruk 28,4 (6-62) év volt. Egy FDG PET vizsgálat történt 17, kettő 6 és négy 1 beteg esetében.

A primer tumor hisztológiai diagnózisa szerinti megoszlás a következő: 10 ossealis Ewing sarcoma, 13 primitív neuroectodermalis tumor (PNET), melyek közül 6 lágyrész és 7 csont eredetű, egy esetben a szövettani vizsgálat osteomyelitist igazolt.

16 esetben a vizsgálatra az elsődleges stádium meghatározás keretében került sor (a primer tumor is jelen volt), 17 vizsgálatra pedig a későbbiekben, az elsődleges kezelés után, a betegség követés során.

Ennek megfelelően a 16 primer staging vizsgálat esetében megelőző kezelésben nem részesültek a betegek, a 17 további vizsgálat előtt kemoterápia (n=16) és/vagy sugárkezelés (n=5) és/vagy műtét (n=8) történt. A PET elvégzésére a kemoterápia után 3 esetben 2 hónapon belül, 13 esetben 2 hónap és 3 év között; a sugárkezelés után 1 esetben 3 hónapon belül, 4 esetben 8 hónap és 3 év között; műtéti beavatkozás után 2 esetben 2 hónapon belül és 6 esetben 4 hónap és 3 év között került sor.

14 beteg 14 vizsgálatával párhuzamosan 1-21 napon belül (átlag: $8,3 \pm 7,9$), a PET előtt vagy után egészséges csontszcintigráfiára is sor került. A két vizsgálat között nem történt kezelés.

4.1.2. *Képkalkotó módszerek*

A PET vizsgálatok során 12 órás éhomi állapotot követően 5 MBq/kg FDG került intravénás beadásra. A beadás időpontjában minden esetben normális szérumszint volt mérhető, ill. a betegek között ismertén diabetes mellitusban szenvedő nem fordult elő. A beadást követően 90 perces nyugalomban töltött beépülési idő után a PET felvételek ECAT-EXACT 922 (CTI Siemens; Knoxville, Tennessee) dedikált PET kamerával készültek. A készülék axiális látómezeje 16,2 cm, melyen belül 47 szeletről készit egyidejűleg felvételeket. A térbeli felbontóképesség 7 mm FWHM (full width at half maximum) körüli. Kétdimenziós gyűjtéssel egésztest felvételeket készítettünk. Fotonemissziós (9 perc / asztalpozíció) és germánium forrás segítségével transzmissziós (3 perc / asztalpozíció) gyűjtés történt. Az adatok begyűjtés utáni korrekciójára került sor a kamera holtidejére, a radioaktív bomlásra és a szöveti elnyelésre vonatkozóan. OSEM (ordered-subset expectation maximization) és injekció utáni szegmentált gyengítés korrekciós algoritmust felhasználó iteratív rekonstrukciót követően transzverzális, koronális és szagittális síkú felvételeket állítottunk elő.

Az egésztest csontszcintigráfias felvételek Siemens Bodyscan egésztest kamerával készültek 3 órával ^{99m}Tc 2,3-dicarboxi-propán-1,1-difoszfonsav (^{99m}Tc -DPD) (Teceos; Schering, Németország) intravénás adását követően. Az alkalmazott dózis felnőttek esetében 700 MBq volt, gyermekek esetében az Európai Nukleáris Medicina Társaság (EANM, European Association of Nuclear Medicine) ajánlása szerint került kiszámításra [229].

Minden beteg vagy – gyermekek esetén – a szülők megfelelő tájékoztatást követően írásos beleegyező nyilatkozatot tettek a PET és a csontszcintigráfias vizsgálatokhoz.

4.1.3. *A felvételek kiértékelése*

Az egész test PET felvételeket, a Siemens Medical Systems kereskedelmi forgalomban levő adatarhiváló és feldolgozó rendszerével összekötött számítógépes munkaállomáson (Sun SPARC 20; SUN Microsystems, Palo Alto, Kalifornia, USA) értékeltük. A PET felvételeket függetlenül két tapasztalt vizsgáló értékelt, akik a többi képkalkotó vizsgálat eredményét nem ismerték. A körülírtan fokozott, a regionális FDG felvétel normális határait meghaladó radiofarmakon dúsulásokat benignus vagy

malignus elváltozásoknak minősítettük. A két vizsgáló véleménye összehasonlításra került és eltérő vélemény esetén megvitátást követően konszenzusos eredmény született. A fokozott dúsulásokat szemikvantitatívan is értékeltük, a transzverzális síkban ROI-t (region of interest) jelöltünk ki a patológiás FDG felvételt mutató területek körül. A ROI-n belüli legmagasabb aktivitás felhasználásával meghatároztuk a maximális standard felvételi értéket (SUV_{max}) [230]. Amennyiben a PET-tel talált elváltozás pontos mérete a strukturális képalkotókból ismert volt ($n=33$), a SUV_{max} összehasonlításra került az elváltozás méretével. A csontszcintigráfias felvételeket vizuálisan értékeltük.

4.1.4. Referencia módszerek

A PET-tel és/vagy más képalkotóval kimutatott elváltozások jellegének meghatározása szövettani eredmény (22 lézió esetén), képalkotó vizsgálatok (röntgen felvétel, UH, CT, MRI) és négy eset kivételével legalább hat hónapos (7-39 hónap, átlag $20,8 \pm 10,1$ hónap) utánkövetés eredménye alapján került meghatározásra. Négy beteg 15-120 nappal a PET vizsgálatot követően elhunyt.

4.1.5. Statisztikai módszerek

A diagnosztikus szenzitivitást, specificitást és pontosságot, és ezek 95%-os megbízhatósági tartományát (CI, confidence interval) mind az egyes elváltozásokra vonatkozóan, mind az egyes vizsgálatokra vonatkozóan kiszámítottuk. A statisztikai szignifikancia meghatározásához a Mann-Whitney tesztet alkalmaztuk. 0,05-nél kisebb p értéket tekintettünk szignifikánsnak.

4.2. Két ciklus immunokemoterápia után végzett interim FDG PET vizsgálat prognosztikai értéke diffúz nagy B-sejtes lymphomában: a kvalitatív és kvantitatív értékelés összehasonlítása

4.2.1. Betegek

Vizsgálatunkhoz a Nemzetközi Atomenergia Ügynökség (IAEA) által koordinált és szponzorált nemzetközi multicentrikus, „A diffúz nagy B-sejtes lymphoma kockázati besorolása FDG-PET vizsgálat és molekuláris genetikai profil meghatározás

segítségével különböző etnikai populációkban (Application of FDG-PET and Molecular Gene Profiling for Risk Stratification of Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Different Ethnic Populations)” című prospektív vizsgálatba 2007. január 1. és 2011. június 30. között bevont betegek adatait használtuk fel. Ez a vizsgálat 9 ország (Brazília, Chile, Fülöp-szigetek, India, Dél-Korea, Magyarország, Olaszország, Thaiföld, Törökország) részvételével zajlik és saját vizsgálatunkhoz 6 ország (Brazília, Chile, Fülöp-szigetek, Magyarország, Olaszország, Thaiföld) vizsgálati adatait használtuk föl.

Az IAEA vizsgálat betegbevonási és kizárási kritériumait az alábbi táblázatban foglalom össze (10. táblázat). A vizsgálatunkban résztvevő országokban összesen 293 beteg (Brazília: 62, Chile: 47, Fülöp-szigetek: 20, Magyarország: 65, Olaszország: 55, Thaiföld: 44) került bevonásra.

10. táblázat. Az IAEA vizsgálat beválasztási és kizárási kritériumai

Beválasztási kritérium	Kizárási kritérium
Újjonnan diagnosztizált DLBCL vagy PMBCL	Elsődleges központi idegrendszeri lymphoma
15 évesnél idősebb életkor	Elsődleges csont lymphoma
Együtműködési képesség a kezelési és követési protokoll során	I. stádiumú betegség és negatív kezelés előtti PET
Írásos beleegyezés	Gyógyszeres kezelést igénylő diabetes mellitus
	Mentális károsodás
	Malignus daganatos betegség az anamnézisben 5 éven belül
	Súlyos társbetegség
<i>Rövidítések:</i> DLBCL: diffúz nagy B-sejtes lymphoma, PMBCL: primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma,	

Az IAEA protokoll szerint minden beteg elsővonalbeli kezelése CHOP vagy CHOP-szerű kemoterápiával – rituximabbal kombinálva vagy anélkül – történt. Bulky tumor vagy a kezelést követő restaging PET során tapasztalható reziduális FDG dúsulás esetén sugárterápiás konszolidációra lehetőség volt. Minden beteg esetében PET vagy PET-CT vizsgálatra került sor (lehetőleg ugyanazzal a kamerával) a kezelés megkezdése előtt 1 hónapon belül (PET-0), a 2. vagy 3. terápiás ciklust követően (preferáltan a 2. után, PET-2) és a kezelés lezárultával (PET-post).

Vizsgálatunkba a fenti betegek közül azokat választottuk be, akiknél:

- a) a kezelés rituximabot is tartalmazott,
- b) a PET-0 és a PET-2 vizsgálatok ugyanazon a készüléken és ugyanazon rekonstrukciós paraméterekkel történtek,

- c) az anonimizált PET-0 és PET-2 vizsgálatok DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formátumban rendelkezésre álltak a 2012. március végén tartott kutatás-egyeztető tanácskozáson,
- d) a DICOM adatok hiánytalanok voltak, ill. más, a kvantifikációt befolyásoló technikai probléma (pl. nagy mennyiségű paravasatum) sem volt azonosítható,
- e) az iPET vizsgálatra a 2. ciklus immunokemoterápiát követően, de a 3. ciklus előtt került sor,
- f) a kezelés megkezdéséhez képest az adatbázis lezárásakor (2012. március 30.) utánkövetési idő legalább 24 hónap volt, amennyiben kezelési elégtelenség (TF, treatment failure) nem következett be.

A fenti kritériumok alapján vizsgálatunkba 113 beteg (Brazília: 44, Chile: 21, Fülöp-szigetek: 3, Magyarország: 33, Olaszország: 0, Thaiföld: 12) került beválasztásra. A beválasztási szempontok szerinti kizárási okok megoszlását táblázatos formában foglaltam össze (11. táblázat).

Magyarországon a beteg beválasztás a Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház Hematológiai és Óssejt Transzplantációs Osztályán, a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján, és a Debreceni Egyetem III. Belgyógyászati Klinikáján zajlott.

A betegek részletes klinikai adatait táblázatos formában közlöm (12. táblázat).

4.2.2. Etikai engedély

Az IAEA vizsgálatához minden ország illetékes etikai szerve hozzájárulását adta. Magyarországon rendelkezünk az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának (TUKEB) engedélyével, valamint a Fővárosi

11. táblázat. Kizárási okok megoszlása

Kizárási oka	Betegek száma
a)	12
a) + e)	2
a) + f)	15
a) + e) + f)	1
b)	2
b) + e)	19
b) + e) + f)	3
c)	10
c) + e)	10
c) + f)	7
d)	4
d) + e)	1
e)	32
e) + f)	7
f)	55
Összesen	180
<i>a) rituximab nélküli kezelés; b) PET-0 és PET-2 különböző kamerán készült; c) PET vizsgálat DICOM formátumban nem áll rendelkezésre; d) egyéb technikai probléma; e) iPET a kezelés 3. ciklusa után; f) nem következett be kezelési elégtelenség, de a követés 24 hónapnál rövidebb</i>	

Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház intézményi, a Debreceni Egyetem és a Semmelweis Egyetem regionális TUKEB engedélyével.

12. táblázat. A betegek klinikai adatai

Jellemző adatok	n=113	Jellemző adatok (folytatás)	n=113
Életkor: medián (tartomány)	55 (16-84) év	aaIPI szerinti kockázat	
Nem. férfi/nő	54/59 (48/52%)	alacsony	27 (24%)
Szöveti típus		alacsony-közepes	37 (33%)
DLBCL	108 (96%)	magas-közepes	35 (31%)
PMBCL	5 (4%)	magas	14 (12%)
Stádium		R-IPI szerinti prognózis	
I.	10 (9%)	nagyon jó (IPI: 0)	17 (15%)
II.	33 (29%)	jó (IPI: 1-2)	59 (52%)
III.	24 (21%)	rossz (IPI: 3-5)	37 (33%)
IV.	46 (41%)	Immunokemoterápia	
Általános állapot: ECOG ≥ 2	18 (16%)	R-CHOP-21 4-8 ciklus**	95 (84%)
Extranodális manifesztációk száma ≥ 2	30 (27%)	R-CHOP-14 4-8 ciklus**	15 (13%)
Normálisnál magasabb LDH szint	61 (54%)	R-CEOP-21 4-8 ciklus**	3 (3%)
Bulky daganat		Konzolidatív IFRT	41 (36%)
bulky*	35 (31%)		
igen kiterjedt betegség*	29 (26%)		

DLBCL: diffúz nagy B-sejtes lymphoma, PMBCL: primer mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LDH: laktát-dehidrogenáz, IPI: nemzetközi prognosztikai index, aaIPI: korhoz igazított IPI, R-IPI: módosított IPI, R-CHOP-21: rituximab ciklofoszfamid, doxorubicin, vincristin, prednisonon 3 hetente, R-CHOP-14: R-CHOP 2 hetente, R-CEOP-21: mint R-CHOP-21, doxorubicin helyett epirubicinnel, IFRT: érintett mezős sugárkezelés
*bulky tumor: átmérő >5 cm, igen kiterjedt betegség: >10 cm vagy legalább két, egyenként 7 cm-nél nagyobb átmérőjű lézió
**az eltervezett ciklusok száma a helyi preferencia szerint került meghatározásra: I-II. stádium esetén minimum 4 ciklus, III-IV. stádiumban 6-8 ciklus

4.2.3. FDG PET és PET-CT vizsgálatok

Az FDG PET vizsgálatok dedikált PET, ill. PET-CT kamerákkal történtek (PET: Brazília, PET-CT: Chile, Fülöp-szigetek, Magyarország, és Thaiföld). A vizsgálatokra Magyarországon a Scanomed Kft. PET-CT központjaiban, Budapesten GE Discovery ST 8 (n=21), Debrecenben Philips Gemini TOF 64 (n=12) készülékekkel, a többi országban egy-egy PET, ill. PET-CT készülékekkel került sor.

A vizsgálatok során 6 órás éhomi állapotot követően minimum 3,5, átlagosan $6,4 \pm 1,5$ MBq/kg FDG beadása után, 69 perces medián idejű (40-187 perces) nyugalmi állapotban töltött beépülési időt követően egésztest (legalább a koponyabázistól a comb proximális harmadáig terjedő) PET felvételek készültek. A 113 vizsgálatpár, azaz az összesen 226 vizsgálat közül 31 esetben a beépülési idő 60 percnél rövidebb, 24 esetben 90 percnél hosszabb volt (az IAEA vizsgálat protokollja által előírt beépülési idő: 60-90 perc). Minden esetben szöveti gyengítéskorrigált felvételek is előállításra kerültek, PET-

CT esetén a CT nyújtotta, PET esetén ^{68}Ge külső sugárforrással készített attenuációs térkép segítségével. PET vizsgálat készült a kezelés megkezdése előtt egy hónapon belül (PET-0), valamint a 2. immunokemoterápiás ciklus után, de a 3. ciklus előtt (PET-2), időben a lehető legközelebb a 3. ciklus kezdetéhez. A PET-2 felvételek eredménye az eltervezett elsővonalbeli kezelést nem befolyásolta, kivéve, ha a PET-2 progresszióra utalt. A kezelés végét követően restaging PET (PET-post) vizsgálat történt, amennyiben korábban nem következett be kezelési elégtelenség (TF, treatment failure). Egy, azonos beteg mindegyik PET vizsgálatát ugyanazzal a kamerával, valamint ugyanazon rekonstrukciós algoritmus alkalmazásával készült.

4.2.4. A PET vizsgálatok értékelési módszerei

A PET vizsgálatokat Interview Fusion szoftverrel (Mediso Kft., Budapest) értékeltem. Az iPET értékelése a PET-0 vizsgálatral összehasonlítva történt, a betegség kimenetelre vonatkozó adatok ismerete nélkül. Az iPET felvételeken kórosan fokozottnak tekintettem a lokális háttérnél intenzívebb, és fiziológiás farmakon felvétellel nem magyarázható FDG dúsulásokat. Nem tekintettem kórosnak a thymusban vagy a csontvelőben kezelés után megfigyelhető diffúz aktivitás fokozódást, a barna zsírszöveti aktivitást és a diffúzabb izomaktivitásokat. Negatívként ítélt meg továbbá a mérsékelt, bilaterális tüdőhílysi nyirokcsomó dúsulásokat és bármilyen lokalizációban az újonnan megjelenő, de gyulladásos folyamat következményének látszó fokozott aktivitásokat. Azokat a körülírt FDG dúsulásokat is negatívnak tekintettem, amelyek az FDG-t ismerten akkumuláló, jóindulatú elváltozásnak is megfelelhetnek (pl. pajzsmirigy göbök), amennyiben a benignus eredet bizonyított volt.

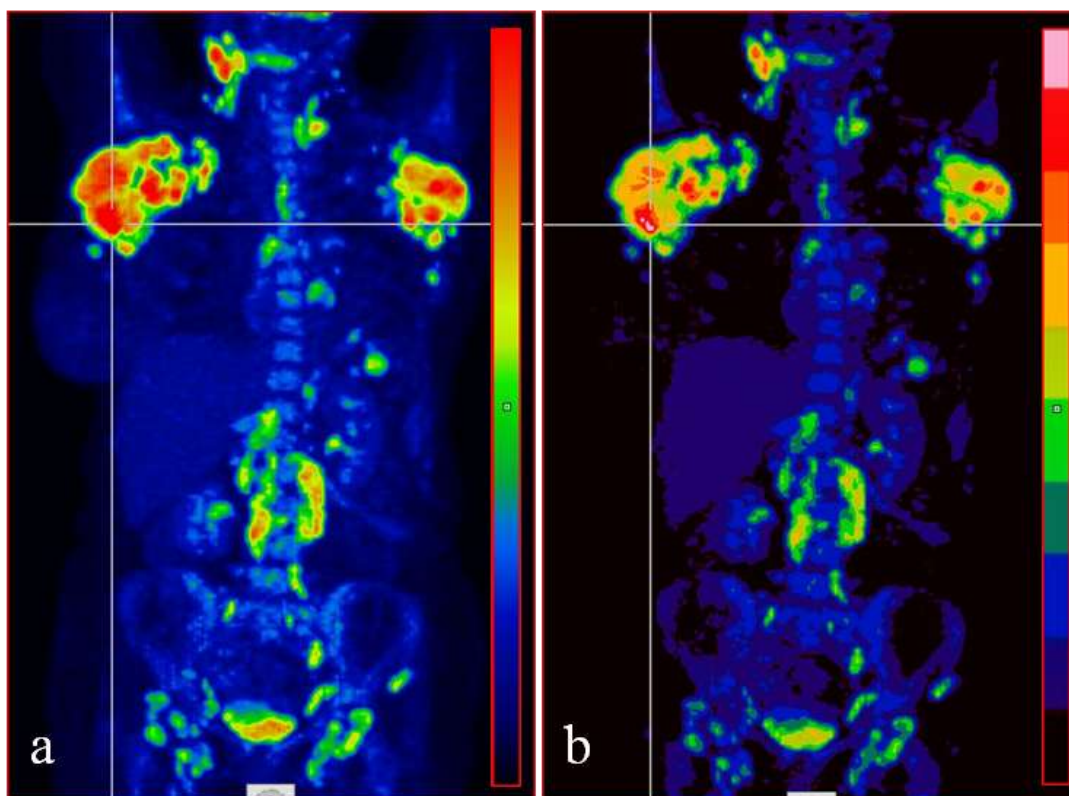
4.2.4.1. Vizuális értékelés a Deauville kritériumok szerint

Az iPET felvételeken a fentiek szerint kórosnak ítélt FDG dúsulások intenzitását a mediasztinális vértartalom és a máj aktivitásához viszonyítva a Deauville kritériumok (DK) szerinti skálán 1 és 5 között pontoztam (*ld. 9. táblázat*). Több kóros reziduális aktivitás egyidejű jelenléte esetén a legintenzívebbet vettem figyelembe.

4.2.4.2. Szemikvantitatív értékelés

A szemikvantitatív értékeléshez a testtömegre vonatkoztatott maximális SUV-ot (SUV_{max}) az egyes dúsulásokban VOI-technika (volume of interest) alkalmazásával határoztam meg.

A Lin és mtsai által leírt módszert [181] alkalmazva a PET-0 felvételen megmértem a legintenzívebb, lymphoma manifesztációnak megfelelő FDG dúsulás SUV-ját ($SUV-0_{max-max}$). A legintenzívebb kóros dúsulást a MIP (maximum intensity projection) képeken, megfelelően gradált színskála („10 percent” skála) segítségével kerestem meg (2. ábra). Ugyancsak megmértem a PET-2 felvételen vizuálisan már azonosított legintenzívebb dúsulás SUV-ját ($SUV-2_{max}$). Amennyiben az interim felvételen nem volt azonosítható kóros FDG dúsulás, a $SUV-2_{max}$ meghatározása abban a lokalizációban történt, ahol a PET-0 felvételen a legintenzívebb kóros aktivitást azonosítottam. Ezt követően a PET-0 felvételen megmértem annak az elváltozásnak a



2. ábra. III. stádiumú DLBCL kezelés előtti FDG PET-CT vizsgálata. MIP képek, folyamatos (a) és gradált (b) színskála. A legintenzívebb dúsulás a szálkeresztnek megfelelően látható a jobb hónaljban.

SUV-ját ($SUV-0_{\max-int}$) is, mely megfelelt a PET-2-n reziduális aktivitást mutató lézióknak. (Amennyiben az iPET felvétel negatív volt, $SUV-0_{\max-int}$ megegyezett $SUV-0_{\max-max}$ -szal.) A PET-2 felvételeken meghatároztam továbbá a máj jobb lebenyében elhelyezett, kb. 5 cm átmérőjű VOI-ban a máj maximális ($SUV-máj_{\max}$) és átlagos ($SUV-máj_{\text{átl}}$) SUV-ját.

A PET-0 és PET-2 felvételek közötti SUV változást a százalékos ΔSUV -val jellemeztem, amit a következő képlet szerint számítottam ki: $\Delta SUV_{\max} = (1 - (SUV-2_{\max} / SUV-0_{\max})) * 100$. A ΔSUV -ot mind a $SUV-0_{\max-max}$ -ra, mind a $SUV-0_{\max-int}$ -re vonatkozóan kiszámítottam (ΔSUV_{\max} és ΔSUV_{int}).

A $SUV-2_{\max}$ májaktivitáshoz viszonyított százalékos arányát is meghatároztam: $SUV-2/máj_{\max} = (SUV-2_{\max} / SUV-máj_{\max}) * 100$.

4.2.5. A remissziós státusz ellenőrzése, utánkövetés

A remissziós státusz felmérése döntően az elsővonalbeli kezelést követően készült PET-CT, ill. PET és CT vizsgálatokon alapult. Ezek értékeléséhez a módosított Cheson kritériumokat használtuk [94,116] (*ld. 6. táblázat*). A betegeket ezt követően rendszeresen kontrolláltuk, a kezelés befejezése után az első két évben 3 havonta, ezt követően 6 havonta. A kontrollok során fizikális, vérkép és vérkémiai vizsgálatok, valamint a klinikumtól függően képalkotó vizsgálatok történtek. Vizsgálatunkhoz az utánkövetési eredményeket is tartalmazó adatbázist 2012. március 30-án zártuk le. (Az IAEA vizsgálat utánkövetése egy évvel később, 2013-ban fejeződik be.)

4.2.6. Statisztikai értékelés

Az interim PET korai prognosztikai értékének meghatározásához a vizsgálat végpontjaként a 2 éves eseménymentes túlélés (EFS, event-free survival) szolgált. Az EFS-t a kezelés megkezdésétől számítottuk a TF (primer terápiarezisztencia, progresszió, relapszus vagy a beteg halála) bekövetkeztéig. Azoknak a betegeknél az adatait, akiknél nem következett be TF, az utolsó kontroll idejénél cenzoráltuk.

A folyamatos változókat kétmintás T-próbával, nem normál eloszlás esetén Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze.

ROC (receiver operating characteristic) analízist végeztünk a különböző értékelési módok diagnosztikus hatékonyságának az összehasonlítására és az egyes változók optimális vágópontjának, azaz az iPET pozitivitás határának a kimérésére.

A különböző módszerek szerint meghatározott iPET+ és iPET- csoportok EFS-ét Kaplan-Meier analízissel számítottuk, összehasonlításukhoz a log-rank tesztet alkalmaztuk. 0,05-nél kisebb p értéket tekintettünk szignifikánsnak.

4.3. Interim FDG PET-CT vizsgálattal kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid vezérelt biopsziája Hodgkin lymphoma esetében

Egy 32 éves férfi jobb hónalji fájdalomtalan nyirokcsomó megnagyobbodással jelentkezett. A műtéti nyirokcsomó biopszia nodularis lymphocita predomináns Hodgkin lymphoma (NLPHL) diagnózisát eredményezte.

Stádium meghatározás céljából egésztest (a koponyalaptól a combtőig terjedően) FDG PET-CT vizsgálat történt. Ennek során detektálható volt a kiterjedt jobb axilláris nyirokcsomó konglomerátum, intenzíven fokozott FDG dúsulással. Ezen túl léperintettség is megállapításra került, III. stádiumú betegségre utalóan (3. ábra).

ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin és dacarbazin) kemoterápia kezdődött.

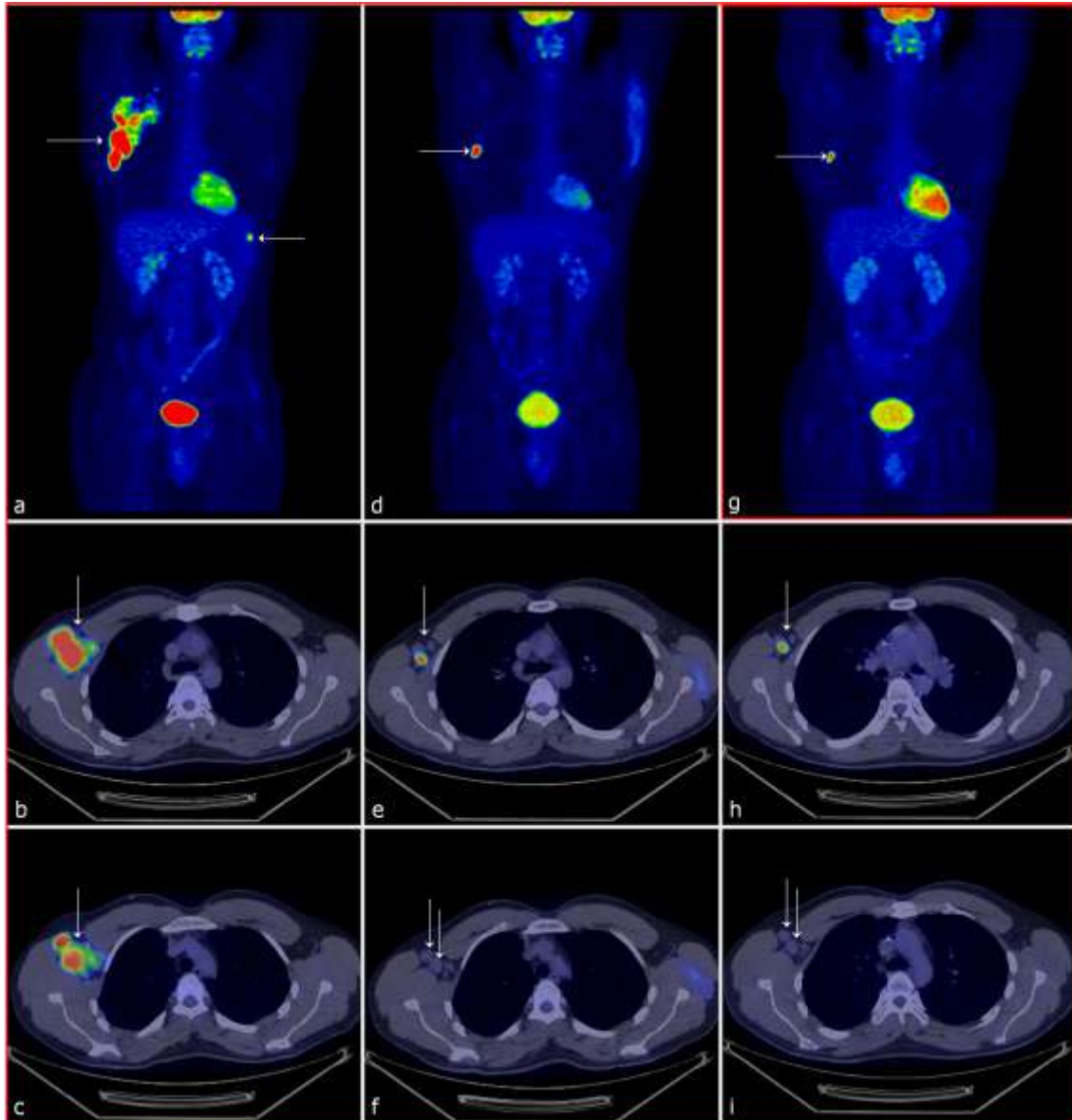
A kemoterápia 2. ciklusa után interim PET-CT vizsgálatra került sor, mely axillárisan és a lépben is kiváló metabolikus terápiás választ jelzett, egyetlen 12x23x35 mm-es axilláris nyirokcsomó kivételével. Ennek a nyirokcsomónak az aktivitása nem csökkent a staging vizsgálatához képest (3. ábra).

