

VYUŽITÍ FUNKČNÍCH ZOBRAZOVACÍCH METOD – GALLIOVÉ SCINTIGRAFIE A POZITRONOVÉ EMISNÍ TOMOGRAFIE – U NEMOCNÝCH S MALIGNÍM LYMFOMEM

FUNCTIONAL IMAGE METHODS UTILISATION – GALLIUM SCINTIGRAPHY, POSITRON EMISSION THOMOGRAPHY – IN PATIENTS WITH MALIGNANT LYMPHOMA

SLABÝ J., TRNĚNÝ M., KUPKA K.¹, BĚLOHLÁVEK O.², KLENER P.

1. INTERNÍ KLINIKA 1. LF UK A VFN, PRAHA

¹ ÚSTAV NUKLEÁRNÍ MEDICINY 1. LF UK A VFN, PRAHA

² PET CENTRUM NEMOCNICE NA HOMOLCE, PRAHA

Souhrn: Maligní lymfomy patří mezi potenciálně léčitelná nádorová onemocnění. Jejich léčba vyžaduje znalost rozsahu základního onemocnění. V řadě situací má morfoloická informace jen omezenou výpovědní hodnotu a kvalitativně odlišný pohled, zprostředkovaný funkčními zobrazovacími metodami, je velmi cenný. V přehledném článku jsou shrnuty indikace, možnosti a limity funkčních zobrazovacích metod – galliové scintigrafie a pozitronové emisní tomografie.

Klíčová slova: maligní lymfom, galliová scintigrafie, pozitronová emisní tomografie (PET)

Summary: Malignant lymphomas belong to potentially curable neoplastic disorders. Malignant lymphoma extension knowledge is necessary for treatment. In some situations morphological information has only limited value of predication and qualitatively different view mediated by functional image methods is valuable. This review article summarises indications, possibilities and limitations of functional image methods – gallium scintigraphy and positron emission tomography.

Keywords: malignant lymphoma, gallium scintigraphy, positron emission tomography (PET)

Úvod

Maligní lymfomy patří mezi nádorová onemocnění, při jejichž léčbě byly v posledních desetiletích zaznamenány významné úspěchy. U řady pacientů lze současnými terapeutickými postupy dosáhnout úplného vyléčení. Pro volbu optimálního léčebného postupu je důležitá nejen přesná histologická charakteristika tumoru, ale i znalost jeho rozsahu v období stanovení diagnózy a odpověď onemocnění na terapii.

Z neinvazivních radiologických metod je počítačová tomografie vnímána jako jeden ze základních vyšetřovacích postupů. Přináší morfoloickou informaci o rozsahu onemocnění, avšak její výpovědní hodnota je za jistých okolností omezená. (1) Například u pacientů s Hodgkinovou nemocí nemá po ukončení primoterapie průkaz persistence residuální masy v mezihrudí prakticky žádný prognostický význam. (2) Morfoloické zobrazovací metody nedovolují odlišit přetrvávající nádorové onemocnění od jizvící se či nekrotické tkáně. Rozhodování, zda onemocnění je v daném okamžiku aktivní či nikoli, bývá obtížné. Z tohoto pohledu zaujímají funkční zobrazovací metody významné místo při vyšetřování nemocných s maligními lymfomy. V následujícím textu budou shrnuty indikace, možnosti a limity funkčních zobrazovacích metod – galliové scintigrafie a pozitronové emisní tomografie.

Galliová scintigrafie

Edward a Hayes před 30 lety publikovali práci, ve které prvně dokumentovali využití galliové scintigrafie při vyšetřování nádorových onemocnění člověka (3). U tří ze čtyř pacientů s Hodgkinovou chorobou prokázali zvýšenou akumulaci radiofarmaka v místech aktivního onemocnění.

V následujícím desetiletí byla galliová scintigrafii věnována značná pozornost. Byla publikována řada studií, které upřesnily indikace a omezení této vyšetřovací metody. V naší republice

se galliové scintigrafii koncem sedmdesátých let systematicky věnovali pracovníci skupiny Morbus Hodgkin pod vedením profesora Dientsbiera. Vyšetření prováděli jednak u pacientů s Hodgkinovou nemocí, jednak u pacientů s karcinomem plic (4). Počátkem devadesátých let byly modifikovány technické parametry metody. Použití vyšších aktivit radiofarmaka (300 – 370 MBq) vedlo ke zvýšení senzitivity a specificity zobrazovaných maligních lézí (5). Kvalitní dvoudetektorové scintilační kamery umožňující jednofotonovou emisní počítačovou tomografii (SPECT) přispěly v posledních letech k lepšímu zobrazení lézí (6).

V současném období je galliová scintigrafie nejčastěji využívána k vyšetřování nemocných s maligními lymfomy. Na některých pracovištích je metoda zařazena do základního vyšetřovacího algoritmu těchto onemocnění.

Při rutinním postupu se nemocnému nitrožilně podává 300 až 370 MBq radiofarmaka. Snímkování scintilační kamerou se provádí 48 – 72 hodiny po aplikaci.

Ionty gallia se střádají v metabolicky aktivních buňkách těla opatřených transferrinovým receptorem. (7) Bylo prokázáno, že pouze buňky, které na svém povrchu exprimují povrchový antigen CD 71 – tedy epitop odpovídající transferrinovému receptoru – jsou gallium avidní (8).

Indikátor aplikovaný do krevního řečiště vytváří po kompetici s ionty železa komplex s plasmatickou bílkovinou transferrinem. Po navázání komplexu na buněčný receptor, dochází k aktivnímu přenosu gallia přes plazmatickou membránu. Ionty se ukládají ve strukturách buněčných lysozomů. V průběhu 24 hodin dochází v buňkách k fixaci gallia a později již nelze ionty odstranit ani za použití chelátů (9).

Za fyziologických podmínek je patrna akumulace radioizotopu v oblasti jater, sleziny, kostní dřevě. Gallium je vylučováno do střev (10).

