Pozitronska emisijska tomografija u dijagnostici limfoma

Nikić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:994167

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Nikić

Pozitronska emisijska tomografija u dijagnostici limfoma

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Dražena Huića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Mentor rada: prof. dr. sc. Dražen Huić, dr. med.

POPIS SKRAĆENICA

PET – pozitronska emisijska tomografija

CT – računalna tomografija

MR – magnetska rezonancija

PET/CT – pozitronska emisijska tomografija združena s računalnom tomografijom

PET/MR – pozitronska emisijska tomografija združena s magnetskom rezonancijom

FDG – fluordeoksiglukoza

SUV – standardizirana vrijednost nakupljanja (*standardized uptake value*)

HL – Hodgkinov limfom

NHL – non-Hodgkinov limfom (ne-Hodgkinov limfom)

DLBCL – difuzni velikostanični B-limfom (*diffuse large B-cell lymphoma*)

MZL – limfom marginalne zone (*marginal zone lymphoma*)

SLL – limfom malih limfocita (*small lymphocytic lymphoma*)

MCL - limfom plaštene zone (*mantle cell lymphoma*)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK .....

2. SUMMARY .....

3. UVOD 1

4. POZITRONSKA EMISIJSKA TOMOGRAFIJA 2

4.1. Fizikalna načela pozitronske emisijske tomografije 2

4.2. Uređaji za pozitronsku emisijsku tomografiju 3

4.3. Radiofarmaci i fluorodeoksiglukoza 4

4.4. Pozitronska emisijska tomografija združena s drugim slikovnim metodama 5

5. DEFINICIJA I PODJELA LIMFOMA 6

6. ULOGA POZITRONSKE EMISIJSKE TOMOGRAFIJE U DIJAGNOSTICI LIMFOMA 9

6.1. Interpretacija metabolizma FDG u limfomima 9

6.2. Evaluacija proširenosti bolesti (*staging*) 10

6.3. Evaluacija odgovora na terapiju u tijeku liječenja (*interim* pregledi) 16

6.4. Evaluacija nakon provedenog liječenja 18

6.5. Evaluacija prije primjene visoke doze kemoterapije i autologne transplantacije matičnih stanica 19

6.6. Pogreške u interpretaciji nalaza 20

6.7. Uloga PET/MR u dijagnostici limfoma 20

7. ZAKLJUČAK 22

8. ZAHVALE 23

9. LITERATURA 24

10. ŽIVOTOPIS 28

1. SAŽETAK

Naslov rada: Pozitronska emisijska tomografija u dijagnostici limfoma
Autor rada: Ivan Nikić

Tekst sažetka: Pozitronska emisijska tomografija (PET) predstavlja suvremenu funkcionalnu slikovnu metodu koja za vizualizaciju metabolizma različitih tkiva koristi razliku u nakupljanju radiofarmaka u pojedinim stanicama tkiva. Najčešće korišteni radiofarmak je fluordeoksiglukoza (FDG), analog glukoze obilježen radionuklidom fluor-18. Najvažniju kliničku primjenu nalazi u onkologiji, gdje koristi svojstvo stanica raka da zbog većeg iskorištenja glukoze u većim količinama nakupljaju glukozu od ostalih tkiva. PET slikovne metode osobito su važne u dijagnostici limfoma. Limfomi su heterogena skupina malignih bolesti sa brojnim podtipovima, vrlo različitih kliničkih pojavnosti i karakterističnih nalaza slikovnih pregleda.
PET integriran sa računalnom tomografijom (PET/CT) združeno pruža funkcionalne i anatomske informacije i predstavlja vrlo osjetljivu i specifičnu dijagnostičku metodu. Koristi se u početnom određivanju proširenosti limfoma, planiranju liječenja, procjeni terapijskog učinka tijekom liječenja i po završetku liječenja te praćenju zbog ranog otkrivanja progresije ili recidiva bolesti, posebno u Hodgkinovim limfomima (HL) i difuznim velikostaničnim B-limfomima (DLBCL). PET združen s magnetskom rezonancijom (PET/MR) novija je slikovna metoda koja u odnosu na PET/CT otvara nove mogućnosti za evaluaciju tkivne strukture i metabolizma. PET/MR slikovne metode nude bolji prikaz mekih tkiva i mogu biti od koristi u procjeni ekstranodalne proširenosti limfoma. Budući da MR slikovne metode ne upotrebljavaju ionizirajuće zračenje, PET/MR metode sa manjim izlaganjem zračenju od PET/CT-a, pogodne su za primjenu u pedijatrijskih bolesnika ili u bolesnika koji se podvrgavaju višestrukim ciklusima pretraga zbog procjene odgovora na terapiju.

Ključne riječi: pozitronska emisijska tomografija, PET, limfom, PET/CT, PET/MR

2. SUMMARY

Title: Positron emission tomography in diagnosis of lymphoma
Author: Ivan Nikić

Text: Positron emission tomography (PET) is a contemporary functional imaging method that allows for visualization of tissue metabolism by identifying differences in cellular radiopharmaceutical uptake. Commonly used radiopharmaceutical is fluorodeoxyglucose (FDG), a radioactive analog of glucose. The most significant clinical use of PET imaging is in oncology. PET imaging methods are particularly important in management of lymphoma, a heterogeneous group of malignant diseases with many subtypes, clinical manifestations and characteristic imaging findings.

PET combined with computed tomography imaging (PET/CT) presents a highly sensitive and specific diagnostic method providing both metabolic and anatomical diagnostic information. PET/CT is utilized in initial staging of lymphoma, treatment planning, evaluation of treatment response and follow-up evaluation, mainly in Hodgkin's lymphoma (HL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

PET combined with magnetic resonance imaging (PET/MR) is a recent imaging method that provides new possibilities of tissue structure imaging and metabolism evaluation in comparison to PET/CT. PET/MR imaging methods allow for better soft tissue image quality and can be useful in evaluation of extranodal disease spread. Since PET/MR imaging methods do not use ionizing radiation, they are suitable for pediatric patients as well as patients undergoing multiple cycles of imaging diagnostic tests for evaluation of treatment response.

Key words: positron emission tomography, PET, lymphoma, PET/CT, PET/MR

3. UVOD

Upotreba pozitronske emisijske tomografije (PET) kao funkcionalne slikovne metode, koristeći fluorodeoksiglukozu (FDG) kao radiofarmak izbora, u kombinaciji s morfološkim slikovnim metodama poput računalne tomografije (CT) neizostavan je dio moderne onkološke dijagnostike (1). Pozitronska emisijska tomografija je unaprijedila načine dijagnostike, planiranja liječenja, evaluacije terapije i praćenja limfoma (2). U posljednjem desetljeću provedene su i danas se provode mnoge kliničke studije koje će usmjeriti daljnji razvoj upotrebe ove slikovne tehnike u dijagnostici limfoma i personalizaciji terapije.

U posljednjem desetljeću PET je postao standard u hematoonkološkim dijagnostičkim protokolima. Osim napretka tehnologije i velikog broja provedenih kliničkih ispitivanja, prekretnice u kliničkoj primjeni PET-a bile su objava kriterija radne grupe International Harmonization Project 2007. godine kao i smjernica iz Deauvillea 2009. godine i Lugana 2014. PET je tako dobio središnje mjesto u određivanju proširenosti bolesti i procjeni odgovora na terapiju u pacijenata s Hodgkinovim i agresivnim non-Hodgkinovim limfomima, koji u razmjerno velikim količinama nakupljaju FDG (FDG-avidni limfomi). Dijagnostika drugih, brojnih podtipova non-Hodgkinovih limfoma još je uvijek ograničena, dijelom i zbog razmjerno manjeg nakupljanja FDG (2).