További két ciklus kezelést követően újabb „interim” PET-CT készült, melynek eredménye hasonló volt, a nyirokcsomó metabolikus aktivitása csak kissé csökkent (3. ábra).

A perzisztensen emelkedett FDG dúsulás eredetének további tisztázására szövettani vizsgálat vált szükségessé. Problémát jelentett, hogy a metabolikusan aktív nyirokcsomó nem volt tapintható és több hasonlóan megnagyobbodott, de metabolikus remissziót mutató nyirokcsomó is jelen volt a jobb hónaljban (3. ábra).

A biopszia vezérléséhez a ROLL technikát alkalmaztuk. A jobb hónalj ultrahang (UH) vizsgálata során –a PET-CT felvételekkel való alapos összehasonlítás mellett– sikerült UH vizsgálattal is azonosítani a metabolikusan aktív, de nem tapintható

nyirokcsomót. A biopsziához a radiofarmakon (15 MBq ^{99m}Tc -macroaggregát albumin 0,15 ml volumenben) beadása a nyirokcsomóba UH-vezérléssel történt.



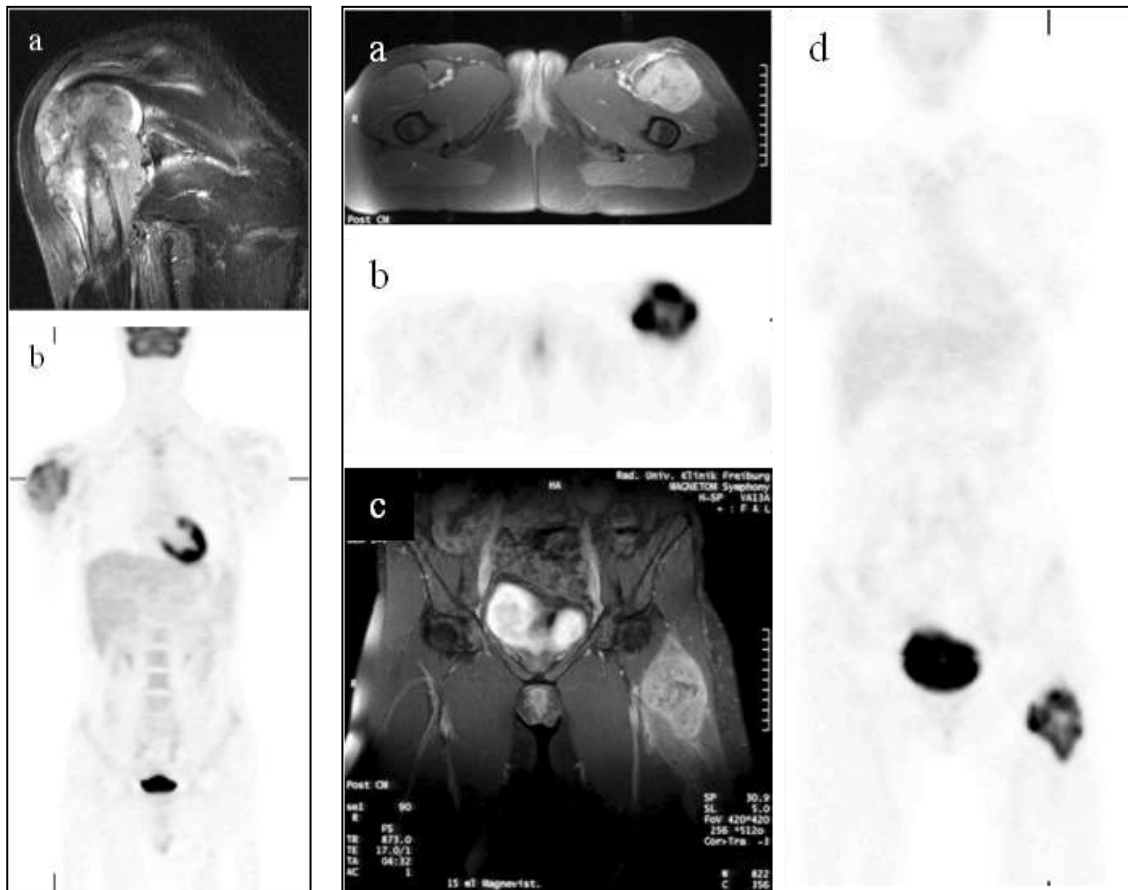
3. ábra. Staging (a-c), interim (d-f) és 2. „interim” (g-i) FDG PET-CT vizsgálat. MIP (Maximum Intensity Projection) PET felvétel (a,d,g), transzverzális síkú fuzionált PET-CT képek a hónalj két szintjében (b,c,e,f,h,i). Metabolikusan aktív megnagyobbodott nyirokcsomókból álló konglomerátum a jobb hónaljban és lépérintettség (nyilak – a-c.). Metabolikusan aktív megnagyobbodott nyirokcsomó (nyilak – d,e és g,h) és megnagyobbodott, metabolikusan inaktív nyirokcsomók (nyilak – f,i) a jobb hónaljban az interim vizsgálatokon.

5. EREDMÉNYEK

5.1. Az FDG PET vizsgálat szerepe a Ewing sarcomák és primitív neuroectodermalis tumorok diagnosztikájában

5.1.1. Az egyes léziókra vonatkozó eredmények

A PET vizsgálatok és/vagy a referencia módszerek együttesen összesen 174 léziót detektáltak. Ezek közül 11 elváltozás jellege – amelyeket 9, multiplex elváltozással rendelkező beteg esetében mutatott ki a PET vizsgálat – nem volt meghatározható, mivel nem történt róluk párhuzamosan más képalkotó vizsgálat, viszont a PET vizsgálatot követően kemoterápiás kezelésre került sor.



4. ábra. Jobb humerus Ewing sarcoma, SUV: 5. Koronális síkú MR, TIRM mérés (a) és FDG PET (b).

5. ábra. Primitív neuroectodermalis tumor (PNET) a bal combban, SUV: 18. Transzverzális (a) és koronális (c) síkú iv. kontrasztanyagot zsírelnyomó T1-súlyozott MR és identikus transzverzális (b) és koronális (d) síkú FDG PET.

A maradék 163 elváltozás közül 113 esetben a PET *valós pozitív* eredményű volt, köztük 16 primer tumor (a PET vizsgálat alkalmával jelen levő összes primer tumor, 4-5. ábra), 5 reziduális lézió vagy daganat kiújulás, 68 csontmetasztázis, 13 tüdő- vagy pleurametasztázis (melyek mérete 8-30mm volt), 4 májmetasztázis (13-15mm-es átmérővel) és 7 további lágyrész metastázis szerepelt. Az ismert méretű elváltozások között a legkisebb méretű egy tüdőáttét volt, 8mm-es átmérővel. Egy esetben, amikor a tüdőmetasztázisokat a CT vizsgálat számára pleurális folyadékgyülem tette fel nem ismerhetővé, a PET vizsgálat a spirál CT-vel összevetve több pulmonális metastázist azonosított.

4 esetben MRI vizsgálattal a daganat kiújulására gyanús elváltozás került kimutatásra, melyek *valós negatív* eredményű PET vizsgálattal jóindulatú elváltozásként voltak besorolhatók. További 3 PET vizsgálat nem mutatott semmilyen kóros eltérést, az utánkövetés eredménye alapján ezek is valódi negatív eredménynek bizonyultak.

2 beteg esetén 1-1 (összesen kettő) olyan elváltozást mutatott a PET, amelyek *álpozitív* leletnek minősültek: az egyik betegnél osteomyelitis szövettani diagnózisa született, a másikonál a korábbi primer tumor lokalizációjában volt kismértékű aktivitás fokozódás, de az utánkövetés nem igazolt reziduális daganatot.

Hét betegben 41 metastázis vagy recidíva maradt rejtve a PET vizsgálat során, *álnegatív* leletet eredményezve. Ezek közül 32 tüdőáttét (1 cm-nél kisebb méretű)

13. táblázat. A PET diagnosztikus értéke

Vizsgálatok és értékelés	Szenzitivitás 95% CI	Specifititás 95% CI	Pontosság 95% CI
Összes vizsgálat			
Elváltozásokra vonatkozó értékelés (n=163)	0,73 0,67-0,80	0,78 0,71-0,84	0,74 0,66-0,80
Vizsgálatokra vonatkozó értékelés (n=33)	0,96 0,89-1,00	0,78 0,64-0,91	0,91 0,76-0,98
Kezelés előtti vizsgálatok			
Elváltozásokra vonatkozó értékelés (n=58)	0,58 0,45-0,71	– –	0,57 0,43-0,70
Vizsgálatokra vonatkozó értékelés (n=16)	1,00 –	– –	0,94 0,70-1,00
Kezelés utáni vizsgálatok			
Elváltozásokra vonatkozó értékelés (n=105)	0,82 0,75-0,89	0,88 0,81-0,94	0,83 0,74-0,80
Vizsgálatokra vonatkozó értékelés (n=17)	0,89 0,74-1,00	0,88 0,72-1,00	0,88 0,64-0,99

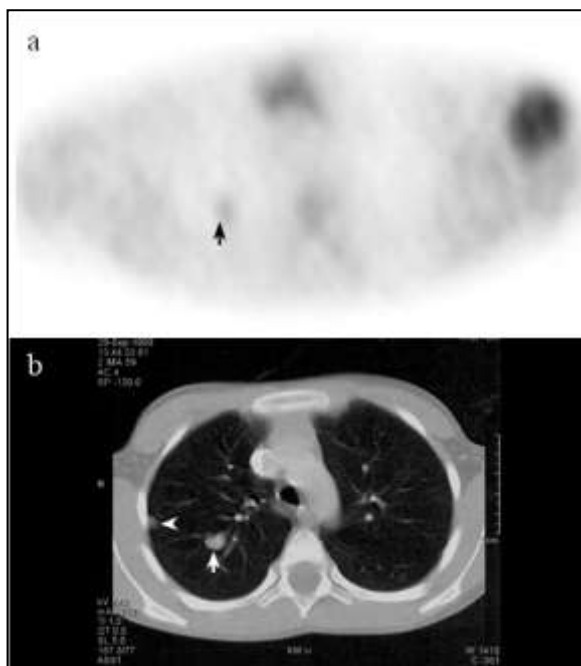
(6. ábra), 6 májmetasztázis (1,3 cm-nél kisebb átmérőjű), egy 5 mm-es csontmetasztázis volt. Egy olyan betegben pedig, aki a PET vizsgálat előtt kemoterápiában részesült 2 db 3cm átmérőjű, ES kiújulásának megfelelő góc szerepelt.

Az egyes elváltozásokra vonatkozóan a PET vizsgálat szenzitivitása 73%, specificitása 78%, pontossága pedig 74% lett (13. táblázat).

5.1.2. Az egyes vizsgálatokra vonatkozó eredmények

Az egyes vizsgálatokra vonatkozó analízis szerint 23 vizsgálat valós pozitív, 7 valós negatív, 2 álpozitív és 1 álnegatív eredmény született, ami 96%-os érzékenységet 78%-os fajlagosságot és 91%-os pontosságot eredményezett (13. táblázat).

Elvégeztük a külön értékelését azoknak a vizsgálatoknak, amelyek az elsődleges diagnózis idején és amelyek a betegség követése, illetve kiújulás gyanúja esetén készültek. Ennek az eredményét is az 1. táblázatban tüntettem fel (13. táblázat).



6. ábra. Ewing sarcoma tüdőáttétei. Identikus, transzverzális síkú FDG PET (a) és CT (b) felvételek. PET-tel csak a nagyobb metastázis (nyilak) mutatható ki, a kisebb (nyílhegy) csak a CT felvételen ábrázolódik, a PET-en nem.

5.1.3. A szemikvantitatív értékelés eredményei

A valós pozitív léziók SUV_{max} értéke 1,15 és 18,07 között változott (átlag $4,54 \pm 2,79$). A 15mm-es vagy kisebb, ismert méretű elváltozásoknál ($n=13$) a SUV_{max} 1,15 és 4,25 között (átlag: $2,65 \pm 1,12$), a 15mm-nél nagyobb átmérőjűeknél 2,46 és 18,07 között (átlag: $7,36 \pm 4,87$) volt. Az előzőek szerinti kisebb és nagyobb elváltozások SUV_{max} értékei között szignifikáns különbséget találtunk ($p=0,000081$). Azon betegek esetén, ahol egyszerre volt jelen a primer tumor és annak metastázisai, az egyes

elváltozások SUV-jai ugyanazon beteg esetében is különböző értékeket vettek fel (14. táblázat). A két álpozitív eset közül az osteomyelitisnél a SUV_{max} 4,66 volt, a másik, bizonytalan elváltozás esetében pedig 1,60.

14. táblázat. Együttesen jelen levő primer tumor és metasztázisainak mérete (mm) és SUV_{max} értéke három betegben

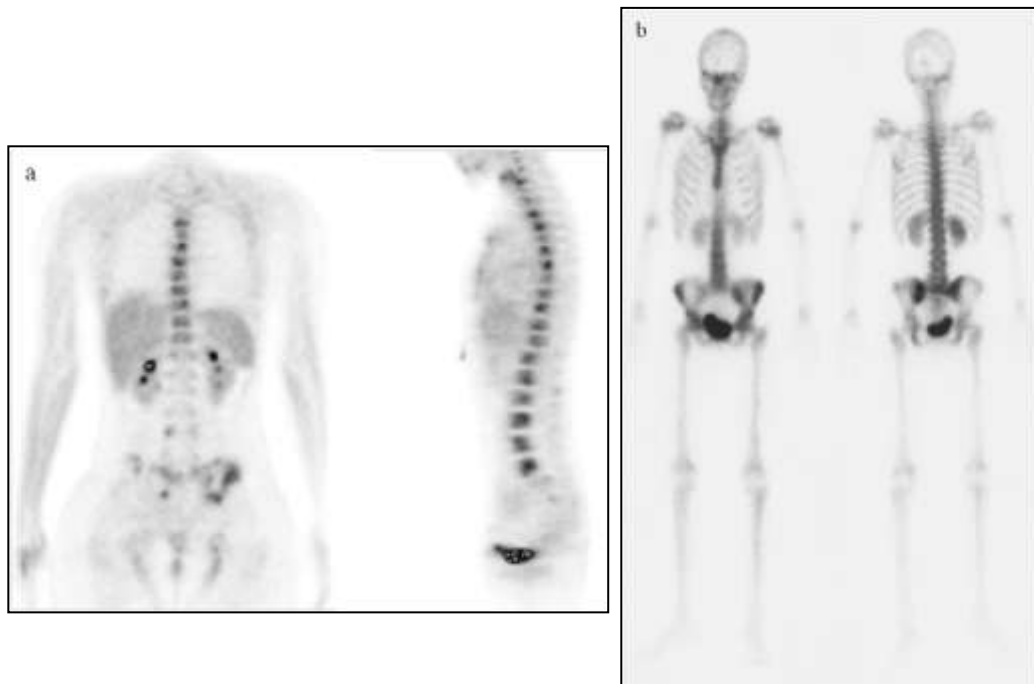
Elváltozás	PNET+tü- dőáttétek	ES+tüdő- áttétek	ES+csont- áttétek
<i>Primer tumor</i>			
Méret (mm)	70	70	55
SUV_{max}	18,1	6,29	6,30
<i>Metasztázis</i>			
Méret (mm)	20	15	10
SUV_{max}	15,1	1,22	2,10
<i>Metasztázis</i>			
Méret (mm)	16	10	15
SUV_{max}	8,86	1,15	1,45
<i>Metasztázis</i>			
Méret (mm)	14		
SUV_{max}	3,84		
<i>Metasztázis</i>			
Méret (mm)	11		
SUV_{max}	3,05		
<i>Metasztázis</i>			
Méret (mm)	11		
SUV_{max}	3,9		
<i>Metasztázis</i>			
Méret (mm)	8		
SUV_{max}	3,73		

PNET: primitív neuroectodermális tumor, ES: Ewing sarcoma

5.1.4. A PET és a csontszcintigráfia összehasonlítása

A 14 egésztest CSSZ közül 11 az elsődleges diagnosztika keretében került elvégzésre, melyek mindegyike detektálta a jelen lévő elsődleges csontdaganatot (n=11). 70db, PET-tel és MRI-vel kimutatott csontmetasztázis közül azonban csak 8-nál volt pozitív a CSSZ, 4 beteg esetében összesen 62 áttét nem volt azonosítható (7. ábra).

Eredményeinket 2006-ban a Nuclear Medicine Communications című folyóiratban közzeltük [67].



7. ábra. A bal sacroiliacalis régióban levő ossealis PNET és multiplex csontáttétei a csontrendszer teljes területén. Koronális és szagittális síkú FDG PET metszetek (a), anterior és poszterior irányú csontszcintigráfias (CSSZ) felvételek (b). A CSSZ csak a primer tumort és egy-egy, a bal csípőcsontban, ill. a bal femurban levő metasztázist mutatott ki, míg a PET felvételeken számos áttét látható a csigolyákban és a medencecsontokban.

5.2. Két ciklus immunokemoterápia után végzett interim FDG PET vizsgálat prognosztikai értéke diffúz nagy B-sejtes lymphomában: a kvalitatív és kvantitatív értékelés összehasonlítása

5.2.1. Betegség kimenetel

Az összes beteg esetében a medián követési idő 27,2 (2-42) hónap, az eseménymentes betegek esetében pedig 29,6 (24-42) hónap lett.

Az iPET vizsgálat egy esetben utalt progresszióra, ez a beteg a továbbiakban a lymphoma következtében meghalt.

További két beteg esetében még az elsődleges kezelés közben terápia rezisztencia került megállapításra, egyikük a továbbiakban meghalt.

Két beteg az elsővonalbeli kezelés vége előtt az alapbetegség következtében meghalt.

Az elsővonalbeli kezelés 90 esetben eredményezett komplett remissziót (CR), közülük 77-en a követési idő végén tartós CR-ban maradtak, míg 13 esetben a továbbiakban relapszus lépett föl. Közülük 8 beteg a követési időszak végén életben volt, négyen az alapbetegség következtében meghaltak, 1 esetben pedig más ok vezetett a beteg halálához.

18 betegnél – akik az eltervezett teljes elsővonalbeli kezelést megkapták – a lymphoma terápia rezisztensnek bizonyult (CR nem alakult ki). Közülük a követés végén kilencen voltak életben, nyolcan az alapbetegség következtében meghaltak, míg 1 esetben más ok vezetett a beteg későbbi halálához.

Összesen tehát 36 esetben alakult ki TF, 77 beteg tartós CR-ba került. Összesen 18 haláleset következett be, 16 a lymphoma következtében, kettő más okból. Utóbbi két beteg esetében a későbbi halált megelőzően TF következett be.

A fenti eredményeket folyamatábrán is szemléltetem (8. ábra).

5.2.2. Az iPET eredmények megoszlása a Deauville kritériumok szerint

Az iPET eredmények DK szerinti megoszlását táblázatos formában közlöm (15. táblázat). Szemléltetésül az egyes DK szerinti pontértékeknek megfelelő reziduális aktivitással járó eseteket mutatok be (9-13. ábra).

15. táblázat. Az interim PET eredmények Deauville kritériumok szerinti megoszlása

DK szerinti pontszám	betegek száma	TF bekövetkezett, betegek száma	TF nem következett be, betegek száma
1 (nincs fokozott dúsulás)	21 (18,6%)	0	21
2 (>HT, de ≤MBP)	19 (16,8%)	2	17
3 (>MBP, de ≤MÁJ)	25 (22,1%)	3	22
4 (>MÁJ mérsékelt)	27 (23,9%)	13	14
5 (>MÁJ kifejezetten és/v. új lézió)	21 (18,6%)	18	3
Összesen	113 (100%)	36 (32%)	77 (68%)

DK: Deauville kritériumok, TF: kezelési elégtelenség, HT: háttér, MBP: mediasztinális vértartalom, MÁJ: májaktivitás,

5.2.3. A SUV értékek

A kezelés előtti $SUV-0_{\max-\max}$ átlagosan $22,6 \pm 11,9$ ($SUV-0_{\max-\int}$: $19,8 \pm 11,7$), míg az interim vizsgálatok során a $SUV-2_{\max}$ átlaga $4,5 \pm 4,2$ volt, ami átlagosan $75,9 \pm 2,5\%$ -os csökkenésnek (ΔSUV_{\max} ; ΔSUV_{\int} : $70,5 \pm 32,4$) felelt meg.

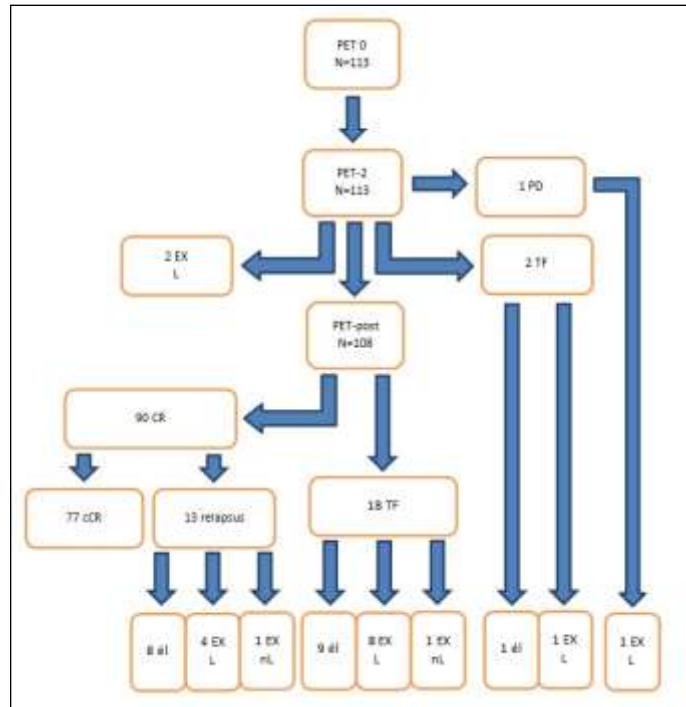
92 esetben volt a vizuális analízis szerint kóros aktivitás az iPET felvételeken, ezek közül a legintenzívebb aktivitás lokalizációja csak 5 esetben különbözött a PET-0-án detektálható legintenzívebb tumorétól.

A TF-et elszenvedő és a TF nélküli betegek csoportját összevetve nem találtunk szignifikáns különbséget a $SUV-0_{max-max}$ vonatkozásában. Ezzel

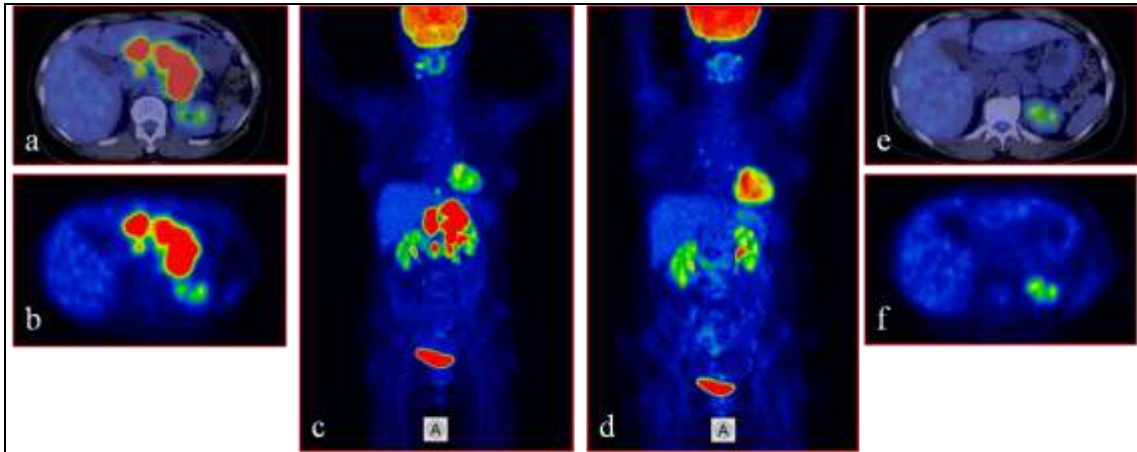
szemben $SUV-2_{max}$, a ΔSUV és a $SUV-2/máj_{max}$ értékek tekintetében a különbség szignifikáns volt. A két

betegcsoportban a különböző paraméterek átlagos és medián értékeit táblázatban tüntettem fel (16. táblázat).

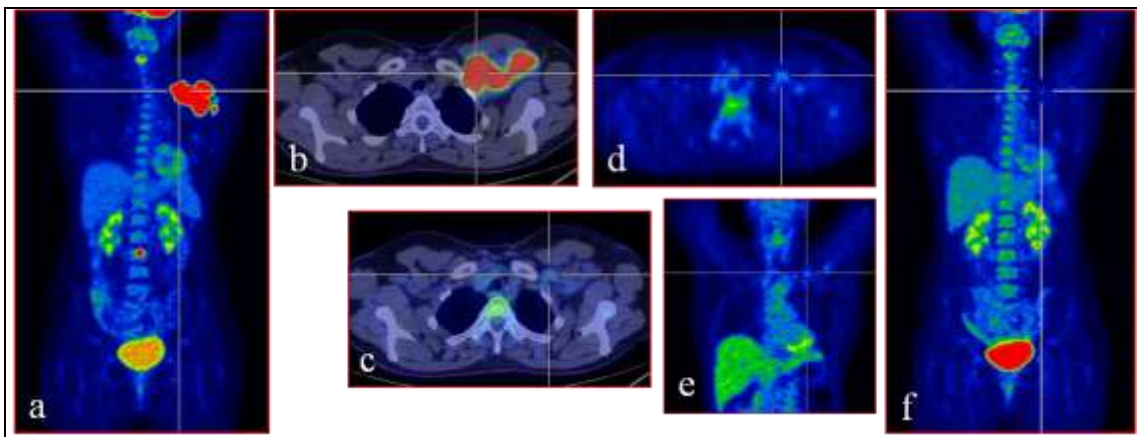
A PET készülékkel (n=44) és a PET-CT készülékekkel (n=69) készült vizsgálatok SUV értékeinek összevetése során sem a PET-0, sem a PET-2 vizsgálat lymphoma manifesztációi között nem volt szignifikáns különbség. Hasonlóan nem volt különbség az előző paraméterekben, amikor a 2 hetes és 3 hetes ciklusokban kezelt betegeket hasonlítottuk össze. Azonban a PET-2 során a májban mért SUV-ok között ($SUV-máj_{max}$ és $SUV-máj_{\text{átl}}$) a különböző vizsgálóberendezések összevetése során (PET vs. PET-CT és PET-CT vs. PET-CT) többször szignifikáns különbség adódott (PET-CT $SUV-máj_{max}$: Chile vs. Debrecen, Chile vs. Thaiföld, Budapest vs. Thaiföld; $SUV-máj_{\text{átl}}$: Chile vs. Budapest, Chile vs. Debrecen, Chile vs. Thaiföld).