Existuje řada patologických stavů, které provází zvýšené ukládání galliových iontů ve tkáních. Z nenádorových onemocnění je třeba zmínit záněty jako například bronchopneumonii, aktivní tuberkulosu, dále pak sarkoidosu, plicní fibrosu či benigní hyperplasii thymu. Z nádorových onemocnění je pozitivita galliových scanů charakteristická kromě maligních lymfomů též pro bronchogenní karcinom. Pozitivních bývá až 91 % případů (11) a při negativním scanu, lze s vysokou pravděpodobností předpokládat metastatický původ tumoru. Jedna polovina melanomů a asi 20 % hepatomů a nádorů gastrointestinálního traktu je též gallium avidních. Farmakokinetiku gallia ovlivňuje celá řada faktorů. Jak již bylo zmíněno, je primární gallium-avidita tumoru podmíněna přítomností či nepřítomností transferrinových receptorů na povrchu buněk. Tvorba komplexu s transferrinem, recyklace transferrinového receptoru či ukládání indikátoru do buněčných struktur může být ovlivněno působením řady farmak, zejména cytostatik anebo iontů železa (12, 13). Vazba gallia na plazmatické bílkoviny může být modifikována přebytkem železa uvolněným při hemolyse či krevních převodech (14). Vliv na zobrazitelnost tumoru mají i lokální podmínky jako místní propustnost cévního řečiště pro ionty gallia či bohatost cévního zásobení.

S technickými parametry zobrazovacího zařízení souvisí skutečnost, že na galliovém scanu se zpravidla nepodaří zachytit léze v průměru menší než 1 cm. Z lézí o průměru do 2 cm bývá zobrazitelná pouze jedna čtvrtina. Optimální pro vyšetření jsou léze od 2 do 5 cm, v tomto intervalu vzrůstá senzitivita vyšetření téměř lineárně. Léze větší než 5 cm již zachytitelné být nemusí (15). Příčinou bývá špatné cévní zásobení rozsáhlého tumoru s nekrotickými centrálními partiemi.

Senzitivita vyšetření závisí na vyšetřované lokalitě. Vzhledem k fyziologické akumulaci indikátoru v oblasti jater, sleziny a střev, je vyšetření nadbraniční oblasti spolehlivější než vyšetření oblasti pod bránicí. Nejlepší výsledky vykazuje metoda při zobrazení lézí mediastina. Senzitivita galliové scintigrafie se v této oblasti blíží 95 % při specifitě 80 % (16). Asi o 10 % je senzitivita metody nižší při detekci krční lymfadenopatie. Pro vyšetření uzlin axilárních bývá vyšetření zpravidla jen málo přínosné. Vyšetření oblasti břicha, zvláště při použití planární kamery, lze považovat spíše za orientační. Metoda SPECT umožňuje i v této oblasti rozkrýt sumaci patologických a fyziologických pozitivit (17). Pro posouzení postižení jater a sleziny je vhodné využít jiné zobrazovací metody.

Galliová scintigrafie přináší optimální výsledky, jestliže jsou při plánování jednotlivých vyšetření dodržována základní pravidla.

1. Prvé vyšetření, potvrzující gallium-aviditu konkrétního tumoru, musí být provedeno ještě před započatím léčby.
2. Jednotlivá vyšetření je nutné plánovat v dostatečném odstupu od aplikace cytostatické léčby či aktinoterapie. Novější práce uvádějí jako minimální interval 3 až 4 týdny (18).
3. Těsně před galliovou scintigrafií by nemělo být prováděno NMR s aplikací kontrastní látky gadolinia, která může interferovat s biodistribucí gallia (19).
4. Lékař, který interpretuje galliové scany, by měl mít k dispozici dostatek anamnestických údajů o event. probíhající infekci či dalších skutečnostech, které by mohly výsledek vyšetření modifikovat.

V současném období je galliová scintigrafie u maligních lymfomů využívána ke sledování léčebné odpovědi, rozhodování o aktivitě rezidua, dlouhodobému sledování nemocných a časně diagnostice relapsu. Za významné, avšak stále ještě experimentální, je možné považovat využití galliové scintigrafie k predikci prognosy základního onemocnění.

Rozbor jednotlivých indikací galliové scintigrafie

1. Staging maligních lymfomů

Ke stanovení rozsahu čerstvě diagnostikovaného onemocnění se používá celá řada zobrazovacích metod. Využití galliové scintigrafie v této indikaci se věnovala řada autorů. Výsledky souborných prací McLaughlina a spolupracovníků (20) stejně jako Divizzioho a spol. (21) prokázaly, že galliová scintigrafie v porovnání s počítačovou tomografií či magnetickou rezonancí je pro staging maligních lymfomů vyšetření vesměs nepřínosné, které neovlivní rozhodování o léčebné strategii. Morfologické metody jsou schopny s daleko vyšší přesností určit místa prvotního postižení. Některé další práce však upozorňují na přínos galliové scintigrafie i v této indikaci. Celotělové zobrazení může zachytit postižení kostí či jiných extranodálních lokalit, které při běžném stagingu mohou uniknout pozornosti (22,23). Z tohoto pohledu lze galliovou scintigrafii vnímat jako metodu komplementární k vyšetřením běžně používaným, avšak její hlavní význam před zahájením chemoterapie tkví v ověření gallium-avidity daného tumoru.

2. Průkaz léčebné odpovědi

Z pohledu prognózy nemocného má zásadní význam snaha o co nejpresnější hodnocení léčebného efektu. Front se spolupracovníky posuzoval u 134 konsekutivních pacientů s maligním lymfomem přínos počítačové tomografie a galliové scintigrafie v této indikaci (24). Hodnotitelných bylo 43 nemocných s Hodgkinovou nemocí a 56 pacientů s neHodgkinským maligním lymfomem. S ohledem na výsledky dlouhodobého sledování byla určena prediktivní hodnota vyšetření prováděných po ukončení léčby. Negativní prediktivní hodnota obou metod byla u pacientů s Hodgkinovou nemocí srovnatelná (84 % galliová scintigrafie a 88 % počítačová tomografie), naproti tomu pozitivní prediktivní hodnota se statisticky významně lišila (80 % vs 29 %). U pacientů s neHodgkinskými maligními lymfomy byly zjištěny obdobné výsledky (negativní predikční hodnota 84 % vs 80 % a pozitivní predikční hodnota 73 % vs 35 %). Doba přežití (OS) stejně jako období bez příznaků onemocnění (DFS) byly srovnatelné u pacientů s pozitivním i s negativním nálezem na CT prováděném po ukončení chemoterapie. Naproti tomu skupina nemocných s pozitivním Ga scanem a skupina s negativním Ga scanem vykazovaly statisticky významné rozdíly v obou sledovaných parametrech. Autoři hodnotili galliovou scintigrafii jako dobrý prediktor klinického průběhu onemocnění.