4. POZITRONSKA EMISIJSKA TOMOGRAFIJA

4.1. Fizikalna načela pozitronske emisijske tomografije

Osnovno načelo rada pozitronske emisijske tomografije je detekcija zračenja proizvedenog radioaktivnim (β^+) raspadom pozitron – emitirajućih radionuklida. Prilikom tog raspada dolazi do pretvorbe jednog protona iz jezgre u neutron i otpuštanja pozitrona (beta-čestice) i neutrina iz jezgre. Proces je karakterističan za nestabilne jezgre zbog relativnog „manjka“ neutrona, odnosno viška pozitrona. Rezultat raspada je element atomskog broja manjeg za jedan, a istog masenog broja (2). Nastali pozitron putuje određenu kratku udaljenost. Tijekom prolaza kroz okolnu materiju usporavaju ga okolni elektronski oblaci te postupno gubi energiju i naposljetku se kombinira s elektronom, svojom antičesticom. Nastaje nestabilno vezano stanje – pozitronij, kojeg čine elektron i pozitron koji se poništavaju (anihiliraju) u djeliću sekunde, proizvodeći 2 fotona (anihilacijska fotona), pri čemu svaki ima 511 keV energije, što je energetski ekvivalent zbroja njihovih masa mirovanja. Fotoni se otpuštaju u suprotnim smjerovima približno 180^o jedan od drugog.

Anihilacijske fotone registriraju nasuprotno postavljeni PET detektori kao zaseban događaj (*event*), samo kada pristignu unutar uskog vremenskog raspona (prozora) od tipično 3-15 nanosekundi. Nužnost registriranja oba fotona unutar tog određenog vremenskog prozora temelj je tzv. detekcije koincidencije (*coincidence detection*) u pozitronskoj emisijskoj tomografiji. Pri ovoj detekciji pretpostavka je da se interakcija dogodila negdje na ravnoj liniji između dva detektora, koja se zove linija koincidencije ili linija odgovora (*line of response/coincidence line, LOR*) (1).

4.2. Uređaji za pozitronsku emisijsku tomografiju

Uređaji za PET građeni su od mnogo malih detektora postavljenih u prstenove jedan do drugog okružujući pacijenta. Detektori su scintilirajući kristali visoke gustoće, primjerice BGO (bizmut-germanat oksid), LSO (lutecijum oksiortosilikat) i GSO (gadolinij oksiortosilakat), koji energiju fotona koji udaraju u detektor pretvaraju u svjetlost. Scintilator je optički uparen s uređajem, najčešće fotomultiplikacijskom cijevi koja svjetlost pretvara u pojačani električni signal. Fotoni detektirani unutar vremenskog prozora koincidencije registriraju se kao događaji koincidencije (*coincidence events*) i pripisuju se liniji koincidencije koja povezuje dva detektora, dok se ostali događaji odbacuju (zanemaruju) (2).

PET uređaji bilježe svaki događaj u obliku pozicije na liniji detekcije i vremenskog trenutka detekcije. Po završetku vremenskog okvira (prozora) detekcije, iz dobivenih podataka rekonstruiraju se tomografske slike. Rekonstrukcija PET slika moguća je metodama poput „*filtered back projection*“ (unatražna projekcija filtriranih podataka) ili iterativnom metodom kao što je „*ordered subset expectation maximization*“ (OSEM). Za pojednostavljenje rekonstrukcije, svaki tomografski sloj (*slice*) može se rekonstruirati u dvodimenzionalnom načinu prihvaćajući samo linije koincidencije unutar zadanog sloja, što se postiže upotrebom kolimatora između prstenova kristala, da se spriječe koincidencije između prstenova. U trodimenzionalnom načinu nema upotrebe kolimatora te se koincidencije među prstenovima prihvaćaju. Trodimenzionalni način omogućava veću osjetljivost i kraće vrijeme snimanja, ali zahtijeva složenije rekonstrukcijske algoritme (1).

Međudjelovanjem fotona i tkiva kroz koje prolaze može doći do grešaka u detektiranju događaja koincidencije. Fotoni nastali u različitim anihilacijskim događajima, a detektirani unutar vremenskog prozora koincidencije nazivaju se „nasumične“ koincidencije (*random coincidence*). Moguća je i pojava raspršenja fotona, odnosno promjene njihovog smjera kretanja pri čemu ih registriraju detektori koji nisu u liniji odgovora izvora anihilacije, tj. fotoni se netočno detektiraju, kao da dolaze iz drugih dijelova tijela (*scatter coincidence*). Do pojave atenuacije dolazi zbog različite debljine tkiva koju fotoni moraju prijeći do detektora, pa dublje strukture u tijelu na slici prividno imaju niži unos radiofarmaka. Za korekciju

atenuacije koriste se transmisijski izvori od 511 keV-a koji kruže oko bolesnika te se na taj način dobije korekcijska mapa kojom se korigiraju podatci dobiveni PET-om (1). U hibridnim PET/CT sustavima, CT se koristi za korekciju atenuacije.

4.3. Radiofarmaci i fluorodeoksiglukoza

Kako je navedeno u odlomku 4.1., PET uređaji iskorištavaju svojstvo beta-pozitivnog raspada radionuklida. Niz pozitron-emitirajućih radionuklida može se iskoristiti za sintezu radiofarmaka koji se upotrebljavaju za istraživanje različitih endogenih bioloških puteva, odnosno kemijskih reakcija praćenjem njihovog metabolizma. Takvi se radiofarmaci nazivaju obilježivači (*tracers*). U kliničkoj praksi jedan od najčešće korištenih i najbolje proučenih radionuklida je fluor-18 (^{18}F), kratkog dometa u tkivu i relativno dugog poluživota od 110 minuta, kojim se obilježava molekula glukoze zamjenjujući 2'-hidroksilnu grupu za ^{18}F. Tako obilježena glukoza naziva se fluordeoksiglukoza (18-fluordeoksiglukoza, 2-deoksi-2-(^{18}F)fluor-D-glukoza, FDG).

Metabolički put fluordeoksiglukoze vrlo je sličan metaboličkom putu neobilježene glukoze. Fluordeoksiglukoza prolazi kroz staničnu membranu olakšanim prijenosom pomoću posebnih prijenosnika za glukozu (GLUT prijenosnici).. Unutar stanice FDG se fosforilira pomoću enzima heksokinaza u fluordeoksiglukoza-6-fosfat (FDG-6-P). Za razliku od glukoza-6-fosfata, FDG-6-P nije supstrat za glikolizu i ostaje „zarobljen“ u stanici. Kako bi se „oslobodila“ fosfata i izašla iz stanice, molekula FDG-6-P mora se defosforilirati u reakciji koju katalizira glukoza-6-fosfataza. Mnoge tumorske stanice imaju snažniji metabolizam glukoze u odnosu na druga tkiva te često pokazuju pojačanu ekspresiju GLUT transportera (posebno GLUT1 i GLUT3, neovisnih o inzulinu) i heksokinaza (posebno izoforme HK2), a snižene ekspresije fosfataza (2). Iz ovog razloga tumorske stanice pojačano nakupljaju FDG-6-P, proporcionalno s njihovom glikolitičkom aktivnosti (3). Ovo svojstvo pojačanog nakupljanja (*uptake*) čini FDG pogodnim radiofarmakom za upotrebu u onkološkoj dijagnostici, gdje se koristi za detekciju tumora, odnosno njihovih metastaza. Međutim, nakupljanje FDG-6-P nije specifično za tumorske stanice, nego se događa i u drugim

stanicama koje pojačano upotrebljavaju glukozu, kao i u upalnim i regeneracijskim procesima.

