

Hodnocení klinického stadia a léčebné odpovědi u maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny na základě revidovaných kritérií z roku 2014 (Luganská klasifikace)

Staging and Treatment Response Evaluation in Malignant Lymphomas – Czech Lymphoma Study Group Recommendations According to Criteria Revised in 2014 (Lugano Classification)

Sýkorová A.¹, Pytlík R.², Móciková H.³, Belada D.¹, Benešová K.², Papajík T.⁴, Janíková A.⁵, Šálek D.⁵, Procházka V.⁴, Vokurka S.⁶, Campr V.⁷, Klener P.², Kubáčková K.⁸, Trněný M.²

¹IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²I. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

³Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

⁴Hematoonkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁵Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁶Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

⁷Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

⁸Onkologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

Východiska: Současné pokroky zobrazovacích metod, zejména pozitronové emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií (PET/CT) a kumulace dat o jejich využití při určování klinického stadia (KS) a hodnocení léčebné odpovědi (LO) u maligních lymfomů, inovace řady prognostických indexů a rozvoj nových léčebných modalit, byly podkladem pro vypracování revize kritérií určování KS a hodnocení LO, která byla publikována pod názvem Luganská klasifikace v roce 2014. Některá doporučení v ní obsažená jsou však stále předmětem diskuze. **Metodika a výsledky:** Autoři shrnují revidovaná doporučení z roku 2014 a jejich změny oproti kritériím z roku 2007. Tato Luganská klasifikace 2014 byla podrobena diskusi a konsenzuálnímu stanovisku k jejímu praktickému použití v březnu 2015 na výročním zasedání Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) a předkládaná souhrnná práce je výsledkem tohoto konsenzu. KLS doporučuje její použití, nicméně v některých bodech ji pro svoji práci upravuje a modifikuje. **Závěr:** Standardizace kritérií pro určování KS a LO u maligních lymfomů a její revidování na základě dostupných poznatků je důležité z pohledu nemocných, neboť umožňuje správné hodnocení rozsahu nemoci a její odpovědi. Slouží k jednotnému hodnocení výsledků klinických studií a současně zjednodušuje práci regulačním agenturám (EMA, SÚKL) v procesu registrace nových léčiv. Zároveň umožňuje i hodnocení léčebných výsledků mimo klinické studie, např. v rámci lymfomového projektu KLS – prospektivně vedené databázi nově diagnostikovaných pacientů s lymfomy.

Klíčová slova

maligní lymfom – počítačová tomografie – pozitronová emisní tomografie – určování stadia – léčebná odpověď

Práce byla podpořena grantem Prvok P27/2012 3. LF UK v Praze a grantem Kooperativní lymfomové skupiny České republiky č. NT12193-5/2011.

This work was supported by the grant Prvok P27/2012 of the Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague and by the grant of the Czech Lymphoma Study Group No. NT12193-5/2011.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 03 Hradec Králové
e-mail: ali.sykorova@seznam.cz

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
I. interní klinika
1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: trneny@cesnet.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 1. 2016

Přijato/Accepted: 16. 2. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016295>

Summary

Background: Recent advances in the use of the imaging modalities, especially PET/CT, and their utilization for determining clinical stage (CS) and assessment treatment response (TR) in malignant lymphomas, along with development of prognostic tools and new treatment modalities, formed the basis for the revised criteria for evaluating CS and TR (published as the Lugano classification, 2014). **Materials and Methods:** The authors summarize the new Lugano recommendations (published in 2014) and the changes from the criteria published in 2007. Moreover, discussion of the changes places emphasis on practical use. The practicality of the Lugano classification, 2014 was the subject of consensus meeting at the annual meeting of the Cooperative Lymphoma Study Group (CLSG) in March 2015. This study reports the final consensus. The CLSG recommends use of the Lugano classification, 2014, but recommends some modifications. **Conclusions:** Standardization of the criteria used to determine CS and TR in malignant lymphomas has led to improvements in initial staging and assessment of TR. The criteria are helpful for unifying response assessment in clinical trials and simplify the work of regulatory agencies (e.g., the EMA and the Czech State Institute for Drug Control) when registering new drugs. It also allows evaluation of treatment outcomes outside clinical trials, for example within the CLSG prospective registry of patients with newly diagnosed lymphoma.

Key words

malignant lymphoma – computed tomography – positron emission tomography – staging – treatment response

Úvod

Prognóza nemocných s maligním lymfomem je závislá na histologickém/molekulárně-genetickém podtypu lymfomu, prognostických faktorech a významně ji ovlivňuje kvalita dosažené léčebné odpovědi (LO). Základem je histologické stanovení subtypu lymfomu s možným zpřesněním pomocí biologických markerů. V běžné praxi však tyto markery dosud nemodifikovaly klasické klinické prognostické indexy, které jsou stále základem pro vstupní hodnocení a stratifikaci léčby [1–14]. Prognostické faktory jsou specifické pro určité typy lymfomů a většinou zahrnují klinické stadium (KS), věk, tělesnou kondici (performance status – PS) a hodnotu laktátdehydrogenázy (LDH). V jednotlivých indexech jsou dále užívány hodnoty beta-2 mikroglobulinu, počet leukocytů a lymfocytů, hodnota hemoglobinu či přítomnost masivního „bulky“ postižení. Použitím těchto indexů je možno odhadnout pravděpodobnost dosažení kompletní remise a pravděpodobnost přežití pacientů s lymfomem [1–4,14]. Důležitým rizikovým faktorem ve většině prognostických indexů je rozsah onemocnění. Jeho redukce je pak základem pro hodnocení LO. Vstupně je rozsah onemocnění lymfomu určován podle stážovacího systému – modifikované Ann Arbor (AA) klasifikace [15–18]. Původní AA klasifikace byla vytvořena pouze pro Hodgkinův lymfom (HL) [19–22]. V současné době slouží tato klasifikace po četných modifikacích pro vstupní určování rozsahu HL i non-Hodgkinova lymfomu

