

# FDG-vel végzett PET/CT vizsgálatok szerepe lymphomákban

Doktori tézisek

**Dr. Kajáry Kornélia**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



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

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

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

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

Budapest  
2015

## 1. BEVEZETÉS

Napjainkra Hodgkin-lymphoma (HL) és agresszív non-Hodgkin lymphoma (NHL) esetén a 18-fluoro-dezoxi-glükózzal (FDG) végzett pozitron emissziós tomográfia (PET) és főként a kombinált pozitron emissziós tomográfia/komputer tomográfia (PET/CT) a kezelések előtti és utáni stádium-meghatározásban, a terápiás válasz korai felmérésében, valamint kiújulás gyanúja esetén is megalapozottan ajánlott módszerre vált. Értekezésemben HL terápia előtti, illetve elsődleges kezelésének végén elvégzett PET/CT vizsgálataival szerzett tudományos eredményeimről, valamint neurolymphomatosis (NL) PET/CT-vel felismert esetéről számolok be.

A hazai gyakorlat szerint HL primer stádium-besorolásakor a PET/CT indikálása előtt gyakran komputer tomográfia (CT) vizsgálat történik a nyak, mellkas, has és kismedence régiójáról, mely normál dózisu és intravénás (iv.) kontrasztanyag adásával van kiegészítve (ún. diagnosztikus CT). Az eddigi nemzetközi elemzések adatai alapján azonban ebben az indikációban rutinszerűen nincs szükség diagnosztikus egésztest CT elvégzésére, miáltal a fiatal betegek sugárterhelése csökkenthető.

A kezelések végén a PET(/CT) vizsgálatok értékelésére 2007. óta az ún. International Harmonization Project (IHP) kritériumok alkalmazását javasolták, melynek használata a napi rutinban bonyolultsága miatt nehézkes és figyelembe veszi a léziók CT vizsgálaton mérhető nagyságát is. Ezt a rendszert alkalmazva - bár a vizsgálatok negatív prediktív értéke (NPV) gyakorlatilag minden közleményben magas - a pozitív prediktív érték (PPV) széles határok között mozog. A kezelési ciklusok között végzett, korai terápiás választ felmérő, ún. interim PET(/CT) vizsgálatok interpretálására olyan, az előzőtől eltérő, egyszerűbb módszereket alkalmaznak, melyek az elváltozások méretét nem veszik figyelembe.

A lymphomában szenvedő betegek PET/CT vizsgálataiban során gyakran találkozunk addig fel nem ismert extranodalis érintettség jeleivel, melyek többnyire a tervezett terápián is változtatnak. Az NL a perifériás idegek, agyidegek, idegyökök vagy idegi fonatok malignus infiltrációját jelenti különböző rosszindulatú hematológiai betegségekben. Ritkasága miatt a kezelőorvosok többnyire nem gondolnak rá, hogy a beteg panaszainak hátterében ez állhat, s így a betegség számos esetben nem kerül időben felismerésre. Az NL diagnózisát gyakran nehéz a hagyományos képalkotó módszerekkel felállítani.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

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

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

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

Számos nemzetközi tanulmány bizonyította, hogy mind HL-ben, mind agresszív NHL-ben a PET(/CT) vizsgálat a restaging során jóval eredményesebb, mint az önmagában elvégzett CT vizsgálat, mivel képes elkülöníteni a megmaradt szövetszaporulatokban a reziduális daganatot a fibrosistól vagy a necrosistól. A terápia befejezését követő restaging PET(/CT) értékelése során 2007. óta általánosságban az ún. IHP kritériumokat használjuk. Ebben a rendszerben a PET-tel megítélhető metabolikus válasz vált

meghatározóvá, de még figyelembe veszi a léziók méretét is. Ezt a szisztémát használva lymphomák esetén a kezelés végén elvégzett PET és PET/CT vizsgálatok NPV-je gyakorlatilag minden közleményben magas, ugyanakkor a PPV széles határok között mozog. Ez a gyakorlatban a hamisan pozitív esetek jelentős számában nyilvánul meg és problémát okoz a további terápia szükségességének eldöntésekor. Értekezésemben megvizsgáltam, hogy HL-ben az álpozitivitás mértéke csökkenthető-e az általánosságban használt IHP-rendszertől eltérő, szemikvantitatív/vizuális interpretálási módszerek alkalmazásával.

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

Mindennapi munkám során számos alkalommal találkoztam a különböző lymphomákban szenvedő betegek PET/CT vizsgálata során addig fel nem ismert extranodalis érintettség jeleivel, melyek többnyire a kezelési terven is változtattak. A relatíve gyakrabban előforduló szervek érintettségén kívül diagnosztikai kihívást jelent az extrém ritkán előforduló formák felismerése. Disszertációm harmadik elemeként a nemzetközi irodalomban is csak ritkán publikált malignus hematológiai elváltozás, az NL FDG PET/CT vizsgálattal észlelt esetéről számolok be.

## **3. MÓDSZEREK**

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

#### **3.1.1. Betegek**

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

lymphocytá predománás HL (NLPHL), míg 1 beteg esetében pontosan nem volt meghatározható.