Više čimbenika utječe na unos i iskorištavanje glukoze u stanicama raka poput broja tumorskih stanica, histoloških karakteristika, tumorskog gradusa i proliferacijske aktivnosti. Važan čimbenik je i razvijena vaskularizacija tumora (4). Slabo vaskularizirani tumori imat će niže parcijalne tlakove kisika u odnosu na njihova odgovarajuća zdrava tkiva, a ta se hipoksija povezuje s povećanom malignošću, slabijom prognozom i slabijim odgovorom na terapiju (5).

4.4. Pozitronska emisijska tomografija združena s drugim slikovnim metodama

PET kao slikovna metoda pruža funkcijski prikaz, ali ne i morfološko-anatomske informacije o organima, odnosno tkivima. Uparivanjem PET-a s tehnikama kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetske rezonancije (MR) moguće je nalaz pojačanog metabolizma FDG precizno povezati s odgovarajućom anatomskom lokacijom. Takav pristup smanjuje učestalost nejasnih i dvoznačnih nalaza i omogućuje precizniju procjenu proširenosti bolesti (3). PET/CT uređaji danas su zbog svoje dostupnosti uvelike zamijenili izolirani PET kao dijagnostičku metodu pregleda, stoga se izolirani PET danas ne rabi u obradi bolesnika s limfomom (6). Integracija PET i CT u jednu pretragu skraćuje vrijeme trajanja pretrage i omogućuje veću točnost interpretacije nalaza pretrage od analize pojedinačno nastale PET i CT slike.

PET slikovna dijagnostika ima širok raspon primjene u kliničkoj medicini. Oko 90-95% PET slikovne dijagnostike primjenjuje se u onkologiji (7). Korisna je metoda za detektiranje i karakteriziranje tumora, procjene proširenosti i uznapredovalosti bolesti, procjenu učinka terapije u tijeku liječenja (evaluacijski ili *interim* pregledi) i nakon završetka liječenja, ponovnog stupnjevanja (*restaging*) tumora, planiranja radioterapije te praćenja (*follow-up* pregledi) radi otkrivanja recidiva ili progresije bolesti.

5. DEFINICIJA I PODJELA LIMFOMA

Limfomi su novotvorine stanica limfocitne loze. Predstavljaju gotovo polovicu hematoloških malignih bolesti. Svjetska zdravstvena organizacija u svojoj klasifikaciji limfoidnih neoplazmi razlikuje više od 50 tipova limfoma temeljem patohistoloških, imunohistokemijskih, citogenetskih i molekularnih analiza (8). Različiti podtipovi limfoma pokazuju različite biološke karakteristike, različito ponašanje bolesti, karakteristične nalaze slikovnih metoda i odgovore na terapiju.

Prema kliničkom tijeku limfome možemo podijeliti na indolentne, agresivne i vrlo agresivne. Indolentni limfomi napreduju sporo i s njima bolesnik može živjeti godinama, ponekad i bez liječenja. Agresivni limfomi su tipične zloćudne bolesti karakterizirane progresivnim porastom tumorske mase, te bolesnik bez liječenja umire u roku od nekoliko mjeseci. Vrlo agresivni limfomi bez liječenja do smrti bolesnika dovode u roku od nekoliko dana ili tjedana (9).

Limfome možemo kategorizirati u Hodgkinove i non-Hodgkinove limfome. Hodgkinovi limfomi (Hodgkinova bolest, HL) čine približno 10% svih limfoma i mogu se dalje podijeliti na klasični HL, koji čini 95% HL i nodularnu limfocitnu predominaciju, koja čini 5%. Klasični HL dijeli se na četiri histološka podtipa: nodularna skleroza (NS), limfocitima bogat klasični Hodgkinov limfom (LR), miješana celularnost (MC) i limfocitna deplecija (LD). Približno 60% slučajeva klasičnog HL čini nodularna skleroza, koja se obično pojavljuje u mladih osoba, lokalizirana supradijafragmalno, često s velikom tumorskom masom u medijastinumu. Miješana celularnost čini 30%, češće se javlja u starijih i češće je proširena od nodularne skleroze (9).

Non-Hodgkinove limfome prema staničnom porijeklu možemo podijeliti na B-stanične (koji čine oko 85%), T-stanične (koji čine oko 15%) te rijetke NK-stanične. Najčešći podtipovi non-Hodgkinovih limfoma su difuzni velikostanični B-limfom (*diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL*), folikularni limfom (*follicular lymphoma, FL*), limfom marginalne zone

(*marginal zone lymphoma*, MZL), limfom malih limfocita (*small lymphocytic lymphoma*, SLL) i limfom plaštene zone (*mantle cell lymphoma*, MCL).

U Hrvatskoj tumori B-limfocitne loze čine otprilike dvije trećine svih limfoidnih tumora, Hodgkinovi limfomi jednu četvrtinu, dok na tumore T- i NK-stanica otpada oko 10% (9).

Uz razvoj određenih limfoma vezuju se različiti infektivni uzročnici poput Epstein-Barrovog virusa i humanog T-limfotropnog virusa, kao i bakterijski uzročnici poput Helicobacter pylori. Neki podtipovi limfoma karakterizirani su genetskim mutacijama u kojima nastaju proto-onkogeni, primjerice Burkittov limfom i translokacija 8:14 te folikularni limfom i translokacija 14:18 (8).

Osobitosti klinički čestih podtipova limfoma i njihove avidnosti za FDG navedene su u tablici 1.

Tablica 1. Kliničke osobitosti i avidnost za FDG nekoliko čestih podtipova limfoma			
Bolest	**Tipična dob**	**Kliničke osobitosti**	**Avidnost za FDG**
Hodgkinov limfom (10% svih limfoma)	Medijan dobi 28 god.; drugi vrhunac učestalosti 60-70 god.	Inicijalno se prezentira u vratu i medijastinumu. Progredira uključujući susjedne lance limfnih čvorova s kasnom hematogenom diseminacijom. B simptomi u 25% slučajeva.	Tipično veliko nakupljanje FDG.
Difuzni velikostanični B-limfom (33% NHL)	Medijan dobi 64 god.	Agresivan, s velikim nodalnim masama; 60% pacijenata prezentira se s uznapredovalom i 30% s ekstranodalnom bolesti; može se javiti transformacijom iz indolentnog limfoma. B-simptomi u 30% slučajeva.	Tipično veliko nakupljanje FDG.
Folikularni limfom (20% NHL)	Medijan dobi 60 god.	Najčešći indolentni NHL; pacijenti često asimptomatični; difuzna periferna i centralna adenopatija. Tipično dijagnosticiran u uznapredovalom stadiju s zahvaćanjem koštanom srži. B-simptomi u <20% slučajeva.	Varijabilna - slabo do umjereno nakupljanje FDG.
Limfom marginalne zone (9% NHL)	Medijan dobi 65-70 god.	Tri različita kliničko-patološka podtipa: splenični MZL, nodalni MZL i MALT-limfom.	Varijabilna - bez nakupljanja do velikog nakupljanja FDG.
Kronična limfocitna leukemija/limfom malih limfocita (7% NHL)	Medijan dobi 72 god.	Samo limfocitoza ili s adenopatijom i hepatosplenomegalijom; često zahvaća koštanu srž. Rijetka transformacija u DLBCL (2%-8%).	Varijabilna - slabo do umjereno nakupljanje. Visoka avidnost sugerira malignu transformaciju.
Limfom plaštene zone (7% NHL)	Medijan dobi 68 god.	U 70%-90% slučajeva prezentacija u stadiju IV. Često zahvaća probavni sustav i koštanu srž. Transformacija u vrlo agresivnu blastoidnu varijantu u 20%-30%.	Varijabilna - slabo do veliko nakupljanje FDG.