(NHL) [15–18]. Stanovení rozsahu onemocnění před léčbou je základem pro hodnocení LO, které prodělalo řadu změn a stále se vyvíjí. V roce 1999 Mezinárodní pracovní skupina (International Working Group – IWG) publikovala první doporučené postupy [17]. S ohledem na vývoj nových citlivých zobrazovacích vyšetřovacích metod, jako je PET/CT (kombinace pozitivní emisní tomografie – PET a počítačové tomografie – CT), které nahradilo u ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy (¹⁸F-FDG) avidních lymfomů samostatné CT vyšetření, byla nutná revize kritérií v roce 2007 [23,24]. Vzhledem k širokému použití PET/CT u lymfomů došlo publikací v roce 2014 k další revizi kritérií a PET/CT vyšetření je v současnosti standardní vyšetřovací metodou pro všechny ¹⁸F-FDG avidní lymfomy [18,25]. V souhrnném přehledu se snažíme přiblížit v roce 2014 publikovaná revidovaná kritéria pro vstupní hodnocení a pro hodnocení LO u maligních lymfomů, tzv. Luganskou klasifikaci 2014. Tato klasifikace byla podrobena diskuzi a konsenzuálnímu stanovisku k jejímu praktickému použití v březnu 2015 na výročním zasedání Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) a předkládaná souhrnná práce je výsledkem tohoto konsenzu.

Diagnóza

Základem pro stanovení diagnózy zůstává hematopatologické vyšetření. K určení subtypu NHL přispívají imunofenotypizační, imunohistochemické, cytogenetické a molekulárně-genetické metody [26,27]. Využití tzv.

profilu genové exprese (gene expression profiling – GEP) k přesnější diagnostice podtypů difuzního velkobuněčného B lymfomu (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL) je zatím nedostupné pro běžnou klinickou praxi a používá se pouze v rámci klinických studií [28].

Určování rozsahu onemocnění

K určování rozsahu onemocnění se používá fyzikální vyšetření společně se zobrazovacími metodami. Fyzikální vyšetření slouží pro orientační určení rozsahu postižení, zobrazovací vyšetření je podkladem pro určení KS onemocnění [22,23,29,30]. Dominantní postavení má PET/CT vyšetření, které nahradilo samostatné CT vyšetření, a to nejen u DLBCL a HL, ale i u řady dalších lymfomů (zejména folikulárního lymfomu – FL, lymfomu z plášťových buněk (mantle-cell lymphoma – MCL)) [31–33]. Na podkladě rozsahu onemocnění určeného zobrazovacími metodami se určuje KS dle modifikované AA klasifikace. V Luganské klasifikaci z roku 2014 je představena nová modifikace AA klasifikace, kdy KS I a II je lokalizovaným, KS III a IV pokročilým onemocněním a navíc je zvlášť vyčleněno KS II s přítomností masivního postižení (tzv. KS II s „bulky“ postižením). Toto „intermediární“ KS však nemá jednotný význam. Neexistuje jednotná definice pro „bulky“ postižení a i terapeutický přístup může podle typu lymfomu a dalších prognostických kritérií kolísat. Dle Německé studijní skupiny pro HL bylo za

Tab. 1. Revidovaná Ann Arbor (AA) klasifikace dle IWG z roku 2014 a doplněná, resp. modifikovaná klasifikace dle Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) (toto označené kurzívou).

KS I	postižení 1 oblasti LU nebo 1 extralymfatického orgánu (IE) <i>lokalizované postižení 1 „velkého“ extralymfatického orgánu (IE) jakékoliv (lokalizované, diseminované, difuzní) postižení 1 „malého“ extralymfatického orgánu (IE)</i>
KS II	postižení 2 nebo více skupin LU na téže straně bránice <i>nebo</i> KS I a II s postižením sousedního extralymfatického orgánu (IIE) <i>vč.</i> postižení 1 nebo více skupin LU na téže straně bránice <i>lokalizované postižení 1 „velkého“ extralymfatického orgánu s postižením LU na stejné straně bránice (IIE) jakékoliv postižení 1 „malého“ extralymfatického orgánu a postižení LU na stejné straně bránice (IIE)</i>
KS II „bulky“	KS II s „bulky“ postižením
KS III	postižení LU nebo orgánů na obou stranách bránice, které může být provázeno postižením sleziny (IIIS) <i>lokalizované postižení 1 „velkého“ extralymfatického orgánu s postižením LU na obou stranách bránice (IIIE) jakékoliv postižení 1 „malého“ extralymfatického orgánu postižení LU na obou stranách bránice (IIIE)</i>
KS IV	přídavné postižení extralymfatické tkáně (postižení nesousedících extranodálních orgánů) <i>diseminované či difuzní postižení „velkého“ extralymfatického orgánu s nebo bez postižení LU jakékoliv postižení více než 1 extralymfatického orgánu s nebo bez postižení LU</i>

„velké“ extralymfatické orgány – játra, plíce, mezotel (pleura, pobřišnice, perikard), kostra, měkké tkáně, gastrointestinální trakt,
„malé“ extralymfatické orgány – jiné než „velké“ orgány, E – extranodální postižení, LU – lymfatické uzliny, S – postižení sleziny,
KS – klinické stadium

Tab. 2. Dohoda Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) pro určování klinického stadia u NHL s extralymfatickým šířením dle Ann Arbor (AA) klasifikace a modifikované AA klasifikace.