### **3.1.2. Képkalkotó módszerek, kiértékelés**

Mivel a PET vizsgálat során a radiofarmakon optimális eloszlását a magas vércukorszint zavarja, a betegek a vizsgálat előtt 6 órával már nem étkezettek. A nyomjelzőanyag injektálása előtt, ujjbegyből mérve a vércukorszint 7,8 (4,1-7,8) mmol/l alatt volt. Az FDG iv. került beadásra, mennyisége a testsúly függvényében átlagosan 314,5 (292,3 – 336,7) Megabecquerel (MBq) volt. Az injektálás után átlagban mintegy 81 (58-159) perces nyugalomban töltött beépülési idő után natív, alacsony dózisu egésztest (koponyabázistól combtőig) CT vizsgálatot, majd PET vizsgálatot végeztünk (továbbiakban standard PET/CT). A leképezést iv. kontrasztanyag beadásával készült, normál dózisu, vénás fázisu egésztest CT vizsgálattal (továbbiakban diagnosztikus CT) egészítettük ki. Végül a tüdőről légzés-visszatartásban (belégzésben) alacsony dózisu CT felvételeket készítettünk. A vizsgálat 27 beteg esetében True Point HD PET/CT kamerán, míg 1 beteg esetében Biograph 16 PET/CT kamerán történt. A betegek adatainak elemzését három különböző módon végeztem. Először önállóan a diagnosztikus CT vizsgálat alapján, mely az általánosan elfogadott CT kritériumok szerint történt. A második esetben a standard PET/CT vizsgálat alapján, ahol a CT esetében szintén az általánosan elfogadott kritériumokat vettük figyelembe. A PET képek elemzése során kórosnak tekintettük azt az FDG-halmozást, amely a környező háttéraktivitást meghaladta és fiziológiás okkal nem volt megmagyarázható. A harmadik módszer során a diagnosztikus CT vizsgálatot és a standard PET/CT vizsgálatot együttesen értékeltük. A stádium-besorolást az általánosságban használt Ann-Arbor klasszifikáció cotswolds-i módosítása szerint végeztük. A terápia előtti képkalkotó vizsgálatok validálása 27 beteg esetében az elsődleges kezelés utáni képkalkotó vizsgálat segítségével történt, mely 1 beteg esetében önálló diagnosztikus CT vizsgálat, 26 beteg esetében 2. standard PET/CT vizsgálat (kezelés vége után legkevesebb 10 nappal) volt. Egy beteg kezdetben a felajánlott terápiát elutasította, nála az első vizsgálat után mintegy 4 hónappal ismét standard PET/CT vizsgálatot végeztünk. Végül a szabad légzésben és a légzés-visszatartásos (belégzésben) készült CT felvételeken megvizsgáltuk, hogy hány darab 10 mm alatti tüdőgóc azonosítható, és azok mekkorák.

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

### 3.2.1. Betegek

Retrospektív tanulmányunkban 66 újonnan diagnosztizált, szövettanilag igazolt, HL-ben szenvedő beteg elsődleges kezelése után végzett, restaging FDG PET/CT vizsgálatát és ezzel összefüggésben a betegség későbbi klinikai kimenetelét elemeztük. A PET/CT vizsgálatok a Pozitron Diagnosztika Központban történtek 2006. március és 2011. március között. A betegek adatait az 1. táblázatban foglaltam össze.

1. táblázat. A vizsgálatban részt vevő betegek klinikai adatai

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

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

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

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

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

- a CT vizsgálaton  $\geq 2$  cm-es reziduális lágyrészterimében az FDG-felvétel a mediastinalis vértartalom (mediastinal blood pool, MBP) aktivitását meghaladja
- a CT vizsgálaton  $< 2$  cm-es reziduális lágyrészterimében az FDG-felvétel a környező háttéraktivitást meghaladja
- a CT vizsgálaton új, kórosan halmozó tüdőgóc esetén, ha ennek mérete  $\geq 1,5$  cm és benne az FDG-felvétel az MBP aktivitását meghaladja, VAGY ha ennek mérete  $< 1,5$  cm és benne az FDG-felvétel a környező háttéraktivitást meghaladja

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

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

- egy vagy többgócú FDG-halmozás a csontvelőben

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

(2) A második elemzést a London vagy más néven Deauville kritériumok segítségével végeztük. Az észlelt elváltozásokat az alábbi pontszámokkal jellemeztük:

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

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

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

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

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

Attól függően, hogy a kapott pontszámok közül melyeket tekintettük lymphoma aktív jelenlétére nézve pozitívnak és melyeket negatívnak, három különböző módszert határoztunk meg. Az 1. módszer használatakor a pozitivitás határértéke a MBP aktivitása volt, azaz lymphoma aktív jelenlétét véleményeztük, ha a legmagasabb kapott pontszám 3 vagy annál magasabb volt. A 2. módszer használatakor a májaktivitás volt a határérték, tehát a vizsgálat lymphoma szempontjából pozitívnak minősült, ha a legmagasabb pontszám 4 vagy 5 volt. A 3. módszer esetén a PET/CT vizsgálatot csak akkor tartottuk pozitívnak, ha 5 pontszámú léziót észleltünk. A csontvelőben a diffúzan fokozott aktivitás-felvételt – bármilyen mértékű is volt - nem tekintettük lymphoma manifesztációjának; a gócos dúsítást azonban a betegség jelének tartottuk.



(3) A harmadik elemzést a Gallamini és mtsai által meghatározott kritériumok alapján végeztük el: A PET/CT vizsgálatot akkor tekintettük pozitívnak, ha egy korábban érintett elváltozásban vagy egy új eltérésben, annak méretétől függetlenül, az FDG-felvétel meghaladta az MBP aktivitását és számszerűleg ott a maximális standard felvételi érték (SUVmax) értéke 3,5-nél magasabb volt.