Prema: Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, i sur. Imaging for Staging and Response Assessment in Lymphoma. Radiology. 2015;276:325. (8)

6. ULOGA POZITRONSKE EMISIJSKE TOMOGRAFIJE U DIJAGNOSTICI LIMFOMA

6.1. Interpretacija metabolizma FDG u limfomima

Ranije je navedeno da se radiofarmak FDG nakuplja u tumorskim stanicama proporcionalno glikolitičkoj aktivnosti tumorskih stanica, te se to svojstvo koristi za vizualnu predodžbu pojačanog metabolizma glukoze u PET dijagnostici. Za kliničku interpretaciju PET nalaza u stupnjevanju pacijenata s limfomom pretežno se upotrebljava vizualna interpretacija nalaza, pri čemu se pozitivan nalaz očituje vidno intenzivnijom fokalnom ili difuznom aktivnosti glukoze u odnosu na aktivnost okolnih struktura.

Osim vizualne interpretacije moguća je i kvantifikacija obzirom na težinu, visinu, površinu tijela i injiciranu aktivnost FDG-a, čime dobivamo tzv. SUV-indekse (*standardized uptake values*) karakteristične za pojedine regije, koji indirektno govore o agresivnosti tumorske lezije (6). SUV-indeks se izvodi iz omjera koncentracije tkivne radioaktivnosti u jedinici vremena i injicirane doze radioaktivnosti normaliziranoj na gram tjelesne mase. Budući da smanjenje SUV-indeksa upućuje na dobar terapijski odgovor, SUV-indeksi su korisni u praćenju terapijskog odgovora. Značajne su varijacije u medijanima vrijednosti SUV-indeksa kod limfoma ovisno o histološkom tipu, a kreću se od 2,0 do više od 20,0. SUV veći od 10 je rijetkost u indolentnim tumorima. Premda se SUV-indeks standardno navodi u nalazima, vrijednosti SUV-indeksa nisu ključne za interpretaciju nalaza pa je granična vrijednost SUV-indeksa od 2,5 relativna (6).

Različiti podtipovi limfoma pokazuju različito nakupljanje i metabolizam FDG (tablica 1). U pravilu, agresivni limfomi intenzivnije nakupljaju FDG od indolentnih limfoma. Unatoč tomu, PET slikovnim metodama moguće je točno stupnjevati ne samo agresivne limfome i limfome visokog gradusa, nego i limfome niskog gradusa. Razlike u metaboličkoj aktivnosti glukoze između podtipova limfoma moguće je povezati s različitom proliferacijskom aktivnosti, aktivacijom signalnih putova onkogena i profilima genskog izražaja (3). Hodgkinovi limfomi, difuzni velikostanični B-limfomi, folikularni limfomi,

Burkittovi limfomi i limfomi plaštene zone pokazuju najveću sklonost nakupljanju FDG. Određeni rjeđi podtipovi limfoma, angioimunoblastični T-stanični limfomi, NK-stanični limfomi i anaplastični velikostanični limfomi također obično pokazuju visoku aktivnost metabolizma FDG. Mnogi ne-folikularni, indolentni non-Hodgkinovi limfomi uključujući limfom malih limfocita (SLL), limfoplazmastanični limfom (LCL), limfome marginalne zone (uključujući i ekstranodalne MALT-limfome) karakterizirani su ograničenim ili varijabilnim nakupljanjem FDG (10,11). Hodgkinovi limfomi pokazuju značajno nakupljanje FDG. Karakteristične atipične, tzv. Reed-Sternbergove stanice i njihove varijante čine samo 1-3% tumorske mase u Hodgkinovim limfomima, dok kod non-Hodgkinovih limfoma neoplastične stanice čine većinu tumorske mase. Izgledno je da je izvor povećanog unosa FDG u Hodgkinovim limfomima pojačan metabolizam glukoze u reaktivnom mikro-okruženju malignih stanica (12). Preklapanje u stupnju nakupljanja FDG među indolentnim i agresivnim limfomima je značajno, stoga PET ne može zamijeniti biopsiju i patohistološku dijagnostiku.

6.2. Evaluacija proširenosti bolesti (*staging*)

Kako bi se mogla pravilno planirati terapija limfoma, važno je precizno odrediti stadij bolesti. Prije određivanja proširenosti potrebno je postaviti točnu dijagnozu i ispravno klasificirati limfom patohistološkom analizom ekstirpiranog čvora ili tumorskog tkiva. Određivanje proširenosti bolesti ima za cilj odrediti smještaj i veličinu zahvaćenih limfnih čvorova kao i zahvaćenost ekstranodalnih tkiva (9). Određivanje proširenosti bolesti uključuje detaljnu anamnezu i pregled, laboratorijske pretrage, biopsiju tumorskog tkiva i koštane srži te slikovne metode pregleda.

Najčešće korišten sustav određivanja proširenosti (*staging*) za limfome je Ann Arbor klasifikacija (tablica 2.), uvedena još 1971. godine i promijenjena 1989., otkad uključuje i Cotswoldsku modifikaciju, koja govori o prognostičkom značaju velike mase tumorske bolesti (*bulky disease*). Primjenjuje se i za Hodgkinove i non-Hodgkinove limfome. *Staging* po Ann Arbor klasifikaciji ovisi o smještaju i proširenosti tumora, kao i o prisutnosti sustavnih simptoma ovisnih o limfomu, tzv. „B-simptomi“, koji uključuju: svrbež zbog kojeg

bolesnik ima ekskorijacije, gubitak na težini preko 10% u zadnjih 6 mjeseci uz normalan unos hrane, vrućicu preko 38,5 ^{o}C bez znakova infekcije te noćno znojenje zbog kojeg se bolesnik po noći mora presvlačiti (9).

Tablica 2. Ann Arbor klasifikacija s Cotswoldskom modifikacijom

Stadij bolesti	
I	Zahvaćena jedna regija limfnih čvorova ili jedan ekstralimfatički organ
II	Zahvaćeno dvije ili više regija limfnih čvorova s jedne strane dijafragme ili primarno ili *per continuitatem* zahvaćen ekstralimfatički organ i limfni čvorovi s jedne strane dijafragme
III	Kao i stadij II, samo s obje strane dijafragme
IV	Difuzno zahvaćanje ekstralimfatičkih organa
Dodatne oznake	
A	Bez B simptoma
B	Prisutan barem jedan B simptom
E	Zahvaćen ekstralimfatički organ (u stadijima I-III)
X	Velika tumorska masa (*bulky disease*) >10 cm ili tumor zahvaća više od 1/3 intratorakalnog promjera

Prema: Aurer, I. Hematološki maligniteti. U: Bešlija S, Vrbanec D, ur. Medicinska / internistička onkologija. Sarajevo: Medicinski fakultet Sveučilišta u Sarajevu; 2014. Str. 496. (9)

Hodgkinov limfom se, nakon postavljanja dijagnoze i određivanja stadija dalje klasificira u povoljan limfom ranog stadija (*early-stage favorable HL*, uključuje stadije I i II bez nepovoljnih čimbenika), nepovoljan limfom ranog stadija (*early-stage unfavorable HL*, uključuje stadije I i II s nepovoljnim čimbenicima) te limfom uznapredovalog stadija (*advanced stage HL*) (13). Dobar pokazatelj ishoda u HL, temeljen na prisutnosti nepovoljnih čimbenika, je International Prognostic Score (IPS, tablica 3.) Prisutnost više nepovoljnih

čimbenika vezano je uz lošiju prognozu (primjerice, petogodišnje preživljenje sa IPS 1 je oko 97%, dok je sa IPS 5 oko 67%) (14).