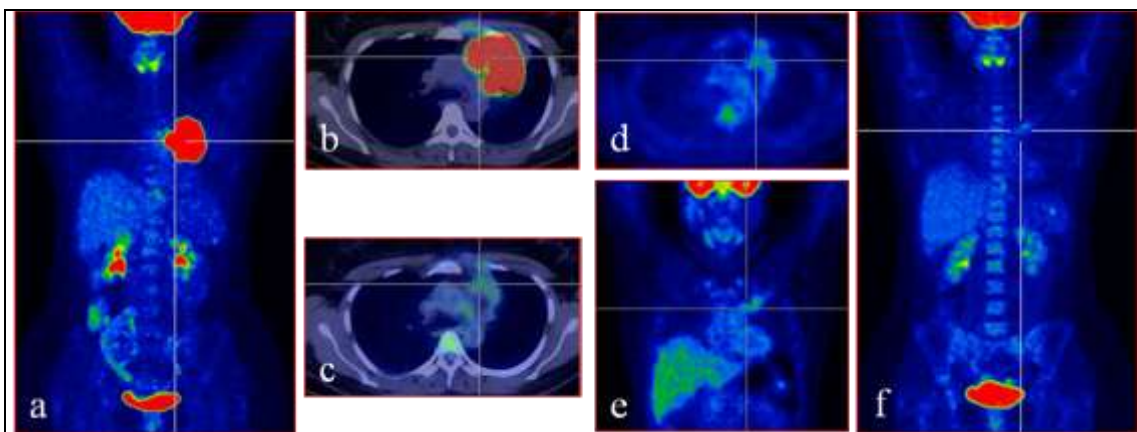
8. ábra. A betegség kimenetel folyamatábrája. PD: progresszió, TF: kezelési elégtelenség, CR: komplett remisszió, cCR: tartós CR, EX: halál, L: lymphoma eredetű, nL: nem L



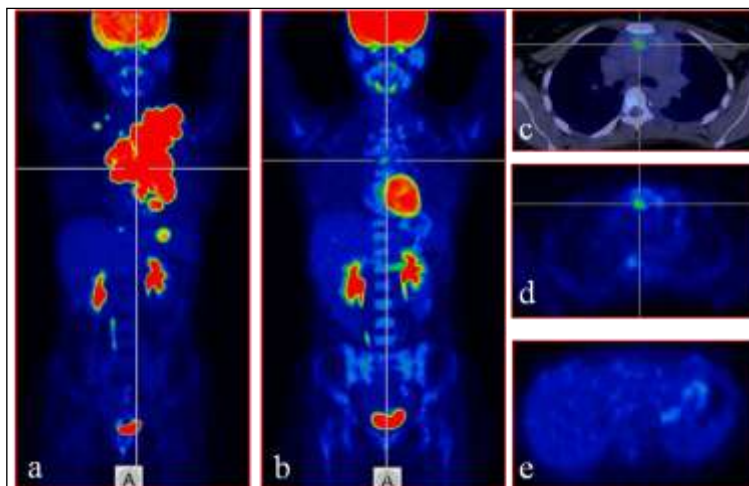
9. ábra. PET-0 (a-c) és PET-2 (d-f) vizsgálat. Komplettsz metabolikus remisszió, DK =1. (a,e: fuzionált PET-CT; b,f: PET metszetek; c,d: PET MIP képek)



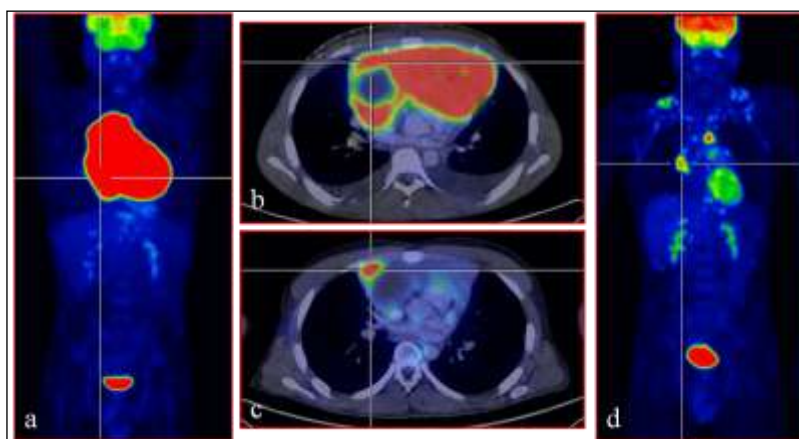
10. ábra. PET-0 (a-b) és PET-2 (c-f) vizsgálat. Reziiduális aktivitás PET-2-n, DK =2 (szálkereszt). (b,c: fuzionált PET-CT; d,e: PET metszetek; a,f: PET MIP képek)



11. ábra. PET-0 (a-b) és PET-2 (c-f) vizsgálat. Reziiduális aktivitás PET-2-n, DK =3 (szálkereszt). (b,c: fuzionált PET-CT; d,e: PET metszetek; a,f: PET MIP képek)



12. ábra. PET-0 (a) és PET-2 (b-e) vizsgálat. Reziduális aktivitás PET-2-n, DK =4 (szálkereszt). (c: fuzionált PET-CT; d,e: PET metszetek; a,b: PET MIP képek)



13. ábra. PET-0 (a-b) és PET-2 (c-d) vizsgálat. Reziduális aktivitás PET-2-n két intenzív gócban, DK =5. Aktivált barna zsírszövet supraclavicularisan, axillarisan és a háti gerinc mentén. (b,c: fuzionált PET-CT; a,d: PET MIP képek)

16. táblázat. SUV-alapú paraméterek a kezelési elégtelenséget elszenvedő és az esemény nélküli betegek csoportjában

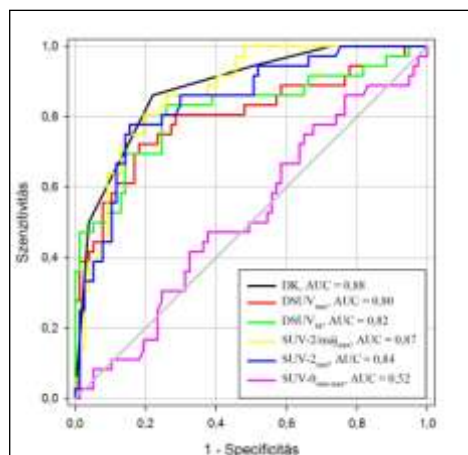
paraméter	TF bekövetkezett		TF nem következett be		szignifikancia
	átlag	medián	átlag	medián	
SUV-0 _{max-max}	22,2 ± 12,2	20,9 (5,3-55,6)	22,8 ± 11,9	20,6 (4,6-50,4)	p =0,735
SUV-2 _{max}	7,4 ± 5,6	5,3 (1,8-29,4)	3,1 ± 2,5	2,6 (0,9-19,6)	p <0,00001
ΔSUV _{max}	57,9 ± 33,3	69,7 (-31,6-93,7)	84,4 ± 8,9	86,4 (50,1-96,8)	p <0,00001
ΔSUV _{int}	46,1 ± 47,2	62,7 (-111,4-93,7)	81,8 ± 10,6	84,2 (50,1-96,8)	p <0,00001
SUV-2/máj _{max}	227,1 ± 163,2	175 (74,6-789,8)	92 ± 75,8	73 (24,4-533,2)	p <0,00001

TF: kezelési elégtelenség

5.2.4. ROC analízis

ROC analízissel hasonlítottuk össze a vizuális és az egyes szemikvantitatív módszerek diagnosztikus hatékonyságát. Az előállított ROC görbék a 14. ábrán láthatóak (14. ábra).

Az egyes ROC görbékhez tartozó görbe alatti terület (AUC, area under the curve) egyedül a SUV-0_{max-max} esetében nem volt szignifikáns (AUC = 0,52, p = 0,732), tehát ennek a paraméternek egyáltalán nincs prognosztikai értéke. Ezzel szemben a másik 5 paraméter (DK, Δ SUV_{max}; Δ SUV_{int}; SUV-2/máj_{max} és SUV-2_{max}) esetében a AUC 0,80 és 0,88 közötti értékeket vett fel (p < 0,0001) és az 5 módszer hasonlóan hatékonyak bizonyult, mivel az egyes AUC-ek összehasonlítása nem eredményezett szignifikáns különbséget (p = 0,053-0,620). A ROC analízis során meghatároztuk az egyes paraméterek optimális vágópontját. Ezeket és a hozzájuk tartozó szenzitivitás és specificitás értékeket táblázatos formában foglaltam össze (17. táblázat). A Δ SUV_{max} 48,9% vágópontja mellett vált 100%-os specificitás elérhetővé (ekkor a szenzitivitás 27,8%).



14. ábra. Az iPET különböző értékelési kritériumainak ROC görbéi. AUC: görbe alatti terület

17. táblázat. A különböző értékelési paraméterek ROC analízisének eredményei

paraméter	AUC	szignifikancia	értéke	optimális vágópont	
				szenzitivitás (%)	specificitás (%)
SUV-0 _{max-max}	0,52	p = 0,7323	–	–	–
DK pont	0,88	p < 0,0001	3,5	86,1	77,9
SUV-2 _{max}	0,84	p < 0,0001	4,3	77,8	84,4
Δ SUV _{max}	0,80	p < 0,0001	78,0%	72,2	81,8
Δ SUV _{int}	0,82	p < 0,0001	76,9%	83,3	74,0
SUV-2/máj _{max}	0,87	p < 0,0001	113%	80,6	80,5

AUC: görbe alatti terület

5.2.5. Kaplan-Meier analízis

5.2.5.1. A vizuális értékelés és a betegség kimenetel összefüggése

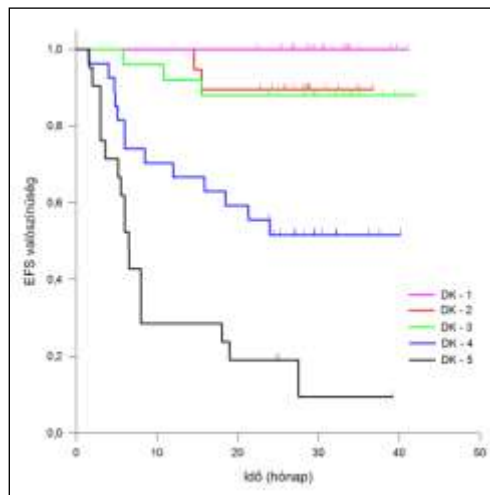
Az iPET vizsgálatokat a hozzájuk rendelt DK szerinti pontok alapján csoporto-

sítva a log-rank statisztika szerint egymástól jól elkülönülő túlélési görbék keletkeztek ($p < 0,001$), azonban az 1-3 pontokhoz tartozó görbék párosával történő összehasonlítása nem vezetett szignifikáns különbséghez (15. ábra).

Az iPET- és iPET+ eredményű betegcsoportok eseménymentes túlélési valószínűségének az összehasonlítását két pozitívítási kritérium alkalmazásánál végeztük el:

- a vizsgálat pozitív, ha a DK szerinti pontérték 3, 4 vagy 5,
- a vizsgálat pozitív, ha a DK szerinti pontérték 4 vagy 5.

Mindkét esetben szignifikáns különbség adódott az iPET- és az iPET+ betegcsoport



15. ábra. Az egyes DK pontok szerinti betegcsoportok túlélési görbéi

túlélése között, de a különbség és a vizsgálat pontossága, valamint PPV-e nagyobb volt, amennyiben csak a DK szerinti 4-es és 5-ös pontokat tekintettük pozitívnak, miközben a NPV csak kisebb mértékben maradt el a másik értékeléshez képest (18. táblázat) és (16. ábra a-b). Emellett a két kritérium szerinti iPET+ betegek EFS-e között szignifikáns különbséget tapasztaltunk ($p = 0,048$), míg a PET- betegek EFS-e között nem ($p = 0,584$). A második pozitívítási kritérium alkalmazásakor az iPET- betegek csoportjában a 2 éves EFS valószínűsége 92%, míg az iPET+ betegekében 37% volt. Összességében a második pozitívítási kritérium egyértelműen jobb eredményekhez vezetett, mint az első, de még a második kritérium 64,6%-os PPV-e is meglehetősen alacsony, míg a NPV kiváló, 92,3%.

Külön is értékeltük azokat a betegeket, akiknél a kezelés 2 hetes, ill. 3 hetes ciklusokban zajlott. A két csoport PET+ betegei közötti, valamint a PET- betegei közötti EFS-ben nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget ($p = 0,954$ és $p = 0,428$).

5.2.5.2. A szemikvantitatív értékelés és a betegség kimenetel összefüggése

A szemikvantitatív értékelést először elvégeztük az általunk ROC analízissel kalkulált optimális határértékek (vágópontok) felhasználásával, azaz az iPET-et pozitív-

nak tekintettük, ha:

- $\Delta\text{SUV}_{\max} < 78\%$,
- $\Delta\text{SUV}_{\text{int}} < 76,9\%$
- $\text{SUV-2}/\text{máj}_{\max} > 113\%$,
- $\text{SUV-2}_{\max} > 4,3$.

Ezt követően ΔSUV_{\max} diagnosztikus értékét megvizsgáltuk a Lin és mtsai által közölt 66%-os határérték felhasználásával [181], a $\text{SUV-2}/\text{máj}_{\max}$ vonatkozásában pedig az Itti és mtsai által kimért 140%-os vágópont alkalmazásával is elvégeztük az értékelést [192]. Az eredmények részletesen a 18. táblázatban kerültek feltüntetésre, ill. az egyes kritériumok szerinti túlélési görbéket a 16. ábrán (c-h) mutatom be.

18. táblázat. Az iPET különböző értékelési kritériumaival elért eredményeink

iPET pozitív, ha	Szenzitivitás (%)	Specifitás (%)	NPV (%)	PPV (%)	Pontosság (%)	iPET– 2 éves EFS (%)	iPET+ 2 éves EFS (%)	p érték (log-rank)
<i>Vizuális értékelés</i>								
DK =3, 4, 5	94,4	49,4	95,0	46,6	63,7	95	55	<0,001
DK = 4, 5	86,1	77,9	92,3	64,6	80,5	92	37	<0,001
<i>Szemikvantitativ ért.</i>								
$\Delta\text{SUV}_{\max} < 78\%$	72,2	80,5	86,1	63,4	77,9	86	39	<0,001
$\Delta\text{SUV}_{\max} < 66\%$	44,4	94,8	78,5	80,0	78,8	79	25	<0,001
* $\Delta\text{SUV}_{\max} < 66\%$ mód.	44,4	96,1	78,7	84,2	79,6	79	21	<0,001
** $\Delta\text{SUV}_{\max} < 49\%$	27,8	100	74,8	100	77	76	0	<0,001
$\Delta\text{SUV}_{\text{int}} < 76,9\%$	83,3	74,0	90,5	60,0	77,0	91	42	<0,001
$\text{SUV-2}/\text{máj}_{\max} > 113\%$	80,6	80,5	89,9	65,9	80,5	90	36	<0,001
$\text{SUV-2}/\text{máj}_{\max} > 140\%$	66,7	87,0	84,8	70,6	80,5	85	32	<0,001
$\text{SUV-2}_{\max} > 4,3$	77,8	84,4	89,0	70,0	82,3	89	33	<0,001
<i>***Kombinált értékelés</i>								
DK =4,5 és $\Delta\text{SUV}_{\max} < 66\%$ (n=81, 72%)	78,9	95,2	93,7	83,3	91,4	94	22	<0,001
DK =4,5 és $\Delta\text{SUV}_{\max} < 49\%$ (n=75, 66%)	66,7	100	92,3	100	93,3	92	0	<0,001

Rövidítések: iPET: interim PET, NPV: negatív prediktív érték, PPV: pozitív prediktív érték, EFS: eseménymentes túlélés, DK: Deauville kritériumok

*1 beteg ΔSUV analízissel álpozitív eredményét valós negatívra változtatva, mivel vizuálisan az iPET negatív (DK =1)

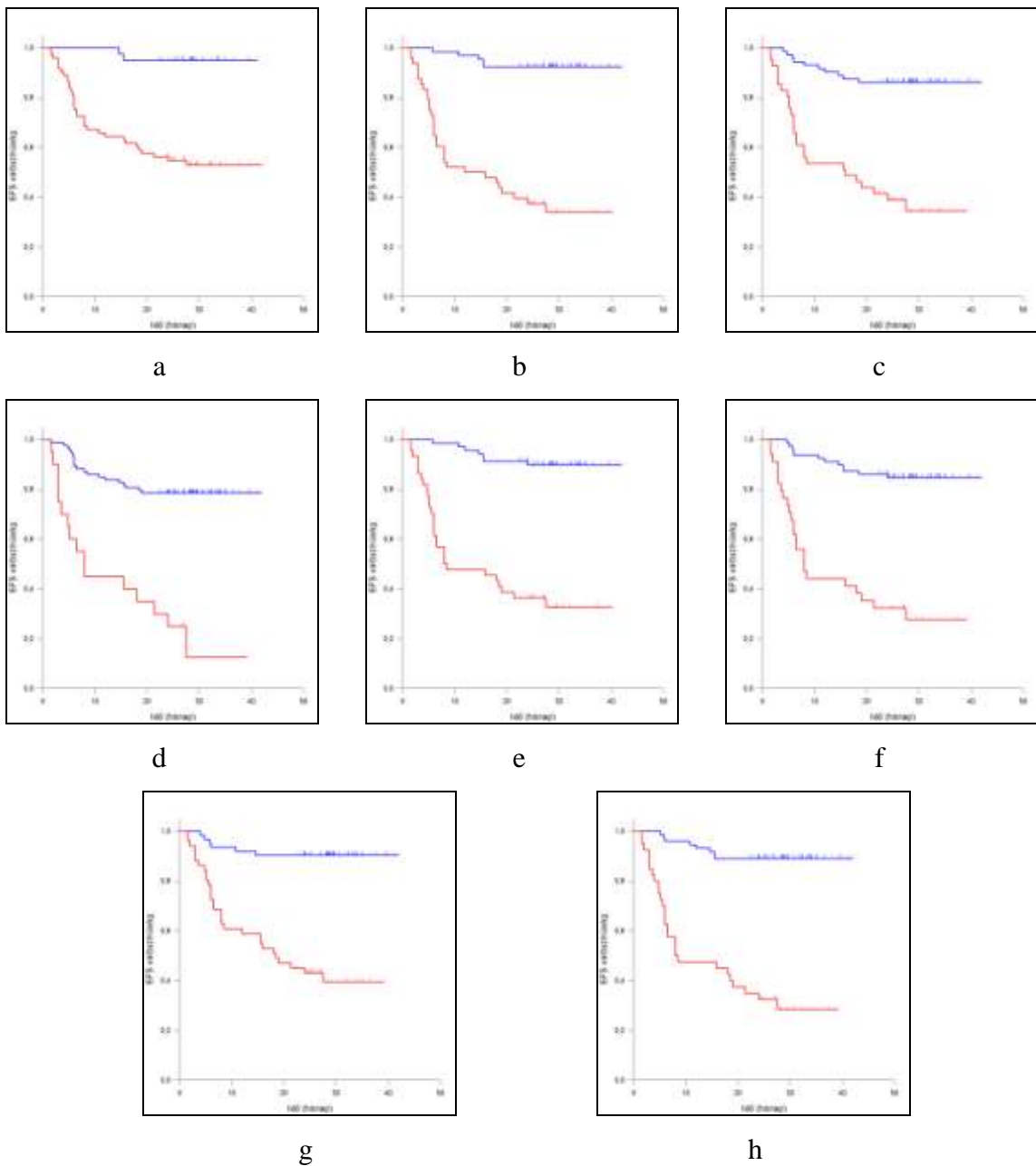
** $\Delta\text{SUV}_{\max} = 49\%$: ROC analízis szerint a 100%-os specificitáshoz tartozó vágópont

***pozitív az iPET, ha vizuálisan (DK =4-5) és kvantitatívan is pozitív; negatív az iPET, ha mindkét módszerrel negatív

A magunk által kalkulált optimális határértékek felhasználása többségében nem vezetett jobb eredményre a DK szerinti értékeléshez (iPET+, ha DK =4-5) képest. Egyedül a SUV-2_{\max} értékkel kaptunk valamivel jobb, 70%-os PPV-et (vs. 64,6%), miközben a NPV csak mérsékelten, 89%-ra (vs. 92,3%) csökkent.

Az irodalomból származó 66%-os ΔSUV_{\max} határértékkel azonban 80%-os PPV vált elérhetővé, igaz drámaian alacsony, 44,4%-os szenzitivitás mellett, bár a NPV csak

78,5%-ra csökkent.



16.ábra. PET- (kék görbe) és PET+ (piros görbe) betegcsoportok eseménymentes túlélési görbéi különböző pozitívítási kritériumok szerint: iPET+, ha DK =3-5 (a), DK =4-5 (b), $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 78\%$ (c), $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 66\%$ (d), $\text{SUV-2}/\text{máj}_{\text{max}} > 113\%$ (e), $\text{SUV-2}/\text{máj}_{\text{max}} > 140\%$ (f), $\Delta\text{SUV}_{\text{int}} < 76,9\%$ (g) és $\text{SUV-2}_{\text{max}} > 4,3$ (h)

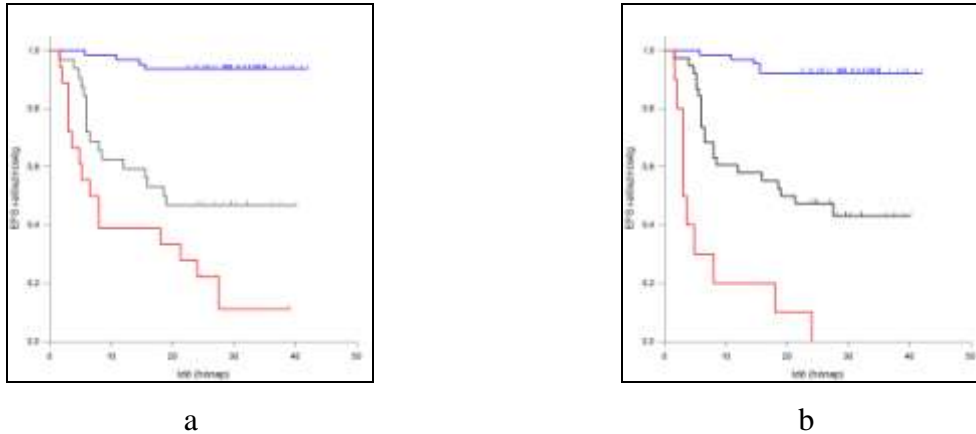
A különböző kritériumok szerinti összehasonlító elemzéssel áttanulmányozva az egyes betegek adatait, feltűnt, hogy pl. a $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 66\%$ pozitívítási kritériummal

álpozitív iPET eredmény született egy olyan betegnél, akinél vizuálisan az iPET teljesen negatívnak látszott (azaz a DK szerinti pontérték 1-es). Az ő esetében a kiindulási SUV ($SUV-0_{\max-\max}$) alacsony, 4,6 volt. Az iPET eredményt valódi negatívvá átminősítve, a PPV 80-ról 84,2%-ra nőtt és minimálisan még a NPV is emelkedett (78,5-ről 78,7%-ra), miközben a szenzitivitás változatlan maradt (ld. a 18. táblázatban a „ $\Delta SUV_{\max} < 66\%$ mód.” módszert). Hasonlóan, a $\Delta SUV_{\max} < 78\%$ pozitívítási kritérium alkalmazásánál további 3 iPET eredmény vált álpozitívról valódi negatívvá. Ezekben az esetekben a kiindulási SUV 6,7, 7,5 és 8,6 értékeket vett fel.

5.2.5.3. Kombinált vizuális és szemikvantitatív értékelés összefüggése a betegség kimenetellel

81 beteg (az összes beteg 71,7%-a) esetében a vizuális (iPET+, ha $DK = 4-5$) és a szemikvantitatív (iPET+, ha $\Delta SUV_{\max} < 66\%$) értékelés egymással megegyező eredményű volt. Megőrizendő a vizuális értékelés magas szenzitivitását és a SUV-alapú értékelés igen jó specificitását, ezekben az esetekben egy „biztosan” iPET+ és egy „biztosan” iPET- betegcsoportot alkotva, egyidejűleg kiemelkedően magas, 94%-os NPV-et és 83%-os PPV-et értünk el az összes beteg valamivel több, mint kétharmadában. Esetükben az iPET- csoport 2 éves EFS-e 94%, az iPET+ csoporté 22% lett (18. táblázat) (17.a. ábra.). A betegek fennmaradó 28,3%-a ($n=32$) – akiknél a vizuális és a SUV alapú értékelés ellentétes eredményhez vezetett – egy új, „bizonytalan” csoportot képezett. Ennél a 32 betegnél az utánkövetés 17 esetben (53%) igazolt TF-et, míg 15 esetben (47%) TF nem következett be, a csoport túlélési görbéje a „biztosan” iPET- és iPET+ csoportok görbéi közé esik és a 2 éves EFS-ük 47%-os. Mindhárom EFS között szignifikáns különbség mutatkozott, a „bizonytalan” és a „biztos” pozitív csoport között 0,022-es p értékkel, a „bizonytalan” és „biztos” negatív, valamint a „biztos” negatív és pozitív csoportok között 0,001-nél kisebb p értékkel.

Amennyiben az előbbi megközelítés szerinti értékelést $DK = 4-5$ és $\Delta SUV_{\max} < 48,9\%$ -os (a 100%-os specificitást eredményező vágóponthoz tartozó) pozitívítási kritériumokkal végeztük el, 75 beteg (az összes beteg 66,3%-a) esetében az NPV 92%, a PPV 100% lett (18. táblázat) (17.b. ábra).



17. ábra. A kombinált értékelés szerint elkülönített betegcsoportok túlélési görbéi. iPET "biztos" pozitív (kék görbe), iPET "biztos" negatív (piros görbe) és iPET "bizonytalan" (fekete görbe). Az iPET pozitivitási kritériumai: DK =4-5 és $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 66\%$ (a), DK =4-5 és $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 49\%$ (b)

5.2.6. A PET vizsgálatok időzítése

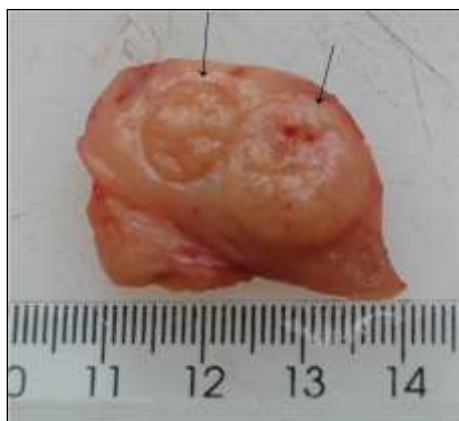
Az immunokemoterápia 2. ciklusa és az iPET vizsgálatok közötti idő mediánja 18 nap volt (6-55 nap). A vizsgálatok túlnyomó többsége 10-26 nap után került elvégzésre, egy-egy beteg esetében azonban 6, 8, 9, 42, ill. 52 nap után. A 6 napos esetben az iPET eredmény $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 66\%$ és $\text{SUV-2}_{\text{max}} > 4,3$ pozitivitási kritérium mellett valós negatív, a többi kvantitatív és a vizuális pozitivitási kritériumok alkalmazásával álpozitív lett. A másik két 10 napnál rövidebb idő esetében mindegyik pozitivitási feltétel mellett valós negatív eredmény született. A 2 hetes ciklusidejű kezelésben részesülőknél a kezelés és az iPET között eltelt idő mediánja 13 nap (8-17 nap), míg a 3 hetes ciklusoknál a medián 19 nap (6-55 nap) volt.

Az egyes betegek PET-0 és PET-2 vizsgálatainak a beépülési ideje közti különbség mediánja 8 percnél (0-121 perc) adódott, 98 esetben 30 percen belül maradt (közülük 10 percen belül 66 esetben), 15 esetben ennél hosszabb lett.

5.3. Interim FDG PET-CT vizsgálattal kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid vezérelt biopsziája Hodgkin lymphoma esetében

Helyi érzéstelenítésben, intraoperatív gammaszonda segítségével sikerült a megjelölt nyirokcsomót azonosítani és eltávolítani. A nyirokcsomó metszlapján egy 7 és egy 11 mm átmérőjű nodulus volt látható (18. ábra). A szövettani feldolgozás a két gócnak megfelelően T-sejt gazdag diffúz nagy B-sejtes lymphoma (TCRLBCL) diagnózisához vezetett.