Klinické stadium (KS)	„Velké“ extralymfatické orgány (odpovídá AA klasifikaci)	„Malé“ extralymfatické orgány (odpovídá klasifikaci pro primárně extranodální lymfomy dle Musshoffa)
KS IE	lokalizované postižení 1 extralymfatického orgánu	jakékoliv (lokalizované, diseminované, difuzní) postižení 1 extralymfatického orgánu
KS IIE	lokalizované postižení 1 extralymfatického orgánu s postižením LU na stejné straně bránice	jakékoliv postižení 1 extralymfatického orgánu a postižení LU na stejné straně bránice
KS IIIE	lokalizované postižení 1 extralymfatického orgánu s postižením LU na obou stranách bránice	jakékoliv postižení 1 extralymfatického orgánu postižení LU na obou stranách bránice
KS IV	diseminované či difuzní postižení extralymfatického orgánu s nebo bez postižení LU, jakékoliv postižení více než 1 extralymfatického orgánu s nebo bez postižení LU	jakékoliv postižení více než 1 extralymfatického orgánu s nebo bez postižení LU

„velké“ extralymfatické orgány – játra, plíce, mezotel (pleura, pobřišnice, perikard), kostra, měkké tkáně, gastrointestinální trakt,
„malé“ extralymfatické orgány – jiné než „velké“ orgány, E – extranodální postižení, LU – lymfatické uzliny

negativní prognostický faktor u HL považováno tzv. masivní mediastinální postižení, které mělo velikost > 1/3 maximálního rozměru hrudníku. Dle nynější klasifikace se za rizikový faktor považuje u HL tumorózní masa > 10 cm, a to v jakékoliv lokalizaci [18]. V rámci českých pracovišť se pro definici „bulky“ postižení u NHL nejčastěji používá hranice 7,5 cm (je možné použít i hranici 5 nebo 10 cm).

Určování extranodálního postižení

Revize kritérií z roku 2014 nepřispěla k určování rozsahu onemocnění s extralymfatickým postižením. Proto KLS doporučuje řídit se konsenzem z roku 2010, kdy extranodální orgány jsou z praktického hlediska rozděleny na tzv. malé a velké, pro které byl zvolen odlišný přístup k určování rozsahu onemocnění z důvodu rozdílného klinického dopadu při jejich postižení [34]. Tabulka 1 ukazuje revido-

vanou AA klasifikaci z roku 2014 pro primárně nodální lymfomy. Tabulka je modifikována na základě doporučení KLS pro určování rozsahu onemocnění s ohledem na extralymfatické postižení [16,18,34]. Tabulka 2 ukazuje znázornění postižení „velkých“ a „malých“ orgánů.

Velikost sleziny

Normální délka sleziny se uvádí mezi 10 a 12 cm. Měření longitudinálního roz-

měru je jednoduché a zdá se být dostačující pro měření splenomegalie. Dvourozměrné či volumetrické měření není třeba provádět [35–37]. Jako splenomegalie je dle revidovaných kritérií z roku 2014 označována slezina měřící ve své dlouhé ose > 13 cm [18]. Tato definice je však diskutabilní, neboť velikost sleziny souvisí např. s výškou a rasou [38]. I když je určování velikosti sleziny a tomu odpovídající event. postižení lymfomem z výše uvedených důvodů nadále problematické, doporučujeme řídit se současnými kritérii z roku 2014 [18]. Postižení sleziny se označuje nadále písmenem „S“ [21,22,29,30].

Velikost jater

Normální velikost jater nebyla v revidované klasifikaci 2014 definována. Definice postižení odpovídá kritériím z roku 2007.

Vyšetření kostní dřeně

Dle revidovaných kritérií z roku 2014 došlo ke změně požadované velikosti vzorku kostní dřeně (KD) z 20 mm na 25 mm z jednostranné biopsie [18]. Vysoká senzitivita PET/CT vyšetření při postižení KD vedla k otázce, zda je nadále třeba provádět histologické vyšetření KD u všech typů lymfomů.

Hodgkinův lymfom

Standardním vstupním vyšetřením u HL je PET/CT. Fokální ¹⁸F-FDG avidita je vysoce senzitivní pro postižení KD. Difuzní ¹⁸F-FDG avidita se může kombinovat s fokální aktivitou, ale nesmí se zaměnit s difuzní pozitivitou bez fokálního nálezu v rámci reaktivní hyperplazie bez postižení lymfomem. Literárně jsou publikovány studie, které dokazují, že difuzní pozitivitu v KD způsobují aktivované T lymfocyty, a nejedná se tudíž o postižení lymfomem. Systematická metaanalýza devíti studií s nově diagnostikovaným HL vyhodnotila senzitivitu PET/CT vyšetření při diagnostice postižení KD. Podíl PET/CT negativních pacientů s pozitivním histologickým nálezem v KD tvořil 1,1 %. Podle této metaanalýzy vstupní vyšetření PET/CT plně nahrazuje dosud prováděnou biopsii KD, kterou je možné vynechat při určení KS před zahájením 1. linie léčby [39,40].