Azoknak a betegeknek a vizsgálatát valódi pozitívnak (true positive, TP) tekintettük, akiknél pozitív FDG PET/CT eredmény mellett a követés során a betegség bármely jele, progressziója vagy relapsusa igazolódott (CT vizsgálaton való progresszió és/vagy cytologiai/szövetteni eredmény és/vagy klinikai tünetek jelenléte alapján) vagy akik exitáltak a betegségből kifolyólag. Álpozitívnak (false positive, FP) ítéltük azokat a vizsgálatokat, ahol a betegek pozitív FDG PET/CT eredményt követően komplett remisszióban (complete remission, CR) maradtak vagy abba kerültek a követési periódus alatt. Álnegatív (false negative, FN) eredményt véleményeztünk azoknál a betegeknél, akiknél negatív FDG PET/CT eredmény mellett a követés során a betegség bármely jele, progressziója vagy relapsusa igazolódott (szintén a CT vizsgálaton való progresszió és/vagy cytologiai/szövetteni eredmény és/vagy klinikai tünetek jelenléte alapján) vagy akik betegségükben elhaláloztak. Valódi negatívnak (true negative, TN) véleményeztük azoknak a betegnek a vizsgálatát, akik negatív FDG PET/CT eredmény után CR-ben maradtak a követési periódus alatt. A PET/CT vizsgálat különböző elemzésekkel végzett prognosztikai értékének meghatározásához a progresszió-mentes túlélés (progression-free survival, PFS) és a teljes túlélés (overall survival, OS) görbéit Kaplan-Meier módszere alapján számítottuk ki. A PFS-t az elsődleges kezelés vége és a betegség bármilyen megjelenése, progressziója vagy relapsusa vagy a beteg HL-lel összefüggésbe hozható halála között eltelt időként határoztuk meg. Azoknak a betegeknek az adatait, akiknél a fenti események egyike sem következett be, az utolsó kontroll idejénél cenzoráltuk. Az OS az elsődleges terápia vége és a beteg esetleges, bármely okból bekövetkezett halála vagy az utolsó kontroll ideje közötti időként lett meghatározva. A különböző túlélési görbék összehasonlításához log-rank tesztet használunk. A statisztikai analízist a kezelések előtti prognosztikai faktorokra is elvégeztük. A log-rank teszt eredményét statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, ha p értéke 0,05-nél kevesebb volt.

### **3.3. PET/CT vizsgálat NL-ben**

#### ***3.3.1. A beteg távolabbi daganatos anamnézise***

Egy 60 éves férfinél jobb herét, valamint rekesz fölötti és alatti nyirokcsomókat érintő diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) miatt a jobb here eltávolítása, majd rituximab, methotrexat, doxorubicin, bleomycin, cyclophosphamid, dexamethason és vincristin (R-M-BACOD) kezelés történt. Az elsődleges kezelés komplett remisszióhoz vezetett, a betegnek 24 hónapon keresztül semmilyen klinikai tünete nem volt.

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

Huszonkilenc hónappal a DLBCL diagnózisának felállítása után a beteg a jobb csípőjében jelentkező éles fájdalommal és a jobb lábát érintő zsibbadással jelentkezett a kezelőorvosánál. Az ortopédiai konzílium során elvégzett fizikális vizsgálat, majd az azt követő CT vizsgálat a tünetek okát nem találta. Ezután a lumbosacralis régióról MR vizsgálat készült, mely az L5-S1 közötti porckorong enyhe protrusioján kívül kóros eltérést nem írt le. A betegnek gyógytornát, valamint non-steroid és steroid fájdalomcsillapítók szedését javasolták, melyek azonban hatástalannak bizonyultak. A beteg fájdalmai tovább erősödtek, majd járási nehezítettség is kialakult. A tünetek megjelenése után 4 hónappal FDG PET/CT vizsgálat készült. A páciens cukorbetegsége miatt a vizsgálat előtt a szokásosan előírt 6 óra helyett csak 4 órát éhezett, a radiofarmakon injektálása előtt vércukorszintje 6,4 mmol/l volt. 436,6 MBq FDG iv. injektálása után 70 perces nyugalmi várakozási idő elteltével a PET/CT felvételeket TruePoint HD PET/CT kamerán készítettük.

## **4. EREDMÉNYEK**

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

Mindhárom módszerrel azonos stádiumot állapítottunk meg 24 betegben. Négy esetben a standard PET/CT alapján magasabb stádiumot észleltünk, mint diagnosztikus CT-vel. A betegek stádium-besorolásában nem találtunk különbséget a standard PET/CT önálló és a standard PET/CT + diagnosztikus CT vizsgálat együttes értékelése között. A magasabb stádiumba sorolt négy beteg közül kettő esetében a rekesz fölötti

nodalis érintettségen kívül manifesztáció igazolódott a rekesz alatti régiókban is, kóros méretet el nem érő nyirokcsomókban, így ezek a betegek II. stádiumból III. stádiumba sorolódtak át. A másik két beteg III. stádiumból IV. stádiumba került a PET/CT vizsgálat alapján, miután esetükben csont-manifesztációra utaló FDG-halmozásokat észleltünk. Vizsgálati eredményeinket a 2. és 3. táblázatban összegeztem. A kezelések előtti standard PET/CT vizsgálat eredménye minden esetben valósnak bizonyult. Egy esetben a beteg állapota miatt belégzésben készült CT vizsgálat nem történt, 3 beteg esetében minden módszerrel multiplex tüdőérintettség igazolódott. A maradék 24 beteg esetében a szabad légzésben készült, alacsony dózisu CT felvételeken összesen 10 darab, a belégzésben készült, szintén alacsony dózisu CT felvételeken 17 darab, 10 mm alatti (2-7 mm) tüdőgóc volt detektálható.