V další studii, která by měla být v této souvislosti zmíněna, bylo vyšetřeno 101 konsekutivních pacientů s Hodgkinovou nemocí (25). Po ukončení léčby byl galliový scan negativní u 97 pacientů, 16 z nich v následném období relabovalo. Negativní prediktivní hodnota vyšetření byla stanovena, obdobně jako v předchozí studii, na 83,5 %. Při separátním hodnocení skupiny pacientů s malým vstupním rozsahem onemocnění (KS I a II) a skupiny s primárně diseminovaným onemocněním (KS III a IV) byl zaznamenán statisticky významný rozdíl – negativní prediktivní hodnota 92,4 % resp. 64,5 %. Zdá se, že metoda má významně vyšší výpovědní hodnotu u nemocných s nižším vstupním rozsahem základního onemocnění.

Po ukončení léčby vykazuje metoda Ga-SPECT v porovnání s planární galliovou scintigrafií vyšší senzitivitu (92 % vs 84 %) i specifitu (98 % vs 96 %) vyšetření (26).

3. Posouzení charakteru reziduálního postižení mediastina
Průkaz viability reziduální masy je spolu s prognostickým aspektem vyšetření nejčastějším tématem prací, zabývajících se galliovou scintigrafií v posledních letech. Po ukončení primoterapie maligních lymfomů postižujících mediastinum, lze přetrvávající reziduální masu prokázat ve 40-80 % případů. (1, 2, 10) Již Radford poukázal na malý prognostický význam tohoto nálezu. (2) Pouze u jedné pětiny nemocných dochází k relapsu a neexistuje vztah mezi velikostí residua a pravděpodobností přetrvávající aktivity základního

onemocnění. Počítačová tomografie, stejně jako ostatní rentgenologické zobrazovací metody, neumožňuje v této situaci odlišit aktivní onemocnění od jizvící se či nekrotické tkáně. Rozlišení charakteru residua je důležité pro prognózu pacienta a zásadním způsobem ovlivňuje rozhodování o dalším terapeutickém postupu. Při průkazu jizvící se tkáně bývá zpravidla léčba maligního lymfomu ukončena. Naproti tomu v situaci, kdy je potvrzena aktivita základního onemocnění, je nutné zvažovat záchrannou chemoterapii či jiný terapeutický postup. Při persistenci residuální masy v mezihrudí je po dokončení léčby doporučováno rutinně provést galliovou scintigrafii. Toto doporučení vychází z výsledků řady autorů. Za velmi instruktivní lze považovat studie, ve kterých byly výsledky galliové scintigrafie porovnány s histologickým vyšetřením residua. Kostakoglu se spolupracovníky retrospektivně hodnotil 30 pacientů s Hodgkinovou nemocí, u kterých po ukončení léčby persistovalo rozsáhlé residuum v mediastinu a na základě tohoto nálezu byli indikováni ke kontrolní mediastinotomii (27). Výsledky galliové scintigrafie se shodovaly s pozitivním histopatologickým nálezem ve 24/25 případech a ve 4/5 případech s negativním. Studií byla prokázána vysoká senzitivita galliové scintigrafie u pacientů indikovaných k histologické verifikaci residua. Obdobných výsledků dosáhl Wienera se spolupracovníky při vyšetření 42 dětských pacientů (28). V řadě dalších studií porovnávali autoři výsledky jednotlivých zobrazovacích metod s klinickým průběhem onemocnění. Ve studii z počátku devadesátých let prokázal Israel specifitu galliové scintigrafie u maligních lymfomů po ukončení léčby 95 % v porovnání s 57 % specifitou počítačové tomografie a 55 % prostého rentgenologického vyšetření (29). Canini se spolupracovníky vyšetřil opakovaně Ga-SPECT, magnetickou rezonanci a počítačovou tomografií celkem 41 pacientů s rozsáhlým vstupním nálezem v oblasti mediastina (30). I tato práce potvrdila, že počítačová tomografie přináší zásadní informace o rozsahu postižení, nedokáže však zachytit změny tkáně v průběhu léčby. Funkční informaci přinesl pouze SPECT a magnetická rezonance za použití kontrastu. Z celkového počtu 92 vyšetření provedených po ukončení léčby byla shoda mezi oběma metodami v 78 případech. Hodnocení 14 rozdílných výsledků prokázalo častější falešnou pozitivitu magnetické rezonance. Metoda není v časném období po ukončení léčby schopna odlišit přetrvávající aktivitu onemocnění od změn, které provázejí léčbu, jako je lokální zánět, granulace tkáně či časný rozvoj fibrosy. Při negativním nálezů byla prediktivní schopnost magnetické rezonance rovna 100 %. Senzitivita Ga-SPECT dosahovala 97,1 % a specifita 91 %. K dalšímu zlepšení výsledků restagingu autoři doporučují kombinaci obou metod, přičemž magnetická rezonance by měla být použita asi půl roku po ukončení léčby. Proti tomuto postupu však stojí nižší dostupnost magnetické rezonance, vyšší cena tohoto vyšetření a v neposlední řadě i jeho značná časová náročnost.

4. Dlouhodobé sledování, časný záchyt relapsu

Po úspěšném ukončení léčby je pravděpodobnost návratu onemocnění u maligních lymfomů relativně vysoká, zejména v prvních třech letech po dosažení remise. Asi u jedné čtvrtiny nemocných se relaps projeví v jiných lokalitách, než bylo diagnostikováno vstupní postižení. Časná diagnostika relapsu je obtížná, neboť žádná z využívaných metod není zcela spolehlivá. V tomto období je zásadní pečlivé sledování nemocných a komplexní hodnocení výsledků všech prováděných vyšetření. Časně diagnostikovaný relaps umožňuje zahájit terapii ještě v období relativně malého rozsahu onemocnění a dává vyšší naději na jeho opětovné léčení.