V běžné praxi se tedy biopsie KD neprovádí. KLS doporučuje provádět histologické vyšetření KD pouze v individuálních případech, že by výsledek biopsie KD ovlivnil strategii terapie. Například u KS IIA s difuzní aktivitou v KD dle PET/CT je vhodné toto vyšetření provést, přestože se s největší pravděpodobností může jednat o reaktivní záležitost. U starších nemocných lze trepanobiopsickým vyšetřením posoudit rezervy KD nebo cytologickým vyšetřením diagnostikovat přítomnost dysplazie před zahájením chemoterapie v rámci 1. linie.

Non-Hodgkinův lymfom

Některé studie dokládaly, že u DLBCL je konkordantní postižení KD (tj. postižení KD lymfomem s vysokým stupněm malignity) prognostickým faktorem nezávislým na mezinárodním prognostickém indexu (international prognostic index – IPI), přestože v žádném prognostickém systému (IPI, revidovaný IPI) není postižení KD zahrnuto mezi faktory s nezávislým prognostickým dopadem [41–43]. V každém případě však postižení KD znamená KS IV. Postižení KD u DLBCL by mělo být zachytitelné pomocí PET vyšetření, a dle nových doporučení není tedy nutné histologické vyšetření u DLBCL provádět, pokud nás nezajímá event. diskordantní nálezu v KD a pokud není pacient zařazen do klinické studie, kde je trepanobiopsické vyšetření požadováno. Toto doporučení automaticky předpokládá, že diskordantní postižení KD (tj. postižení lymfomem s nízkým stupněm malignity) u DLBCL prognostický význam nemá. Tato problematika je ovšem poněkud komplikovanější. Diskordantní postižení KD skutečně nemá prognostický význam nezávislý na IPI, ovšem tam, kde by postižení KD zvyšovalo IPI (při změně KS z I–II na IV nebo pokud by byl postižen mimo KD ještě další extranodální orgán), by se prognóza změnila.

Ve studiích se uniformně popisuje vyšší výskyt postižení KD zachytitelné pomocí PET/CT proti trepanobiopsii, např. 24 vs. 15 % [44]. Podobné výsledky byly publikovány v práci Khana et al a Bertheta et al [45,46]. PET/CT tedy může nahradit histologické vyšetření

u fokálního zachytu ¹⁸F-FDG a v případě difuzní PET pozitivitu se doporučuje provést histologické vyšetření KD pro vyloučení falešné positivity PET/CT [47]. KLS na základě dostupných výsledků studií doporučuje nadále histologické vyšetření KD u nemocných s DLBCL provádět paralelně s PET/CT vyšetřením pro možnost přítomnosti diskordantního nálezu v KD či pro možnost falešné pozitivního/negativního výsledku PET/CT. U všech lymfomů s nízkým stupněm malignity a u lymfomů z buněk pláště je nadále nutné biopsické vyšetření KD provádět [18].

B symptomy

Mezi B symptomy patří noční poty s nutností se převlékat, teploty neinfekčního původu > 38 °C a váhový úbytek > 10 % tělesné hmotnosti za posledních šest měsíců před diagnózou lymfomu.

V případech přítomnosti příznaků se za číslo KS uvádí označení „B“, v případě jejich nepřítomnosti „A“. Dle nových doporučení z roku 2014 se doporučuje přítomnost B příznaků uvádět pouze u HL, kde mají prognostický význam. U NHL se nově uvádět nemusí, neboť nejsou součástí žádného prognostického indexu, a tak nemají žádný vliv na prognózu [18]. KLS ale doporučuje přítomnost či nepřítomnost B symptomů do dokumentace zaznamenávat i u NHL. Jsou součástí kritérií, na jejichž základě se zahajuje léčba u indolentních lymfomů, jejich přetrvávání v průběhu léčby může být známkou nedostatečné klinické odpovědi a jejich znovuobjevení může předcházet jiným zjevným projevům relapsu.

Úloha zobrazovacích metod při určování rozsahu onemocnění a hodnocení léčebné odpovědi PET/CT

PET/CT při úvodním určování rozsahu onemocnění

PET/CT vyšetření má vyšší senzitivitu a specifitu u ¹⁸F-FDG avidních lymfomů oproti CT vyšetření, stává se tak standardní metodou pro určování rozsahu onemocnění a hodnocení LO [18,23,25]. Podle Luganské klasifikace z roku 2014 se plnohodnotné PET/CT vyšetření s i.v.