Ez alapján a terápia jelentős megváltoztatására került sor. A beteg két ciklus R-DHAP (rituximab, dexamethason, nagy dózisú Ara-C, cisplatin) kezelésben részesült. Az első ciklus után perifériás őssejt gyűjtés történt. A továbbiakban BEAM (carmustin, etopozid, cytarabin, melphalan) kondicionálás mellett autológ őssejt transzplantációra került sor. A transzplantáció után 2,5 évvel a betegség komplett remissziója észlelhető.



18. ábra. Az eltávolított nyirokcsomó metszlapján egy 7 és egy 11 mm átmérőjű nodulus látható (nyilak).

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. Az FDG PET vizsgálat szerepe a Ewing sarcomák és primitív neuroectodermális tumorok diagnosztikájában

Az eredményeink közzétele előtti időszakban vegyes szövettani összetételű lágyrész [52,53,55,58-60,62,225] és/vagy csont-sarcomában [49-52,55,58,61,62,224-227] szenvedő betegek csoportjában végzett FDG PET vizsgálati eredményekről számos közlemény jelent már meg. Azonos szövettani típusú sarcomák vizsgálatáról számoltak be különböző szerzők lipomák és liposarcomák kapcsán [56], valamint az osteosarcomák neoadjuváns kemoterápiás kezelésének hatásosságával kapcsolatban [226,227]. Mindazonáltal kevés adat állt rendelkezésre a nemzetközi szakirodalomban a muszkuloszkeletális sarcomában szenvedő betegek PET vizsgálatáról [22,226,228]. Retrospektív vizsgálatunkkal az FDG PET diagnosztikus pontosságát kívántuk meghatározni Ewing tumoros betegek csoportjában, mivel a Ewing tumorok malignitási foka magas és a PET vizsgálat az ilyen muszkuloszkeletális daganatok esetén nagy érzékenységűnek bizonyult [54]. Eredményeink alapján a PET értékes vizsgálatnak bizonyult a Ewing tumorok diagnosztikájában.

Az elsődleges diagnosztika során és az elsődleges kezelés után végzett PET vizsgálatok elkülönített értékelése kevésbé volt megbízható a viszonylag szélesebb konfidencia intervallumok alapján, ami az alacsony esetszámmal magyarázható. Az elsődleges diagnosztika során végzett PET vizsgálatokkal kapcsolatosan a vizsgálat specificitását nem is lehetett meghatározni, mivel ezen esetek mindegyike a referencia módszerekkel összevetve definíció szerint pozitív PET vizsgálati eredménnyel járt (13. táblázat). Az egyes vizsgálatokra vonatkozó analízishez képest az egyes léziókra vonatkozó szenzitivitás elsősorban a PET felbontó képessége alatti, kisméretű elváltozásokkal magyarázható elsősorban. Egy kivétellel álnegatív eredmény minden esetben kisméretű (<13mm) elváltozásról született. Az ismert méretű léziók közül a PET-tel detektált legkisebb 8mm átmérőjű volt. Kisméretű tüdőmetasztázisok esetén a PET alacsony felbontóképessége problémát jelent, ahogy erről más vizsgálók is beszámoltak [49,50]. Egy kétgócú recidív daganat szintén rejtve maradt a PET során. Ez a beteg a PET vizsgálat előtt három héttel kemoterápiás kezelésben részesült és szövettani vizsgálattal csak kevés viabilis tumorsejt volt kimutatható. A kemoterápiás

válasz PET-tel történő lemérése nem képezte vizsgálatunk tárgyát, de több közlemény beszámolt a PET eredményességéről ebben a tekintetben, így esetünkben a PET negativitása akár a jó kezelési hatás jeleként is értékelhető [64,224-227,231].

A sugárterápiás kezelés ugyanakkor akár három hónapig, míg a sebészeti beavatkozások akár két hónapig is fokozott FDG felvételt eredményezhetnek, gyógyulási folyamatok következtében [130,232,233]. Lymphomák kezelés utáni PET vizsgálatait alapján a kemoterápia két hétig befolyásolhatja a tumorok FDG dúsításának mértékét [230]. Kezelést követően az előbbieket szerinti rövid időszakon belül összesen hat vizsgálatot végeztünk. Ezek között – eltekintve a már tárgyalt kétgócú recidív tumor álnegatív PET-tel járó esetétől – nem szerepelt azonban hat olyan betegnél végzett vizsgálat, amikor a PET álnegatív eredmény(ek)hez is vezetett, valamint a két álpozitív eredményű vizsgálat, így ezek a téves eredmények nem magyarázhatók a megelőző onkológiai kezelés következményeként.

Metasztázisok a ET-ok leggyakrabban a tüdőbe és a csontokba adnak [46] és ez tükröződött az általunk vizsgált betegcsoportban is. A csonttáttétek kimutatásának standard módszere jelenleg a CSSZ, ami az elfogadott stádium meghatározó módszerek közül az egyedüli teljes testet leképező vizsgálat [234]. Egybehangzóan az irodalmi adatokkal [51], anyagunkban a CSSZ meglehetősen alacsony szenzitivitású volt, míg a PET nagy érzékenységűnek bizonyult a csontmetasztázisok kimutatásában. Ez azért nem nagyon meglepő, mert a PET maguknak a csontvelőben levő tumoros gócnak a metabolikus viszonyait mutatja, CSSZ-val pedig csak az oszteoblaszt funkcióban bekövetkező másodlagos változások mutathatók ki. Vizsgálati anyagunkban a betegség összeális disszeminációja MRI eredmények alapján a PET vizsgálat előtt ismert volt, a PET azonban egésztest vizsgálatként több áttéti góc azonosítását tette lehetővé, az MRI vizsgálat látómezején kívül eső területeken is. Az MR vizsgálat szintén nagy érzékenységgel képes detektálni a csontvelői metastatikus gócot és nem jár sugárexpozícióval, mégis csak korlátozottan alkalmas a csontmetasztázisok felismerésére, amennyiben nem egésztest vizsgálat történik. Mindazonáltal az egésztest MR vizsgálat – különösen diffúzió súlyozott mérésrel is kiegészítve – a PET komoly versenytársa lehet a csontos disszemináció igazolásában is [50,66,235].

Az onkológiai FDG-PET vizsgálatok fajlagosságának leggyakoribb ismert korlátját a radiofarmakon dúsulása jelenti gyulladási folyamatokban [26,53,236-238].

Vizsgálatunkban két esetben fordult elő a PET álpozitivitása. Az egyik ilyen betegnél klinikailag és radiológiailag a clavicula Ewing sarcomáját feltételezték. A továbbiakban elvégzett szövettani vizsgálat azonban osteomyelitis fennállását erősítette meg. Ez az eset alátámasztja, hogy a ES és az osteomyelitis közötti differenciál-diagnózis radiológiailag is számos esetben nehézségekbe ütközik [239]. A másik olyan FDG dúsulás, ami téves pozitív PET leletnek bizonyult, egy, a lábsontokból kiinduló PNET-es nőbetegnél fordult elő a primer tumor lokalizációjában. A beteg esetében két hónappal a PET vizsgálatot megelőzően nagy dózisú kemoterápiára és csontvelő transzplantációra került sor. A PET vizsgálatot követően további onkológiai kezelés nem történt és a beteg 2,8 év múlva is tumormentes maradt, így a fokozott FDG dúsulást legvalószínűbben gyulladás okozhatta.

A muszkuloszkeletális daganatok malignitási fokának meghatározásában a SUV mérés szerepét többen tanulmányozták. Folte és mtsai a magas malignitású sarcomákban heterogén SUV-ot találtak, melynek legalacsonyabb értéke 4,22 volt [58]. Nieweg és mtsai ugyanakkor összefüggést találtak a daganat grádusa és a glükóz metabolikus ráta között, de a grádus és a SUV között nem [53]. Garcia és mtsai SUV=3 határértéket használtak az aktív sarcomák és a kezelés következményeként fellépő eltérések elkülönítésére [52], míg Lucas és mtsai SUV=2 értéket az alacsony és a magas malignitású sarcomák elkülönítésére [60]. Egy meta-tanulmányban a malignus sarcomák és benignus tumorok SUV-jai között szignifikáns különbség mutatkozott [55]. Lodge és mtsai az FDG felvétel kinetikáját vizsgáló tanulmányban azt találták, hogy a farmakon beadása után négy órával mért SUV és tumor metabolikus ráta jól segítette lágyrész daganatok malignitási fokának a meghatározását, mivel bizonyos nagy malignitású tumorok az FDG dúsítás maximumát akár 4 óra múlva sem érték el, míg benignus és alacsony malignitású tumorok esetén 30 percen belül az FDG felvétel mértéke platót ért el, vagy csökkenő tendenciába kezdett [59]. Hasonlóan, Hamberg és mtsai nyolc nem kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg vizsgálata kapcsán arról számoltak be, hogy a vizsgálatok többségében az FDG felvétel mértéke még nem érte el maximumát a farmakon beadása után 90 perccel készített felvételeken [240]. A klinikai onkológiai PET vizsgálatok esetén szokásos 45-60 perces beépülési időhöz képest [35,49,51,53,54,58,60-62,224,232,241] méréseinket a farmakon beadása után hosszabb, 90 perces várakozási idő után kezdtük, ami malignus tumorok jobb hatásfokú

detektálását és a jóindulatú és rosszindulatú folyamatok megbízhatóbb elkülönítését eredményezheti.

Nagy malignitású daganatok lévén, a ET-okban intenzív glükóz metabolizmus és ezáltal magas SUV lenne várható. Ezzel szemben vizsgálati anyagunkban a SUV-nak heterogén, alacsonyabb értékeket is tartalmazó megoszlását tapasztaltuk, akár ugyanazon beteg egyidejűleg fennálló tumoros elváltozásai között is. Franzius és mtsai elmélete – ami egy májmetasztázisokkal rendelkező tüdőrákos betegeket vizsgáló kutatás eredményein alapul [242] – szerint a primer tumor és metasztázisainak FDG dúsításának mértékében megmutatkozó különbség a glükóz transzporterek különböző mértékű expressziójának a következménye lehet [49]. Vizsgálataink között négy esetben volt jelen egyszerre az elsődleges daganat és ennek áttétei, amikor a metasztázisokban a primer tumorhoz képest rendre alacsonyabb SUV-ot mértünk (14. táblázat). Emellett a SUV számos további, 15 mm-nél kisebb tumoros gócban is viszonylag alacsony volt és szignifikáns különbség adódott a 15 mm-es vagy kisebb és az ennél nagyobb elváltozások SUV-jai között. Ez a jelenség a résztérfogat hatással magyarázható (PVE, partial volume effect), ami a készülék felbontóképességétől függ: a felbontás kétszeresénél kisebb elváltozásoknak megfelelően a valóságosnál kisebb aktivitáskoncentráció mérhető [230,243]. A PVE-t tovább befolyásolhatja, illetve fokozhatja a mellkasi és hasi elváltozások esetén a légző mozgásból eredő elmozdulás [49]. Fentiek következtében a viszonylag alacsony SUV-ot a PVE és/vagy a primer tumor és ennek metasztázisai között fennálló biológiai heterogenitás magyarázhatja.

A magas érzékenység és pontosság ellenére a PET terápiát befolyásoló hatása vizsgálatunkban viszonylag korlátozottnak bizonyult. Leginkább abban a négy esetben fordult ez elő, amikor más vizsgálattal felfedezett térfoglaló folyamat kapcsán a PET segítségével a malignitás gyanúja non-invazív módon elvethetővé vált. Számos esetben a más módszerekkel kimutatott elváltozások malignus jellegét bizonyította a PET. Amennyiben azonban a PET vizsgálattal korábban nem ismert elváltozások kerültek kimutatásra, a PET és a többi módszer között minőségi különbséget nem tapasztaltunk, csak mennyiségit, azaz a már ismertén áttétes folyamatban több tüdő és/vagy csont metasztázist azonosított a PET vizsgálat.

Az irodalmi áttekintés fejezetben részletezettek szerint, a jelen kutatásunk közzlése [67] óta eltelt időben több publikáció jelent meg, melyek az FDG PET, ill. PET-

CT szerepét többnyire vegyes szövettani összetételű csont és/vagy lágyrész sarcomákban vizsgálták [13,14,42,69-72], egyedül Gerth és mtsai végeztek kutatást azonos típusú daganatok vonatkozásában: 53 ET-os beteg 163 FDG PET-CT vizsgálatát elemezték [43]. Ezek a tanulmányok a miénkhez hasonló eredményekről számoltak be. Egy 2012-ben megjelent metaanalízisben pedig 279 ET-os beteg adatait dolgozták fel, melyek 5 közleményből származtak [43,51,67,69,71], tartalmazva saját adatainkat is. Az egyes vizsgálatokat alapul véve a PET szenzitivitása 87 és 100%, specificitása 78-100% között változott. Eredményük szerint a vizsgálat összesített szenzitivitása 96% (95% CI: 91-99%), specificitása 92% (95% CI: 87-96%) [74].

Sajnos mindezek ellenére a 2010-ben megjelent IAEA kiadványban, az FDG PET módszer helyes, költséghatékony felhasználásának bizonyítékokon alapuló összefoglalásában a lágyrész és csont-sarcomák FDG PET vizsgálata csak az „esetlegesen alkalmas” indikációk között szerepel, azaz elvégzése elméletileg hasznos lehet, de ennek megítéléséhez, így a rutinszerű klinikai alkalmazáshoz nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű bizonyíték [23] (3. táblázat). Figyelembe véve a ET-ok és általában a sarcomák alacsony prevalenciáját, ahhoz, hogy ezen az állapoton változtatni lehessen, elegendő nagyságú betegpopulációt feldolgozni képes, multicentrikus tanulmányok végzésére lenne szükség.

6.2. Két ciklus immunokemoterápia után végzett interim FDG PET vizsgálat prognosztikai értéke diffúz nagy B-sejtes lymphomában: a kvalitatív és kvantitatív értékelés összehasonlítása

Kutatásunkban nemzetközi nagyszámú, prospektíven gyűjtött, homogén DLBCL-s betegpopulációban 2 ciklus immunokemoterápiát követően vizsgáltuk az interim PET prognosztikai értékét az iPET különböző vizuális és szemikvantitatív értékelési módjainak alkalmazásával. Eredményeink alapján az iPET magas prediktív értékkel rendelkezik, mind a vizuális, mind a SUV-alapú értékelés során. A kvalitatív értékeléssel a vizsgálat NPV-e 92%-osnak, PPV-e 65%-osnak bizonyult, míg a különböző kvantitatív paraméterekkel a NPV 86 és 90%, a PPV 63 és 84% közötti értéket vett fel. A két módszer kombinációjával a betegek több mint kétharmadában 94%-os NPV mellett 83%-os PPV vált elérhetővé. Ezek az eredmények hasonlóak vagy jobbak, mint a korai vizsgálatoké vagy az utóbbi idők más, kemoterápiával és

rituximabbal kezelt DLBCL-s betegeket vizsgáló tanulmányainak eredményei (*ld. 8. táblázat*).

A NHL-s betegeknél végzett interim PET vizsgálatok kezdetben kiváló progressziómentes és teljes túlélést találtak azoknál a betegeknél, akiknél az iPET vizsgálat negatív volt, míg azoknál a betegeknél, akiknél a PET nem vált negatívvá, a prognózis rossznak bizonyult. Ezekben a tanulmányokban is megfigyelhető azonban, hogy egyrészt az iPET prediktív értékei elmaradnak a HL-ban tapasztalt értékektől (*vö. 7. táblázat*) másrészt meglehetősen tág határok között váltakoztak, a NPV 64 és 100% között, a PPV pedig 71 és 100% között, ill. a PPV csupán 44%-os volt egy francia tanulmányban, de itt a kezelés előtti rizikófaktoroktól függően az előre eltervezett kezelés részét képezte HDT és ASCT is [156]. Ezen vizsgálatok többsége vegyes szövettani diagnózisú NHL-kat ölelt fel. Terasawa és mtsai meta-tanulmányukban 2009-ben 311 DLBCL-s beteg iPET vizsgálatának feldolgozása során a későbbiekben bekövetkező progresszió, ill. relapszus vonatkozásában az iPET szenzitivitását 78%-osnak, specificitását 87%-osnak számították, szemben az ugyanebben a tanulmányban szereplő 360 HL-s beteg kapcsán megállapított 81%-os szenzitivitás és 97%-os specificitás értékekkel. Megállapították, hogy a feldolgozott közleményekben szereplő adatok nagyfokú heterogenitást mutattak, ami klinikai és metodikai különbségekből adódott [167]. Így például a kemoterápiás kezeléseket sok esetben különbözőek voltak, némelyikük esetén a kezelés egyáltalán nem tartalmazott rituximabot, mások az antitest terápiát csak a betegek egy részénél alkalmazták, sokszor vegyes szöveti típusú vagy különböző rizikójú NHL-t vizsgáltak, illetve az iPET előtti kemoterápiás ciklusok száma is eltérő volt, akár egy tanulmányon belül is.

Ráadásul két olyan közlemény, amelyben a betegek mindegyike részesült rituximab kezelésben az álpozitív eredmények számának nagymértékű emelkedéséről számolt be, ami az iPET vizsgálat kiemelkedően alacsony (33 és 23,7%-os) PPV-ében nyilvánult meg, ill. nem mutatkozott szignifikáns különbség az iPET- és iPET+ betegek túlélési adataiban [175,183]. A két vizsgálat egyikében a pozitív iPET eredményt célzott szövettani vizsgálat eredményével vetették össze és számos esetben nem detektáltak lymphomás sejteket csak gyulladási reakciót [175]. Mindkét közlemény szerzői ennek a jelenségnek okaként a rituximab által kiváltott, antitest-, ill. komplementfüggő celluláris citotoxicitás gyulladáskeltő hatását feltételezték. Konklúziójuk szerint a

rituximab alkalmazása mellett az iPET elvesztette volna prediktív értékét, bár korábban Haioun és mtsai [156] az iPET prediktív értékében nem tapasztaltak különbséget a rituximabbal (41%) és rituximab nélkül kezelt betegcsoportjaik között.

Az előbbieken részletezett heterogenitásból adódó torzítások kiküszöbölése céljából nagyszámú beteget tartalmazó vizsgálatunkba egységesen DLBCL szövettanú betegek kerültek bevonásra, akiknek mindegyike CHOP vagy CHOP-hoz hasonló (CEOP) kemoterápiában részesült, minden esetben rituximabbal kombinálva és az iPET vizsgálatokra egyöntetűen a 2. kezelési ciklus után került sor.

A különböző tanulmányok eredményei közötti eltérések egy része magyarázható a fentiekben tárgyalt beteg összetételbeli és kezelésselbeli különbségekkel, de nem minden tekintetben. Egy további meghatározó tényezőnek tekinthető az iPET vizsgálatok vizuális kiértékelésének, a pozitívítási és negatívítási kritériumoknak az egymástól többségében eltérő volta. A korai, az iPET-et dichotomikusan pozitívnak vagy negatívnak minősítő tanulmányokban az értékelési szempontok meglehetősen szubjektívek voltak és általában pozitívnak tekintettek minden, a háttéraktivitást meghaladó mértékű FDG dúsítást, ami fiziológias okokkal nem volt magyarázható. Hamar fény derült azonban arra, hogy sokszor figyelhető meg olyan mérsékelt fokú reziduális aktivitás, amiről nem lehetett eldönteni, hogy aktív lymphoma manifesztációra utalnak, vagy csak a kezelés következtében kialakuló jelenségek, ami a „minimal residual uptake” fogalmának bevezetését eredményezte. Egy viszonylag gyakrabban használt pontrendszer a Haioun és mtsai [177] által leírt, amelyben a reziduális aktivitásokat intenzitásuk és kiterjedtségük alapján háromfokozatú skálán (alacsony, mérsékelt és magas fokú) pontozták. Tekintettel arra, hogy a fokozatok határai meglehetősen kevésbé definiáltak, ez az értékelési mód sem tekinthető objektívnek, amit az is alátámaszt, hogy alkalmazása nem terjedt el széleskörűen, csak francia szerzők között [177,181,182,190]. A továbbiakban előnyösebbnek és sokkal objektívebbnek mutatkozott, hogy a kórosnak gondolt aktivitásfokozódásokat nem a környező háttéraktivitáshoz, hanem más belső referenciához hasonlítják. Ezek a referencia területek intenzitásuk szerint növekvő sorrendben a mediasztínumban levő vértartalom (MBP) aktivitása és a máj aktivitás felvétele, melyek mind az egyes betegek között, mind a kezelés során azonos betegekben viszonylag állandónak bizonyultak [192,244]. Az IHP (International Harmonization Projekt) – mely a teljes kezelés utáni

restaging PET vizsgálatok értékelési szempontjait taglalja – az MBP-t javasolja pozitívítási határnak tekinteni a 2 cm-nél nagyobb méretű elváltozások esetén, míg az ennél kisebbeknél a lokális háttéraktivitást [116]. A kimondottan az interim vizsgálatok értékelésére kidolgozott 5 fokozatú pontozási skála a reziduális aktivitások mértékét az MBP-hez és májaktivitáshoz viszonyítva sorolja be és az iPET tárgykörében 2009-ben tartott első konszenzustalálkozó helyszíne alapján Deauville kritériumokként (DK) vált ismertté. A DK szerint javasolt a májaktivitásnál intenzívebb (DK =4-5) dúsulásokat pozitívnak tekinteni [195] (9. táblázat).

Az iPET vizsgálatok értékelésére magunk is ezt a rendszert használtuk, megvizsgálandó a módszer hatékonyságát is. Eredményeink alátámasztják a DK kedvező prognosztikai szerepét (különösen a NPV vonatkozásában), amennyiben az ajánlásnak megfelelően, a májaktivitásnál intenzívebb reziduális dúsulást (DK =4-5) tekintjük pozitívnak. Az általunk elvégzett ROC analízis is ezt a határt jelölte meg optimális vágópontként. A viszonylag alacsonyabb PPV (65%), ill. az álpozitív iPET eredmények gyakoribb előfordulása arra hívja fel azonban a figyelmet, hogy DLBCL-ban a pozitívítási valódi határa a májaktivitást meghaladó tartományban lehet, aminek a felismerésére a DK már nem nyújtanak objektív lehetőséget.

A számos más tanulmányhoz képest jobb eredményeink háttérében a különböző klinikai karakterisztikájú beteganyag és az értékelési szempontok eltérő volta mellett három további tényező lehetséges oki szerepét feltételezzük:

a) Mivel a DLBCL relapszusa az esetek túlnyomó többségében az elsődleges kezelés befejezése utáni 1-2 éven belül bekövetkezik [133], vizsgálatunkba – a korai cenzorálásból eredő hibákat elkerülendő – a CR-ba került és CR-ban is maradó betegek közül csak azokat választottuk be, akiknél a követési idő a kezelés kezdetéhez képest legalább 24 hónapos volt. Elképzelhető, hogy más vizsgálatok nagyobb számban tartalmaztak remisszióban levő, de rövid követési idejű betegeket, akiknél relapszus csak később következett volna be, növelve az álpozitív iPET eredmények arányát.

b) Sok más vizsgálat során az iPET értékelése a betegség kimenetelen túl az aktuális klinikai és egyéb képalkotóktól származó adatok ismerete nélkül történt. A PET-pozitívítási kritériumok definícióján túl Zinzani és mtsai [184] kivételével egyik közlemény sem tartalmaz utalást arra, hogy lettek volna olyan szituációk, amikor a kórosan fokozott FDG dúsulás okát nem lymphoma eredetűnek gondolva, nem minden

fokozott – és az adott pozitívítási kritériumnak megfelelő mértékű – dúsulást minősítettek volna pozitív leletként. Magunk az iPET értékelésekor csak a betegség kimenetelére vonatkozó adatokat nem ismertük és számos alkalommal lymphomától független okot is számításba vettünk a kórosan fokozott dúsulások háttérében, ami feltehetően szintén csökkentette az egyébként lehetséges álpozitív eredmények számát.

c: A PET vizsgálatok vizuális értékelése legelterjedtebben szűrkeskála segítségével történik. A különböző háttér aktivitású környezetben levő, de ugyanolyan intenzitású dúsulások mértékét azonban a szűrkeskála használatával különbözőnek ítélni, mivel szemünk a kontrasztbeli különbségeket a szürke szín intenzitásának a különbözőségéhez képest érzékenyebben detektálja [197]. Magunk az értékeléshez többszínű színes színskálát használtunk, ami ezt a hátrányt bizonyos mértékben nyilvánvalóan ki tudta küszöbölni.

A továbbiakban az iPET-et vizuális kritériumok szerint értékelő, a vizsgálatunkhoz hasonlóan kizárólag rituximab kezelésben is részesülő DLBCL-s betegeket vizsgáló tanulmányokkal vetem össze eredményeinket.

Zinzani és mtsai 78 újonnan diagnosztizált DLBCL-s és 13 PMBCL-s beteg esetében az immunokemoterápia félidejében (R-CHOP kezelésnél a 3 ciklus után) végzett iPET nagyon jó prediktív értékéről számoltak be, annak ellenére, hogy pozitívként értékelték a háttéraktivitásnál magasabb fokú dúsulásokat, igaz csak abban az esetben, ha ezt a lymphomával összefüggőnek minősítették. A 4 éves EFS valószínűség az iPET– betegcsoportban 75%, a PET+ betegcsoportban 18% volt ($p=0,00001$), és a közölt adatok alapján 89%-os NPV és 83%-os PPV volt számítható [184]. Ezzel szemben – szintén a lokális háttéraktivitásnál intenzívebb dúsulásokat pozitívnak tekintve – Yoo és mtsai 155 DLBCL-s beteg 2-4 ciklus R-CHOP-21 után végzett vizsgálata kapcsán nem találtak szignifikáns különbséget az iPET+ és iPET– betegcsoportok PFS-e között (84 vs. 66%, $p=0,07$) és a PPV érték alacsony, 38%-os volt, 93%-os NPV mellett [185].

Az IHP kritériumok szerinti értékelést (a MBP-nál magasabb aktivitást tekintve pozitívnak) alkalmazták Cashen és mtsai, akik 50 előrehaladott stádiumú DLBCL-s beteget vizsgáltak 2-3 (döntően 2) ciklus R-CHOP kezelést követően. A vizsgálattal elért PPV csak 42%-os volt és a NPV is viszonylag alacsonynak, 77%-osnak bizonyult. Az iPET negatív és pozitív betegcsoportok 2 éves EFS-ében még szignifikáns

különbség mutatkozott (85 vs. 63%, $p = 0,03$), de a teljes túlélés vonatkozásában nem ($p = 0,08$) [187]. Itti és mtsai egyik tanulmányukban felhasználták az értékelés során a lézió és a viszonyítási alapot képező háttéraktivitás (MBP, máj) SUV értékeit, igaz ebben a vizsgálatban csak a 92 DLBCL-s beteg fele részesült rituximab kezelésben. Az iPET vizsgálatra a 2. kezelési ciklust követően került sor. Amennyiben az MBP 125%-ánál intenzívebb dúsulásokat tekintették pozitívnak, a 2 éves PFS közti különbség nem lett szignifikáns ($p = 0,24$), a PPV 35, a NPV 73%-osnak bizonyult [192].

Cox és mtsai frissen közölt vizsgálatukban 73 DLBCL-s és 12 PMBCL-s beteg R-CHOP vagy R-CHOP-„like” kezelésének félidejében (R-CHOP esetén 3 ciklus után) végeztek interim PET-CT vizsgálatot. Az értékeléshez a DK szerinti pontozási skálát alkalmazták, de érdekes módon – a DK ajánlása ellenére – már a MBP aktivitásnál intenzívebb (DK =3) dúsulásokat is pozitívnak minősítették. Az iPET PPV-e 58%, NPV-e 77% volt és az iPET+ és iPET- betegcsoportok között csak az OS tekintetében mutatkozott szignifikáns különbség ($p = 0,013$), a PFS tekintetében nem ($p = 0,145$) [189].

Azt, hogy a MBP kevésbé alkalmas DLBCL esetén arra, hogy az iPET pozitivitásának határául szolgáljon, saját eredményünk is megerősíti. Amikor a DK szerinti 3-5 pontszámú eredményeket értékeltük pozitívként – bár szignifikáns különbség mutatkozott az iPET+ és iPET- csoportok EFS-e között – 95%-os NPV mellett a PPV csak 47%-os volt. A már említett két közleményben – melyek először számoltak be az iPET alacsony (23,7, ill. 33%-os) PPV-éről – Han és mtsai [183] viszonyítási alapul a MBP aktivitást, míg Moskowitz és mtsai [175] a lokális háttéraktivitást használták fel.