Front se spolupracovníky prokázal význam galliové scintigrafie i v této indikaci (31). Nemocní byli sledováni v odstupu šesti a dvanácti měsíců po dosažení kompletní remise a následně jedenkrát ročně. U 32 pacientů, u kterých byl

prokázán relaps onemocnění, bylo zřejmé, že pozitivní nález na galliové scintigrafii byl patrný v průměru o více než půl roku dříve, než patologický nález zjištěný jinými postupy. Za významné bylo hodnoceno i celotělové zobrazení, které upozorňovalo na návrat onemocnění v nových lokalitách.

V souvislosti s dlouhodobým sledováním nemocných po ukončení léčby je třeba zmínit některé nově zjištěné příčiny falešné positivity galliové scintigrafie. Zejména v dětské populaci relativně často dochází k benigní hyperplasii thymu (až 17% incidence), která se nejčastěji projeví 4-10 měsíců po ukončení léčby. Na CT bývá v tomto období patrné přechodné zvětšení thymu, které následně spontánně ustupuje (32).

U mladých pacientů, zpravidla po ukončení léčby Hodgkinovy nemoci, byly popsány léze, které imponovaly jako návrat základního onemocnění (33). Jejich histologickým podkladem byla reakce obdobná sarkoidose anebo progresivní transformace germinálních center. Na základě těchto zkušeností doporučuje Epelbaum se spolupracovníky při rekurenci gallium-avidních lézí v oblasti hrudníku po ukončení léčby m. Hodgkin provést histologickou verifikaci před zahájením eventuelní terapie (34).

5. Predikce prognosy

Predikčním vlastností galliové scintigrafie byla, zvláště v posledním období, věnována značná pozornost. Jak jsme již zmínili v předchozím textu, řada autorů prokázala významné prediktivní vlastnosti galliové scintigrafie prováděné po ukončení léčby. Novější práce se zaměřily na sledování rychlosti léčebné odpovědi daného tumoru. Z klinických prací je zřejmé, že pacienti, kteří remise dosáhnou časně v průběhu léčby, mají lepší prognózu než nemocní, kteří remise dosáhli pomaleji.

V prospektivní studii vyšetřil Janicek se spolupracovníky 30 nemocných s nehodgkinským maligním lymfomem, jejichž onemocnění vykazovalo nepříznivé prognostické rysy (35). Léčba spočívala ve 4 cyklech chemoterapie (vysokodávkovaný CHOP) a galliová scintigrafie byla provedena před započetím léčby, po dvou a po čtyřech jejích cyklech. Při mediánu sledování 36 měsíců bylo 94 % pacientů s negativním galliovým scanem po 2. cyklu bez známek onemocnění v porovnání s 18 % s přetrvávající pozitivitou scanu v tomto období. Vyšetření provedené časně v průběhu intenzivní indukční terapie odlišilo nemocné, kteří léčbou dosáhli dlouhodobé odpovědi, od těch, u kterých terapie nevedla k dlouhodobému efektu. Druhá skupina nemocných zřejmě představuje kandidáty pro alternativní léčebný postup ještě před dokončením primoléčby. K obdobným závěrům došli i autoři dalších prací. (36, 37)

Na využití galliové scintigrafie při vysokodávkované chemoterapii se zaměřila M. Vose se spolupracovníky. (38) Vyšetřeno bylo jednak 66 pacientů s difusním agresivním nehodgkinským maligním lymfomem, jednak 77 pacientů s lymfomem folikulárním. Autoři ve své práci prokázali velmi dobré prediktivní vlastnosti vyšetření prováděného za sto dní po vysokodávkované chemoterapii, avšak pouze u nemocných s agresivním lymfomem. U nemocných s lymfomem nízké maligní neměly výsledky galliové scintigrafie provedené v tomto období prakticky žádnou prediktivní hodnotu.

Pozitronová emisní tomografie

Pozitronová emisní tomografie je moderní funkční zobrazovací metoda, která detekuje, lokalizuje a kvantifikuje radionuklidy v těle. Původně byla vyvinuta jako neinvazivní metoda k výzkumu biochemických procesů in vivo. S její pomocí lze sledovat perfuzi a metabolismus tkání organismu. Specifické indikátory umožňují vizualizovat distribuci buněčných receptorů či farmakokinetiku léčiv. Uplatnění pozitronové emisní tomografie je významné jak ve výzkumu, tak v současné době i v klinické praxi. I když je metoda známa již čtvrt století, širšího využití se dočkala až v letech devadesátých. V předchozím období bylo její používání

limitováno jednak vysokou cenou, jednak omezenými technickými možnostmi. Od podzimu roku 1999 je pozitronová emisní tomografie dostupná i v naší republice. Za hlavní oblasti využití metody jsou v současné době považovány onkologie, kardiologie a neurologie.

Metoda využívá radionuklidů s krátkým poločasem, jejichž rozpadem se uvolňuje kladně nabitá částice – pozitron. Reakcí pozitronu s elektronem okolní hmoty vznikají dva fotony, pohybující se po tzv. koincidenční přímce opačným směrem. Dojde-li k této reakci v prstenci vhodných detektorů, lze přímkou zaznamenat. Z informací o řádově statisících koincidenčních párech zachycených každou vteřinu je možné pomocí výkonné výpočetní techniky rekonstruovat příslušné transaxiální řezy. V klinické praxi je za zdroj pozitronů nejčastěji využíván fluor (^{18}F) a biogenní prvky (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O). Radionuklidy bývají včleněny do molekuly některé z organických sloučenin. Radiofarmakem nejčastěji využívaným v onkologii je fluorovaná deoxyglukosa (^{18}FDG) (39), která v současné době je u nás jediným dostupným indikátorem. Poločas rozpadu izotopu fluoru odpovídá 110 minutám.