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

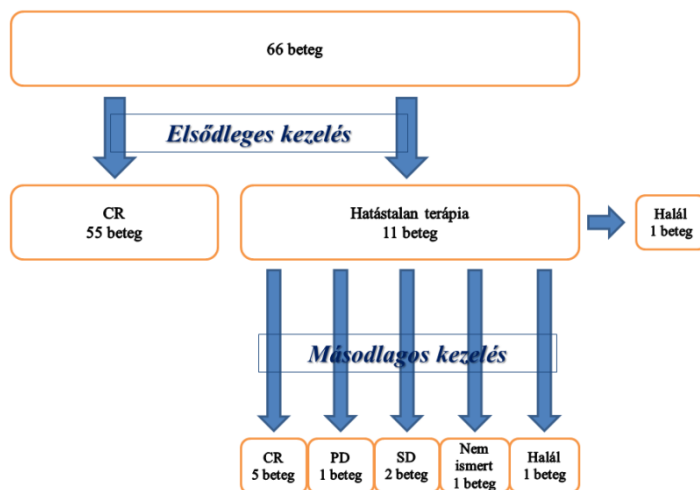
diagnosztikus CT standard PET/CT	I (9)	II (12)	III (4)	IV (3)
I (9)	9	-	-	-
II (10)	-	10	-	-
III (4)	-	2	2	-
IV (5)	-	-	2	3

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

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

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

A betegek követési idejének medián értéke az elsődleges kezelés végétől számítva 54 (3-78) hónap volt. Egy beteg, akinek klinikai tünetei és CT vizsgálattal megerősített egyértelmű progressziója volt, visszautasította a második vonalbeli kezelést és a felvett kezelés végétől számított 3 hónappal később exitált. A többi páciens, 65 főt legalább 20 hónapon keresztül követtük. Tíz betegnél észleltük a terápia hatástalanságát (a betegség bármely bizonyítékát, progressziót vagy relapsust) a követési periódus során, mely 4 esetben patológiai megerősítést nyert. A másik 6 betegnél elvégzett CT vizsgálat egyértelmű, súlyos progressziót mutatott és közülük háromnál klinikai tünetek is jelentkeztek, ezért a kezelőorvosok a másodvonalbeli kezelés azonnali megkezdése mellett döntöttek, a betegség szövettani megerősítése nélkül. A fenti tíz beteg közül mindenki másodvonalbeli kezelésben részesült, ami további kemoterápiát és/vagy csontvelő-átültetést jelentett. Egyikük 44 hónappal az elsődleges kezelés befejezése után exitált az allogén csontvelő-átültetés komplikációi miatt. Egy beteg a másodlagos kezelés után az esedékes kontrollokon nem jelent meg, így további sorsa nem ismert. 5 beteg CR-be került, 2 betegnél stabil betegséget (SD), 1 betegnél pedig progressziót (PD) észleltünk az utolsó megjelenéskor (1. ábra).



1. ábra. A HL kimenetele a vizsgált beteganyagban

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

A végső klinikai kimenetel tehát 65 beteg esetében volt ismert, az OS görbékét ezekből az adatokból kalkuláltuk. Az IHP kritériumok és az 1. módszer használatával negatív

PET/CT vizsgálatot egyaránt 50 betegben, pozitívat 16 betegben észleltünk. A TN esetek száma 49 volt, 1 betegnél relapsust észleltünk 9 hónappal a vizsgálat után (FN). A TP esetek száma 10, az FP esetek száma 6 volt. Ezen adatok alapján mindkét módszerrel az NPV 98,0%-nak, a PPV pedig 62,5%-nak adódott. A 2. módszerrel negatív eredményt 52 esetben, pozitív eredményt 14 esetben észleltünk. A TN esetek száma ebből 51 volt, és ugyanabban az 1 betegben észleltünk relapsust, mint az előző kettő módszerrel. A TP betegek száma 10, a FP eseteké 4 volt. A 3. módszer használatával 57 betegnek volt negatív PET/CT vizsgálata, 9-nek pedig pozitív eredménye. A TN esetek száma 54 volt. Három betegben észleltünk relapsust, az egyiknél 9 hónappal, a másik kettőnél 4 hónappal a vizsgálat után. A TP vizsgálatok száma 8, az FP eseteké 1 volt. Így a 2. módszer esetén az NPV 98,1%-nak, a PPV 71,4%-nak, míg a 3. módszerrel az NPV 94,7%-nak, a PPV 88,9%-nak adódott. A Gallamini kritériumokat használva negatív PET/CT eredményt 53 betegben, pozitívat pedig 13 betegben találtunk. A TP esetek száma 9, az FP vizsgálatoké 4 volt. A TN esetek száma 51 volt, illetve 2 páciensnél észleltünk relapsust (FN esetek), 9 és 4 hónappal a vizsgálat után. Ezek alapján ez az elemzés 96,2% NPV-vel és 69,2% PPV-vel bírt. A PET/CT eredménye mind a 8 olyan betegben helyes volt (7 TN és egy TP), akiknél a PET/CT vizsgálat kevesebb, mint 8 héttel a radioterápia befejezése után készült, függetlenül a használt kritérium-rendszerrel. A különböző elemzésekkel észlelt valódi és hamis esetek számát a 4. táblázat, a szenzitivitási, specificitási, NPV és PPV adatokat az 5. táblázat tartalmazza. Megfigyelhető, hogy az NPV minden értékelési móddal magas volt, közel azonos mértékben. A különböző elemzések használatával a PPV szélesebb határok között mozgott (62,5-88,9%), de az értékelési rendszerek közötti eltérés nem volt szignifikáns. A különböző csoportok PFS-re és OS-re vonatkozó statisztikai összehasonlítása a 6. táblázatban látható. A 2. ábra a PFS, a 3. ábra az OS görbéket mutatja a különböző értékelési rendszerek összehasonlításával. A PET-negatív és PET-pozitív csoportok között mind a PFS-re, mind az OS-re vonatkozóan szignifikáns különbséget találtunk minden elemzés használatával. Az elvégzett analíziseink alapján azonban a kezelések előtti, klinikai gyakorlatban használatos prognosztikai faktorokat használva nem találtunk szignifikáns predikciót sem a PFS-re, sem az OS-re.