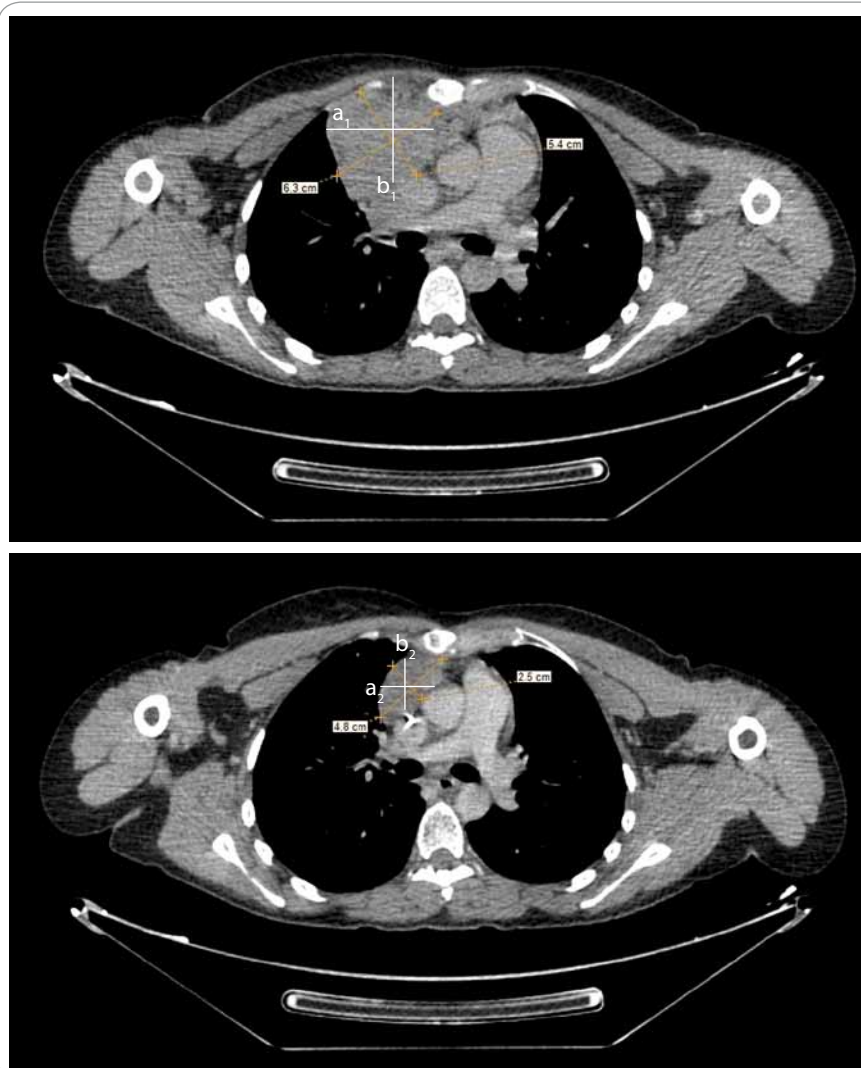
kontrastem doporučuje provést jako vstupní standardní vyšetření u všech ^{18}F -FDG avidních lymfomů (na rozdíl od dřívějších doporučení omezujících PET/CT pouze na HL a DLBCL) [18,23,25]. Naopak se nedoporučuje provádět u ^{18}F -FDG neavidních lymfomů – tj. u lymfomů z malých lymfocytů, kožních lymfomů, Waldenströmovy makroglobulinemie, lymfoplazmocytárního lymfomu, lymfomu z marginální zóny, pokud u těchto diagnóz není suspekce na transformaci onemocnění nebo mimokožní postižení (v případě primárně kožních lymfomů) [25]. PET/CT má dále význam při plánování radioterapie, a to především u HL, dále má PET/CT vysokou senzitivitu pro extralymfatické postižení a může být využito např. i pro výběr vhodného místa k histologickému vyšetření. U MCL se ale suspekce na postižení gastrointestinálního traktu dle PET/CT vyšetření doporučuje ověřit jinými metodami vzhledem k vysokému počtu falešně pozitivních výsledků, zejména po léčbě [47]. Pro postižení CNS nemusí být PET/CT vyšetřením zachyceno leptomeningeální postižení a u indikovaných pacientů se doporučuje přednostní provedení magnetické rezonance (MRI), kombinovaného PET/MRI, event. společně s lumbální punkcí [18].

Načasování PET/CT

Vyšetření je vhodné provádět před léčbou a po léčbě, v některých případech se provádí i v průběhu terapie (doporučeno ve studiích a tam, kde může ovlivnit léčebný postup i ve standardní klinické praxi) [17,18,23,25,31]. Vzhledem k možnému falešně pozitivnímu výsledku po léčbě je nutné správné načasování vyšetření po skončení léčby [23,48]. Doporučení KLS je provádět PET/CT za 3–4 týdny po ukončení chemoterapie u agresivních lymfomů, do 6–8 týdnů u ^{18}F -FDG avidních indolentních lymfomů a nejméně tři měsíce po skončení radioterapie u všech ^{18}F -FDG avidních typů lymfomů. Dle individuálního zvažování se při hodnocení časné odpovědi na léčbu PET/CT provádí po dvou cyklech terapie u HL a po 3–4 cyklech (v polovině léčby) u NHL. Na základě výsledku pozitivního PET/CT nálezu po ukončené chemoterapii je v závislosti na typu lym-

Tab. 3. Deauvillská kritéria pro hodnocení metabolické odpovědi u PET/CT vyšetření.

Číslo škály	Charakteristika záchytu ^{18}F -FDG
1	bez ^{18}F -FDG záchytu v tkáni
2	záchyt ^{18}F -FDG \leq mediastinum
3	záchyt ^{18}F -FDG $>$ mediastinum ale \leq v játrech
4	záchyt ^{18}F -FDG lehce $>$ játra
5	záchyt ^{18}F -FDG významně $>$ játra a/nebo nové léze
X	nové lokalizace záchytu ^{18}F -FDG nesouvisející s lymfomem



Obr. 1. Znázornění měření lézí pro regresi tumorózní masy.

Výpočet regrese tumorózní masy – rozdíl SPD před léčbou a po léčbě:
 $\Delta \text{SPD} = [(a_1 \times b_1) + (c_1 \times d_1) \dots] - [(a_2 \times b_2) + (c_2 \times d_2) \dots]$

fomu a rozsahu onemocnění indikováno dokončení plánované terapie (udržovací terapie biologickou léčbou – např. u FL

nebo MCL), sledování, doplňující radioterapie a event. záchranná léčba. V případě indikace záchranné léčby by měla

Tab. 4. Revidovaná kritéria léčebné odpovědi z roku 2014 dle PET/CT a CT vyšetření.