Při rutinním postupu se indikátor aplikuje do žíly, u dospělých nemocných nejčastěji v dávce 370 MBq (10 mCi). Detekce bývá zahájena v intervalu šedesáti minut od aplikace a trvá v závislosti na rozsahu vyšetřované oblasti. Při celotělové projekci lze délku vyšetření odhadnout asi na 1 hodinu (40). Radiofarmakon je po aplikaci z krve vychytáváno stejně jako glukosa metabolicky aktivními tkáněmi, ve kterých je enzymem hexokinásou fosforylováno za vzniku ^{18}FDG -6-fosfátu. Tato sloučenina nepodléhá následné defosforylaci a hromadí se ve tkáni. Přestup fluorované glukosy z krve do tkání nebývá po jedné hodině ukončen a zbývající radionuklid v krvi je podkladem tzv. aktivity pozadí. Vzhledem ke krátkému poločasu fluoru musí být detekce prováděna dostatečně brzy, avšak v čase, kdy je rozdíl mezi aktivitou cílové tkáně a pozadí již dostatečně zřetelný.

Za běžných podmínek se ^{18}FDG kumuluje v mozku a je vylučována do moče, což provází pozitivita v oblasti dutého systému ledvin a močového měchýře. Pozitivita může být fyziologicky zaznamenána i ve sřevech, slinných žlázách či štítné žláze. V myokardu je akumulace indikátoru nepravidelná, závisí na jeho aktuálním metabolickém stavu (41).

Jak již bylo zmíněno výše, pozitronovou emisní tomografií lze kvantifikovat koncentraci indikátoru v jednotlivých tkáních. Nejčastěji k tomuto účelu bývá využíván parametr SUV (standardized uptake value), vztahující aktivitu radionuklidu v dané tkáni k celkové dávce podaného radionuklidu a k váze pacienta (42).

Mezi faktory, které mají vliv na výsledek provedeného vyšetření, patří v prvé řadě aktuální stav glykemie. Zvýšená hladina cukru nepříznivě modifikuje výslednou kvalitu vyšetření (43). Proto by měli všichni nemocní alespoň 4 hodiny před vyšetřením hladovět a vyšetření u diabetiků se špatně korigovanou glykemií by nemělo být indikováno. Od aplikace až do ukončení vyšetření by měli pacienti minimalizovat svoji fyzickou aktivitu a klidně ležet na lůžku. Svaly zvýšeně využívající glukosu mohou vést k falešně pozitivním nálezům. Z pohledu detekce nádorových onemocnění existuje řada patologických procesů, které jsou podkladem falešně pozitivních nálezů. V lymfatických uzlinách se jedná o granulomatózní onemocnění, regionální reakce při lokalizovaném infekčním procesu či o distribuci indikátoru lymfatickými cestami při jeho paravasální aplikaci. Pozitronovou emisní tomografií mohou být zachycena zánětlivá a degenerativní onemocnění kloubů anebo hojící se kost. Po sternotomii byla persistence pozitivních nálezů referována i půl roku po výkonu. Podkladem pozitivitu nálezu u infekčních onemocnění je zvýšená glykolytická aktivita leukocytárních infiltrátů, zobrazovány bývají abscesy, sinusitidy i bronchopneumonie (44).

Jednou z charakteristických vlastností buněk řady maligních

nádorů je mnohonásobně zvýšená glykolytická aktivita a zvýšená amplifikace proteinů zprostředkávajících přenos glukosy na buněčném povrchu. Mezi tumory, které lze pozitronovou emisní tomografií dobře identifikovat, patří kolorektální karcinom, bronchogenní karcinom a maligní lymfomy, ale také melanom, germinální tumory, nádory hlavy a krku, karcinom prsu a další (45).

Při vyšetřování nemocných s maligním lymfomem bývá pozitronová emisní tomografie využívána v řadě klinických situací. Na rozdíl od galliové scintigrafie má významné uplatnění při vstupním stagingu onemocnění. Dále je metoda úspěšně využívána k monitoraci léčby, stejně jako k rozhodování o perzistenci tumoru v reziduální masě. V posledním období je poukazováno na dobré vlastnosti metody v predikci prognosy onemocnění.

Rozbor jednotlivých indikací pozitronové emisní tomografie

1. Vstupní staging

Pozitronová emisní tomografie je neinvazivní vyšetřovací metoda, která umožňuje zjišťovat rozsah onemocnění v době stanovení diagnózy. Její výhodou je celotělové zobrazení. Maligní lymfomy vykazují před zahájením léčby vysokou metabolickou aktivitu. U agresivních nehodgkinských maligních lymfomů byla průměrná SUV v tomto období stanovena na $11,8 \pm 4,7$ (46). U pacientů s indolentní formou onemocnění byly zjištěny nižší průměrné hodnoty SUV, což bylo potvrzeno i v dalších studiích (47). Pilotní studie, která měla hodnotit význam pozitronové emisní tomografie u níže agresivních lymfomů vázících se na sliznice (MALT), byla předčasně ukončena. U všech deseti vyšetřených nemocných byl výsledek PET falešně negativní, a to jak při postižení žaludku, tak při primární extragastrické lokalizaci onemocnění (48). V této souvislosti je však třeba podotknout, že i níže maligní lymfomy mohou být pozitronovou emisní tomografií dobře detekovatelné a na základě kvantitativních údajů nelze v jednotlivém případě usuzovat na biologickou povahu nádoru. U agresivních nehodgkinských lymfomů a u Hodgkinovy nemoci má pozitronová emisní tomografie v porovnání s počítačovou tomografií schopnost zachytit postižení i v malých a hraničně velkých lymfatických uzlinách. Většina prací, které porovnávaly možnosti obou metod při posuzování nodálního postižení, zjistila, že PET diferencuje větší počet pozitivních uzlin, avšak tyto nálezy jen ve výjimečných případech vedou k přehodnocení klinického stadia onemocnění (49,50). Z výsledků retrospektivní studie porovnávající obě zobrazovací metody u 27 nemocných vyplynulo, že PET identifikoval cca o 25 % nodálních lézí více než CT. Obě metody dosáhly srovnatelných výsledků při hodnocení krční lymfadenopatie a postižení plic (51).