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

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

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

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

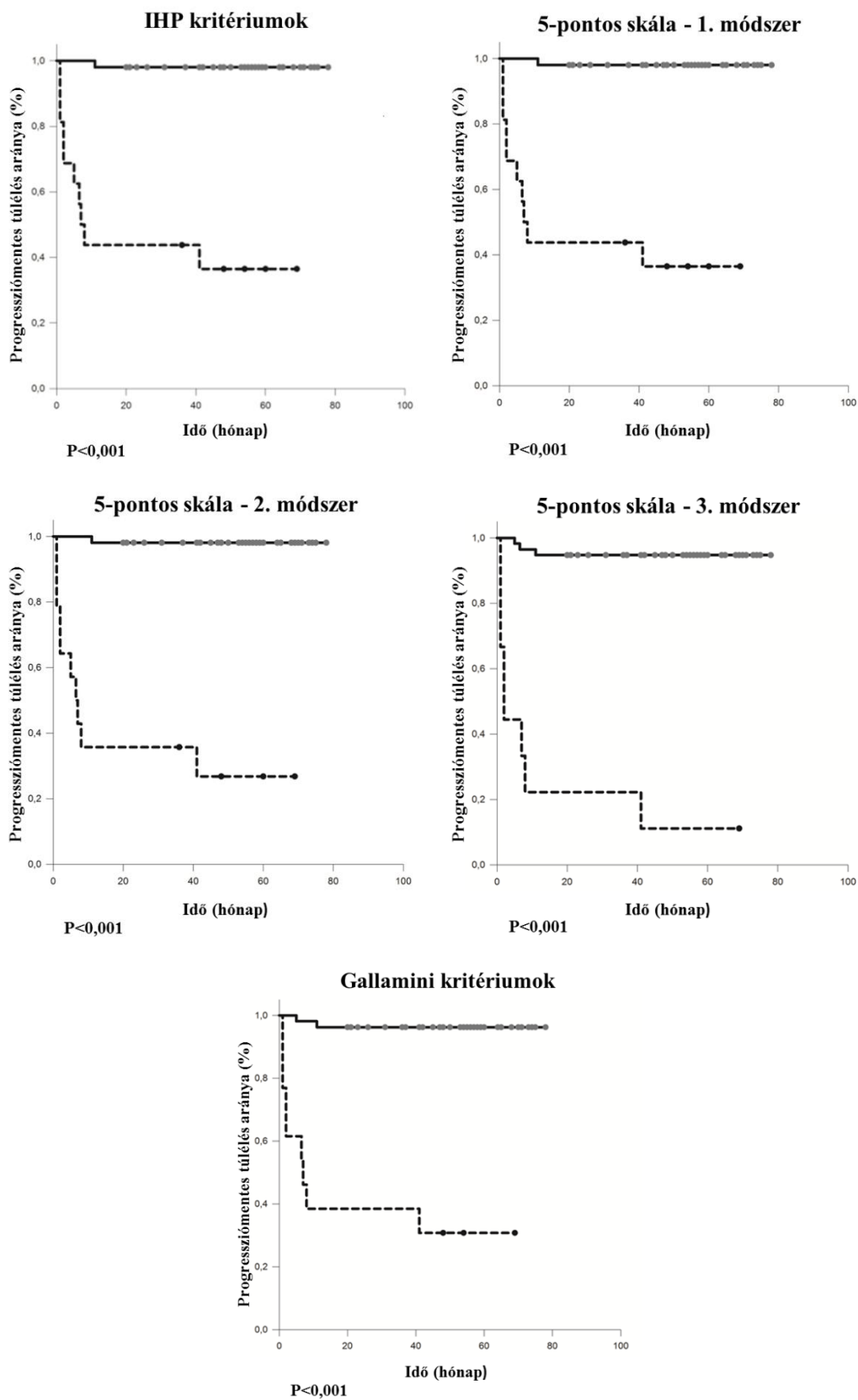
Elemzés típusa	szenzitivitás (%)	specificitás (%)	NPV (%)	PPV (%)	pontosság (%)
IHP	90,9	89,1	98,0	62,5	89,4
5-pontos skála 1. módszere	90,9	89,1	98,0	62,5	89,4
5-pontos skála 2. módszere	90,9	92,7	98,1	71,4	92,4
5-pontos skála 3. módszere	72,7	98,2	94,7	88,9	93,9
Gallamini kritériumok	81,8	92,7	96,2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