Léčebná odpověď	Definice	Nodální a extranodální postižení	Neměřitelné léze	Organo-megalie	Nové léze	Kostní dřeň
CR	vymizení všech projevů nemoci	a) PET/CT skóre 1–3 s přítomností reziduální masy či bez – KMO b) CT regrese na normální velikost na CT ≤ 1,5 cm, žádné EN postižení	a) PET/CT nehodnocena b) CT nepřítomna	a) PET/CT nehodnocena b) CT regrese na normální velikost (délka sleziny ≤ 13 cm)	a) PET/CT nepřítomny b) CT nepřítomny	a) PET/CT není FDG avidita b) CT normální morfologie, pokud neurčena – normální IHC
PR	regrese měřitelné nemoci a žádné nové postižení	a) PET/CT skóre 4–5 s poklesem záchytu FDG ve srovnání se záchytem vstupně či reziduálními postiženími – PMO (PET během léčby: onemocnění odpovídá na léčbu PET na konci léčby: přítomnost reziduální choroby) b) CT ≥ 50% redukce SPD 6 největších měřitelných N/EN lézí	a) PET/CT nehodnocena b) CT nepřítomna/ /normální/ /v regresi, nesmí se zvětšit	a) PET/CT nehodnocena b) CT slezina – regrese v délce > 50 %	a) PET/CT nepřítomny b) CT nepřítomny	a) PET/CT reziduální záchyt vyšší než v nor- mální dřeni, ale nižší než vstupně b) CT nehodnoceno
SD	nedosažení CR/ PR a není PD	a) PET/CT skóre 4–5 bez změn oproti vstupním vyšetřením a vyšetřením během nebo na konci terapie – bez MO b) CT < 50 % redukce SPD 6 největších měřitelných N/EN lézí	a) PET/CT nehodnoceno b) CT není zvětšení	a) PET/CT nehodnoceno b) CT není zvětšení	a) PET/CT nepřítomny b) CT nepřítomny	a) PET/CT stejný záchyt FDG jako vstupně b) CT nehodnoceno
relaps/ /progrese	jakákoliv nová léze nebo ≥ 50% zvětšení původně postižených lokalizací proti nadiru (maximálnímu zmenšení po léčbě)	a) PET/CT skóre 4–5 se vzestupem intenzity záchytu FDG ve srovnání se vstupním vyšetřením a/nebo nové FDG avidní léze v průběhu léčby nebo léčbě b) CT uzlina/léze > 1,5 cm v jakékoliv ose a ≥ 50% zvětšení nejdelšího rozměru uzliny oproti nadiru a zvětšení nejdelšího nebo nejkratšího rozměru oproti nadiru: 0,5 cm pro léze ≤ 2 cm 1 cm pro léze > 2 cm	a) PET/CT žádná b) CT nová nebo jasná progrese preexistující léze	a) PET/CT nehodnoceno b) CT 1. zvětšení délky sleziny dříve zvětšené sleziny o > 50 % 2. bez předchozí splenomegalie nárůst v délce > 2 cm	a) PET/CT nové FDG avidní léze související více s lymfomem než s jinou etiologií (infekce, zánět), při nejistém nálezu je indikována biopsie nebo kontrolní vyšetření PET/CT v čase b) CT 1. nová léze, která se objevila po terapii 2. nová uzlina > 1,5 cm v jakékoliv ose 3. nová EN léze > 1 cm v jakékoliv ose, jestliže měří < 1 cm v jakékoliv ose, je vhodné ověřit souvislost s lymfomem 4. hodnotitelné onemocnění jakékoliv velikosti související s lymfomem	a) PET/CT nové nebo rekurentní postižení b) CT nové nebo rekurentní postižení

CT – počítačová tomografie, PET – pozitronová emisní tomografie, FDG – fluorodeoxyglukoza, IHC – imunohistochemie, SPD – součet násobků dvou na sebe kolmých největších rozměrů mnohočetných lézí,

CR – kompletní remise, PR – parciální remise, SD – stabilizace onemocnění, PD – progresivní choroba, EN – extranodální = extralymfatické, N – nodální

Hodnocení FDG avidity – Deauvillské skóre 1–5: skóre 1 – bez záchytu FDG oproti pozadí, skóre 2 – záchyt FDG ≥ mediastinum, skóre 3 – záchyt FDG > mediastinum ≤ játra, skóre 4 – záchyt FDG > játra, skóre 5 – záchyt FDG výrazně vyšší než nad játra a/nebo přítomnost nových lézí, KMO – kompletní metabolická odpověď, PMO – parciální metabolická odpověď, MO – metabolická odpověď

předcházet histologická verifikace onemocnění, pokud je technicky schůdná.