Yang és mtsai 159 DLBCL-s beteg esetében a 3. vagy 4. R-CHOP-21 kezelés után végeztek interim PET-CT vizsgálatot. Pozitívnak tekintették a MBP aktivitásánál intenzívebb reziduális dúsulásokat, amennyiben a SUV_{max} 3-nál nagyobb volt. Tekintettel arra, hogy a máj átlagos SUV-ja 2 és 3, maximális SUV-ja általában 3 és 4 közötti értéket vesz fel [192,241], ez az értékelés eredményében sokszor ahhoz lehet hasonló, amikor a pozitivitas határárt a májaktivitás képezi. Saját anyagunkban az iPET-en mért májbéli SUV_{max} 33 esetben (29,2%), az átlagos SUV 105 esetben (92,9%) 3-nál kisebb, a SUV_{max} 80 esetben (70,8%), az átlagos SUV 8 esetben (7,1%) 3-nál nagyobb volt. Az iPET- csoport esetében a 3 éves PFS 86%-os, az iPET+ csoportban

29%-os értéket vett fel, és a két csoport adatai között szignifikáns eltérést tapasztaltak ($p < 0,01$). A közölt adatok alapján számított NPV 88, a PPV 63% volt, amelyek hasonlóak saját eredményünkhöz. Ugyancsak elvégezték az értékelést a DK szerint is (iPET+, ha $DK = 4-5$). Bár részletesebb adatokat nem közöltek, a pozitív és negatív betegcsoportok 3 éves PFS és OS értékei közt szintén szignifikáns ($p < 0,01$) különbséget találtak [186].

Safar és mtsai a már említett, francia szerzők által preferált, a reziduális aktivitások intenzitása és kiterjedése szerinti pontozási rendszer alkalmazásával végzett multicentrikus tanulmányukban (3 városban, 2 PET és 2 PET-CT kamera alkalmazásával) 112 DLBCL-ben szenvedő beteget 2 ciklus R-CHOP vagy R-ACVBP (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, bleomycin, prednisolon) kezelés után vizsgáltak. Az iPET– és iPET+ betegcsoport 3 éves PFS-ében statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott (84 vs. 47%, $p > 0,0001$), a NPV-et 86%-osnak, a PPV-et 52%-osnak találták. Megjegyzendő, hogy a 20 álpozitív eset közül 7 beteg nagy dózisu konszolidációs terápiában részesült [190].

Pregno és mtsai multicentrikus vizsgálatukban 88 DLBCL-s beteg 2-4 (az esetek 2/3-ában 2) R-CHOP kezelési ciklus után végzett interim PET-CT vizsgálatát vizuálisan a DK szerint értékelték (iPET+, ha $DK = 4-5$). A vizsgálatba öt olaszországi hematológiai osztályról vonták be a betegeket és a PET vizsgálatok 4 PET-CT kamerával történtek. Az iPET– és iPET+ betegcsoport 2 éves PFS-ében csak kismértékű különbség mutatkozott (85 vs. 72%, $p = 0,047$), a NPV-et 82,5%-osnak, a PPV-et csak 36%-osnak találták [188]. A vizsgált betegek klinikai összetétele a sajátunktól érdemben nem különbözött. III-IV stádiumú betegség fordult elő 67%-ban (saját anyagunkban 62%-ban), az IPI szerinti magas-közepes és magas rizikócsoportha a betegek 40%-a (az aaIPI szerint ugyanebbe a két, fokozott rizikójú csoportba a mi betegeink 43%-a) tartozott. A miénktől jelentősen eltérő eredmények hátterében a korábban részletezett három ok közül az első kettő (gyakori túl korai cenzorálás, nem lymphoma manifesztációra jellegzetes dúsulások lymphomára pozitív értékelése) hatása feltételezhető. Az egyes dúsulások szürkeskála alapján történő téves vizuális besorolása nem valószínű, mivel a betegek kb. felénél ($n = 46$) elvégzett Δ SUV-alapú értékelés is kedvezőtlen eredményekhez vezetett. Szerzők a vizsgálatba 2004. április és 2009. október között diagnosztizált betegeket vontak be, miközben az adatgyűjtési időszakot 2010. június 30-án lezárták. Ezek az adatok annak a lehetőségét vetik fel, hogy a 26

hónapos medián idejű követés mellett esetleg valóban nagyobb számban fordulhattak elő túl korán cenzorált esetek. Feltűnő még a szerzők által közölt adatok között, hogy a megelőző kemoterápiához képest ugyan az iPET vizsgálatokra 13 napos medián idő múlva került sor, de az időintervallum 4 és 27 nap között változott, tehát egy vizsgálatra mindenképpen csak 4 nap elteltével került sor, de nem tudható emellett, hogy hány vizsgálat történt az ajánlások szerinti két hetes, de legalább 10 napos időintervallumon belül [116,161,202,241]. Az előbbi, javasolt időintervallumok részben állatkísérletes vizsgálatokon alapulnak [28,29,245]. Ebben az időtartományban még gyakran fordul elő az FDG dúsulás terápiás választól független fluktuációja, egyrészt az ún. „flare” jelenség, ami az FDG-t szintén halmozó, a kemoterápia kiváltotta gyulladáshoz vezető folyamat következménye [28,29], továbbá a „stunning” jelensége, azaz a tumorsejtek FDG felvevő képességének átmeneti csökkenése [245,246]. A legutolsó kezeléshez képest túl korán végzett vizsgálat tehát – amellett, hogy alul is becsülheti – túlbecsülheti a reziduális tumor volument, további álpozitív leleteket eredményezve. Saját anyagunkban a legutóbbi kezeléshez képest 10 napon belül 3 alkalommal végeztünk iPET vizsgálatot, 6, 8 és 9 nap után. A 6 napos esetben az iPET vizuálisan értékelve álpozitívnak bizonyult, a másik két esetben valós negatívnak. Összehasonlítva emellett a 2 és 3 hetes ciklusokban kezelt betegek adatait nem mutatkozott szignifikáns különbség a SUV-2_{max} tekintetében, sem az iPET prediktív értékében nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget.

Vizsgálatunkban az összes betegnél különböző módszer szerinti SUV-alapú szemikvantitatív értékelést végeztünk és ROC analízissel mindegyik módszer esetében meghatároztuk az iPET pozitivitását megszabó optimális vágópontot. A ROC görbék – a PET-0 SUV_{max-max} kivételével – minden esetben a vizuálishoz hasonlóan bizonyultak, az AUC 0,80 és 0,87 közötti értékeket vett fel (vizuális értékelésnél: 0,88), köztük nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget. Ennek megfelelően az egyes módszerek diagnosztikus hatékonysága, ill. pontossága sem különbözött lényegesen. A beteganyagunkban meghatározott optimális vágópontok alkalmazásával végzett szemikvantitatív értékeléssel a vizuálishoz képest a vizsgálat specificitása és a PPV egyedül a SUV-2_{max} paraméter esetében (iPET+, ha SUV-2_{max} >4,3) bizonyult magasabbnak, miközben a szenzitivitás és ennél kisebb mértékben a NPV alacsonyabbnak (specificitás: 84%, PPV: 70%, szenzitivitás: 78%, NPV: 89%,

ugyanezen értékek vizuális analízissel: 78, 65, 86 és 92%). A PPV növekedése jelentős hatásként lenne ugyanakkor értékelhető DLBCL-ben, mivel az iPET-alapú válaszadaptált kezelés tekintetében elsősorban a terápia korai intenzifikálása jön szóba, ami az álpozitív eredmények arányának alacsony szinten tartását feltételezi. Ez azért szükséges, hogy elkerülhető legyen a toxikusabb és több szövődménnyel járó terápiával való túlkezelés azon betegek esetében, akik a standard kezeléssel is meggyógyultak volna. A szemikvantitatív értékelés ugyanakkor a terápiás válasz mértékét folyamatos változóként méri, ami lehetőséget teremt a határértékek további finomhangolására is.

A $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ értéket a Lin és mtsai által közölt módszer szerint határoztuk meg [181]. Mind a PET-0, mind a PET-2 felvételeken a legintenzívebb kóros FDG dúsulás SUV_{max} -át mértük, függetlenül attól, hogy ezek lokalizációja megegyezett-e és a kettő közötti különbségből számítottuk a változás mértékét. Lin és mtsai ROC analízis segítségével a $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ optimális vágópontját 65,7%-os értékben állapították meg. Vizsgálatukba 92 DLBCL-s beteget vontak be, akiknek a fele részesült csak rituximab kezelésben is, az iPET vizsgálatokat 2 ciklus CHOP vagy ACVBP kemoterápia után végezték. Az iPET vizsgálatokat vizuálisan a francia szerzők által alkalmazott, a reziduális aktivitások intenzitásától és kiterjedtségétől függő pontozási skála szerint értékelték. Eredményeik szerint a szemikvantitatív értékelés minden tekintetben jobbnak bizonyult a vizuálisnál, a PPV 50%-ról 81%-ra emelkedett és a NPV sem csökkent (74 vs. 75%), a vizsgálat pontossága pedig 65%-ról 75%-ra növekedett. A PET-0-án mért $\text{SUV}_{\text{max-max}}$ $13,2 \pm 4,8$, a SUV-2max $3,4 \pm 2,7$ volt, ami átlagosan 71,7%-os csökkenésnek felelt meg. Az iPET+, ha $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 65,7\%$ -os pozitívítási kritérium mellett az iPET+ betegek esetében a $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ átlagosan 55,4, az iPET– betegekben 81,2% olt ($p < 0,0001$), míg a SUV-2max optimális vágópontja 5-nek adódott. Az iPET– betegcsoport 2 éves EFS-e 79%, az iPET+–é 21% volt ($p < 0,0001$). A ΔSUV -alapú értékeléssel 14, a vizuális kritériumok szerint iPET+ beteg jó terápiás választ mutatott, akik közül 11 betegnél nem következett be TF. A szerzők szükségesnek látták és javasolták eredményeik független betegcsoporton való megerősítését [181]. A francia munkacsoport egy másik, Itti vezetésével készült közleménye szerint ugyanebből a betegcsoportból 80 esetben a kezelés 4. ciklusa után készült iPET vizsgálatok eredményét is feldolgozták. Ekkor a $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ optimális vágópontja 72,9%-nál volt, melynek alkalmazásával 70,6%-os PPV-et és 79,4%-os NPV-et értek el, ami azonban

már nem jelentett előnyt a vizuális értékelés 77,8%-os PPV és 82,3%-os NPV értékével szemben. A 2. és a 4. kemoterápiás ciklus utáni kvantitatív értékelés jelentőségének eltérő voltát a kemoterápiás hatás kinetikája alapján azzal magyarázták, hogy a 4. ciklust követő időpontra a terápiás hatás nagyrészt már lezajlik [182]. A 2. és 4. ciklus után készült iPET vizsgálatok esetében tapasztalt különböző értékű optimális vágópontok arra utalnak azonban, hogy nem csak az iPET és a kezelés befejezése után készült PET értékeléséhez lehet szükség eltérő pozitívítási kritériumok igénybevételére, hanem akár a kemoterápia során különböző időpontban készült iPET vizsgálatok esetében is.

Saját adataink alapján a $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ optimális vágópontja 78%-osnak bizonyult. Az összehasonlítás a fenti, 65,7%-os értékkel nem tűnik előremutatónak, mivel a vizsgálatok számos ponton különböztek: Lin és mtsai anyagában a betegeknek csak a fele részesült rituximab kezelésben, nálunk az összes; részben eltérőek voltak a kezelési protokollok és a francia szerzők anyagában számos betegnél az eltervezett első vonalbeli kezelés részét képezte nagy dózisú konszolidáció is. Az hogy a szemikvantitatív értékelés a magunk által kalkulált határértékek alkalmazásával nem eredményezett a vizuális értékeléshez képest valódi előnyt, leginkább a kvalitatív értékelés eleve jobb eredményességével lehet magyarázható, bár a PPV nem érte el a francia szerzők által közölt 81%-os értéket.

Felhasználva azonban a 66%-os $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ határértéket, a Lin és mtsai által elérttel majdnem megegyező, 79%-os NPV és 80%-os PPV adódott saját beteganyagunkban is. Egy vizuálisan komplett metabolikus remissziót mutató betegnél ráadásul a $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 66\%$ pozitívítási kritériummal álpozitív iPET eredmény született. Az ő iPET eredményét valódi negatívvá átminősítve, a PPV 80-ról 84,2%-ra nőtt és minimálisan még a NPV is emelkedett (78,5-ről 78,7%-ra), miközben a szenzitivitás változatlan maradt. Amikor a ROC analízisünk szerinti, a 100%-os specificitáshoz tartozó 49%-os $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ határértéket alkalmaztuk (ezáltal a PPV értelemszerűen 100% lett), az iPET NPV-e még mindig csak 75%-ra csökkent. Ennél az értékelésnél 10 betegnél lehetett volna biztosan megállapítani a rossz prognózist (valódi pozitív esetek), igaz 26 álnegatív eredmény "árán". Minden esetre a 10 valódi pozitív iPET eredményű betegnél túlkezelés veszélye nélkül kerülhetett volna sor a terápia korai intenzifikálására. A 49%-os határérték felhasználásának hátránya, hogy ez egy olyan

post hoc válaszkritérium, amelyet ugyanabban a beteganyagban alkalmaztunk, mint amelynek az adatai alapján megállapításra került, ahelyett, hogy egy előre definiált értéket használtunk volna, mint amilyenek a DK és a 66%-os $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ vágópont. Ezért ennek az értéknek a validálásához további, független beteganyagban való tesztelése szükséges.

A vizuális értékelés eredményeinek elemzése kapcsán már idézett, két, további olyan tanulmányban vizsgálták a 66%-os vágópont alkalmazásával a $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ értékelés hatékonyságát, amelyekben az iPET alapján nem történt terápiamódosítás. Prensai és mtsai a 88 vizuálisan értékelt beteg közül 46 esetben (52%) végezték el a ΔSUV -alapú értékelést. Hasonlóan a DK szerinti kvalitatív értékelésük eredményéhez, a kvantitatív értékeléssel sem bizonyult prediktív értékűnek az iPET. A PET- és PET+ betegcsoport 2 éves progressziómentes túlélési valószínűsége között nem tapasztaltak szignifikáns különbséget (PFS: 87 és 67%, $p = 0,144$). A kedvezőtlen eredmények hátterében ugyanazokat az okokat lehet csak feltételezni, amelyek a vizuális értékeléssel kapcsolatosan is felmerültek (túl korai cenzorálás, nem lymphomára utaló fokozott FDG dúsulások lymphoma irányában pozitív értékelése) [188]. Safar és mtsai a 112 beteg közül (akiknél az iPET vizuális értékelése megtörtént) 85 beteg (76%) esetében tudták elvégezni a ΔSUV -alapú értékelést is. Megerősítették, hogy az álpozitív esetek aránya csökkenthető a vizuális módszerhez képest, mivel az utóbbival talált 30 PET+ eset száma a ΔSUV -alapú értékeléssel 12-re csökkent. A PET- és PET+ betegcsoportok 3 éves PFS-valószínűsége 77, ill. 37,5% volt, szemben a vizuális értékelésnél tapasztalt 84 és 47%-os értékekkel [190]. A fenti két tanulmánnyal ellentétben, saját vizsgálatunkban minden bevont beteg esetében megtörtént a kvalitatív és kvantitatív értékelés is, ami a két módszer megbízhatóbb összehasonlítását tette lehetővé.

Lanic és mtsai [247] 57 DLBCL-ban szenvedő beteg esetében párhuzamosan végeztek a sejteredet meghatározására a diagnózist biztosító szövetmintából génexpressziós profil vizsgálatot és 45 beteg esetében 3 vagy 4 ciklus kemoimmunoterápia után iPET vizsgálatot. Az iPET vizsgálatot a $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ módszerrel értékelték és a francia szerzők által közölt 66 és 73%-os határértékeket alapul véve [181,182] megkülönböztettek egy lassan reagáló ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 70\%$) és egy gyorsan reagáló ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}} > 70\%$) csoportot. Mind a lassan és a gyorsan reagáló, mind a sejteredet szerinti aktivált B-sejt eredetű (ABC) és a csíracentrum B-sejt eredetű (GCB)

csoportok túlélésére vonatkozóan szignifikáns prediktív értéket tapasztaltak. A 2 éves OS lassú válasz esetén 33%, gyors válasz esetén 77% ($p = 0,000035$), ABC-nél 55%, GCB-nél 86% ($p = 0,03$) volt. A sejteredet szerinti besorolás, a ΔSUV szerinti terápiás válasz és az aaIPI egyaránt független prognosztikai markernek bizonyultak. Eszerint tehát a sejteredetre vonatkozó információ megőrizte prognosztikai értékét rituximab kezelés mellett is, szemben az e tekintetben kétséget keltő korábbi eredményekkel [90]. Még érdekesebb eredményre jutottak, amikor az ABC-n és a GCB-n belül is megkülönböztették a kezelésre gyors választ adók és a lassú választ adók csoportját. A legjobb prognózis a GCB és a gyors válasz együttes fennállásánál, a legrosszabb a GCB és lassú válasz együttesénél mutatkozott, míg ABC esetén a prognózis szintén kedvezőtlen volt, majdnem függetlenül a terápiás válasz ütemétől. Ez a megfigyelés arra utal, hogy az iPET önmagában nem képes teljes mértékben elkülöníteni a kedvező és kedvezőtlen kimenetelű betegséget, ill. bizonyos mértékig magyarázatul szolgál az iPET-tel kapcsolatos eredmények ellentmondásos voltára is. A három független prognosztikai faktor (GCB vs. ABC, $\Delta\text{SUV}_{\max} >70\%$ vs. $\Delta\text{SUV}_{\max} <70\%$, aaIPI: 0-1 vs. 2-3) alapján egy pontrendszert dolgoztak ki, mely szerint mindhárom faktor 0 vagy 1 pontot ér, attól függően, hogy a kedvezőbb vagy a kedvezőtlenebb csoportról van szó. Ennek alapján egy alacsony rizikójú (0-1 pont) és egy magas rizikójú (2-3 pont) csoportot különítettek el, melyek túlélésében a különbség magasán szignifikánsnak mutatkozott ($p = 0,00004$) [247]. Tekintettel arra, hogy a vizsgálatunk alapjául szolgáló IAEA kutatásban a betegek nagyobb részénél génexpressziós profil vizsgálatok is történtek, ezek eredményének az elkészülte után betegcsoportunk kiválóan alkalmas lesz arra, hogy a fenti eredmények validitását független, nagy beteganyagon ellenőrizzük. A szerzők eredményei ezen kívül ráirányítják arra is a figyelmet, hogy érdemes lehet több – akár a kezelés előtti statikus, akár a terápiás válasz mértékére utaló – rizikófaktort vagy biomarkert együttesen figyelembe venni, annak érdekében, hogy a korai prognosztika megbízhatóbbá váljon.

Magunk az iPET vizuális és szemikvantitatív értékelésének az eredményét alkalmaztuk kombináltan. Ezzel a betegcsoport 2/3-ánál igen magas, 92-94%-os NPV mellett magas, 83 vagy akár 100%-os PPV lett volna elérhető. Hasonló, kombinált értékelésről tesznek említést 85 DLBCL-s beteg kapcsán Casasnovas és mtsai, akik prospektív vizsgálatukban a 2. és a 4. ciklus kemoimmunoterápia után végzett iPET

(PET-2 és PET-4) vizuálisan – az IHP kritériumok szerint – pozitív eredménye alapján nagy dózisu kezelés és ASCT konszolidációra vagy mentő kezelésre váltottak. Azoknál a betegeknél, akiknél a vizuális értékelés és a 66%-os (PET-2 esetén) vagy 70%-os (PET-4 esetén) $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ határértékkel végzett szemikvantitatív elemzés megegyezően pozitív vagy negatív eredményű volt, a PFS tekintetében jelentősebb különbség mutatkozott, mint az önálló, $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ -alapú értékeléssel [248]. (A vizuális értékelésnek önmagában nem volt szignifikáns prediktív értéke.)

Vizsgálatunkban nem csak a $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, hanem $\Delta\text{SUV}_{\text{int}}$ érték prognosztikai szerepét is vizsgáltuk, melyhez meghatároztuk a PET-0 felvételen az iPET szerinti legintenzívebb dúsulás lokalizációjában levő maximális SUV-ot. Ezt a módszert egyszerűbbnek látszó gyakorlati kivitelezhetősége miatt próbáltuk használni, mivel alkalmazásával elhagyhatóvá válna a PET-0 felvételeken a legintenzívebb kóros FDG felvételt mutató lézió megkeresése. A ROC analízis alapján kiválasztott optimális vágópont (76,9%) felhasználásával azonban mind a vizuális, mind a $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ (iPET pozitív, ha $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 78\%$) alapú értékeléshez képest alacsonyabb, 60%-os PPV érték adódott csak.

Itti és mtsai a korábban már többször feldolgozott beteganyagban [181,182] egy további megközelítés szerint is végeztek szemikvantitatív elemzést. Nevezetesen a reziduális interim aktivitásfokozódásoknak a MBP-hoz és a májhoz viszonyított intenzitását a maximális SUV-ok aránya alapján állapították meg a 2 kezelési ciklus után készült iPET felvételeken. Ez a megközelítés abban az esetben lehet különösen előnyös, ha a kezelés előtt nem történt PET vizsgálat. ROC analízisük szerint a $\text{SUV-2}/\text{máj}_{\text{max}}$ optimális vágópontja 140% lett [192]. Saját anyagunkban ez az érték 113%-os volt csak és a vizuális értékelés (iPET+, ha DK =4-5) eredményéhez nagyon hasonló, 90%-os NPV (vs. 92%) és 66%-os PPV (vs. 65%) adódott, ami arra utal, hogy a többszínű színes skála alkalmazásával végzett vizuális értékelésünk meglehetősen pontos volt. A francia szerzők ezzel szemben a magasabb (140%-os) határértékkel a NPV-et csak 81, a PPV-et csak 57%-osnak találták, melyek közül a PPV jelentősen elmarad a 66%-os $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ határértékkel ugyanebben a betegpopulációban elért eredményhez képest (NPV: 75%, PPV: 81%) [181]. Saját vizsgálatunkban alkalmazva a 140%-os $\text{SUV-2}/\text{máj}_{\text{max}}$ vágópontot a NPV 85%-ra csökkent, míg a PPV 71%-ra

emelkedett, mely utóbbi esetünkben is elmaradt a 66%-os $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ határértékkel tapasztaltakhoz (NPV: 79%, PPV: 80%) képest.

Két közelmúltbeli közlemény szerzői szerint a kezelés megkezdése előtt végzett PET vizsgálat során meghatározott $\text{SUV-0}_{\text{max-max}}$ értékeknek is lenne prediktív értéke [249,250], de ezt anyagunkban más szerzők eredményeihez hasonlóan nem tudtuk megerősíteni [181,247].

A szemikvantitatív értékelési módok vonatkozásában ROC analízissel megállapított optimális határértékek felhasználásával érdekes módon csak az iPET vizsgálatok $\text{SUV-2}_{\text{max}}$ alapú besorolása jelentett a vizuális értékeléshez képest előnyt a PPV szempontjából (71 vs. 65%). Az optimális vágópont 4,3-nak adódott, míg Lin és mtsai anyagában 5-nek. Sajnos ennek a módszernek a gyakorlati haszna azonban kevés, mivel az abszolút SUV-ok nem általános érvényűek, azaz különböző PET vagy PET-CT készülékekkel készült vizsgálatoknál egymással megbízhatóan nem vethetők össze, amennyiben a vizsgálatok kivitelezése nem szigorúan megegyező standardok szerint történik, ill. megelőzően nem történik meg az egyes berendezések kereszt kalibrációja [251-253]. Ezzel szemben az abszolút értékek használatának elkerülése, azaz az ugyanazon készülékekkel és ugyanolyan paraméterek betartása mellett készített vizsgálatokon a SUV változás mértéke (ΔSUV) vagy egy vizsgálaton belül a kóros dúsulás és valamilyen háttéraktivitás egymáshoz viszonyítása ($\text{SUV-2}/\text{máj}_{\text{max}}$) ezt a problémát többé-kevésbé kiküszöböli [181,182].

Kutatásunk különbözött abban a tekintetben a többi, az iPET prognosztikai értékét vizsgáló többi tanulmánytól, hogy esetünkben önmagában az iPET alapján is megengedett volt az eltervezett kezelés megváltoztatása, amennyiben az iPET progresszióra utalt. Anyagunkban egy ilyen eset fordult elő. Ebben az esetben PET-CT módszerrel történ a PET vizsgálat és a CT felvételek is progresszióra utaltak, tehát a kezelés megváltoztatása ebben az esetben sem egyedül a PET alapján történt. Ráadásul a páciens a bekövetkezett terápia intenzifikáció ellenére a későbbiekben lymphoma következtében elhunyt.

A szemikvantitatív, SUV-alapú értékeléssel kapcsolatosan általános problémát jelent, hogy a SUV számos élettani és technikai faktortól függ, és ez pontatlanságot okozhat. Természetesen a pontatlanságok egy része a vizuális kiértékelés eredményét is befolyásolhatja, bár kisebb mértékben, mint a számszerű adatokat. Ezeket a tényezőket

részletesen táblázatos formában sorolom fel, Boellaard legutóbbi összefoglaló közleménye alapján [254] (19. táblázat).

19. táblázat. A SUV-ot befolyásoló tényezők és az okozott eltérések mértéke [254]

Kategória	Tényező	A SUV típusos mértékű eltérése (maximális eltérés)
Technikai hiba	A PET kamera és a dóziscalibrátor összekalibrálása	$\pm 10\%$ ($\pm 50\%$)
	Maradék aktivitás a fecskendőben, kanülben	0-5% ($> 15\%$)
	A PET készülék és a dóziscalibrátor órájának nem megfelelő szinkronizációja	0-10% (21%)
	A beadott dózis injektlási és kalibrációs idejének felcserélése	0-10% ($\pm 50\%$)
	Az FDG paravénás beadása	0-50% ($>50\%$)
Biológiai faktor	Szérum glükóz szint	$\pm 15\%$ ($\pm 75\%$)
	Beépülési idő	60és 90 perc között: 0-15% ($\pm 30\%$)
	A beteg mozgása, beleértve a fiziológiás mozgásokat is	0-30% ($\pm 60\%$)
	A beteg komfortérzete (izomaktivitás, bama zsír)	NSZA, álpozitivitás / inkorrekt SUV lehet
	Gyulladásos folyamat fennállása	NSZA, álpozitivitás / inkorrekt SUV lehet
Fizikai faktor	Begyűjtési paraméterek, jel/zaj arány	0-15% ($\pm 15\%$)
	Képrekonstrukciós paraméterek	-30-0% (-30%)
	ROI, VOI kijelölés	0-55% ($\pm 55\%$)
	Normalizációs faktor a SUV kiszámításánál (testtömeg, testfelszín, zsírmentes testtömeg)	egymástól különböző értékek
	Szérum glükóz szint korrekció	$\pm 15\%$ ($\pm 75\%$)
	Kontrasztanyag használata a gyengítés korrekcióra szolgáló CT során	0-15% ($\pm 50\%$)

ROI: region of interest, VOI: volume of interest, NSZA: nincs számszerű adat

Magunk a maximális SUV (SUV_{max}) értéket vizsgáltuk csak, holott esetében a statisztikai fluktuáció meghaladja az átlagos SUV-nál ($SUV_{\text{átl}}$) tapasztalható mértéket [255,256]. Ezt a jelenséget mi is tapasztaltuk az iPET-en meghatározott májbeli SUV vonatkozásában, mivel a SUV_{max} esetében nagyobb szórást figyeltünk meg, mint a $SUV_{\text{átl}}$ -nál, mind a PET vizsgálatok során (SUV_{max} : $3,79 \pm 1,08$, $SUV_{\text{átl}}$: $1,96 \pm 0,41$), mind a PET-CT vizsgálatok esetén (SUV_{max} : $3,29 \pm 0,62$, $SUV_{\text{átl}}$: $2,36 \pm 0,42$). Ugyanakkor az átlagos SUV mértékét – különösen a PET intrinzik felbontó képességének 2,5-szeresénél kisebb méretnél – jelentősen befolyásolja a résztérfogat hatás [243]. Az átlagos SUV mérése nehezen reprodukálható, a ROI vagy VOI kijelölés határa nagyban befolyásolja az értékét és a fentieknek is köszönhetően a maximális SUV alkalmazása sokkal elterjedtebbé vált [202]. Lin és mtsai ugyanakkor úttörő kutatásukban a SUV_{max} mellett meghatározták a $SUV_{\text{átl}}$ -ot is, de a SUV_{max} alkalmazásával eredményeik kedvezőbbek lettek [181].