Ke změně stanoveného klinického stadia vede relativně často průkaz extranodálního postižení (49). Léze tohoto charakteru mohou vykazovat jen zcela minimální anatomické odchylky, anebo nemusí být morfologickým zobrazovacím metodám optimálně dostupné. Moog se spolupracovníky vyšetřil 81 konsektivního pacienta s maligním lymfomem. Počítačovou tomografií a pozitronovou emisní tomografií bylo současně zachyceno celkem 42 extranodálních lézí, samotný PET však odhalil dalších 24 lézí. Patnáct z nich (kost, slezina a další lokality) bylo histologicky verifikováno a ve čtrnácti případech bylo postižení potvrzeno. Na základě PET stagingu bylo klinické stadium přehodnoceno ve 13 případech (52).

V další prospektivní studii porovnávající PET s konvenčním stagingem u 44 nemocných s Hodgkinovou nemocí byly porovnávány PET scany s výsledky 321 dalších vyšetření. Nálezy pozitronové emisní tomografie vedly ke změně klinického stadia ve 14 % případů (53).

Carr se spolupracovníky se zabýval diagnostikou infiltrace kostní dřeni pomocí pozitronové emisní tomografie (54). Incidence tohoto typu postižení se u pacientů s agresivním

nehodgkinským lymfomem pohybuje mezi 25 a 40 % a u Hodgkinovy nemoci mezi 5 a 14 %. Infiltrace dřeně může mít fokální charakter a nemusí být necílenou trepanobiopsií zachytitelná. Již dříve publikované práce poukazovaly na vyšší senzitivitu magnetické rezonance v porovnání s trepanobiopsií (55). Magnetická rezonance neumožňuje v praxi celotělové vyšetření a zprostředkovává informaci jen o vybraných lokalitách. V prospektivní studii Carra a spol. bylo vyšetřeno padesát nemocných. Shoda histologického nálezu s nálezy pozitronové emisní tomografie byla prokázána ve vysokém počtu případů (45/50). Z pěti nemocných, u kterých vykazoval PET-scan fokální charakter infiltrace, pouze u jednoho byla histologie dřeně provedena v místě postižení, a měla pozitivní výsledek.

2. Posuzování léčebné odpovědi

Při sledování vývoje onemocnění umožňuje pozitronová emisní tomografie, na rozdíl od galliové scintigrafie, posuzovat kvantitativní změny pozitivitu nálezu.

Při retrospektivním hodnocení výsledků získaných od 72 nemocných s maligními lymfomy dosáhla senzitivita vyšetření 88 % a jeho specifita 83 % (56).

Němečtí autoři v další práci dokládají velmi dobré vlastnosti PET při hodnocení léčebné odpovědi Hodgkinovy choroby v lymfatických uzlinách, avšak při posuzování extranodálního postižení upozorňují na relativně časté falešně pozitivní nálezy (57). V současné době jsou k dispozici jen omezené údaje o změnách metabolismu glukosy v nádorové tkáni v časném období po zahájení léčby. Romer se spolupracovníky vyšetřil 11 pacientů s agresivním nehodgkinským maligním lymfomem v době stanovení diagnózy a v intervalu 7 a 42 dní od zahájení chemoterapie (58). Výsledky provedených vyšetření byly porovnávány s klinickým průběhem onemocnění. K výraznému poklesu metabolické aktivity došlo do 7. dne u pacientů, u nichž bylo chemoterapií dosaženo remise onemocnění. V některých případech však byl zaznamenán časný relaps. Při následujícím vyšetření byla nejnížší akumulace radiofarmaka zaznamenána u nemocných, u kterých bylo dosaženo dlouhodobé léčebné odpovědi. Na základě těchto výsledků se autoři domnívají, že časně zjištěná terapeutická odpověď predikuje primární efekt léčby. Pro osud pacienta má však větší význam vyšetření prováděné v rámci intermediálního stagingu, neboť jeho výsledek vypovídá o dlouhodobé prognóze.

3. Posouzení charakteru reziduální masy

Jednou z předností pozitronové emisní tomografie je v porovnání s ostatními funkčními zobrazovacími metodami snadné hodnocení reziduální masy i v lokalitách jiných než v oblasti mediastina. Metoda má značný význam například pro nemocné s primárním postižením abdominálních lymfatických uzlin.

V řadě prací jsou hodnoceny diagnostické vlastnosti pozitronové emisní tomografie při vyšetření residua bez ohledu na jeho lokalizaci.

V prospektivní studii vyšetřil Jerusalem se spolupracovníky 54 nemocných s Hodgkinovou nemocí a s agresivním nehodgkinským maligním lymfomem (59). U 24 nemocných byla po ukončení léčby zjištěna počítačovou tomografií

reziduální masa. U šesti pacientů s reziduální masou a PET pozitivitou byla zaznamenána časná progresse onemocnění. Relaps onemocnění byl dále zaznamenán u 8/48 pacientů s negativním PET vyšetřením. Pozitivní predikční hodnota vyšetření odpovídala 100 % a negativní dosáhla 83 %.

Další práce hodnotily pouze nemocné s persistující reziduální masou po ukončení chemoterapie (32 pacientů) (60). Z 9 nemocných s pozitivním PET scanem 8 relabovalo, zatímco mezi nemocnými s negativním nálezem byly zaznamenány pouze 2 relapsy. Medián sledování v této studii dosáhl 38 měsíců.

Práce, které se zaměřují pouze na reziduální postižení v oblasti mediastina a plicních hilů, udávají výsledky ještě lepší. Senzitivita vyšetření dosahuje 96 %, specifita 94 %, pozitivní prediktivní hodnota 90 % a negativní 98 % (61).

Jak bylo zmíněno již výše, má pozitronová emisní tomografie významné postavení při vyšetřování reziduálního postižení v oblasti podbrániční. Ze 44 nemocných s primárním postižením uzlin v této lokalitě (cca polovina nemocných s rozsáhlým vstupním nálezem) vedla chemoterapie v 7 případech k negativitě jak CT, tak PET-scanu. U žádného pacienta s negativním nálezem nebyla v následujícím období zaznamenána rekurence onemocnění. Naproti tomu všichni nemocní s pozitivním výsledkem obou vyšetření relabovali v intervalu 2 let. U největšího počtu nemocných (24 pacientů) byl zaznamenán pozitivní nálezy na CT a negativní na PET scanu, tedy obraz, který odpovídá jizvici se či fibrotické tkáni, bez známek aktivity základního onemocnění. Mezi těmito pacienty byl zaznamenán pouze jediný relaps (62).