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

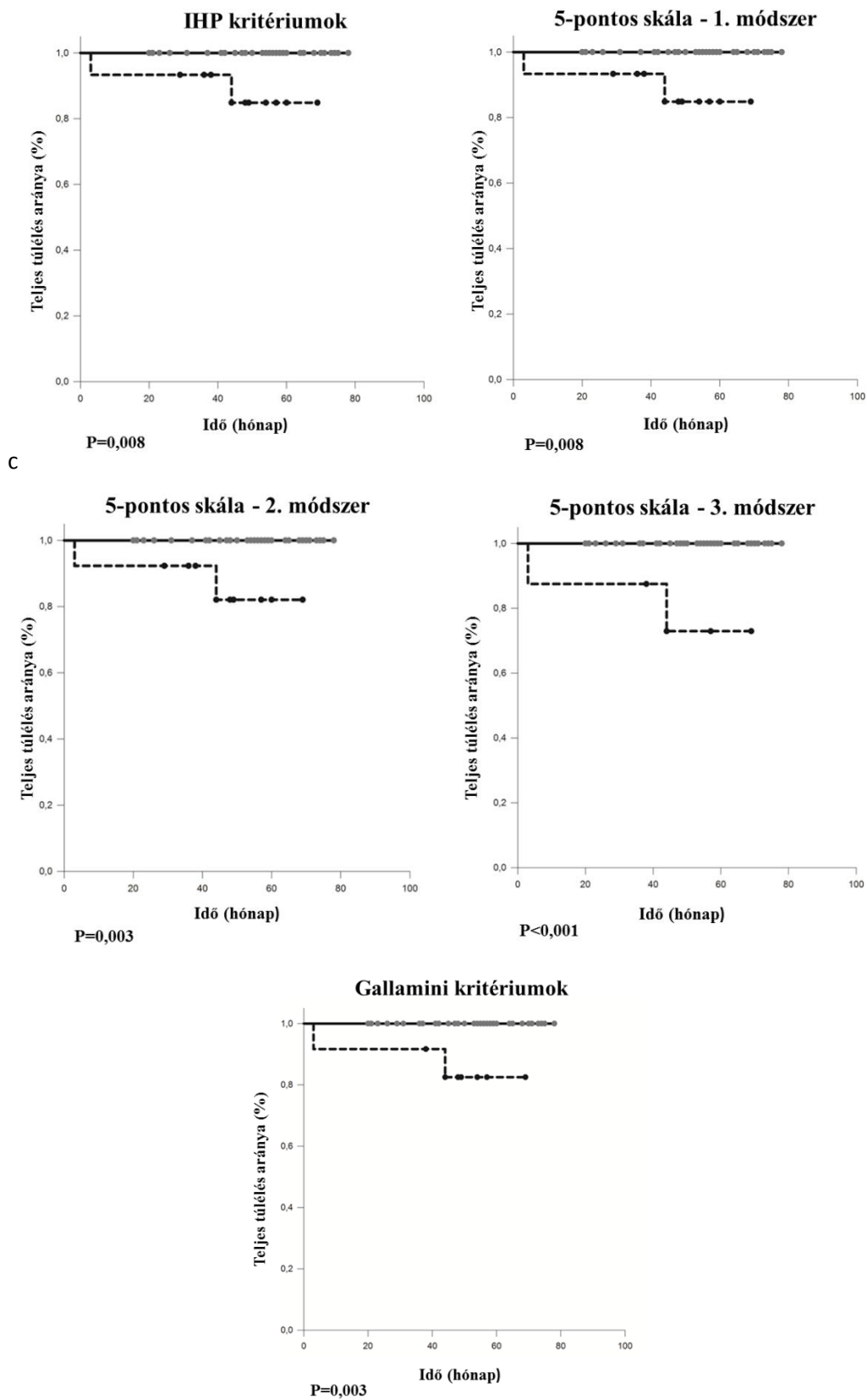
6. táblázat. A jó és rossz klinikai prognózisú, valamint a PET-pozitív és PET-negatív csoportok PFS-re és OS-re vonatkozó összehasonlítása, aláhúzva statisztikailag szignifikáns eredmények

Jellemző paraméterek	PFS (n=66)	OS (n=65)
Kezelés előtti klinikai prognózis (jó vs. rossz *)	p= 0,431	p=0,654
Kezelés utáni FDG PET/CT (pozitív vs. negatív)		
IHP	<u>p&lt;0,001</u>	<u>p=0,008</u>
5-pontos skála 1. módszere	<u>p&lt;0,001</u>	<u>p=0,008</u>
5-pontos skála 2. módszere	<u>p&lt;0,001</u>	<u>p=0,003</u>
5-pontos skála 3. módszere	<u>p&lt;0,001</u>	<u>p&lt;0,001</u>
Gallamini kritériumok	<u>p&lt;0,001</u>	<u>p=0,003</u>