Vizsgálatunkban a testtömegre normalizált SUV-ot (SUV_{bw}) alkalmaztuk csak, mivel Lin és mtsai a SUV_{bw} mellett mérték a testfelszínre normalizált értéket is (SUV_{bsa}), de eredményeik mindkét féle SUV-val egymáshoz hasonlóak lettek [181]. A SUV_{bsa} előnye a SUV_{bw} -vel szemben, hogy kevésbé függ a testfelépítéstől, ill. a SUV_{bw} korpulensebb betegben magasabb SUV-okat eredményez, mivel a zsírszövet FDG felvétele a többi szövetrel összevetve alacsonyabb fokú. Utóbbinak torzító hatása lehet a terápiás effektust ellenőrző PET vizsgálatoknál, amennyiben két vizsgálat között a páciens testsúlya jelentősebben megváltozik [257-259].

A radiofarmakon injektálása és a PET vizsgálat megkezdése között eltelt beépülési idő hossza szintén jelentőséggel bír a SUV meghatározás pontosságára. A malignus daganatokban az eltelt idő növekedésével általában hosszan (akár 4 órán keresztül) növekszik az FDG dúsulás mielőtt platót ér el [59,240], a normális szövetekben és a vérben csökken [240], míg benignus elváltozásokban általában 30 percen belül platót ér el vagy csökkeni kezd [59]. Ezért nagyon lényeges, hogy a beépülési idő konstans legyen, például az Európai Nukleáris Medicina Társaság ajánlása egységesen 60 ± 5 percet javasol [241].

Fentiek alapján nyilvánvaló, hogy a különböző helyen, a különböző betegeken készült PET, ill. PET-CT vizsgálatok vagy azonos beteg több vizsgálatának összehasonlíthatósága érdekében a vizsgálati paraméterek standardizálása szükséges, ami ki kell terjedjen a beteg előkészítésre, a vizsgálat lebonyolításának a protokolljára, az értékelésre és a megfelelő minőségbiztosításra. Ennek eredményeként az egyes képző társaságok ajánlásokban próbálják harmonizálni a PET vizsgálatok körülményeit [230,241,253,260], ill. Nagy-Britanniában, Hollandiában és az Egyesült Államokban multicentrikus vizsgálatokra vonatkozó nemzeti protokollokat is kidolgoztak [251-253].

A kutatásunk alapjául szolgáló IAEA vizsgálat protokollja 60-90 perces beépülési időt írt elő. Ebben a tekintetben a protokoll betartása számos esetben nem valósult meg: 31/226 vizsgálat esetében a beépülési idő 60 percnél rövidebb, 24/226 vizsgálatnál pedig 90 percnél hosszabb volt és a PET-0 és PET-2 vizsgálatok beépülési ideje közti különbség 15/113 esetben meghaladta a protokoll szerinti maximális 30 percet, viszont 10 percen belül csak 66 esetben maradt. Tapasztalatunk és az irodalmi adatok szerint a standard protokollok betartása során ebben a tekintetben merül fel a

legtöbb kihívás, különösen nagy forgalmú központokban [251]. Vizsgálatunk legjelentősebb minőségi korlátját a vizsgálati protokolltól való effajta eltérésekben látjuk. Ebből a tényből azonban az a következtetés is levonható, hogy az iPET DLBCL-ban nemcsak szigorúan standardizált kutatási körülmények között, hanem a mindennapi klinikai gyakorlatban is kiváló prognosztikus értékű.

6.3. Interim FDG PET-CT vizsgálattal kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid vezérelt biopsziája Hodgkin lymphoma esetében

A radionuklid vezérelt sebészet segíti az operatórt olyan elváltozások felkeresésében, amelyek méretük vagy anatómiai elhelyezkedésük miatt nehezen lennének felismerhetők. ROLL módszernek nevezzük azt az eljárást, amikor a kérdéses képletet képi vezérlés mellett a radioizotóp intratumorális injekciójával jelöljük meg.

A szakirodalomban két olyan közlemény található, amelyben a ROLL módszert alkalmazták lymphomás megbetegedés kapcsán. Egy NHL-s beteg esetében az elsődleges kezelés után végzett FDG PET-CT vizsgálat egy gyanús retroclavicularis nyirokcsomót azonosított, melyet a ROLL segítségével távolítottak el [221]. A másik közlemény szerint 6 betegnél axilláris lymphadenopathia eredetének a szövettani tisztázásához a ROLL-t használták fel. A szövettani vizsgálat egy esetben HL, egy másik esetben pedig NHL diagnózisához vezetett [223]. Lymphomás beteg interim PET-CT vizsgálata során azonosított, kemorezisztens nyirokcsomó sikeres, a ROLL segítségével végrehajtott biopsziájáról azonban a nemzetközi irodalomban elsőként számoltunk be [261].

A hibrid képalkotókkal (PET-CT, SPECT-CT) végzett izotóp vizsgálatok (PET, SPECT) során jó anatómiai információ nyerhető a radiofarmakont dúsító és eltávolítandó elváltozás elhelyezkedéséről. Ez nagymértékben segíti a morfológiai képalkotók által vezérelt beavatkozásokat. Esetünkben – felületes nyirokrégióról lévén szó – a radiofarmakont UH-vezérelve juttattuk a kérdéses nyirokcsomóba, ami a képi vezérlés legegyszerűbb, könnyen hozzáférhető és olcsó módszere.

Az onkológiai betegek vizsgálatában egyre elterjedtebben kerül sor PET-CT vizsgálatra és ezzel párhuzamosan közlésre kerültek olyan módszerek is, amelyek – az FDG vezérelt sebészet keretében – alkalmasak a FDG dúsulás alapján azonosított elváltozások direkt lokalizálására. Ehhez azonban olyan speciális intraoperatív szondára

van szükség, amely vagy a nagyenergiájú gamma fotonok detektálására, vagy maguknak a pozitronoknak az érzékelésére alkalmas [262,263]. A ROLL ezért kedvező és kevésbé költséges alternatívát jelent az ilyen elváltozások intraoperatív lokalizálásához.

A ROLL módszert egy metabolikusan aktív, terápiarezisztens nyirokcsomó sebészi biopsziájánál alkalmaztuk, azzal a céllal, hogy a további kezelés szempontjából meghatározó, pontos szövettani diagnózishoz jussunk. Miután ultrahanggal sikerült azonosítani a kérdéses nyirokcsomót, felmerült annak is a lehetősége, hogy ultrahang vezérelt tübiopsziára kerüljön sor. Tekintettel azonban arra, hogy HL-nál – amikor általában nagyszámú reaktív lymphoid sejt mellett csak kevés tumorsejt van jelen – a finomtű vagy a core biopszia diagnosztikus értéke csekély, a nyirokcsomó sebészi biopsziája mellett döntöttünk.

Számos olyan eset ismert, amikor szinkron vagy metakron jelleggel együttesen állt fenn NLPHL és T-sejt/hystiocyta gazdag nagy B-sejtes lymphoma [264]. Egy összefoglaló tanulmány szerint az NLPHL-ban szenvedő betegeknél 1-5% a másodlagos NHL esélye. Immunglobulin nehézlánc génátrendeződési molekuláris vizsgálatok arra utalnak továbbá, hogy néhány esetben a másodlagos NHL a primer NLPHL-val azonos klonális eredetű [265]. Esetünkben a TCRLBCL legvalószínűbben az NLPHL transzformációja során vagy metakron tumorból újonnan kialakult, terápiarezisztens tumor-klón expanziójának felel meg. Nem zárható ki, hogy a transzformáció a kemoterápia megkezdése előtt következett be, vagy, hogy szinkron tumorként mindkét típusú lymphoma jelen volt már az elsődleges diagnózis idején is. A TCRLBCL megjelenése minden esetre nem sokkal a kimutatása előtt következhetett be, tekintettel az NHL agresszivitására és a reziduális daganat viszonylag kis méretére.

Számos adat támasztja alá, hogy az iPET magas prognosztikai értékű HL-ban és agresszív NHL-ban [159,172]. Ideális esetben az iPET eredmény alapján a pontos terápiás modalitás, ennek intenzitása és időtartama jobban hozzáigazítható lehet az individuális betegség biológiai jellegzetességeihez, ami az egyes betegek kedvezőbb betegség kimenetelét eredményezheti. Számos prospektív, randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálat zajlik jelenleg annak a vizsgálatára, hogy az iPET biztonságosan és a gyógyulási esély csökkentése nélkül alkalmazható-e rezponderek esetében a kezelés csökkentésére, a rosszul reagálók esetében pedig a túlélési adatok javítása érdekében a

kezelés intenzifikálására [266]. Ezen kutatások eredményének a napvilágra kerüléséig azonban, a korai terápia monitorizálást és prognózisbecslést szolgáló PET vizsgálatokat elsősorban klinikai trial keretében javasolják végezni [116,167,266,267]. Magunk az iPET-et a rutin klinikai gyakorlatban is hasznosnak találtuk, mivel lehetőséget teremt az elégtelen terápiás válasz vagy az esetleges progrediáló megbetegedés korai felismerésére. Amennyiben klinikai kutatáson kívüli helyzetben az iPET eredménye alapján felmerül a terápia módosítás szándéka, biopszia végzése javasolt a progresszió bizonyítására, illetve egyéb, a lymphomával nem összefüggő benignus vagy malignus elváltozás, vagy a lymphoma esetleges transzformációjának a kimutatására [167,183,267]. A szövettani vizsgálat leginkább új, korábban nem dúsító lokalizációban levő aktivitás fokozódás megjelenése vagy – esetünkkel megegyezően – disszociált válasz (bizonyos lokalizációban perzisztál az FDG dúsulás, miközben máshol regrediál) esetén szükséges [183]. Esetünk is megerősíti az előbbi javallat megalapozottságát, mivel a NHL szövettani bizonyítása alapján lehetett csak a további kezelésről megfelelően megalapozott döntést hozni.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

7.1. Az FDG PET vizsgálat szerepe a Ewing sarcomák és primitív neuroectodermalis tumorok diagnosztikájában

ET-ok esetén a PET magas érzékenységgű és fajlagosságú vizsgálatnak bizonyult. Kiemelkedő előnye, hogy mind a lágyrész, mind a csontelváltozások jól megítélhetők és lehetőség van a teljes test leképezésére. A PET érzékenysége egyaránt megfigyelhető a primer és a recidív léziók vonatkozásában.

Az irodalmi adatokkal megegyezően alacsonyabb érzékenységgű a kisebb méretű elváltozások vonatkozásában, ami különösen a pulmonális metasztázisok kimutatásában jelent hátrányt. Ebben a tekintetben a CT vizsgálat pótolhatatlan szerepű, ugyanakkor PET-CT vizsgálat esetén a tüdőáttétek tisztázására is lehetőség nyílik egyetlen vizsgálat keretében.

A PET teljesítőképessége ET-ok esetén egyértelműen meghaladja a csontszcintigráfiáét. Anyagunkban a rutin MR vizsgálat a PET-hez hasonló hatékonyságúnak bizonyult, de nem egésztest MR formájában végezve, a behatárolt látómező miatt csak korlátozottabb értékű.

A PET nem alkalmas a ES és az osteomyelitis noninvazív elkülönítésére, ami radiológiailag is nehézséget jelent.

A SUV mérése értékes segítséget jelent az elváltozások karakterizálásában, bár kisméretű lézióknál a SUV technikai okok miatt is alacsonyabb lehet. A SUV-val történő szemikvantitatív értékelés vagy más kvantifikáció különösen a terápiás hatását lemérő vizsgálatoknál lehet elengedhetetlen.

Vizsgálatunkban a PET nagyon hasznosnak bizonyult egyéb vizsgálatokkal kimutatott térfoglalás tumormentes voltának noninvazív bizonyítására, valamint általánosságban nagyobb mértékű diagnosztikus biztonságot eredményezett, de drámai befolyásoló hatását ezen túl a kezelés meghatározásában nem tapasztaltuk.

Fentiek alapján a vizsgálat elvégzését mindenképp értékesnek tartjuk, amennyiben erre lehetőség van. Hasznosságának objektívebb megítéléséhez azonban további – a ritka előfordulás miatt lehetőleg nemzetközi multicentrikus – prospektív vizsgálatokra lenne szükség.

7.2. Két ciklus immunokemoterápia után végzett interim FDG PET vizsgálat prognosztikai értéke diffúz nagy B-sejtes lymphomában: a kvalitatív és kvantitatív értékelés összehasonlítása

Az egységesen két ciklus immunokemoterápiát követően végzett iPET vizsgálat nagyszámú DLBCL-ben szenvedő betegpopulációnkban jó prognosztikai értékűnek bizonyult, mind vizuális, mind szemikvantitatív értékelést alkalmazva.

Eredményeink alapján a kezelést megelőzően készült PET felvételeken mérhető maximális SUV-nak – bizonyos korábbi közlésekkel ellentétben – nincs prognosztikai értéke.

Vizsgálatunk az eddigi legnagyobb független beteganyagban alátámasztja a vizuális értékelésre ajánlott Deauville kritériumok hatékony alkalmazhatóságát, amennyiben az iPET-et a májaktivitásnál intenzívebb reziduális dúsulás esetén (DK =4-5) tekintjük pozitívnak.

Először igazoltuk objektív módon ROC analízis segítségével, hogy DLBCL-ban a 2 ciklus immunokemoterápia után végzett iPET értékelésénél pozitívnak tekintendők a májaktivitásnál intenzívebb FDG dúsulások, a DK ajánlásával megegyezően.

A szemikvantitatív értékelési paraméterek vonatkozásában az elvégzett ROC analízissel a szakirodalomban közölt optimális vágópont értékektől eltérő értékeket határoztunk meg ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$: 78 vs. 66%, $\text{SUV-2}/\text{máj}_{\text{max}}$: 113 vs. 140%, $\text{SUV-2}_{\text{max}}$: 4,3 vs. 5).

A szemikvantitatív értékelés a ROC analízissel megállapított optimális vágópontok alkalmazásával nem javított érdemben a DK szerinti vizuális értékeléshez képest az iPET prediktív értékén. Ez áttételesen szintén arra utal, hogy a korábbiakban alkalmazott kvalitatív értékelési kritériumokhoz képest a DK szerinti értékelés hatékonyabb. Emellett valószínűsíthető, hogy ha az iPET vizuális értékelése többszínű színes színskálával történik, objektívebb eredményű, mint amikor szürke skálával.

Vizsgálatunk az eddigi legnagyobb független beteganyagban megerősítette, hogy a korábban megállapított és kisebb betegcsoportban már validált, 66%-os $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ határérték alkalmazásával a vizuális értékeléshez képest csökkenthető az álpozitív eredmények száma.

A más szerzők által, más beteganyagban megállapított szemikvantitatív pozitivitási határértékek közül az irodalmi adatokkal megegyezően a $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ -alapú a

SUV-2/máj_{max} alapúhoz képest pontosabbnak, hatékonyabbnak bizonyult.

A nemzetközi szakirodalommal összevetve elsőként beteganyagunkban ROC analízissel megállapítottuk az iPET 100%-os specificitását eredményező $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ vágópontot, melynek értéke 49%.

A vizuális és a $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ alapú értékelések kombinációjával (iPET pozitív, ha $\text{DK} = 4-5$ és $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 66$ vagy 49%) új értékelési kritériumrendszert dolgoztunk ki. Ennek eredményeként az iPET+ és iPET- csoportok mellett kialakult ugyan egy harmadik, bizonytalanabb prognózisú betegcsoport, de saját betegeink 2/3-ánál az iPET pozitív és negatív prediktív értéke kiemelkedően magas lehetett volna.

A 49%-os $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ határérték és a kombinált értékelés általános érvényűségének megerősítésére ezek további vizsgálata szükséges más, független betegpopulációban. Amennyiben a módszerek hatékonysága ily módon validálásra kerülne, alkalmazásuk jelentős előrelépést jelenthetne DLBCL-ban az iPET-alapú válaszadaptált kezelési döntések biztonságos meghozatalához.

A terápia követésére szolgáló PET vizsgálatok esetében különösen fontos, hogy a vizsgálatok standard kritériumok szerint, ill. ezek szigorú betartásával kerüljenek kivitelezésre.

7.3. Interim FDG PET-CT vizsgálattal kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid vezérelt biopsziája Hodgkin lymphoma esetében

A ROLL módszer jól használható HL esetében interim PET-CT-vel kimutatott, nem tapintható, kemorezisztens nyirokcsomó biopsziája során.

A kombinált PET-CT vizsgálat keretében, a CT nyújtotta anatómiai információ nagy jelentőségű a további multimodalitású képalkotáshoz, többek között a ROLL módszer ultrahangos vezérléséhez.

Bár egyes ajánlások az iPET vizsgálat elvégzését csak klinikai kutatás keretében javasolják, ez a rutin gyakorlatban is hasznosnak látszik, mivel az elégtelen terápiás válasz vagy a progresszió korán felismerhető. Az esetünkben is megfigyelhető, ún. disszociált válasz vagy újkeletű léziók megjelenése esetén a terápia megváltoztatásának a szükségessége is felmerül. Ilyenkor – klinikai vizsgálaton kívüli helyzetben – szövettani tisztázás javasolt a progresszió igazolására, ill. kizárandó egyéb eredetű benignus vagy malignus kórfolyamatokat, vagy a lymphoma transzformációját.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Számos onkológiai megbetegedésben az FDG PET, ill. PET-CT vizsgálat napjainkra meghatározó módszerré vált. A csont és lágyrész sarcomák heterogén csoportjába számos különböző daganat tartozik, melyek előfordulása összességében is ritka, ezért a PET vizsgálat hatékonyságát bizonyító adat sem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségben. Ewing sarcomában és primitív neuroectodermalis tumorban szenvedő, viszonylag homogén betegek csoportjában a freiburgi Albert-Ludwigs Egyetemen 6,5 év alatt végzett FDG PET vizsgálatok retrospektív értékelését végeztük 24 beteg 33 vizsgálatára kapcsán. 163 elváltozás elemzésével a vizsgálat szenzitivitását 96, specificitását 78%-osnak találtuk. Kis tüdőmetasztázisok esetében az érzékenység elmaradt a primer tumorra és a többi metasztázisra vonatkozó értéktől, ill. csontmetasztázisok esetén a PET a csontszcintigráfiánál eredményesebbnek bizonyult. Anyagunkban a PET vizsgálat érdemben nem változtatott a betegek kezelésén, de a diagnosztikus biztonságot fokozta, különösen kezelés utáni radiológiai eltérések noninvazív karakterizálása révén. Hodgkin lymphoma (HL) és agresszív non-Hodgkin lymphoma esetében az FDG PET rutin vizsgálati módszer a stádium meghatározásban és az elsődleges kezelés eredményének a lemerésében. A korai terápiás választ felmérő interim PET (iPET) prognózist becsülő hatásáról az eredmények ígéretesek, ami elősegítheti az egyénre szabott kezelés hatékonyabb, a válasz mértékétől függő alkalmazását. Diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) esetében azonban az iPET prediktív értékére vonatkozó adatok nem egységesek, ami részben annak köszönhető, hogy az iPET értékelése nem standardizált. Nagyszámú (n=113), nemzetközi DLBCL-s betegpopulációban egységesen 2 ciklus immunokemoterápiát követően készült iPET értékelése során összevetettük a közelmúltbeli ajánlásoknak megfelelő 5 fokozatú vizuális és a standard felvételi értéken (SUV) alapuló, szemikvantitatív módszereket. Megállapítottuk, ill. független betegcsoportban támasztottuk alá, hogy az iPET prognosztikai értéke mindkét módszerrel magas, a SUV-alapúval kevesebb az álpozitív lelet, és a két módszer kombinálásával kiemelkedő prediktív érték érhető el a betegek 2/3-ánál. HL-ban – a nemzetközi szakirodalommal összevetve – először alkalmaztuk az izotópos „Radioguided Occult Lesion Localisation” módszert iPET-tel detektált, kemorezisztens, nem tapintható nyirokcsomó célzott sebészi biopsziája során.

9. SUMMARY

FDG PET or PET-CT is a fundamental diagnostic investigation in several oncological diseases. The heterogeneous group of bone and soft tissue sarcomas includes several tumour entities with a low prevalence, accordingly the body of evidence about the impact of PET is also limited. We included in our retrospective study 33 FDG-PET examinations performed during 6.5 years on a relatively homogenous group of 24 patients with Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumours at the Albert-Ludwigs University in Freiburg. Evaluating 163 lesions the sensitivity and specificity of the investigation were 96 and 78%, respectively. Concerning small lung metastases the sensitivity was lower than for primary tumours and other metastases. PET was more successful in detecting bone metastases than bone scan. In our patient population PET didn't lead to dramatic changes in patient management but provided a higher degree of diagnostic safety, particularly by the noninvasive characterisation of suspected mass lesions. FDG PET is a standard diagnostic procedure in the staging and post treatment restaging of Hodgkin lymphomas (HL) and aggressive non-Hodgkin lymphomas. There are also promising data concerning the interim PET (iPET) evaluating early therapy response which may help the more effective application of personalized treatment based on a response adapted approach. In diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) there are controversial results regarding the predictive value of iPET which are partially correlated with the fact that interpretation criteria of iPET are not standardised. In a large (n=113) international group of DLBCL patients iPET was done homogeneously after two cycles of immunochemotherapy. We compared a 5-point scale visual scoring system and semiquantitative methods based on standardized uptake values (SUV) recommended for iPET evaluation recently. We have determined and/or confirmed in an independent cohort of patients that iPET has high predictive value with both methods, the SUV-based one decreases the number of false positive results and with the combination of visual and semiquantitative interpretation outstanding predictive values may be obtained in the two thirds of all subjects. In HL, compared to the international literature we firstly applied successfully the Radioguided Occult Lesion Localisation method for guiding the surgical biopsy of a chemoresistant lymph node detected by interim FDG PET-CT.

10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Szilvási I. (2008) A nukleáris medicina módszerei az onkológiában. *Magy Belorv Arch*, 61: 164-167.
2. Trón L. (2002) A pozitronemissziós tomográfia és a magyar PET-program. *Orv Hetil*, 143: 1235-1240.
3. Ell PJ. (2006) The contribution of PET/CT to improved patient management. *Br J Radiol*, 79: 32-36.
4. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. (2001) A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med*, 42: 1S-93S.
5. 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.
6. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, Goerres GW. (2004) Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology*, 232: 823-829.
7. 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.
8. Thill R, Neuerburg J, Fabry U, Cremerius U, Wagenknecht G, Hellwig D, Osieka R, Gunther R, Bull U. (1997) Vergleich der Befunde von 18-FDG-PET und CT beim pratherapeutischen Staging maligner Lymphome. *Nuklearmedizin*, 36: 234-239.
9. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, Wahl RL. (1994) Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology*, 190: 111-116.
10. Keidar Z, Haim N, Guralnik L, Wollner M, Bar-Shalom R, Ben-Nun A, Israel O. (2004) PET/CT using 18F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. *J Nucl Med*, 45: 1640-1646.

11. 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.
12. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, van Velthoven PC, Comans EF, Diepenhorst FW, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M, Teule GJ. (2002) Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*, 359: 1388-1393.
13. Kneisl JS, Patt JC, Johnson JC, Zuger JH. (2006) Is PET useful in detecting occult nonpulmonary metastases in pediatric bone sarcomas? *Clin Orthop Relat Res*, 450: 101-104.
14. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schonberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stover B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. (2007) Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*, 25: 5435-5441.
15. 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.
16. Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, Dietlein M, Scheidhauer K, Krug B, Textoris F, Ansen 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.
17. 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.
18. Kálvin B, Fekésházy A, Lengyel Z, Szakáll S, Jr., Ágoston P, Lengyel E, Székely J, Galuska L, Trón L, Ésik O. (2002) Költség-hatékony onkológiai PET-vizsgálatok. *Magy Onkol*, 46: 203-223.
19. 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.

20. Györke T. (2006) Pozitronemissziós tomográfia az onkológiában : kommentár. *Orvotóábbk Szle*, 13: 54-57.

21. Borbély K. (1999) A pozitron emissziós tomográfia helye a korszerű betegvezetésben. *Orv Hetil*, 140: 171-178.

22. Reske SN, Kotzerke J. (2001) FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med*, 28: 1707-1723.

23. 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.

24. Lengyel Z. (2012) Klinikailag validált PET/CT-indikációk. *IME*, 11 Képkötő diagnosztikai különszám: 44-48.

25. Beyer T, Antoch G, Muller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J, Bockisch A. (2004) Acquisition protocol considerations for combined PET/CT imaging. *J Nucl Med*, 45 Suppl 1: 25S-35S.

26. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. (1992) Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med*, 33: 1972-1980.

27. Györke T. (2008) Képkötő eljárások a belgyógyászatban: PET-CT. *Magy Belorv Arch*, 61: 109-114.

28. Brepoels L, Stroobants S, Vandenberghe P, Spaepen K, Dupont P, Nuyts J, Bormans G, Mortelmans L, Verhoef G, De Wolf-Peeters C. (2007) Effect of corticosteroids on 18F-FDG uptake in tumor lesions after chemotherapy. *J Nucl Med*, 48: 390-397.

29. 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.

30. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Engenhardt R, Oberdorfer F, Ostertag H, Romahn J, van Kaick G. (1991) PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med*, 32: 1485-1490.
31. Yeung HW, Grewal RK, Gonen M, Schoder H, Larson SM. (2003) Patterns of (18)F-FDG uptake in adipose tissue and muscle: a potential source of false-positives for PET. *J Nucl Med*, 44: 1789-1796.
32. Sugawara Y, Fisher SJ, Zasadny KR, Kison PV, Baker LH, Wahl RL. (1998) Preclinical and clinical studies of bone marrow uptake of fluorine-1-fluorodeoxyglucose with or without granulocyte colony-stimulating factor during chemotherapy. *J Clin Oncol*, 16: 173-180.
33. Ferdinand B, Gupta P, Kramer EL. (2004) Spectrum of thymic uptake at 18F-FDG PET. *Radiographics*, 24: 1611-1616.
34. Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. (2003) X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med*, 33: 166-179.
35. Lengyel Z, Fekésházy A, Kálvin B, Galuska L, Szakáll S, Jr. (2002) Standard PET-vizsgálati protokollok. *Orv Hetil*, 143: 1243-1248.
36. von Schulthess GK. (2000) Cost considerations regarding an integrated CT-PET system. *Eur Radiol*, 10 Suppl 3: S377-380.
37. von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. (2006) Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology*, 238: 405-422.
38. 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.
39. 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.
40. Györke T. (2010) Hibrid technikák, PET-CT, SPECT-CT. *Orvostudium*, 85: 16-17.

41. 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.
42. Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, Terauchi T, Arai Y, Kim EE. (2007) Bone and soft-tissue sarcoma: preoperative staging with fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET/CT and conventional imaging. *Radiology*, 245: 839-847.
43. Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U, Gerss J, Schober O, Franzius C. (2007) Significant benefit of multimodal imaging: PET/CT compared with PET alone in staging and follow-up of patients with Ewing tumors. *J Nucl Med*, 48: 1932-1939.
44. Garami M: Ewing-sarcoma (primitív neuroectodermalis tumor – PNET). In: Tulassay Zs, Matolcsy A (szerk.), *Az onkológia tankönyve*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2011: 455-456.
45. Maheshwari AV, Cheng EZ. (2010) Ewing sarcoma family of tumors. *J Am Acad Orthop Surg*, 18: 94-107.
46. Paulussen M, Bielack S, Jurgens H, Casali PG. (2009) Ewing's sarcoma of the bone: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 20 Suppl 4: 140-142.
47. Kelleher FC, Thomas DM. (2012) Molecular pathogenesis and targeted therapeutics in Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumours. *Clin Sarcoma Res*, 2: 6.
48. Subbiah V, Anderson P, Lazar AJ, Burdett E, Raymond K, Ludwig JA. (2009) Ewing's sarcoma: standard and experimental treatment options. *Curr Treat Options Oncol*, 10: 126-140.
49. Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, Rummeny EJ, Bielack S, Jurgens H, Schober O. (2001) FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol*, 12: 479-486.
50. Franzius C, Daldrup-Link HE, Wagner-Bohn A, Sciuk J, Heindel WL, Jurgens H, Schober O. (2002) FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors: comparison with conventional imaging. *Ann Oncol*, 13: 157-160.

51. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jurgens H, Schober O. (2000) FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med*, 27: 1305-1311.
52. Garcia R, Kim EE, Wong FC, Korkmaz M, Wong WH, Yang DJ, Podoloff DA. (1996) Comparison of fluorine-18-FDG PET and technetium-99m-MIBI SPECT in evaluation of musculoskeletal sarcomas. *J Nucl Med*, 37: 1476-1479.
53. Nieweg OE, Pruim J, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Paans AM, Molenaar WM, Koops HS, Vaalburg W. (1996) Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET imaging of soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med*, 37: 257-261.
54. Schulte M, Brecht-Krauss D, Heymer B, Guhlmann A, Hartwig E, Sarkar MR, Diederichs CG, Schultheiss M, Kotzerke J, Reske SN. (1999) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of soft tissue tumours: is a non-invasive determination of biological activity possible? *Eur J Nucl Med*, 26: 599-605.
55. Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, Cobben DC, van der Graaf WT, Vaalburg W, Hoekstra HJ. (2004) The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 30: 83-101.
56. Adler LP, Blair HF, Williams RP, Pathria MN, Makley JT, Joyce MJ, al-Kaisi N, Miraldi F. (1990) Grading liposarcomas with PET using [18F]FDG. *J Comput Assist Tomogr*, 14: 960-962.
57. Eary JF, Conrad EU, Bruckner JD, Folpe A, Hunt KJ, Mankoff DA, Howlett AT. (1998) Quantitative [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pretreatment and grading of sarcoma. *Clin Cancer Res*, 4: 1215-1220.
58. Folpe AL, Lyles RH, Sprouse JT, Conrad EU, 3rd, Eary JF. (2000) (F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res*, 6: 1279-1287.
59. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MA. (1999) A PET study of 18FDG uptake in soft tissue masses. *Eur J Nucl Med*, 26: 22-30.
60. Lucas JD, O'Doherty MJ, Cronin BF, Marsden PK, Lodge MA, McKee PH, Smith MA. (1999) Prospective evaluation of soft tissue masses and sarcomas using fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Br J Surg*, 86: 550-556.

61. Schulte M, Brecht-Krauss D, Heymer B, Guhlmann A, Hartwig E, Sarkar MR, Diederichs CG, Von Baer A, Kotzerke J, Reske SN. (2000) Grading of tumors and tumorlike lesions of bone: evaluation by FDG PET. *J Nucl Med*, 41: 1695-1701.

62. Watanabe H, Shinozaki T, Yanagawa T, Aoki J, Tokunaga M, Inoue T, Endo K, Mohara S, Sano K, Takagishi K. (2000) Glucose metabolic analysis of musculoskeletal tumours using 18fluorine-FDG PET as an aid to preoperative planning. *J Bone Joint Surg Br*, 82: 760-767.

63. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Takagishi K, Ishijima H, Oya N, Sato N, Inoue T, Endo K. (2001) FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions. *Radiology*, 219: 774-777.

64. Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU, 3rd, Bruckner JD, Eary JF. (2002) Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer*, 94: 3277-3284.

65. Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF. (2003) PET imaging of osteosarcoma. *J Nucl Med*, 44: 930-942.

66. Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jurgens H, Schober O, Rummeny EJ. (2001) Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *AJR Am J Roentgenol*, 177: 229-236.

67. Györke T, Zajic T, Lange A, Schafer O, Moser E, Makó E, Brink I. (2006) Impact of FDG PET for staging of Ewing sarcomas and primitive neuroectodermal tumours. *Nucl Med Commun*, 27:17-24.

68. McCarville MB, Christie R, Daw NC, Spunt SL, Kaste SC. (2005) PET/CT in the evaluation of childhood sarcomas. *AJR Am J Roentgenol*, 184: 1293-1304.

69. Mody RJ, Bui C, Hutchinson RJ, Yanik GA, Castle VP, Frey KA, Shulkin BL. (2010) FDG PET imaging of childhood sarcomas. *Pediatr Blood Cancer*, 54: 222-227.

70. Fuglo HM, Jorgensen SM, Loft A, Hovgaard D, Petersen MM. (2012) The diagnostic and prognostic value of (18)F-FDG PET/CT in the initial assessment of high-grade bone and soft tissue sarcoma. A retrospective study of 89 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39: 1416-1424.

71. Charest M, Hickeson M, Lisbona R, Novales-Diaz JA, Derbekyan V, Turcotte RE. (2009) FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36: 1944-1951.

72. Arush MW, Israel O, Postovsky S, Militianu D, Meller I, Zaidman I, Sapir AE, Bar-Shalom R. (2007) Positron emission tomography/computed tomography with 18fluoro-deoxyglucose in the detection of local recurrence and distant metastases of pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*, 49: 901-905.

73. Vrachimis A, Dirksen U, Wessling J, Wenning C, Stegger L, Franzius C, Juergens H, Schober O, Weckesser M. (2010) PET surveillance of patients with Ewing sarcomas of the trunk: Must the lower legs be included? *Nuklearmedizin*, 49: 183-186.

74. Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, Mattoli MV, Giordano A, Bonomo L. (2012) Diagnostic accuracy of (1)(8)F-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta-analysis. *Skeletal Radiol*, 41: 249-256.

75. Jaffe ES. (2009) The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 523-531.

76. Demeter J, Matolcsy A: Lymphomák. In: Tulassay Zs, Matolcsy A (szerk.), *Az onkológia tankönyve*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2011: 587-598.

77. Varga G: Agresszív (kifejezett malignitású) nem-Hodgkin-lymphomák (NHL). In: Lehoczky D (szerk.), *Hematológiai betegségek korszerű kezelése*. Zafir Press, Budapest, 2011: 131-163.

78. Illés Á, Molnár Zs: A felnőttkori Hodgkin-lymphoma ellátásának irányelvei. In: Lehoczky D (szerk.), *Hematológiai betegségek korszerű kezelése*. Zafir Press, Budapest, 2011: 285-309.

79. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. *A hematológia alapjai*. Medicina, Budapest, 2011: 198, 205.

80. Lengyel Z, Rosta A, Deák B, Molnár Z, Schneider T, Várady E, Ésik O, Székely J, Trón L. (2002) A PET szerepe a Hodgkin-kór nyirokterjedésének vizsgálatában. *Orv Hetil*, 143: 1268-1272.

81. 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.

82. 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.

83. 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.

84. Hasenclever D. (2002) The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. *Ann Oncol*, 13 Suppl 1: 75-78.

85. 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.

86. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. (1993) *N Engl J Med*, 329: 987-994.

87. 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.

88. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, Gascoyne RD, Muller-Hermelink HK, Smeland EB, Giltmane JM, Hurt EM, Zhao H, Averett L, Yang L, Wilson WH, Jaffe ES, Simon R, Klausner RD, Powell J, Duffey PL, Longo DL, Greiner TC, Weisenburger DD, Sanger WG, Dave BJ, Lynch JC, Vose J, Armitage JO, Montserrat E, Lopez-Guillermo A, Grogan TM, Miller TP, LeBlanc M, Ott G, Kvaloy S, Delabie J, Holte H, Krajci P, Stokke T, Staudt LM. (2002) The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 346: 1937-1947.

89. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Muller-Hermelink HK, Campo E, Brazier RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC. (2004) Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, 103: 275-282.

90. Salles G, de Jong D, Xie W, Rosenwald A, Chhanabhai M, Gaulard P, Klapper W, Calaminici M, Sander B, Thorns C, Campo E, Molina T, Lee A, Pfreundschuh M, Horning S, Lister A, Sehn LH, Raemaekers J, Hagenbeek A, Gascoyne RD, Weller E. (2011) Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Blood*, 117: 7070-7078.

91. Illés Á. (2009) Interim 18FDG-PET/CT a lymphomák kezelésében. *Magy Belorv Arch*, 62: 207-218.

92. 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.

93. Schneider T, Molnár Z, Deák B, Várady E, Tóth E, Csomor J, Matolcsy A, Lóvey J, Lengyel Z, Petri K, Gaudi I, Rosta A. (2009) Diffúz nagy B-sejtes lymphomák immunokemoterápiás kezelésével elért eredményeink. *Orv Hetil*, 150: 2019-2026.

94. 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. (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, 25: 579-586.

95. 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.

96. Garai I, Borbély K, Barna S, Szűcs B, Hascsi Z, Tóth Z, Illés Á. (2011) 18F-FDG PET/CT lymphomákban: a betegség jellegéből adódó értékelési nehézségek és összevetés az irodalmi adatokkal. *Magy Onkol*, 55: 178-186.

97. 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.

98. 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.

99. Wohrer 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.

100. Bendini M, Zuiani C, Bazzocchi M, Dalpiaz G, Zaja F, Englaro E. (1996) Magnetic resonance imaging and 67Ga scan versus computed tomography in the staging and in the monitoring of mediastinal malignant lymphoma: a prospective pilot study. *MAGMA*, 4: 213-224.

101. 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.

102. 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.

103. 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.

104. 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.

105. 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. (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.

106. 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.

107. 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.

108. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. (1998) 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol*, 16: 603-609.

109. Kabickova E, Sumerauer D, Cumlivska E, Drahokoupilova E, Nekolna M, Chanova M, Hladikova M, Kodet R, Belohlavek O. (2006) Comparison of 18F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33: 1025-1031.

110. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, Trindade E, Soares J, Jr., Buccheri V, Meneghetti JC. (2010) 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*, 51: 1337-1343.

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

112. Moulin-Romsee G, Hindie E, Cuenca X, Brice P, Decaudin D, Benamor M, Briere 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.

113. Cheson BD. (2011) Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*, 29: 1844-1854.

114. Pinilla I, Gomez-Leon N, Del Campo-Del Val L, Hernandez-Maraver D, Rodriguez-Vigil B, Jover-Diaz 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.

115. Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RK. (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.

116. 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. (2007) 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.

117. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez 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.

118. Canellos GP. (1988) Residual mass in lymphoma may not be residual disease. *J Clin Oncol*, 6: 931-933.

119. Front D, Israel O, Epelbaum R, Ben Haim S, Sapir EE, Jerushalmi J, Kolodny GM, Robinson E. (1990) Ga-67 SPECT before and after treatment of lymphoma. *Radiology*, 175: 515-519.

120. 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.

121. 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.

122. Filmont JE, Yap CS, Ko F, Vranjesevic D, Quon A, Margolis DJ, Safaei A, Emmanouilides C, Silverman DH, Phelps ME, Czernin J. (2004) Conventional imaging and 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose positron emission tomography for predicting the clinical outcome of patients with previously treated Hodgkin's disease. *Mol Imaging Biol*, 6: 47-54.

123. 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.

124. de Wit M, Bumann D, Beyer W, Herbst K, Clausen M, Hossfeld DK. (1997) Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma. *Ann Oncol*, 8 Suppl 1: 57-60.

125. Foo SS, Mitchell PL, Berlangieri SU, Smith CL, Scott AM. (2004) Positron emission tomography scanning in the assessment of patients with lymphoma. *Intern Med J*, 34: 388-397.

126. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. (1999) Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood*, 94: 429-433.

127. Mikhaeel NG, Timothy AR, Hain SF, O'Doherty MJ. (2000) 18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. *Ann Oncol*, 11 Suppl 1: 147-150.

128. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, Fillet G. (2003) Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol*, 14: 123-130.

129. Keresztes K, Lengyel Z, Dévényi K, Vadász G, Miltényi Z, Illés A. (2004) Mediastinal bulky tumour in Hodgkin's disease and prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual masses. *Acta Haematol*, 112: 194-199.

130. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, Ansen 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.

131. Molnár Z, Simon Z, Borbényi Z, Deák B, Galuska L, Keresztes K, Miltényi Z, Marton I, Rosta A, Schneider T, Trón L, Várady E, Illés Á. (2009) Az FDG-PET prognosztikai értéke Hodgkin-lymphomás betegek követésében - hosszú távú eredményeink. *Orv Hetil*, 150: 2133-2138.

132. 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.

133. 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: 543-553.

134. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, Mottaghy FM, Rohren EM, Blumstein NM, Stolpen A, Link BK, Reske SN, Graham MM, Cheson BD. (2005) Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*, 23: 4652-4661.

135. Terasawa T, Nishashi T, Hotta T, Nagai H. (2008) 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med*, 49: 13-21.

136. 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.

137. Guay C, Lepine M, Verreault J, Benard F. (2003) Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med*, 44: 1225-1231.

138. Wickmann L, Luders H, Dorffel W. (2003) 18-FDG-PET-Befunde bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Hodgkin: Retrospektive Auswertung zur

Korrelation mit anderen bildgebenden Verfahren bei der initialen Stagingdiagnostik und zum prädiktiven Wert bei Verlaufsuntersuchungen. *Klin Padiatr*, 215: 146-150.

139. Mocikova H, Markova J, Belohlavek O, Cap F, Cermak F, Feltl D, Kozak T. (2004) Comparison between conventional imaging methods and positron emission tomography in the treatment of Hodgkin's lymphoma. (Cseh) *Cas Lek Cesk*, 143: 476-479; discussion 479-480.

140. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Thomas J, Vandenberghe P, Balzarini J, De Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G. (2001) Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol*, 115: 272-278.

141. Mikosch P, Gallowitsch HJ, Zinke-Cerwenka W, Heinisch M, Pipam W, Eibl M, Kresnik E, Unterweger O, Linkesch W, Lind P. (2003) Accuracy of whole-body 18F-FDP-PET for restaging malignant lymphoma. *Acta Med Austriaca*, 30: 41-47.

142. Juweid ME. (2008) 18F-FDG PET as a routine test for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: where is the evidence? *J Nucl Med*, 49: 9-12.

143. Cook GJ. (2007) Pitfalls in PET/CT interpretation. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 51: 235-243.

144. Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. (2007) Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy--is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology*, 244: 257-262.

145. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, Spaepen K, Vandenberghe P, Thomas J, Uyttebroeck A, Mortelmans L, De Wolf-Peeters C, Verhoef G. (2007) Hodgkin lymphoma: Response assessment by revised International Workshop Criteria. *Leuk Lymphoma*, 48: 1539-1547.

146. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, Spaepen K, Vandenberghe P, Thomas J, Uyttebroeck A, Mortelmans L, De Wolf-Peeters C, Verhoef G. (2007) Aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: response assessment by integrated international workshop criteria. *Leuk Lymphoma*, 48: 1522-1530.

147. Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, Hemery F, Gisselbrecht C, Lin C, Copie-Bergman C, Belhadj K, El Gnaoui T, Gaillard I, Kuhnowski F, Meignan M, Haioun C.

(2009) Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. *Ann Oncol*, 20: 503-507.

148. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, Klutmann S, Knapp WH, Zijlstra JM, Bockisch A, Weckesser M, Lorenz R, Schreckenberger M, Bares R, Eich HT, Mueller RP, Fuchs M, Borchmann P, Schicha H, Diehl V, Engert A. (2008) Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*, 112: 3989-3994.

149. Picardi M, De Renzo A, Pane F, Nicolai E, Pacelli R, Salvatore M, Rotoli B. (2007) Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leuk Lymphoma*, 48: 1721-1727.

150. Yahalom J. (2007) Omitting radiotherapy after attaining FDG PET-negative status following chemotherapy alone for Hodgkin lymphoma: a randomized study caveat. *Leuk Lymphoma*, 48: 1667-1669.

151. Armitage JO, Weisenburger DD, Hutchins M, Moravec DF, Dowling M, Sorensen S, Mailliard J, Okerbloom J, Johnson PS, Howe D. (1986) Chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma--rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol*, 4: 160-164.

152. Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thodtmann R, Weber W, Fuchs C, Enne W, Herz M, Nerl C, Garbrecht M, Schwaiger M. (1998) Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood*, 91: 4464-4471.

153. Yamane T, Daimaru O, Ito S, Yoshiya K, Nagata T, Uchida H. (2004) Decreased 18F-FDG uptake 1 day after initiation of chemotherapy for malignant lymphomas. *J Nucl Med*, 45: 1838-1842.

154. Gobbi PG, Zinzani PL, Broglia C, Comelli M, Magagnoli M, Federico M, Merli F, Iannitto E, Tura S, Ascari E. (2001) Comparison of prognostic models in patients with advanced Hodgkin disease. Promising results from integration of the best three systems. *Cancer*, 91: 1467-1478.

155. 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.

156. 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.

157. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, Chandramouly 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.

158. 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.

159. 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.

160. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, Buus S, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Berthelsen AK, Specht L. (2006) FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*, 107: 52-59.

161. 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.

162. 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.

163. Querellou S, Valette F, Bodet-Milin C, Oudoux A, Carlier T, Harousseau JL, Chatal JF, Couturier O. (2006) FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Hematol*, 85: 759-767.

164. Kasamon YL, Jones RJ, Wahl RL. (2007) Integrating PET and PET/CT into the risk-adapted therapy of lymphoma. *J Nucl Med*, 48 Suppl 1: 19S-27S.

165. 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.

166. 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.

167. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, Nishashi T, Nagai H. (2009) Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol*, 27: 1906-1914.

168. Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, LaCasce AS, Czerminski J, Ng AK. (2009) Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Ann Oncol*, 20: 1848-1853.

169. Straus DJ, Johnson JL, LaCasce AS, Bartlett NL, Kostakoglu L, Hsi ED, Schoder H, Hall NC, Jung SH, Canellos GP, Schwartz LH, Takvorian RW, Juweid ME, Cheson BD. (2011) Doxorubicin, vinblastine, and gemcitabine (CALGB 50203) for stage I/II nonbulky Hodgkin lymphoma: pretreatment prognostic factors and interim PET. *Blood*, 117: 5314-5320.

170. Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, Israel D, Feng Y, Neuberg D, Toomey CE, Hochberg EP, Canellos GP, Abramson JS. (2011) End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 22: 910-915.

171. Strobel K, Schaefer NG, Renner C, Veit-Haibach P, Husarik D, Koma AY, Hany TF. (2007) Cost-effective therapy remission assessment in lymphoma patients using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography: is an end of treatment exam necessary in all patients? *Ann Oncol*, 18: 658-664.

172. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. (2005) FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*, 16: 1514-1523.

173. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. (2000) Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 85: 613-618.

174. Zhao J, Qiao W, Wang C, Wang T, Xing Y. (2007) Therapeutic evaluation and prognostic value of interim hybrid PET/CT with (18)F-FDG after three to four cycles of chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology*, 12: 423-430.

175. Moskowitz CH, Schoder H, Teruya-Feldstein J, Sima C, Iasonos A, Portlock CS, Straus D, Noy A, Palomba ML, O'Connor OA, Horwitz S, Weaver SA, Meikle JL, Filippa DA, Caravelli JF, Hamlin PA, Zelenetz AD. (2010) Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-Cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 28: 1896-1903.

176. Kasamon YL, Wahl RL, Ziessman HA, Blackford AL, Goodman SN, Fidyk CA, Rogers KM, Bolanos-Meade J, Borowitz MJ, Ambinder RF, Jones RJ, Swinnen LJ. (2009) Phase II study of risk-adapted therapy of newly diagnosed, aggressive non-Hodgkin lymphoma based on midtreatment FDG-PET scanning. *Biol Blood Marrow Transplant*, 15: 242-248.

177. Dupuis J, Gaulard P, Hemery F, Itti E, Gisselbrecht C, Rahmouni A, Copie-Bergman C, Briere J, El Gnaoui T, Gaillard I, Meignan M, Haioun C. (2007) Respective prognostic values of germinal center phenotype and early (18)fluorodeoxyglucose-

positron emission tomography scanning in previously untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*, 92: 778-783.

178. Zanoni L, Cerci JJ, Fanti S. (2011) Use of PET/CT to evaluate response to therapy in lymphoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 55: 633-647.

179. Fruchart C, Reman O, Le Stang N, Musafiri D, Cheze S, Macro M, Switers O, Aide N, Liegard M, Levaltier X, Peny AM, Leporrier M, Bardet S. (2006) Prognostic value of early 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and gallium-67 scintigraphy in aggressive lymphoma: a prospective comparative study. *Leuk Lymphoma*, 47: 2547-2557.

180. Ng AP, Wirth A, Seymour JF, Lee M, Hogg A, Januszewicz H, Wolf M, Prince HM, Macmanus M, Hicks RJ. (2007) Early therapeutic response assessment by (18)FDG-positron emission tomography during chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma: isolated residual positivity involving bone is not usually a predictor of subsequent treatment failure. *Leuk Lymphoma*, 48: 596-600.

181. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, Paone G, Talbot JN, Rahmouni A, Meignan M. (2007) Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med*, 48: 1626-1632.

182. Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, Haioun C, Meignan M. (2009) Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-Cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med*, 50: 527-533.

183. Han HS, Escalon MP, Hsiao B, Serafini A, Lossos IS. (2009) High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens. *Ann Oncol*, 20: 309-318.

184. Zinzani PL, Gandolfi L, Broccoli A, Argnani L, Fanti S, Pellegrini C, Stefoni V, Derenzini E, Quirini F, Baccarani M. (2011) Midtreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 117: 1010-1018.

185. Yoo C, Lee DH, Kim JE, Jo J, Yoon DH, Sohn BS, Kim SW, Lee JS, Suh C. (2011) Limited role of interim PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Ann Hematol*, 90: 797-802.

186. Yang DH, Min JJ, Song HC, Jeong YY, Chung WK, Bae SY, Ahn JS, Kim YK, Bom HS, Chung IJ, Kim HJ, Lee JJ. (2011) Prognostic significance of interim (1)(8)F-FDG PET/CT after three or four cycles of R-CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer*, 47: 1312-1318.

187. Cashen AF, Dehdashti F, Luo J, Homb A, Siegel BA, Bartlett NL. (2011) 18F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of international harmonization project interpretation. *J Nucl Med*, 52: 386-392.

188. Pregno P, Chiappella A, Bello M, Botto B, Ferrero S, Franceschetti S, Giunta F, Ladetto M, Limerutti G, Menga M, Nicolosi M, Priolo G, Puccini B, Rigacci L, Salvi F, Vaggelli L, Passera R, Bisi G, Vitolo U. (2012) Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*, 119: 2066-2073.

189. Cox MC, Ambrogi V, Lanni V, Cavalieri E, Pelliccia S, Scopinaro F, Monarca B, Marchetti P, Spiriti MA. (2012) Use of interim [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography is not justified in diffuse large B-cell lymphoma during first-line immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*, 53: 263-269.

190. Safar V, Dupuis J, Itti E, Jardin F, Fruchart C, Bardet S, Vera P, Copie-Bergman C, Rahmouni A, Tilly H, Meignan M, Haioun C. (2012) Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *J Clin Oncol*, 30: 184-190.

191. 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.

192. Itti E, Juweid ME, Haioun C, Yeddes I, Hamza-Maaloul F, El Bez I, Evangelista E, Lin C, Dupuis J, Meignan M. (2010) Improvement of early 18F-FDG PET interpretation in diffuse large B-cell lymphoma: importance of the reference background. *J Nucl Med*, 51: 1857-1862.

193. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, Almquist H, Loft A, Hojgaard 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.

194. 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.

195. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. (2009) Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 50: 1257-1260.

196. 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.

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

198. Kasamon YL. (2007) Prognostication and Risk-Adapted Therapy of Hodgkin's Lymphoma Using Positron Emission Tomography. *Adv Hematol*, 2011: 271595.

199. Weber WA. (2007) 18F-FDG PET in non-Hodgkin's lymphoma: qualitative or quantitative? *J Nucl Med*, 48: 1580-1582.

200. Meignan M, Itti E, Gallamini A, Haioun C. (2009) Interim 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: qualitative or quantitative interpretation--where do we stand? *Leuk Lymphoma*, 50: 1753-1756.

201. Jacene HA, Leboulleux S, Baba S, Chatzifotiadis D, Goudarzi B, Teytelbaum O, Horton KM, Kamel I, Macura KJ, Tsai HL, Kowalski J, Wahl RL. (2009) Assessment of interobserver reproducibility in quantitative 18F-FDG PET and CT measurements of tumor response to therapy. *J Nucl Med*, 50: 1760-1769.

202. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. (2009) From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*, 50 Suppl 1: 122S-150S.
203. Skinnider BF, Mak TW. (2002) The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 99: 4283-4297.
204. Gallamini A, Hutchings M, Avigdor A, Polliack A. (2008) Early interim PET scan in Hodgkin lymphoma: where do we stand? *Leuk Lymphoma*, 49: 659-662.
205. 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.
206. Andre M, Vander Borgh T, Bosly A. (2011) Interim FDG-PET Scan in Hodgkin's Lymphoma: Hopes and Caveats. *Adv Hematol*, 2011: 430679.
207. Gallamini A, O'Doherty M. (2011) Report of satellite workshop on interim-PET in Hodgkin lymphoma: 8th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, Cologne, 23 October 2010. *Leuk Lymphoma*, 52: 583-586.
208. Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. (2010) Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma*, 51: 2171-2180.
209. Baba S, Abe K, Isoda T, Maruoka Y, Sasaki M, Honda H. (2011) Impact of FDG-PET/CT in the management of lymphoma. *Ann Nucl Med*, 25: 701-716.
210. Younes A, Romaguera J, Hagemester F, McLaughlin P, Rodriguez MA, Fiumara P, Goy A, Jeha S, Manning JT, Jr., Jones D, Abruzzo LV, Medeiros LJ. (2003) A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease. *Cancer*, 98: 310-314.
211. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, Haim N, Ben-Shachar M, Avivi I, Zuckerman T, Kirschbaum M, Goor O, Libster D, Rowe JM, Epelbaum R. (2007) Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood*, 109: 905-909.
212. Gallamini A, Patti C, Viviani S, Rossi A, Fiore F, Di Raimondo F, Cantonetti M, Stelitano C, Feldman T, Gavarotti P, Sorasio R, Mule A, Leone M, Rambaldi A, Biggi A, Barrington S, Fallanca F, Ficola U, Chauvie S, Gianni AM. (2011) Early

chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol*, 152: 551-560.

213. Thind CR, Desmond S, Harris O, Nadeem R, Chagla LS, Audisio RA. (2005) Radio-guided localization of clinically occult breast lesions (ROLL): a DGH experience. *Clin Radiol*, 60: 681-686.

214. van der Ploeg IM, Hobbelenk M, van den Bosch MA, Mali WP, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R. (2008) 'Radioguided occult lesion localisation' (ROLL) for non-palpable breast lesions: a review of the relevant literature. *Eur J Surg Oncol*, 34: 1-5.

215. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan RD. (2004) Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br J Surg*, 91: 1575-1577.

216. Martino A, Monaco L, Golia R, Miletto P, Capasso P, Lombardi C, De Chiara G, Iannace C, Basagni C, Caracciolo F. (2010) A new radioguided procedure for localization and surgical treatment of neck node metastasis of papillary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*, 33: 339-342.

217. Tukenmez M, Erbil Y, Barbaros U, Dural C, Salmaslioglu A, Aksoy D, Mudun A, Ozarmagan S. (2007) Radio-guided nonpalpable metastatic lymph node localization in patients with recurrent thyroid cancer. *J Surg Oncol*, 96: 534-538.

218. Burdine J, Joyce LD, Plunkett MB, Inampudi S, Kaye MG, Dunn DH. (2002) Feasibility and value of video-assisted thoracoscopic surgery wedge excision of small pulmonary nodules in patients with malignancy. *Chest*, 122: 1467-1470.

219. Daniel TM, Altes TA, Rehm PK, Williams MB, Jones DR, Stolin AV, Gay SB. (2004) A novel technique for localization and excisional biopsy of small or ill-defined pulmonary lesions. *Ann Thorac Surg*, 77: 1756-1762; discussion 1762.

220. Rezzo R, Scopinaro G, Gambaro M, Michetti P, Anfossi G. (2002) Radioguided occult colonic lesion identification (ROCLI) during open and laparoscopic surgery. *Tumori*, 88: S19-22.

221. Gulec SA, Hoenie E, Rheinheimer K. (2007) A multimodality localization technique for radio-guided surgery. *World J Surg Oncol*, 5: 43.