Pozitronová emisní tomografie má při zachytu reziduálního onemocnění určité limitace. Negativní PET-scan nemůže zcela vyloučit přítomnost reziduálního onemocnění, avšak pozitivní výsledek je nutné hodnotit jako velmi závažný nálezy.

Závěr

Funkční zobrazovací metody přinášejí pohled na onemocnění, který je kvalitativně odlišný od zobrazovacích metod morfoloogických. I tyto metody mají, svoje limitace a je nutné jejich výsledky vnímat v kontextu výsledků ostatních vyšetření.

Pro pacienty představují obě metody určitou radiační zátěž, galliová scintigrafie cca 44 mSv na jedno vyšetření, pozitronová emisní tomografie, pracující s izotopy o krátkém poločasu rozpadu, pouhých 10 mSv na vyšetření.

Indikace galliové scintigrafie jsou v současné době již prakticky ustálené a řada studií potvrdila význam tohoto vyšetření. Možnosti využití pozitronové emisní tomografie jsou na řadě míst, vzhledem k její vysoké ceně a k její omezené dostupnosti, limitované. V literatuře dosud není k dispozici dostatečný počet prospektivních studií, které by přesně hodnotily přínos pozitronové emisní tomografie v jednotlivých indikacích v porovnání s ostatními vyšetřovacími postupy. I v našich podmínkách bude třeba v následujících letech hledat racionální využití této metody.

Práce je podporována grantem:

IGA MZČR 4822-3,

CEZ:J 13/98:1111/00004 MŠ ČR

Literatura:

1. Canellos GP: Residual mass in lymphoma may not be residual disease. J Clin Oncol, 6, 1988, 931-933.
2. Radford JA, Cowan RA, Flanagan M, et al: The significance of residual mediastinal abnormality on the chest radiograph following treatment for Hodgkin's disease. J Clin Oncol, 6, 1988, 940-946.
3. Edwards CL, Hayes RL: Tumor scanning with 67-Ga citrate. J Nucl Med Biol, 10, 1969, 103-105.
4. Dientsbier Z, Makaiová I, Bechyně M: Klinický význam scintigrafie 67-Ga citrátem v diagnostice hodgkinských lymfomů a bronchogenního karcinomu. Bratisl Lek Listy, 74, 1980, 129-248.

5. Hagemester FB, Purugganan R, Podoloff DA et al: The gallium scan predicts relapse in patients with Hodgkin's disease treated with combined modality therapy. Ann Oncol, 5 Suppl 2, 1994, 59-63.
6. Front D, Israel O, Epelbaum R, et al: Ga-67 SPECT before and after treatment of lymphoma. Radiology, 175, 1990, 515-519.
7. Larson SM, Greenbaum Z, Rasey JS, et al: The role of transferrin in gallium uptake. Int J Nucl Med Biol, 8, 1981, 257-266.
8. Feremans W, Bujan W, Neve P et al: CD 71phenotype and value of gallium imaging in lymphoma. Am J Hematol, 36, 1991, 215-216.
9. Hoffer PB, Samuel A, Bushberg JT, et al: Desferrioxamin mesylate (desferal): a contrast enhancing agent for Ga-67 imaging. J Nucl Med, 20, 1979, 248.