Sličan prognostički alat, International Prognostic Index (međunarodni prognostički indeks, tablica 3.), koristi se za procjenu ishoda u agresivnim podtipovima NHL. Prognoza bolesti u NHL ovisi o konkretnom podtipu kao i drugim histološkim i molekularnim osobitostima. Tako je primjerice ishod u DLBCL manje povoljan za pacijente s DLCBL podtipa aktiviranih B-stanica (*activated B-cell-type DLBCL*) u usporedbi s onim podtipa B-stanica zametnog središta (*germinal center B-cell type DLBCL*). Specifični prognostički indeksi koriste se za folikularni limfom (FLIPI), limfom plaštene zone (MIPI), T-stanične limfome i NK/T-stanične limfome (15).

Tablica 3. International Prognostic Score i International Prognostic Index

International Prognostic Score[a]	**International Prognostic Index[b]**
Serumski albumin <4 g/dL	Dob >60 godina
Hemoglobin <10.5 g/dL	Bolest stadija III ili IV
Muški spol	Povišena serumska laktat-dehidrogenaza
Dob >45 godina	Status na ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skali od 2, 3 ili 4
Bolest stadija IV Broj leukocita ≥15,000/µL Apsolutni broj limfocita <600/µL i/ili <8% ukupnog broja leukocita	Više od 1 ekstranodalne lokalizacije

[a]Jedan bod dodjeljuje se za svaki prisutni nabrojani čimbenik, za ukupan rezultat između 0 i 7.

[b]Jedan bod dodjeljuje se za svaki prisutni nabrojani čimbenik, za ukupan rezultat između 0 i 5.

Prema: Aurer, I. Hematološki maligniteti. U: Bešlija S, Vrbanec D, ur. Medicinska / internistička onkologija. Sarajevo: Medicinski fakultet Sveučilišta u Sarajevu; 2014. Str. 496. (9)

Premda je CT pregled najdostupnija slikovna metoda, može biti nedovoljno precizna u dijagnostici zahvaćenih limfnih čvorova normalne i manje veličine, kao i ekstranodalnih lezija i onih u koštanoj srži. PET/CT daje bolje i točnije dijagnostičke rezultate od CT-a s kontrastom, posebno u limfoma normalne veličine i ekstranodalne lokalizacije (16,17).

Važna uloga PET slikovnih metoda u dijagnostici limfoma među prvima je naglašena u izvješću International Harmonization Project iz 2007. Izvješće preporučuje upotrebu PET sa FDG prije primjene terapije u pacijenata sa FDG-avidnim limfomima kao HL i DLBCL; procjenu učinka terapije 6-8 tjedana nakon završetka kemoterapije, pri čemu kvantifikaciju FDG nakupljanja pomoću SUV-indeksa ne smatra nužnim nego je dovoljna vizualna evaluacija (18).

Trenutno najnovija klasifikacija je Lugano klasifikacija koja dopunjuje dosadašnje klasifikacije naglašavajući važnost PET/CT-a sa FDG za određivanje proširenosti bolesti i procjenu odgovora na terapiju limfoma s dobrom avidnosti za FDG (19). Također, Ann Arbor klasifikacija je revidirana (tablica 4.) i pacijente s primarnim nodalnim limfomima dijeli u dvije kategorije: ograničeni stadij (stadij I i II, *non-bulky*) i uznapredovali stadij (stadij III ili IV). Ovisno o patohistološkom nalazu i drugim prognostičkim faktorima bolest stadija II velike tumorske mase (*bulky*) može se svrstati u ograničeni ili uznapredovali stadij.

Tablica 4. Lugano klasifikacija za primarne nodalne limfome		
Stadij	Proširenost	Ekstranodalno
I	Jedan limfni čvor ili grupa susjednih čvorova	Jedna ekstranodalna lezija bez uključenosti čvorova
II	Dvije ili više grupa čvorova na istoj strani dijafragme	Stadij I ili II po nodalnoj proširenosti s ograničenom kontinuiranom proširenosti ekstranodalno
II *bulky*	Kao stadij II sa bolesti velike tumorske mase (*bulky*)	Nije primjenjivo
III	Čvorovi s obje strane dijafragme; čvorovi iznad dijafragme s zahvaćanjem slezene	Nije primjenjivo
IV	Dodatna nekontinuirana ekstralimfatička proširenost bolesti	Nije primjenjivo

Prema: Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, i sur. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32(27):3062. (19)

PET/CT sa FDG je točniji od samog CT-a u *stagingu* Hodgkinovih i non-Hodgkinovih limfoma, posebno za ekstranodalnu bolest. Povišenje stadija (*upstaging*) utvrđuje se češće od sniženja (*downstaging*), s promjenom terapije u određenog broja pacijenata (20). Promjena je terapije nakon povišenja stadija učestalija u bolesnika s folikularnim limfomom (FL) , osobito u pacijenata s ograničenom bolesti na CT nalazu (21,22).

Prisutnost velike tumorske mase (*bulky disease*) smatra se negativnim prognostičkim čimbenikom u Hodgkinovom limfomu ranog, ali ne i uznapredovalog stadija. U difuznom velikostaničnom B-limfomu, velika tumorska masa je prediktivni faktor lošije stope preživljenja u bolesti s povoljnom prognozom ali ne i u bolesti s lošom prognozom, vjerojatno zbog toga što na nju utječe više negativnih čimbenika (23).

PET/CT može se koristiti i za odabir najboljeg mjesta za biopsiju tkiva, odnosno za ciljanu biopsiju u pacijenata sa suspektnom transformacijom (prijelazom iz sporo-rastućeg indolentnog u agresivni oblik limfoma) (16,24).

Smjernice za dijagnostiku i liječenje limfoma (drugi hrvatski konsenzus) iz 2012. za inicijalnu procjenu proširenosti bolesti, kao i procjenu proširenosti recidiva Hodgkinova limfoma i difuznoga B-velikostaničnog limfoma, nalažu učiniti PET/CT s dijagnostičkim CT-pregledom područja vrata, prsnog koša, trbuha, zdjelice i prepona u monofaznom protokolu (6). Dijagnostički CT podrazumijeva snimanje uz peroralnu i/ili intravensku aplikaciju kontrastnog sredstva, koje rabi znatno više doze rendgenskog zračenja od niskodoznog pregleda. Monofazni protokol CT-pregleda podrazumijeva snimanje 70 do 90 sekundi nakon intravenske aplikacije jodnoga kontrastnog sredstva, obično u koncentraciji od 300 i više mg joda po mililitru, u dozi ne višoj od 1,5 mL/kg.

Smjernice preporučuju kontrastno sredstvo aplicirati automatskim injektorom, brzinom od 3 do 5 mL/s, uz neposredni naknadni bolus fiziološke otopine u dozi od 20 do 40 mL kad god je to moguće. Ako ne postoji mogućnost uporabe automatskog injektora, kontrast se aplicira manualno, u bolusu, bez naknadnog bolusa fiziološke otopine. F-FDG se aplicira bolesniku 1 sat prije akvizicije. Bolesnik treba biti natašte barem 6 sati prije izvođenja pretrage. Prije snimanja pacijent se mora pomokriti da se eliminira višak aktivnosti iz urotrakta te mirovati od aplikacije F-FDG-a do snimanja. Dijagnostički CT-pregled treba učiniti zasebno ako je učinjen samo PET.

Kod ostalih vrsta limfoma smjernice nalažu učiniti PET/CT u slučaju nejasnog ili dvojbenog nalaza dijagnostičkog CT-a, kao i u bolesnika s indolentnim nodalnim B-limfomom koji je prema nalazu CT-a u I. stadiju, a planira se liječenje samo zračenjem.