222. Bitencourt AG, Lima EN, Pinto PN, Martins EB, Chojniak R. (2009) New applications of radioguided surgery in oncology. *Clinics (Sao Paulo)*, 64: 397-402.

223. Ozben V, Aydogan F, Atasoy D, Ferahman M, Yilmaz MH, Esen G, Halac M, Uras C. (2011) Radio-guided lymph node biopsy for the diagnosis of axillary lymphadenopathy. *Nucl Med Commun*, 32: 233-237.

224. Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C, Jurgens H, Schober O. (2000) Evaluation of chemotherapy response in primary bone tumors with F-18 FDG positron emission tomography compared with histologically assessed tumor necrosis. *Clin Nucl Med*, 25: 874-881.

225. Jones DN, McCowage GB, Sostman HD, Brizel DM, Layfield L, Charles HC, Dewhurst MW, Prescott DM, Friedman HS, Harrelson JM, Scully SP, Coleman RE. (1996) Monitoring of neoadjuvant therapy response of soft-tissue and musculoskeletal sarcoma using fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med*, 37: 1438-1444.

226. Nair N, Ali A, Green AA, Lamonica G, Alibazoglu H, Alibazoglu B, Hollinger EF, Ahmed K. (2000) Response of Osteosarcoma to Chemotherapy. Evaluation with F-18 FDG-PET Scans. *Clin Positron Imaging*, 3: 79-83.

227. Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, Hartwig E, Sarkar MR, Keppler P, Kotzerke J, Guhlmann A, Delling G, Reske SN. (1999) Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. *J Nucl Med*, 40: 1637-1643.

228. Franzius C, Schulte M, Hillmann A, Winkelmann W, Jürgens H, Bockisch A, Schober O. (2001) Klinische Wertigkeit der Positronenemissionstomographie (PET) in der Diagnostik der Knochen- und Weichteiltumore. 3. Interdisziplinäre Konsensuskonferenz "PET in der Onkologie". Ergebnisse der Arbeitsgruppe Knochen- und Weichteiltumore. *Chirurg*, 72: 1071-1077.

229. Piepsz A, Hahn K, Roca I, Ciofetta G, Toth G, Gordon I, Kolinska J, Gwidlet J. (1990) A radiopharmaceuticals schedule for imaging in paediatrics. Paediatric Task Group European Association Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med*, 17: 127-129.

230. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, Pruim J, Price P. (1999) Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer*, 35: 1773-1782.

231. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, Rajendran JG, Vernon CB, Conrad EU, 3rd, Eary JF. (2005) [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol*, 23: 8828-8834.
232. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, Maffioli L, Moncayo R, Mortelmans L, Reske SN: FDG-PET. (2003) procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30: BP115-124.
233. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, Franke WG, Ehninger G. (2001) Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*, 115: 793-800.
234. Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, Craft A, Dockhorn-Dworniczak B, Dunst J, Frohlich B, Winkelmann W, Zoubek A, Jurgens H. (1998) Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. *Ann Oncol*, 9: 275-281.
235. Nakanishi K, Kobayashi M, Nakaguchi K, Kyakuno M, Hashimoto N, Onishi H, Maeda N, Nakata S, Kuwabara M, Murakami T, Nakamura H. (2007) Whole-body MRI for detecting metastatic bone tumor: diagnostic value of diffusion-weighted images. *Magn Reson Med Sci*, 6: 147-155.
236. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Fukumura T, Gunasekera R, Masuda K. (1990) Ringlike uptake of [18F]FDG in brain abscess: a PET study. *J Comput Assist Tomogr*, 14: 486-487.
237. Tahara T, Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Miyake Y, Gunasekera R, Masuda K. (1989) High [18F]-fluorodeoxyglucose uptake in abdominal abscesses: a PET study. *J Comput Assist Tomogr*, 13: 829-831.
238. Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, Glatting G, Kotzerke J, Kinzl L, Reske SN. (1998) Chronic osteomyelitis: detection with FDG PET and correlation with histopathologic findings. *Radiology*, 206: 749-754.
239. Durbin M, Randall RL, James M, Sudilovsky D, Zoger S. (1998) Ewing's sarcoma masquerading as osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* (357): 176-185.

240. Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, Choi NC, Babich JW, Fischman AJ. (1994) The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med*, 35: 1308-1312.

241. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, Oyen WJ, Kotzerke J, Hoekstra OS, Pruim J, Marsden PK, Tatsch K, Hoekstra CJ, Visser EP, Arends B, Verzijlbergen FJ, Zijlstra JM, Comans EF, Lammertsma AA, Paans AM, Willemsen AT, Beyer T, Bockisch A, Schaefer-Prokop C, Delbeke D, Baum RP, Chiti A, Krause BJ. (2010) FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37: 181-200.

242. Kurata T, Oguri T, Isobe T, Ishioka S, Yamakido M. (1999) Differential expression of facilitative glucose transporter (GLUT) genes in primary lung cancers and their liver metastases. *Jpn J Cancer Res*, 90: 1238-1243.

243. Hoffman EJ, Huang SC, Phelps ME. (1979) Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. *J Comput Assist Tomogr*, 3: 299-308.

244. Kanstrup IL, Klausen TL, Bojsen-Moller J, Magnusson P, Zerahn B. (2009) Variability and reproducibility of hepatic FDG uptake measured as SUV as well as tissue-to-blood background ratio using positron emission tomography in healthy humans. *Clin Physiol Funct Imaging*, 29: 108-113.

245. Engles JM, Quarless SA, Mambo E, Ishimori T, Cho SY, Wahl RL. (2006) Stunning and its effect on 3H-FDG uptake and key gene expression in breast cancer cells undergoing chemotherapy. *J Nucl Med*, 47: 603-608.

246. Cremerius U, Effert PJ, Adam G, Sabri O, Zimmy M, Wagenknecht G, Jakse G, Buell U. (1998) FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumor. *J Nucl Med*, 39: 815-822.

247. Lanic H, Mareschal S, Mechken F, Picquenot JM, Cornic M, Maingonnat C, Bertrand P, Clatot F, Bohers E, Stamatoullas A, Lepretre S, Rainville V, Ruminy P, Bastard C, Tilly H, Becker S, Vera P, Jardin F. (2012) Interim positron emission tomography scan associated with international prognostic index and germinal center B cell-like signature as prognostic index in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 53: 34-42.

248. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, Vera P, Bologna S, Briere J, Jais JP, Haioun C, Coiffier B, Morschhauser F. (2011) SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 118: 37-43.
249. Chihara D, Oki Y, Onoda H, Taji H, Yamamoto K, Tamaki T, Morishima Y. (2011) High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol*, 93: 502-508.
250. Ahmadzadehfar H, Rodrigues M, Zakavi R, Knoll P, Mirzaei S. (2011) Prognostic significance of the standardized uptake value of pre-therapeutic (18)F-FDG PET in patients with malignant lymphoma. *Med Oncol*, 28: 1570-1576.
251. Barrington SF, Mackewn JE, Schleyer P, Marsden PK, Mikhaeel NG, Qian W, Mouncey P, Patrick P, Popova B, Johnson P, Radford J, O'Doherty MJ. (2011) Establishment of a UK-wide network to facilitate the acquisition of quality assured FDG-PET data for clinical trials in lymphoma. *Ann Oncol*, 22: 739-745.
252. Boellaard R, Oyen WJ, Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Visser EP, Willemsen AT, Arends B, Verzijlbergen FJ, Zijlstra J, Paans AM, Comans EF, Pruim J. (2008) The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35: 2320-2333.
253. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, Larson S, Mankoff DA, Siegel BA, Van den Abbeele A, Yap J, Sullivan D. (2006) Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med*, 47: 1059-1066.
254. Boellaard R. (2009) Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*, 50 Suppl 1: 11S-20S.
255. Schwartz J, Humm JL, Gonen M, Kalaigian H, Schoder H, Larson SM, Nehmeh SA. (2011) Repeatability of SUV measurements in serial PET. *Med Phys*, 38: 2629-2638.
256. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. (2004) Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med*, 45: 1519-1527.

257. Hoekstra CJ, Paglianiti I, Hoekstra OS, Smit EF, Postmus PE, Teule GJ, Lammertsma AA. (2000) Monitoring response to therapy in cancer using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med*, 27: 731-743.
258. Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, Wahl RL. (1999) Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology*, 213: 521-525.
259. Yeung HW, Sanches A, Squire OD, Macapinlac HA, Larson SM, Erdi YE. (2002) Standardized uptake value in pediatric patients: an investigation to determine the optimum measurement parameter. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29: 61-66.
260. Scheuermann JS, Saffer JR, Karp JS, Levering AM, Siegel BA. (2009) Qualification of PET scanners for use in multicenter cancer clinical trials: the American College of Radiology Imaging Network experience. *J Nucl Med*, 50: 1187-1193.
261. Györke T, Kollár A, Bottlik G, Szepesi Á, Bodó I, Masszi T, Bérczi V, Garai I. (2011) Radioguided lymph node biopsy of a chemoresistant lymph node detected on interim FDG PET-CT in Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol*, 93: 545-550.
262. Gulec SA, Hoenie E, Hostetter R, Schwartzentruber D. (2007) PET probe-guided surgery: applications and clinical protocol. *World J Surg Oncol*, 5: 65.
263. Piert M, Burian M, Meisetschlager G, Stein HJ, Ziegler S, Nahrig J, Picchio M, Buck A, Siewert JR, Schwaiger M. (2007) Positron detection for the intraoperative localisation of cancer deposits. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34: 1534-1544.
264. Rudiger T, Gascoyne RD, Jaffe ES, de Jong D, Delabie J, De Wolf-Peeters C, Poppema S, Xerri L, Gisselbrecht C, Wiedenmann S, Muller-Hermelink HK. (2002) Workshop on the relationship between nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma and T cell/histiocyte-rich B cell lymphoma. *Ann Oncol*, 13 Suppl 1: 44-51.
265. Lee AI, LaCasce AS. (2009) Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Oncologist*, 14: 739-751.
266. Hutchings M, Barrington SF. (2009) PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med*, 50 Suppl 1: 21S-30S.
267. Kasamon YL, Wahl RL. (2008) FDG PET and risk-adapted therapy in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol*, 20: 206-219.

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

11.1. A disszertációval összefüggő közlemények

1. Györke T, Zajic T, Lange A, Schafer O, Moser E, Makó E, Brink I. (2006) Impact of FDG PET for staging of Ewing sarcomas and primitive neuroectodermal tumours. Nucl Med Commun, 27: 17-24.
IF: 1.283
2. Györke T. (2006) Pozitronemissziós tomográfia az onkológiában: kommentár. Orvotovábbk Szle, 13: 54-57.
3. Györke T. (2008) Képpalkotó eljárások a belgyógyászatban: PET-CT. Magy Belorv Arch, 61 Klnsz: 109-114.
4. Györke T. (2010) Hibrid technikák: PET-CT, SPECT-CT. Orvosképzés, 85 1.klnsz: 16-17.
5. Györke T, Kollár A, Bottlik Gy, Szepesi Á, Bodó I, Masszi T, Bérczi V, Garai I. (2011) Radioguided lymph node biopsy of a chemoresistant lymph node detected on interim FDG PET-CT in Hodgkin lymphoma. Int J Hematol, 93: 545-550.
IF: 1.268

11.2. A disszertációtól független közlemények

1. Györke T, Karlinger K, Galgóczy H. (1997) Endometriosis MR diagnózisa – Irodalmi összefoglalás egy eset kapcsán. Magy Radiol, 71: 157-160.
2. Mester Á, Makó E, Ortutay J, Dévai T, Márton E, Györke T. (1997) A sacroiliacalis ízületi gyulladások HRCT morfológiája. Osteol Közl, 5: 18-23.
3. Mester Á, Makó E, Kiss K, Györke T, Dévai T, Márton E. (1997) Gerinc kisizületi gyulladások HRCT morfológiája. Osteol Közl, 5: 122-127.
4. Mester Á, Makó E, Nagylucskay S, Karlinger K, Márton E, Györke T. (1999) High resolution computed tomography detection of alimentary factors related to arthropathies in inflammatory bowel diseases. Acta Aliment, 28: 171-181.
IF: 0.177
5. Györke T, Duffek L, Bártfai K, Makó E K, Karlinger K, Mester A, Tarján Z. (2000) The role of nuclear medicine in inflammatory bowel disease. A review with experiences of aspecific bowel activity using immunoscintigraphy with ^{99m}Tc anti-

granulocyte antibodies. Eur J Radiol, 35: 183-192.

IF: 0.822

6. Karlinger K, Györke T, Makó E, Mester Á, Tarján Z. (2000) The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Eur J Radiol, 35: 154-167.
IF: 0.822
7. Mester ÁR, Makó EK, Karlinger K, Györke T, Tarján Z, Márton E, Kiss K. (2000) Enteropathic arthritis in the sacroiliac joint. Imaging and differential diagnosis. Eur J Radiol, 35: 199-208.
IF: 0.822
8. Tarján Z, Zágonyi T, Györke T, Mester Á, Karlinger K, Makó EK. (2000) Spiral CT colonography in inflammatory bowel disease. Eur J Radiol, 35: 193-198.
IF: 0.822
9. Tarján Z, Tóth G, Györke T, Mester Á, Karlinger K, Makó EK. (2000) Ultrasound in Crohn's disease of the small bowel. Eur J Radiol, 35: 176-182.
IF: 0.822
10. Györke T, Bártfai K, Kopcsányi Zs, Kiss K, Kári B, Mester Á, Karlinger K, Makó E. (2001) A csont SPECT jelentősége daganatos betegek vizsgálatában. Osteol Közl, 9: 223-227.
11. Karlinger K, Györke T, Makó E, Mester Á, Tarján Zs. (2001) A gyulladós bélbetegségek epidemiológiájáról és patogeneziséről. Lege Artis Med, 11: 644-645.
12. Forgács B, Mester Á, Györke T, Makó E. (2003) Kísérletes modell hagyományos és digitális szkeletális röntgenfelvételek diagnosztikus pontosságának összehasonlításához. Osteol Közl, 11: 83-86.
13. Kis É, Nyitrai A, Várkonyi I, Bártfai K, Györke T, Mátyus I, Verebély T. (2003) Pyeloureteralis stenosis miatt operált csecsemők hosszú távú követése ultrahang- és izotópvizsgálatokkal. Magy Radiol, 77: 170-174.
14. Kiss K, Szentmártoni Gy, Mester Á, Györke T, Makó E. (2003) Monostoticus Paget-kór: elefántesont csigolya. Osteol Közl, 11: 93-95.
15. Györke T. (2006) A képalkotó módszerek szerepe a pszichiátriai betegek kivizsgálásában: SPECT vizsgálat. Neuropsychopharmacol Hung, 8 Suppl.1: 58-63.
16. Horányi J, Szlávik R, Duffek L, Darvas K, Györke T, Lakatos P, Tóth M. (2006) A primer hyperparathyreosis sebészi kezelése. Orv Hetil, 147: 2347-2351.

17. Kovács T, Farsang M, Vitaszil E, Barsi P, Györke T, Szirmai I, Kamondi A. (2009) Levetiracetam reduces myoclonus in corticobasal degeneration: report of two cases. J Neural Transm, 116: 1631-1634.
IF: 2.259

11.3. A disszertáció témájával összefüggő idézhető absztraktok

1. Györke T, Zajic T, Högerle S, Brink I, Joe A, Moser E. (2001) FDG-PET vizsgálat primer malignus csontdaganatos betegek kezelésében. Magy Radiol, 75 Suppl: 10.
A Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság XII. Kongresszusa, Gyula, 2001. ápr.18-20.
2. Zajic T, Györke T, Joe A, Moser E, Brink I. (2001) ¹⁸F-FDG-PET bei Knochen- und Weichteilsarkomen. Nuklearmedizin, 40: A102.
39. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Hamburg, April 25-28. 2001.
3. Zajic T, Györke T, Staub U, Moser E, Brink I. (2001) SUV und TBR in der FDG-PET bei Knochen- und Weichteilsarkomen. Nuklearmedizin, 40: A102.
39. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Hamburg, April 25-28. 2001.
4. Györke T, Zajic T, Högerle S, Brink I, Joe A, Moser E. (2002) Value of FDG-PET investigation in patients with primary malignant bone tumors. Eur Radiol, 12 Suppl.1.: 443.
European Congress of Radiology, Vienna, 2002.
5. Zajic T, Györke T, Merk S, Hentschel M, Moser E, Brink I. (2002) FDG-PET bei primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET) und klassischen Ewing-Sarkomen. Nuklearmedizin als Paradigma molekularer Bildgebung: 39. (40. Jahrestagung der DGN), Brink I, Högerle S, Moser E (Hrsg)
40. Jahrestagung der DGN, Freiburg, 10-13. 04. 2002.
6. Györke T, Zajic T, Lange A, Brink I, Moser E, Makó E. (2003) FDG-PET investigation in patients with tumors of the Ewing family. Nucl Med Rev, 6: 76.
Magyar Orvosi Nukleáris Társaság XIII. Kongresszusa, Pécs, 2003.
7. Györke T, Zajic T, Lange A, Brink I, Moser E, Makó E. (2004) FDG-PET in case of Ewing tumours with a comparison to bone scintigraphy. Eur Radiol, 14 Suppl.2.:

466.

European Congress of Radiology, Vienna, Austria, 2004.

8. Györke T, Tóth V, Szabó Zs, Rajtár M, Máhr K, Nagy Gy, Oláh A, Gyűrűs P, Kránitz N, Borka K, Fekésházy A. (2009) Octreoscan scintigraphy and FDG PET-CT investigation of a primary small bowel neuroendocrine cancer with hepatic metastasis. Nucl Med Rev, 12: 45.
Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság (MONT) XVI. Kongresszusa, Debrecen, 2009. július 2-4.
9. Györke T, Kollár A, Bottlik Gy, Szepesi Á, Bodó I, Masszi T, Bérczi V, Garai I. (2010) Interim FDG-PET/CT vizsgálattal kimutatott kemorezisztens nyirokcsomó radionuklid-vezérelt biopsziája Hodgkin-lymphoma esetében. Hematológia-Transzfuziológia, 43 Suppl.1: 23.
Malignus Lymphoma Konferencia, Debrecen, 2010. 05. 27-29.
10. Györke T, Kollár A, Bottlik Gy, Szepesi Á, Bodó I, Masszi T, Bérczi V, Garai I. (2010) Nukleáris Medicina módszerek Hodgkin-kórban: interim FDG PET-CT és radionuklid vezérelt biopszia. Magy Radiol, 84: 119.
A Magyar Radiológusok Társaságának XXV. Kongresszusa, Kaposvár, 2010. 07. 1-3.
11. Györke T, Kollár A, Bottlik Gy, Szepesi Á, Bodó I, Masszi T, Bérczi V, Garai I. (2010) Nuclear medicine methods in the therapy management of a lymphoma patient: interim FDG PET-CT and radioguided lymph node biopsy. World J Nucl Med, 9 Suppl.1: S132.
10th Congress of WFNMB, Cape Town, South Africa, 18-23 September 2010.
12. Szabó P, Galgóczy H, Varga Z, Szilvási J, Tóth Z, Tóth V, Fekésházy A, Györke T, Németh A, Garai I. (2010) The importance of incidentally discovered focal FDG accumulation in the thyroid. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 37 Suppl.2: S208.
Annual Congress of the EANM 2010, Vienna, Austria
13. Tóth Z, Tóth V., Varga Z, Galgóczy H, Szabó P, Németh A, Györke T, Fekésházy A, Masszi T, Udvardy M, Illés Á, Garai I. (2010) Our experiences with 18FDG PET-CT in mantle cell lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 37 Suppl.2: S436.
Annual Congress of the EANM 2010, Vienna, Austria;

14. Jorgov L, Fekésházy A, Varga Z, Galgóczy H, Tóth Z, Kopcsányi Z, Galler Z, Györke T. (2010) Comparison of the detectability of bone metastases by FDG PET-CT and bone scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 37 Suppl.2: S440.
Annual Congress of the EANM 2010, Vienna, Austria
15. Rudas G, Zsbán M, Tóth Z, Kozák LR, Györke T, Csóka M. (2011) The role of MR DWIBS examination in the imaging of childhood lymphomas. Insights Imaging, 2 Suppl.1: S164
European Congress of Radiology, Vienna (March 3-7. 2011)
16. Györke T, Lantos A, Masszi T, Mikala G, Sipos A, Demeter J, Nagy Zs, Sári E, Illés Á, Gergely L, Tóth Z, Garai I. (2011) Az interim FDG-PET prognosztikai értéke kemoimmunoterápiával kezelt non-Hodgkin- lymphomák esetén. Hematológia-Transzfuziológia, 44 Suppl.1: 88.
A Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság XXIII. Kongresszusa, Pécs, 2011. 05. 26-28.
17. Zsbán M, Rudas G, Kozák LR, Tóth Z, Kovács G, Csóka M, Györke T. (2011) Comparison of FDG PET-CT and MRI DWIBS treatment follow up examinations in childhood lymphomas. Nucl Med Rev, 14 Suppl.A: A1.
Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság (MONT) XVII. Kongresszusa, Budapest, 2011. augusztus 25-27.
18. Tóth Z, Tóth V, Fekésházy A, Szabó P, Györke T, Kiss L, Barna S, Illés Á, Garai I. (2011) FDG PET-CT in mantle cell lymphoma. Nucl Med Rev, 14 Suppl.A: A2.
Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság (MONT) XVII. Kongresszusa, Budapest, 2011. augusztus 25-27.
19. Györke T, Lantos A, Masszi T, Mikala G, Sipos A, Demeter J, Nagy Zs, Sári E, Illés Á, Gergely L, Tóth Z, Garai I. (2011) Prognostic value of interim FDG PET-CT in non-Hodkin's lymphomas treated with combined chemo-immunotherapy. Nucl Med Rev, 14 Suppl.A: A5.
Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság (MONT) XVII. Kongresszusa, Budapest, 2011. augusztus 25-27.
20. Györke T, Kollár A, Bottlik Gy, Szepesi Á, Bodó I, Masszi T, Bérczi V, Garai I. (2011) Radioguided lymph node biopsy of a chemoresistant lymph node detected on interim FDG PET-CT in Hodgkin lymphoma. Nucl Med Rev, 14 Suppl.A: A27.

Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság (MONT) XVII. Kongresszusa, Budapest, 2011. augusztus 25-27.

21. Györke T, Cerci JJ, Fanti S, Meneghetti JC, Costa RO, Redondo F, Masszi T, Carr R, Paez DI, Dondi M. (2011) Interim FDG PET after two/three cycles of R-CHOP predicts event free survival in diffuse large B-cell lymphoma: preliminary results from an international IAEA-sponsored study. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 38 Suppl.2: S164.

Annual Congress of the EANM 2011, Birmingham, United Kingdom

22. Galgóczy H, Németh A, Varga Z, Györke T, Szabó P, Garai I. (2011) Importance of FDG PET-CT in diagnosis and follow-up of patients with breast cancer in the basis of Hungarian experiences. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 38 Suppl.2: S353.

Annual Congress of the EANM 2011, Birmingham, United Kingdom

23. Tökés T, Somlai K, Székely B, Kulka J, Szentmártoni Gy, Galgóczy H, Lengyel Zs, Györke T, Dank M. (2011) Az FDG-PET/CT szerepe az emlőrák primer szisztémás kezelése során: a metabolikus változások és a patológiai remisszió összefüggései. Magy Onkol, 55 Suppl.1: 70-71.

Magyar Onkológusok Társaságának (MOT) XXIX. Kongresszusa, Budapest, 2011. november 10-12.

24. Paez D, Fanti S, Meneghetti JC, Györke T, Redondo F, Auewarakul CU, Nair R, Viado-Gorospe C, Kucuk O, Morris TP, Padua RA, Cerci JJ, Carr R. (2012) Negative Interim PET Consistently Predicts for Better Outcome of DLBCL in an IAEA-Sponsored Multi-national Study. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 39 Suppl.2: S222-3.

Annual Congress of the EANM 2012, Milan, Italy;

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Sokaknak vagyok hálás és mondok köszönetet, mert segítettek, támogattak eddigi szakmai és tudományos munkám során.

Köszönet illeti a Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola vezetőjét és programvezetőjét, Dr. Tulassay Zsolt és Dr. Sréter Lídia professzorokat, hogy témámat befogadták.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Masszi Tamás professzor úrnak, akinek az útmutatásai sokat segítettek értekezésem elkészítésében.

Hálás vagyok korábbi és jelenlegi munkahelyi vezetőimnek, néhai Makó Ernő, Hüttl Kálmán, Bérczi Viktor professzoroknak és Dr. Garai Ildikónak, akik klinikai és kutatási munkámat támogatták és biztattak. Külön hálával tartozom Dr. Dabasi Gabriellának, a Nukleáris Medicina Tanszék vezetőjének, hogy minden lehetőséget és körülményt biztosított a disszertációm elkészítéséhez.

Ewing tumoros betegeken végzett munkám létrejöttében nagy szerepe volt, hogy a németországi kollégák befogadtak és rengeteg segítséget nyújtottak kutatómunkámban. Név szerint hálás vagyok ezért Ernst Moser professzor úrnak, Dr. Ingo Brinknek és Dr. Thomas Zajicnak.

A lymphomás betegcsoportban végzett kutatás nem jöhetett volna létre Dr. Jánosi Judit kezdeti bábáskodása és a hematológus kollégák odaadó együttműködése nélkül. Hálával tartozom ezért a Szent László Kórház Hematológiai és Óssejt Transzplantációs Osztály összes orvosának, különösen Dr. Sipos Andreának, Dr. Bodó Imrének és Dr. Mikala Gábornak, az I. Belgyógyászati Klinikán Demeter Judit professzor asszonynak, Dr. Nagy Zsoltnak és Dr. Sári Eszternek, valamint a debreceni III. Belgyógyászati Klinikán Dr. Illés Árpádnak és Dr. Gergely Lajosnak.

Nagyon sok tapasztalathoz jutottam a lymphoma kutatás nemzetközi jellege kapcsán, amiért köszönet illeti az IAEA Lymphoma Kutatócsoportot, név szerint kiemelve a következőket: Stefano Fanti (Bologna), Robert Carr (London), Juliano Cerci (Sao Paulo), Francisca Redondo (Santiago de Chile), Baldip Khan és Diana Paez (IAEA-Bécs).

Szintén a közös kutatási projekt tette lehetővé, hogy szoros kapcsolatot alakítsak ki az I. Patológiai Intézet hematopatológiai munkacsoportjában Dr. Szepesi Ágotával és Dr. Tímár Botonddal, akiktől nagyon sokat tanultam.

Az adatgyűjtésben Lantos András TDK hallgató, Dr. Tóth Zoltán és Dr. Barna Sándor voltak segítségemre, köszönöm nekik. Dr. Tőkés Tímea, Dr. Szidonya László, Dr. Korom Csaba és Dr. Gyebnár János pedig bevezettek a statisztikai módszerek alkalmazásába és több számítás elvégzését is nekik köszönhetem.

Köszönettel tartozom Dr. Kollár Attilának és Dr. Bottlik Gyulának a ROLL módszerrel kapcsolatos beavatkozások elvégzéséért.

Hálás vagyok korábbi és jelenlegi munkahelyeim, a Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, a Nukleáris Medicina Tanszék és a Scanomed Kft. összes dolgozójának, hiszen az ő odaadó munkájuk nélkül sem klinikai, sem kutatómunkám nem lehetett volna sikeres. Külön köszönet illeti Huttkay Emőkéét az irodalomkutatásban nyújtott sok-sok segítségéért.

Eddigi radiológiai és izotópdiaosztikai pályafutásom során nagyon sok kollégámtól tanulhattam, akiket felsorolni itt lehetetlenség, de kiemelném közülük Dr. Karlinger Kingát, néhai Dr. Kopcsányi Zsuzsannát, Dr. Bártfai Katalint és Dr. Kári Bélát, akik gyakorlatilag mindvégig mellettem álltak és bármikor segítségemre voltak.

Hálás vagyok Szilvási István professzor úrnak, hogy disszertációm első bírálatát a munkahelyi vitára elvállalta és elvégezte.

Végezetül, de nem utolsó sorban köszönettel tartozom családomnak: édesapámnak, aki kutatómunkájával nyújtott példát, édesanyámnak, aki sokat tudott segíteni a röntgendiagnosztikában és feleségemnek, aki odaadó és megértő támogatással viselte el azt a sok időt, amit nem rá, hanem tudományos munkámra és egyáltalán hivatásomra fordítottam.