Hodnocení PET/CT

Pro hodnocení LO jak v průběhu léčby (v současnosti především v klinických studiích), tak po jejím skončení je důležité srovnání s úvodním vyšetřením. ¹⁸F-FDG záchyt ve tkáních se nedoporučuje posuzovat samostatně [23,49]. Výsledek metabolické odpovědi se posuzuje individuálně v kontextu s načasováním vyšetření, v závislosti na typu lymfomu a léčby, s ohledem na klinické a laboratorní vyšetření a v souvislosti s anamnestickými daty nemocného. Hodnocení PET nálezu je v současné době doporučeno hodnotit vizuální pětistupňovou škálou, tzv. Deauvillskými kritérii [50–52]. Definice těchto kritérií je uvedena v tab. 3. Deauvillská kritéria dobře korelují s klinickými výsledky, některé práce však ukazují, že kvantitativní, resp. semikvantitativní hodnocení změny utilizace ¹⁸F-FDG vedou k přesnějším výsledkům [49]. V současné době však chybí konsenzus a validace, které by umožňovaly doporučení pro obecné použití [25]. Semikvantitativní ukazatel utilizace ¹⁸F-FDG SUV (standardized uptake values) je totiž pro značné závislosti na parametrech pacienta (hmotnost, glykemie), na průběhu vyšetření (čas mezi aplikací a vyšetřením), na nastavení přístroje a na sběru a zpracování dat hůře použitelný [25,52–54].

Vstupní hodnocení a hodnocení léčebné odpovědi u ¹⁸F-FDG PET avidních lymfomů – kvalitativní hodnocení PET/CT dle Deauvillských kritérií, rok 2014 [25]

Vstupní hodnocení k určení rozsahu onemocnění

Vstupně při určování rozsahu onemocnění je skóre 1 a 2 považováno za negativní (bez postižení lymfomem) a skóre 3–5 představuje pozitivitu nálezu.

Hodnocení léčebné odpovědi dle PET/CT během léčby a po léčbě

Předběžné výsledky studií s úpravou léčby dle „interim“ PET/CT vyšetření jsou slibné především u HL, ale změna (eskalace/deeskalace) na základě tohoto vyšetření není zatím rutinně indikována. Úprava léčby u HL i NHL na základě výsledků „interim“ PET/CT je v současné

době doporučována v rámci klinických studií [18]. Hodnocení léčebné odpovědi dle PET/CT během léčby a po léčbě ukazuje tab. 4.

CT vyšetření

Samostatné CT vyšetření a tzv. CT kritéria se užívají u ¹⁸F-FDG neavidních či variabilně ¹⁸F-FDG avidních subtypů lymfomů u nemocných bez vstupního ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření nebo se vstupně negativním ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetřením.

Vstupní vyšetření k určení rozsahu onemocnění

Při CT vyšetření se vstupně hodnotí až šest největších dvojrozměrně měřitelných lézí z různých oblastí ve dvou na sebe nejdelších kolmých rozměrech. Do hodnocení musí být zahrnuto mediastinální a retroperitoneální postižení, pokud je přítomno. Vstupně tedy zjistíme velikost SPD (sum of products diameters), který je definován jako součet násobků dvou na sebe kolmých největších rozměrů u šesti největších uzlin nebo uzlinových infiltrátů/extranodálních měřitelných lézí [17,18,23]. Za neměřitelnou lézi se považuje postižení KD a postižení dalších extranodálních tkání (např. kůže, játra, ledviny, mezotel, slezina atp.).

Hodnocení léčebné odpovědi

Hodnocení léčebné odpovědi po léčbě se provádí v průběhu terapie nebo na konci léčby. Dle nových doporučení z roku 2014 je simplifikována velikost normální uzliny ($\leq 1,5$ cm). Obrázek 1 znázorňuje měření lézí pro regresí tumorózní masy po léčbě. Hodnocení léčebné odpovědi dle CT během léčby a po ní ukazuje tab. 4.

Závěr

Současná Luganská klasifikace 2014 vznikla s ohledem na široké používání metody PET/CT, kdy léčebná odpověď dle PET/CT je v současné době nejvýznamnějším prognostickým faktorem u nemocných s lymfomy. Standardizace kritérií pro určování KS a léčebné odpovědi u maligních lymfomů vede ke zlepšenému hodnocení rozsahu onemocnění a odpovědi na léčbu a napomáhá hledání účinnějšího způsobu te-

rapie ke zlepšení prognózy pacientů s tímto onemocněním. Slouží k jednotnému hodnocení výsledků klinických studií a současně zjednodušuje práci regulačním agenturám (EMA, SÚKL) v procesu registrace nových léčiv. Zároveň umožňuje i hodnocení léčebných výsledků mimo klinické studie, např. v rámci lymfomového projektu KLS – prospektivně vedené databázi nově diagnostikovaných pacientů s lymfomy. Revize kritérií v roce 2014 přinesla řadu zjednodušení a upřesnění v hodnocení rozsahu onemocnění a hodnocení léčebné odpovědi, ale současně zůstávají nezodpovězené otázky k diskusi, které by měly být předmětem další revize v budoucnu.

Literatura

1. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has „high-risk“ disease? *Blood* 1994; 83(5): 1165–1173.
2. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109(5): 1857–1861.
3. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104(5): 1258–1265.
4. Federico M, Bellei M, Marcheselli L. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4555–4562. doi: 10.1200/JCO.2008.21.3991.
5. Hofer E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111(2): 558–565.
6. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004; 103(7): 2474–2479.
7. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol* 2003; 21(2): 266–272.
8. Buske C, Leblond V. How to manage Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia* 2013; 27(4): 762–772. doi: 10.1038/leu.2013.36.
9. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinemia: update from the 11th International Workshop. *Br J Haematol* 2013; 160(2): 171–176. doi: 10.1111/bjh.12102.
10. Hartmann S, Eichnauer DA, Plutschow A et al. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2013; 122(26): 4246–4252. doi: 10.1182/blood-2013-07-515825.
11. Fanale M. A novel prognostic scoring system for NLP. *Blood* 2013; 122(26): 4154–4155. doi: 10.1182/blood-2013-11-533109.
12. Savage KJ, Zeynalova S, Kansara RR et al. Validation of prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma. 56th ASH Annual Meeting and Exposition 2014, abstr. 394. CA: San Francisco, December 6–9, 2014.