\*I-II. stádium: kedvező vs. kedvezőtlen és III-IV. stádium: IPS 0-3 vs. IPS 4-7, ahol IPS: Nemzetközi Prognosztikai Pontszám; FDG: 18-fluoro-dezoxi-glükóz, IHP: International Harmonization Project, PET/CT: pozitron emissziós tomográfia/komputer tomográfia, PFS: progresszió-mentes túlélés, OS: teljes túlélés



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

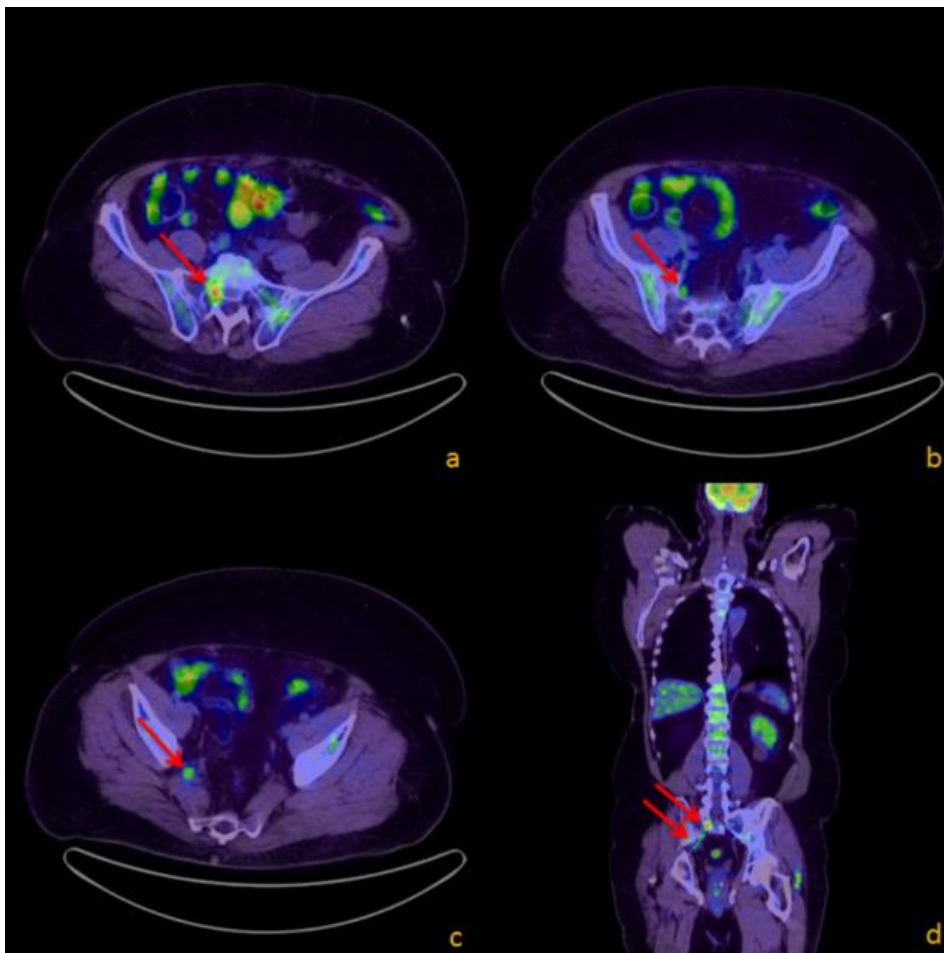


3. ábra. A különböző elemzések során észlelt túlélési görbék az OS-re vonatkozóan (folyamatos vonal: PET-negatív betegek, szaggatott vonal: PET-pozitív betegek)