6.3. Evaluacija odgovora na terapiju u tijeku liječenja (*interim* pregledi)

Interim PET/CT pregledi provode se nakon početka, a prije završetka terapije, često nakon drugog ili četvrtog ciklusa. Smjernice Europskog društva za medicinsku onkologiju (ESMO) u kliničkoj praksi preporučuju provođenje *interim* PET pregleda (iPET) (23,25). Studije su pokazale da je iPET snažan prognostički pokazatelj u Hodgkinovom limfomu i agresivnim non-Hodgkin limfomima, nadmašujući IPS (International Prognostic Score) i IPI (International Prognostic Index) (26). Premda studije naglašavaju mogući potencijal iPET-a u personaliziranju terapije u skladu s individualnim odgovorom na terapiju, trenutno nema konačnih dokaza da promjena terapije po nalazima iPET-a rezultira poboljšanim ishodima (27). Prilagođavanje strategije liječenja agresivnih limfoma na temelju *interim* PET/CT nalaza predmet je aktivnog istraživanja u kliničkim ispitivanjima. Ciljevi prilagođenih terapijskih strategija uključuju minimiziranje dugoročne toksičnosti uz maksimiziranje efektivne terapije (15).

U interpretaciji *interim* PET/CT nalaza koristi se nekoliko kvalitativnih ljestvica temeljenih na vizualnoj analizi. Nedostatak vizualne analize jest varijabilnost očitanja ovisno o promatraču. Ovom se nedostatku nastojalo doskočiti standardizacijom kriterija za interpretaciju u sklopu radne skupine IHP (International Harmonization Project) 2007. godine, koja je razvila preporuke za interpretaciju PET/CT po dovršetku terapije. Ovi su kriteriji definirali nakupljanje FDG u vaskulaturi medijastinuma (*mediastinal blood pool*) kao referentnu pozadinu za definiranje pozitivnosti PET/CT nalaza rezidualne mase veće od 2 cm (18). Premda su kriteriji IHP bili razvijeni za evaluaciju remisije bolesti po dovršetku terapije, neke studije primijenile su navedene kriterije za evaluaciju *interim* PET/CT nalaza, što se nije pokazalo korisnim zbog visoke stope lažno pozitivnih nalaza. Također, pokazalo se da nakupljanje veće od onog u vaskulaturi medijastinuma nije bilo nužno povezano s lošijom prognozom. Budući da IHP ne omogućuje stupnjevanje intenziteta nakupljanja FDG, ne omogućuje ni adekvatnu interpretaciju u skladu s kliničkim kontekstom (28).

Stoga su 2009. na prvoj međunarodnoj radionici za *interim* PET održanoj u Deauvilleu u Francuskoj ustanovljeni Deauvillski kriteriji (tablica 5.), kvalitativna ljestvica od 5 točaka koja boduje nakupljanje FDG u tumorskoj leziji u usporedbi s nakupljanjem u vaskulaturi medijastinuma (*mediastinal blood pool*) ili nakupljanjem u jetri.

Tablica 5. Deauvillski kriteriji za interpretaciju *interim* PET nalaza

1	Nema nakupljanja
2	Nakupljanje manjeg ili jednakog intenziteta kao u vaskulaturi medijastinuma
3	Nakupljanje većeg intenziteta nego u vaskulaturi medijastinuma, ali manjeg ili jednakog nego u jetri
4	Nakupljanje umjereno većeg intenziteta nego u jetri
5	Nakupljanje izrazito većeg intenziteta nego u jetri

Prema: Barrington SF, Fosse P, Withofs N, i sur. Recommendations to stage and assess the response to therapy of lymphomas with (18F)FDG-PET-CT. Med Nucl. 2016;40:57. (20)

Rezultate treba interpretirati u kontekstu očekivane prognoze i kliničkih nalaza. Preporučena klasifikacija iz Lugana objavljena 2014. za procjenu terapijskog odgovora *interim* PET pregledima i pregledima nakon završene terapije, koristeći Deauvillske kriterije dijeli rezultate u nekoliko skupina. Rezultat 1, 2 i 3 zajedno s odsutnosti FDG-avidnih lezija u koštanoj srži predstavljaju potpuni metabolički odgovor (*complete response*). Rezultat 4 i 5 sa smanjenim unosom u odnosu na inicijalni nalaz (*baseline*) predstavljaju djelomični odgovor (*partial response*). Rezultat od 4 ili 5 bez značajne promjene nakupljanja u odnosu na početnu vrijednost je stabilna bolest (*stable disease*) ili bez metaboličkog odgovora (*no metabolic response*). Konačno, nalaz od 4 ili 5 s povećanjem intenziteta u usporedbi s početnom vrijednosti i/ili bilo koji nalaz nove FDG-avidne lezije koja odgovara limfomu znak je progredirajuće bolesti (*progressive disease*) ili neuspjeha terapije. Nespecifično nakupljanje FDG može se javiti kod upale povezane s terapijom (23,29).

Budući da je oko osjetljivo na razlike u kontrastu, a ne u intenzitetu, mogu se javiti poteškoće u interpretaciji nalaza kad je razina rezidualnog nakupljanja blizu razine nakupljanja referentne regije. U tom slučaju može koristiti određivanje SUV-indeksa semikvantitativnom metodom (30). Semikvantitativna metoda koristi SUV-indeks, odnosno SUV-maksimum (SUV_{max}) za određivanje maksimalnog intenziteta nakupljanja na inicijalnoj snimci, a odgovor na terapiju procjenjuje postotnom promjenom (razlikom, ΔSUV_{max}) te vrijednosti na *interim* snimci od one na inicijalnoj. Korištenje ΔSUV_{max} predmet je standardizacije i daljnjih kliničkih istraživanja, te trenutno nije dio standardnog dijagnostičkog protokola.

Prema hrvatskim smjernicama za dijagnostiku i liječenje limfoma (drugi hrvatski konsenzus) iz 2012., procjena učinkovitosti u tijeku liječenja obavlja se dijagnostičkim CT pregledom područja prsnog koša, trbuha i zdjelica, dok se PET sa FDG ne rabi za *interim* preglede, osim u istraživačkim studijama i za Hodgkinov limfom III. i IV. stadija (6).

6.4. Evaluacija nakon provedenog liječenja

PET/CT je standard skrbi u evaluaciji remisije FDG-avidnih limfoma. Procjena remisije nakon završene terapije točnija je pomoću PET/CT nego samo CT pregledom u pacijenata s Hodgkinovim limfomom, difuznim velikostaničnim B-limfomom i folikularnim limfomom velikog tumorskog opterećenja (6). Studije govore o visokoj točnosti PET/CT nalaza nakon terapije protokolima ABVD (doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin) i BEACOPP (bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin i prednizon) za uznapredovali HL (23,31,32).

Negativni PET/CT nalaz po završetku liječenja s visokom sigurnošću isključuje vijabilni rezidualni tumor i u Hodgkinovom i difuznom velikostaničnom B-limfomu, s većom negativnom prediktivnom vrijednosti u Hodgkinovom limfomu (33). Premda vrijednost negativnog PET/CT obično nadilazi vrijednost nalaza postterapijskog CT pregleda, rizik

recidiva mogao bi biti nešto viši u rezidualnoj bolesti većoj od 2 cm, čak i kad PET/CT pokazuje negativni nalaz metaboličke aktivnosti (34).

Nema konsenzusa u definiranju uloge PET/CT za praćenje pacijenata s limfomom nakon kurativne terapije. Općenito, najraniji znak recidiva (do 80%) jesu klinički znakovi i simptomi (35).

Smjernice za dijagnostiku i liječenje limfoma (drugi hrvatski konsenzus) iz 2012. preporučuju za procjenu odgovora na zračenje učiniti kontrolni PET nakon najmanje 3 mjeseca, budući da se u pojedinih bolesnika nakon provedene radioterapije može registrirati pozitivan nalaz kao posljedica same radioterapije. Ako nalaz niskodoznog CT-a u okviru PET/CT pretrage nije dostatan, potrebno je učiniti dijagnostički CT pregled uz peroralnu primjenu jodnog kontrasta, te snimiti samo regije zahvaćene bolešću ili one nejasnog nalaza PET pretrage (6).