10. Anderson KC, Leonard RC, Canellos GP, et al: High-dose gallium imaging in lymphoma. *Am J Med*, 75, 1983, 327-331.
11. DeMeester TR, Golomb HM, Kirchner P: The role of gallium-67 scanning in the clinical staging and preoperative evaluation of patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*, 28, 1979, 541-6.
12. Fletcher JW, Herbig FK, Donati RM et al: 67-Ga citrate distribution following whole-body irradiation or chemotherapy. *Radiology*, 117, 1975, 709-712.
13. Dambro TJ, Slavin JR, James D et al: Loss of radiogallium from lymphoma after initiation chemotherapy. *Clin Nucl Med*, 17, 1992, 32-33.
14. Sephton R, Martin JJ: Modification of distribution of gallium-67 in man by administration of iron. *Brit J Radiol*, 53, 1980, 572-575.
15. Tumeh SS, Rosenthal DS, Kaplan WD et al: Lymphoma: evaluation with Ga-67 SPECT. *Radiology*, 164, 1987, 111-114.
16. Turner DA, Fordham EW, Ali A et al: Gallium-67 imaging in the management of Hodgkin's disease and other malignant lymphomas. *Semin Nucl Med*, 8, 1978, 205-212.
17. Israel O, Jerushalmi J, Ben-Haim S et al: Normal and abnormal Ga-67 SPECT anatomy in patients with lymphoma. *Clin Nucl Med*, 15, 1990, 334-345.
18. Hesslewood S, Leung E: Drug interaction with radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med*, 21, 1994, 348-356.
19. Hattner RS, WWhite DL: Gallium-67 – stable gadolinium antagonism: MRI contrast agent markedly alters the normal biodistribution of gallium-67. *J Nucl Med*, 31, 1990, 1844-1846.
20. McLaughlin AF, Magee MA, Greenough et al: Current role of gallium scanning in the management of lymphoma. *Eur J Nucl Med*, 16, 1990, 755-771.
21. Devizzi L, Mafiolli L, Bonfante V et al: Comparison of gallium scan, computed tomography and magnetic resonance with mediastinal Hodgkin's disease. *Ann Oncol*, 8, 1997, 53-56.
22. Jochelson MS, Herman TS, Stomper PC et al: Planning mantle radiation therapy in patients with Hodgkin's disease: role of gallium-67 scintigraphy. *Am J Roentgenol*, 151, 1988, 1229-1231.
23. Delcambre C, Reman O, Amar MH et al: Clinical relevance of gallium-67 scintigraphy in lymphoma before and after therapy. *Eur J Nucl Med*, 27, 2000, 176-184.
24. Front D, Ben-Haim S, Israel O et al: Lymphoma: Predictive value of Ga-67 scintigraphy after treatment. *Radiology*, 182, 1992, 359-363.
25. Saloum E, Brandt DS, Caride VJ et al: Gallium scanning in the management of patients with Hodgkin's disease: a study of 101 patients. *J Clin Oncol*, 15, 1997, 518-527.
26. Front D, Israel O, Epelbaum R et al: Ga-67 SPECT before and after treatment of lymphoma. *Radiology*, 175, 1990, 515-519.
27. Kostakoglu L, Yeh SD, Portlock C et al: Validation of gallium-67 citrate single-photon emission computed tomography in biopsy-confirmed residual Hodgkin's disease in the mediastinum. *J Nucl Med*, 33, 1992, 345-350.
28. Wiener M, Leventhal B, Cantor A et al: Gallium-67 scans as an adjunct to computed tomography scans for assessment of a residual mediastinal mass in pediatric patients with Hodgkin's disease. A pediatric Oncology Group Study. *Cancer*, 64, 1991, 2478-2480.
29. Israel O, Front D, Lam M et al: Gallium-67 imaging in monitoring lymphoma response to treatment. *Cancer*, 61, 1988, 2439-2441.
30. Canini R, Battista G, Moneti N et al: Bulky mediastinal lymphomas: role of magnetic resonance and SPECT Ga-67 in the evaluation of residual masses. *Radiol Med*, 90, 1995, 448-456.
31. Front D, Bar-Shalom R, Epelbaum R et al: Early detection of lymphoma recurrence with gallium-67 scintigraphy. *J Nucl Med*, 34, 1993, 2101-2104.
32. Peylan-Ramu N, Haddy TB, Jones E et al: High frequency of benign mediastinal uptake of gallium-67 after completion of chemotherapy in children with high-grade Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 7, 1989, 1800-1806.
33. Bar-Shalom R, Ben-Arie Y, Gaitini D et al: Gallium-67 uptake in mass of benign transformation mimicking recurrence of nodular lymphocytic predominance Hodgkin's disease. *J Nucl Med*, 35, 1994, 465-468.
34. Epelbaum R, Ben-Arie Y, Bar-Shalom R et al: Benign proliferative lesions mimicking recurrence of Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol*, 28, 1997, 187-190.
35. Janicek M, Kaplan W, Neuberger D et al: Early Restaging gallium scans predict outcome in poor-prognosis patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with high dose CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol*, 15, 1997, 1631-1637.
36. Kaplan WD, Jochelson MS, Herman TS et al: Gallium-67 imaging: a predictor of residual tumor viability and clinical outcome in patients with diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 8, 1990, 1966-1970.
37. Front D, Bar-Shalom R, Mor M et al: Aggressive non-Hodgkin Lymphoma: Early prediction of outcome with 67-Ga scintigraphy. *Radiology*, 214, 2000, 253-257.
38. Vose J, Bierman PJ, Anderson JR et al: Single-photon emission computed tomography gallium imaging versus computed tomography: Predictive value in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 14, 1996, 2473-2479.
39. Som P, Atkins HL, Bandyopadhyay D et al: A flurined glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med*, 21, 1980, 670.
40. Dahlbom M, Hoffman EJ, Hoh CK et al: Whole-body positron emission tomography: methods and performance characteristics. *J Nucl Med*, 33, 1992, 1191-1199.
41. Brigid GA, Flanagan FL, Dehdashi F: Whole-body positron emission tomography: normal variations, pitfalls and technical considerations. *Am J Radiol*, 169, 1997, 1675-1680.
42. Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM et al: The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med*, 35, 1994, 1308-1312.
43. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S et al: Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer: a PET study. *J Nucl Med*, 34, 1993, 1-6.
44. Strauss LG: Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med*, 23, 1996, 1409-1415.
45. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ et al: Oncological applications of positron emission tomography with flurine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med*, 23, 1996, 1641-1674.
46. Rodriguez M, Rehn S, Ahlstrom H et al: Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med*, 36, 1995, 1790.
47. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J et al: Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun*, 11, 1998, 1055-1063.
48. Hoffmann M, Kletter K, Diemling M et al: Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Ann Oncol*, 10, 1999, 1185-1189.
49. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS et al: Imaging of lymphoma with PET with 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Correlation with CT. *Radiology*, 190, 1994, 111-116.
50. 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. *Eur J Nucl Med*, 26, 1999, 31-38.
51. Thill R, Neuerburg J, Fabry U et al: Comparison of finding with 18-FDG PET and CT in pretherapeutic staging of malignant lymphoma. *Nuklearmedizin*, 36, 1997, 234-9.
52. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG et al: Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*, 203, 1997, 795-800.
53. Bangerter M, Moog F, Buchmann I et al: Whole-body 2-(18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol*, 9, 1998, 1117-1122.
54. Carr R, Barrington SF, Madan B et al: Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood*, 91, 1998, 3340-3346.
55. Linden A, Zankovich R, Theissen P et al: Malignant lymphoma: Bone marrow imaging versus biopsy. *Radiology*, 173, 1989, 335-339.
56. Cremerius U, Fabry U, Kroll U et al: Clinical value of FDG PET for therapy monitoring of malignant lymphoma – results of retrospective study in 72 patients. *Nuklearmedizin*, 36, 1999, 234-239.
57. Wiedmann E, Baican B, Hertel A et al: Positron emission tomography (PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*, 34, 1999, 545-551.
58. Römer W, Hanauske AR, Ziegler S et al: Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: Assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood*, 91, 1998, 4464-4471.
59. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al: Whole-body positron emission tomography using 18-F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood*, 94, 1999, 429-433.
60. Mikhaeel NG, Timothy AR, Hain SF et al: 18-FDG-PET for assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. *Ann Oncol*, 11 suppl 1, 2000, 147-150.
61. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M et al: Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. *Acta Oncol*, 38, 1999, 799-804.
62. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F et al: The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol*, 10, 1999, 1181-1184.