13. Procházka V, Pytlík R, Janíková A et al. A new prognostic score for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: the prognostic role of blood monocyte and lymphocyte counts is absent. *PLOS One* 2014; 9: e102594. doi: 10.1371/journal.pone.0102594.
14. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339(21): 1506–1514.
15. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977; 61(6): 1023–1027.
16. Musshoff K. Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl). *Strahlentherapie* 1977; 153(4): 218–221.
17. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1244–1253.
18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendation for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: the Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059–3068.
19. Rosenberg SA. Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1310.
20. Gupta RK, Gospodarowicz MK, Lister TA. Clinical evaluation and staging of Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V et al (eds). *Hodgkin's disease*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999: 223–240.
21. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31(11): 1860–1861.
22. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1630–1636.
23. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579–586.
24. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997; 203(3): 795–800.
25. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. 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(27): 3048–3058.
26. Zhang XM, Aguilera N. New immunohistochemistry for B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138(12): 1666–1672. doi: 10.5858/arpa.2014-0058-RA.
27. Arber DA. Molecular diagnostic approach to non-Hodgkin's Lymphoma. *J Mol Diagn* 2000; 2(4): 178–190.
28. Lenz G, Wright GW, Emre NC et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(36): 13520–13525. doi: 10.1073/pnas.0804295105.
29. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al. Maligní non-Hodgkinové lymfomy. In: Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al (eds). *Hematologie – přehled maligních hematologických nemocí*. 2. vyd. Praha: Grada 2008: 105–167.
30. Belada D, Trněný M, Campy V et al. Léčebná doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. 5. vyd. Hradec Králové: HK CREDIT s.r.o. 2013: 17–40.
31. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91(4): 482–489.
32. Elstrom R, Leonard JP, Coleman M et al. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19(10): 1770–1773. doi: 10.1093/annonc/mdn282.
33. Pelosi E, Pregno P, Penna D et al. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDGPET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med* 2008; 113(4): 578–590. doi: 10.1007/s11547-008-0264-7.
34. Sýkorová A, Belada D, Smolej L et al. Určování rozsahu onemocnění u non-Hodgkinových lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 146–154.
35. Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN et al. Spleen in haematological malignancies: spectrum of imaging findings. *Br J Radiol* 2012; 85(1009): 81–92. doi: 10.1259/bjr/31542964.
36. Lamb PM, Lund A, Kanagasabay RR et al. Spleen size: how well do linear ultrasound measurements correlate with three-dimensional CT volume assessments? *Br J Radiol* 2002; 75(895): 573–577.
37. Bezerra AS, D'Ippolito G, Faintuch S et al. Determination of splenomegaly by CT: is there a place for a single measurement? *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(5): 1510–1513.
38. Spielmann AL, DeLong DM, Kliever MA. Sonographic evaluation of spleen size in tall healthy athletes. *Am J Roentgenol* 2005; 184(1): 45–49.
39. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol* 2014; 25(5): 921–927. doi: 10.1093/annonc/mdt533.
40. Salau PY, Gastinne T, Bodet-Milin C et al. Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(11): 1813–1821. doi: 10.1007/s00259-009-1183-0.
41. Chung R, Lai R, Wei P et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood* 2007; 110(4): 1278–1282.
42. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 2011; 29(11): 1452–1457. doi: 10.1200/JCO.2010.33.3419.
43. Shim H, Oh JI, Park SH et al. Prognostic impact of concordant and discordant cytology of bone marrow involvement in patients with diffuse, large, B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Pathol* 2013; 66(5): 420–425. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201158.
44. Ptacnik V, Benesova K, Cmunt E et al. What do we miss and get if we replace bone marrow biopsy in DLBCL with paging PET/CT. *Hematol Oncol* 2015; 33: 3125.
45. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 2013; 122(1): 61–67. doi: 10.1182/blood-2012-12-473389.
46. Berthet L, Cochet A, Kanoun S et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with ¹⁸F-FDGPET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med* 2013; 54(8): 1244–1250. doi: 10.2967/jnumed.112.114710.
47. Han HS, Escalón MP, Hsiao B et al. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimen. *Ann Oncol* 2009; 20(2): 309–318. doi: 10.1093/annonc/mdn629.
48. Juweid M, Cheson BD. Positron emission tomography (PET) in post-therapy assessment of cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(5): 496–507.
49. Lin C, Itti E, Haioun C et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med* 2007; 48(10): 1626–1632.
50. Boellaard R, Oyen WJ, Hoekstra CJ et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(12): 2320–2333. doi: 10.1007/s00259-008-0874-2.
51. Barrington SF, Qian W, Somer EJ et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10): 1824–1833. doi: 10.1007/s00259-010-1490-5.
52. Meignan M, Gallamini A, Haioun C et al. Report on the First international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(8): 1257–1260. doi: 10.1080/10428190903040048.
53. Barrington SF, Mikhaeel NG. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? *Br J Haematol* 2014; 164(3): 315–328. doi: 10.1111/bjh.12601.
54. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR* 2010; 31(6): 496–505. doi: 10.1053/j.sult.2010.10.001.

Plnou verzi doporučení Kooperativní lymfomové skupiny naleznete na www.linkos.cz a www.lymphoma.cz.