Reevaluacija se za ostale oblike limfoma obavlja dijagnostičkim CT-pregledom uz peroralnu primjenu razrijeđenog jodnog kontrasta snimajući samo regije zahvaćene bolešću. Reevaluacija ekstranodalne bolesti obavlja se dijagnostičkim CT-pregledom uz intravensku primjenu kontrastnog sredstva u monofaznom protokolu, snimajući samo regije zahvaćene bolešću (6).

PET/CT pregledi provedeni po postizanju remisije (*follow-up, surveillance*) imaju visoku stopu lažno pozitivnih nalaza te ih nije opravdano provoditi (6,36).

6.5. Evaluacija prije primjene visoke doze kemoterapije i autologne transplantacije matičnih stanica

Različite studije su pokazale prognostičku vrijednost PET/CT-a u pacijenata s relapsom ili refraktornim HL ili DLBCL nakon terapije spašavanja (*salvage chemotherapy*) prije visokodozne kemoterapije i autologne transplantacije matičnih stanica, pri čemu je PET/CT superioran u odnosu na samostalni CT pregled (37–41).

PET/CT s FDG bi mogao biti koristan u donošenju terapijskih odluka prije primjene visoke doze kemoterapije i autologne transplantacije matičnih stanica, ali potrebne su dodatne studije, te se u ovom trenutku rutinski ne izvodi za ovu indikaciju.

6.6. Pogreške u interpretaciji nalaza

Određene benigne bolesti i druga stanja mogu doprinjeti fokalnom nakupljanju FDG i tako uzrokovati lažno pozitivno očitanje PET nalaza. Primjeri ovakvih stanja su upala, infekcija, granulomatozne bolesti, metastaze nekog drugog primarnog karcinoma, sarkoidna (*sarcoid-like*) reakcija nakon kemoterapije. FDG se može pojačano nakupljati i u smeđem masnom tkivu, aktiviranom mišiću ili hiperplaziji timusa. Difuzno nakupljanje FDG može se javiti uz reaktivne promjene koštane srži i slezene nakon kemoterapije, a posebice u onih pacijenata koji su primali faktore stimulacije kolonija (granulocitni faktor stimulacije kolonija, eritropoetin) kao potporno liječenje nakon kemoterapije. Do pojave artefakata može doći prevelikom korekcijom (*overcorrection*) atenuacije fotona zbog prisutnosti gustih materijala poput intravenskog i oralnog kontrasta, metalnih implantata ili metalnih stranih tijela (3). Najčešći uzrok lažno negativnih PET nalaza jesu lezije koje promiču detekciji zbog svoje male veličine. Lezije manje od 10 mm smatraju se nedovoljno velikim da se pouzdano identificiraju pomoću PET-a (3).

6.7. Uloga PET/MR u dijagnostici limfoma

Kombinacija PET i magnetske rezonancije je obećavajuća, ali znatno manje rasprostranjena alternativa PET/CT-u u dijagnostici limfoma. Prednosti upotrebe magnetske rezonancije su višestruke. Magnetska rezonancija ne koristi ionizirajuće zračenje, pa PET/MR izbjegavajući zračenje CT pretrage značajno smanjuje primljenu dozu zračenja. Kombinacija PET/MR slikovnih metoda stoga je pogodna alternativa PET/CT u populaciji djece i adolescenata koji boluju od Hodgkinovog limfoma, kao i pacijentima koji se u tijeku liječenja i post-terapijske evaluacije mnogo puta izlažu slikovnim pretragama. MR slikovne metode osim anatomske informacije nude i mogućnosti evaluacije tkivne strukture i metabolizma koje CT ne nudi, poput DWI (*diffusion weighted imaging*) ili MR-

spektroskopije. U usporedbi s PET/CT-om, PET/MR može točnije identificirati manje čvorove i razlikovati metabolički aktivno smeđe masno tkivo od tkiva infiltriranih limfomom (42,43).

Više studija potvrdilo je ulogu PET/MR kao alternative PET/CT u inicijalnoj dijagnostici limfoma, barem u vidu dijagnosticiranja nodalnog oblika bolesti (44–46). Vrijednost upotrebe PET/MR za ekstranodalnu bolest još nije u potpunosti evaluirana.
Magnetska rezonancija omogućuje bolji kontrast u prikazu mekih tkiva, što može koristiti u procjeni ekstranodalne proširenosti limfoma (42).

Interim PET/MR može biti vrijedan dijagnostički alat u procjeni prognoze bolesti i odluci o terapiji. U pacijenata s HL i DLBCL podtipa GCB (GCB-DLBCL, *germinal center B-cell like diffuse large B-cell lymphoma*) koristan je za odluku o modifikaciji ili intenziviranju terapije u slučaju nedovoljnog metaboličkog odgovora na dva ciklusa indukcijske kemoterapije. U drugim tipovima limfoma može koristiti u odabiru mjesta za biopsiju kao i utvrđivanje transformacije indolentne ili nisko agresivne bolesti u pacijenata s agresivnim oblicima limfoma (43). PET/MR još nije zasebno evaluiran u pacijenata s suspektnim recidivima limfoma (42).

PET/MR je trenutno uglavnom dopunska metoda CT-u ili PET/CT-u u dijagnostici limfoma. Jedina je iznimka dijagnostika primarnih limfoma mozga, gdje je MR sa superiornim kontrastom prikaza mekih tkiva metoda izbora za prikaz moždanih masa (47,48).

7. ZAKLJUČAK

Pozitronska emisijska tomografija danas je esencijalan čimbenik u inicijalnoj dijagnostici i terapijskom praćenju pacijenata s limfomom, koristeći se pretežito u formi PET/CT-a.

PET/CT treba biti standardna pretraga za određivanje kliničkog stadija FDG-avidnih limfoma u rutinskoj kliničkoj praksi. Nije preporučena za rutinsku upotrebu u dijagnostici limfoma varijabilne FDG-avidnosti poput SLL, ekstranodalnog limfoma marginalne zone i određenih kožnih limfoma.

Za vizualnu procjenu odgovora na terapiju u tijeku i na kraju liječenja treba koristiti Deauvillske kriterije. Nalazi se trebaju interpretirati uzimajući u obzir s očekivanu prognozu bolesti, kliničke nalaze i druge markere odgovora. *Interim* nalaz PET-a i nalaz na kraju terapije imaju značajnu prognostičku ulogu u pacijenata s HL i agresivnim NHL-om. PET/CT je superioran samom CT-u za evaluaciju rezidualne bolesti. Prilagodba terapije ovisna o nalazu *interim* PET/CT-a još je predmet kliničkih ispitivanja te trenutno nema dovoljno dokaza za promjenu standardne terapije samo na temelju nalaza *interim* PET/CT-a. Trenutno se PET/CT ne izvodi rutinski za donošenje terapijskih odluka prije primjene visoke doze kemoterapije i transplantacije matičnih stanica.

Potencijalnu alternativu PET/CT-u predstavlja PET/MR, u ciljanim populacijama gdje bi do izražaja mogle doći prednosti te slikovne metode poput smanjene izloženosti zračenju ili bolje vizualizacije mekih tkiva. Potrebna su dodatna klinička ispitivanja da bi se dokazala jednakovrijednost ove metode PET/CT-u u različitim aspektima dijagnostike i liječenja limfoma.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojem mentoru, prof. dr. sc. Draženu Huiću, koji je svojom susretljivošću i razumijevanjem pomogao pisanje ovog rada.
Zahvaljujem i članovima komisije, doc. dr. sc. Maji Franceschi i doc. dr. sc. Sanji Kusačić Kuna na uloženom vremenu za čitanje i ocjenjivanje ovog rada.
Posebno zahvaljujem i prijateljima.
Najviše zahvaljujem svojoj obitelji, roditeljima i bratu, koji su mi bili najveća podrška tijekom cijelog studija.