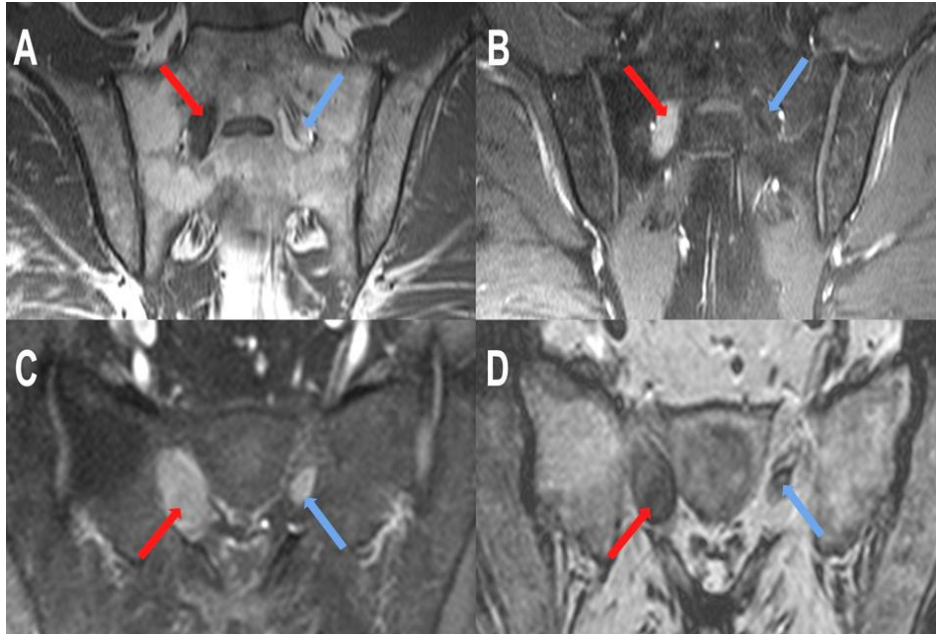


### 4.3. PET/CT vizsgálat NL-ben

A 3.3.2. pontban részletezett neurológiai panaszok miatt elvégzett FDG PET/CT vizsgálat felvételein fokális FDG-többlet ábrázolódott jobb oldalon az S1 ideggyöknek megfelelően, valamint lineáris jellegű FDG-felvétel volt megfigyelhető a jobb sacralis plexus lefutásában. A SUVmax értéke az S1 ideggyök területén 11,6-nak, a plexusban 5,2-nek adódott (4. ábra). A vizsgálat leletében az FDG-felvételi eltérések háttérében NL alapos gyanúját véleményeztük. Ezután a betegnél ismételt MR vizsgálatot végeztek. A második MR jobb oldalon egyenetlen kontrasztanyag-felvétellel kísért S1 ideggyök megvastagodást és sacralis plexus kiszélesedést írt le (5. ábra). Ezután a tumoros masszát műtéti úton eltávolították, melynek hatására a beteg panaszai jelentősen csökkentek. Az eltávolított specimen szövettani vizsgálata igazolta a DLBCL szokatlan helyzetű manifesztációját.



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



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

A szokatlan lokalizációjú relapsust figyelembe véve, bár a PET/CT vizsgálat során ábrázolódó diffúz csontvelői aktivitás-felvételt benignus etiológiájúnak tartottuk, csontvelői biopsia is történt, mely a betegség csontvelői infiltrációját kizárta. A beteg négy ciklus rituximab, dexamethason, cytarabine és cisplatin kemoterápiát kapott (R-DHAP), majd autológ csontvelő-átültetésben (ASCT) részesült. A kemoterápiát követően, valamint az ASCT után 6 hónappal készült PET/CT vizsgálatok egyikén sem észleltünk lymphoma aktív jelenlétére utaló FDG-halmozást, komplett metabolikus remissziót véleményeztünk. A szokatlan helyzetű relapsus miatt, bár a betegnek klinikai tünetei nem voltak, az ASCT elvégzése után 18 hónappal és 30 hónappal ismét PET/CT vizsgálat történt. A felvételeken továbbra sem volt látható lymphoma aktív jelenlétére utaló FDG-halmozás, mindkét alkalommal komplett metabolikus remissziót véleményeztünk.

## 5. Következtetések

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

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

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

## 6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### 6.1. A disszertációval összefüggő közlemények

1. Kajáry K, Molnár Z, Deák B. (2012) Az FDG-vel végzett PET/CT vizsgálat prognosztikai értéke Hodgkin-limfómában. Orvostovábbképző szemle, 19: 76-79.
2. Kajáry K, Molnár Z, Mikó I, Barsi P, Lengyel Z, Szakáll S Jr. (2014). Neurolymphomatosis as a late relapse of non-Hodgkin's lymphoma detected by (18)F-FDG PET/CT: A case report. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 33: 39-42.  
*IF: 0.938*
3. Kajáry K, Molnár Z, Györke T, Szakáll S Jr, Molnár P, Lengyel Z. (2014) Comparison of the International Harmonization Project, London and Gallamini criteria in the interpretation of 18F-FDG PET/CT examinations after first-line treatment in Hodgkin's lymphoma. Nucl Med Commun, 35: 169-175.  
*IF: 1.371*
4. Bárdi E, Csóka M, Garai I, Szegedi I, Müller J, Györke T, Kajáry K, Nemes K, Kiss C, Kovács G. (2014) Value of FDG-PET/CT Examinations in Different Cancers of Children, Focusing on Lymphomas Pathol Oncol Res, 20: 139-143.  
*IF: 1.806*

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

## 6.2. A disszertációtól független közlemények

1. Kajáry K, Szakáll S Jr., Moravszki M, Molnár P, Lengyel Z. (2007) A PET-CT és szerepe az onkológiában. Orvostudományi Értesítő, 80: 96-105.

2. Lengyel Z, Kajáry K, Moravszki M, Molnár P, Szakáll S Jr. (2007) A PET/CT jelentősége a pulmonológiai onkológiában. Tüdőgyógyászat, 1: 5-13.

3. Kajáry K, Lengyel Z, Molnár P, Szakáll S. (2009) A PET-CT-vizsgálat szerepe nőgyógyászati daganatoknál. Nőgyógyászati onkológia, 1: 8.

4. Kócsák E, Tándor Z, Kajáry K, Gombos J. (2012) Az endometriosis vizsgálata a molekuláris képalkotás eszközeivel a nukleáris medicina szemszögéből. Magyar Radiológia, 86: 119-125.

5. Kajáry K, Temesszentandrás G. (2012) Az FDG-vel végzett PET/CT vizsgálat szerepe az ismeretlen eredetű láz okának kiderítésében-egy arteritiszes beteg bemutatásán keresztül. Orvostovábbképző szemle, 19: 82-86.

6. Tőkés T, Kajáry K, Torgyík L, Lengyel Z, Györke T, Dank M. (2013) PET-CT Imaging in Breast Cancer Patients: New Tracers, Future Directions. J Mol Imaging Dynam, 2: 111.

7. Kajáry K, Molnár P, Lengyel Z, Szakáll S Jr. (2014) Port-Site Metastasis After Laparoscopic Removal of an Isolated Adrenal Metastasis in a Patient With Breast Cancer Detected With FDG PET/CT. Clin Nucl Med, 39: 203-205.

*IF: 2,857*

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

*IF: 1,371*