9. LITERATURA

1. Basu S, Hess S, Nielsen Braad PE, i sur. The basic principles of FDG-PET/CT imaging. PET Clin. 2014;9:355–370.
2. Schulthess GK. Molecular Anatomic Imaging: PET-CT and SPECT-CT Integrated Modality Imaging. 2. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
3. Allen-Auerbach M, de Vos S, Czernin J. PET/Computed Tomography and Lymphoma. Radiol Clin North Am. 2013;51:833–844.
4. Bos R, van der Hoeven JJM, van der Wall E, i sur. Biologic Correlates of 18 Fluorodeoxyglucose Uptake in Human Breast Cancer Measured by Positron Emission Tomography. J Clin Oncol. 2002;20:379–387.
5. Bertout JA, Patel SA, Simon MC. The impact of O2 availability on human cancer. Nat Rev Cancer. 2008;8:967–975.
6. Aurer I, Gašparov S, Kralik M, i sur. Lymphoma diagnosis and treatment - second Croatian consensus. Liječnički Vjesn. 2013;135:63–76.
7. Chua S, Groves A. Biomedical Positron Emission Tomography (PET) imaging. U: Morris P, ur. Biomedical Imaging: Applications and Advances. Cambridge: Woodhead Publishing; 2014. Str. 3–40.
8. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, i sur. Imaging for Staging and Response Assessment in Lymphoma. Radiology. 2015;276:323–338.
9. Aurer, I. Hematološki maligniteti. U: Bešlija S, Vrbanec D, ur. Medicinska / internistička onkologija. Sarajevo: Medicinski fakultet Sveučilišta u Sarajevu; 2014. Str. 491.-513.
10. Perry C, Herishanu Y, Metzer U, i sur. Diagnostic accuracy of PET/CT in patients with extranodal marginal zone MALT lymphoma. Eur J Haematol. 2007;79:205–209.
11. Thanarajasingam G, Bennani-Baiti N, Thompson CA. PET-CT in Staging, Response Evaluation, and Surveillance of Lymphoma. Curr Treat Options Oncol. 2016;17:24.
12. Allen-Auerbach M, de Vos S, Czernin J. The Impact of Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in Primary Staging and Patient Management in Lymphoma Patients. Radiol Clin North Am. 2008;46:199–211.
13. NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology Hodgkin lymphoma version 2.2014 [Internet]. 2014. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/

physician_gls/f_guidelines.asp#site.

14. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, i sur. International prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Altered utility in the modern era. J Clin Oncol. 2012;30:3383–3388.
15. Tirumani SH, Lacasce AS, Jacene HA. Role of 2-deoxy-2-[18F]-fluoro-d-glucose-PET/computed tomography in lymphoma. PET Clin. 2015;10:207–225.
16. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, i sur. Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Disease: Coregistered FDG PET and CT at Staging and Restaging—Do We Need Contrast-enhanced CT?1. Radiology. 2004;232:823–829.
17. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, i sur. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. Radiology. 1998;206:475–481.
18. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, i sur. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the imaging subcommittee of international harmonization project in lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25:571–578.
19. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, i sur. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The Lugano classification. J Clin Oncol. 2014. Str. 3059–3067.
20. Barrington SF, Fosse P, Withofs N, i sur. Recommendations to stage and assess the response to therapy of lymphomas with [18F]FDG-PET-CT. Med Nucl. 2016;40:55–64.
21. Wirth A, Foo M, Seymour JF, i sur. Impact of [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography on Staging and Management of Early-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71:213–219.
22. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, i sur. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:2307–2314.
23. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, i sur. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32:3048–3058.
24. Watanabe R, Tomita N, Takeuchi K, i sur. SUVmax in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2010;51:279–283.
25. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical

Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2009;20:108–109.
26. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, i sur. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. Ann Oncol. 2005;16:1514–1523.
27. Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for Therapy Response Assessment in Lymphoma. J Nucl Med. 2009;50:21S–30S.
28. Hess S. Contribution of FDG to Modern Medicine, Part I, An Issue of PET Clinics. PET Clin. 2014;9:446–451.
29. René Pfleger i sur. Deauville Five-Point Scale [Internet]. 2017. Dostupno na: https://radiopaedia.org/articles/deauville-five-point-scale.
30. Meignan M, Hutchings M, Schwartz LH. Imaging in Lymphoma: The Key Role of Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography. Oncologist. 2015;20:890–895.
31. Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, i sur. 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. 2010;28:1415–1421.
32. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, i sur. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2012;379:1791–1799.
33. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, i sur. [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Survival After Chemoimmunotherapy for Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. J Clin Oncol. 2014;32:1769–1775.
34. Dabaja BS, Phan J, Mawlawi O, i sur. Clinical implications of positron emission tomography-negative residual computed tomography masses after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013;54:2631–2638.
35. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. Blood. 2007. Str. 3507–3516.
36. Cheson BD. Role of Functional Imaging in the Management of Lymphoma. J Clin Oncol. 2011;29:1844–1854.
37. Barrington SF, Mikhaeel NG. Imaging Follicular Lymphoma Using Positron Emission Tomography With [18 F]Fluorodeoxyglucose: To What Purpose? J Clin Oncol.

2012;30:4285–4287.

38. Svoboda J, Andreadis C, Elstrom R, i sur. Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006;38:211–216.
39. Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, i sur. Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. Blood. 2007;109:486–491.
40. Jabbour E, Hosing C, Ayers G, i sur. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. Cancer. 2007;109:2481–2489.
41. Moskowitz a. J, Yahalom J, Kewalramani T, i sur. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2010;116:4934–4937.
42. Platzek I. 18F-Fluorodeoxyglucose PET/MR Imaging in Lymphoma. PET Clin. 2016;11:363–373.
43. Ferdová E, Ferda J, Baxa J. 18F-FDG-PET/MRI in lymphoma patients. Eur J Radiol. 2017;1–12.
44. Platzek I, Beuthien-Baumann B, Ordemann R, i sur. FDG PET/MR for the Assessment of Lymph Node Involvement in Lymphoma. Initial Results and Role of Diffusion-Weighted MR. Acad Radiol. 2014;21:1314–1319.
45. Heacock L, Weissbrot J, Raad R, i sur. PET/MRI for the Evaluation of Patients With Lymphoma: Initial Observations. Am J Roentgenol. 2015;204:842–848.
46. Giraudo C, Raderer M, Karanikas G, i sur. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance in Lymphoma. Invest Radiol. 2016;51:163–169.
47. Partovi S, Karimi S, Lyo JK, i sur. Multimodality imaging of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. Br J Radiol. 2014;87:20130684.
48. Kickingereder P, Wiestler B, Sahm F, i sur. Primary Central Nervous System Lymphoma and Atypical Glioblastoma: Multiparametric Differentiation by Using Diffusion-, Perfusion-, and Susceptibility-weighted MR Imaging. Radiology. 2014;272:843–850.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 30. studenog 1992. u Zagrebu. Pohađao sam II. osnovnu školu i opću gimnaziju u Petrinji, s odličnim uspjehom. Završio sam osnovnu glazbenu školu. Trenutno sam redoviti student 6. godine Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Za vrijeme studija bio sam demonstrator na predmetu Histologija i embriologija te predmetu Klinička propedeutika na Zavodu za hematologiju KBC Zagreb. Bio sam član Pjevačkog zbora studenata Medicinskog fakulteta „Lege artis“ od prve godine studija, u sklopu kojeg sam dobio posebnu Rektorovu nagradu 2012./2013. Služim se engleskim i njemačkim jezikom.