

FDG-PET/CT v diagnostice a hodnocení léčebné odpovědi Castlemanovy choroby – retrospektivní studie 29 případů z jednoho centra

FDG-PET/CT for initial staging and response assessment in Castleman disease – retrospective single-center study of 29 cases

Koukalová R.¹, Selingerová I.^{2,3}, Řehák Z.¹, Adam Z.⁴, Szturz P.⁵

¹ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno, Česká republika

² Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ Brno, Česká republika

³ Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie (RECAMO), MOÚ Brno, Česká republika

⁴ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, Česká republika

⁵ Department of Oncology, Lausanne University Hospital (CHUV), Lausanne, Switzerland

Souhrn

Východiska: Castlemanova choroba (Castleman disease – CD) je vzácné lymfoproliferativní onemocnění zahrnující unicentrickou a multicentrickou formu, které se dále dělí do čtyř histomorfologických variant (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární, smíšené a plazmablastické). Multicentrická CD je typicky agresivní relabující onemocnění s generalizovanou lymfadenopatií a systémovými příznaky. PET/CT po podání ¹⁸F-fluorodeoxyglukózy (FDG-PET/CT) je zobrazovací metoda, která je běžně využívána u maligních lymfomů k určení rozsahu postižení a monitorování léčebné odpovědi. Informace o jejím přínosu u Castlemanovy choroby se však v literatuře vyskytují jen okrajově. **Soubor pacientů a metody:** Do retrospektivní studie bylo zařazeno 29 pacientů (18 mužů a 11 žen) diagnostikovaných v letech 1998–2016. Všichni byli vyšetřeni na FDG-PET/CT pro zjištění rozsahu onemocnění a/nebo v rámci monitorování léčebné odpovědi. Sledován byl maximální příčný rozměr léze a index vyjadřující poměr maximální standardizované hodnoty vychytávání sledované léze a jater. Informace o vyšetřeních, pacientech a rozsahu jejich onemocnění byly uloženy do registru a poté statisticky vyhodnoceny. **Výsledky:** Unicentrická forma byla zjištěna u 17 pacientů, 12 pacientů mělo multicentrickou formu onemocnění. Medián věku v době diagnózy byl srovnatelný u unicentrické (51 let) a multicentrické (58 let) formy ($p = 0,352$). Převážná část pacientů s multicentrickou CD (83 %) byli muži. U žen převažovala unicentrická forma onemocnění (82 vs. 18 %), u mužů byly obě formy téměř stejně zastoupené (44 vs. 56 %; $p = 0,064$). Většina pacientů (88 %) s unicentrickou CD měla hyalinně-vaskulární histomorfologický typ onemocnění, naproti tomu u pacientů s multicentrickou CD převažoval plazmocelulární typ (42 %). Nejčastěji postiženými oblastmi byly retroperitoneum (52 %) a hrudník (43 %). Postižení tříselných uzlin se objevilo pouze u pacientů s multicentrickou CD. U opakovaně vyšetřovaných pacientů prokázalo FDG-PET/CT během účinné léčby postupné zmenšování velikosti zvolené patologické uzliny a postupný pokles její metabolické aktivity. **Závěr:** FDG-PET/CT je vhodná metoda pro detekci a monitorování průběhu CD, zejména u pacientů s multicentrickou formou onemocnění.

Klíčová slova

Castlemanova choroba – FDG-PET/CT – index $SUV_{max\ lesion} / SUV_{max\ hepar}$

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Supported by the Ministry of Health of the Czech Republic, Development of Research Organization (MOÚ, 00209805).

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. Renata Koukalová
Oddělení nukleární medicíny
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: rkoukalova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 11. 2020

Přijato/Accepted: 18. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko2021120

Summary

Background: Castleman disease (CD) is a rare lymphoproliferative disorder including unicentric and multicentric forms which can further be divided into four histopathologic variants (hyaline vascular, plasma cell, mixed, and plasmablastic). Multicentric CD typically behaves as an aggressive, relapsing entity with generalized lymphadenopathy and systemic symptoms. PET/CT following ^{18}F -fluorodeoxyglucose administration (FDG-PET/CT) represents an imaging modality commonly used in malignant lymphomas for staging purposes and response assessment. However, literature data on its role in CD have been limited. **Patients and methods:** Twenty-nine patients, 18 men and 11 women, diagnosed in 1998–2016 were enrolled in our retrospective study. All patients underwent FDG-PET/CT during initial staging and/or as part of response assessment. We measured the maximum diameter of a lesion and established an index value corresponding to the ratio of the maximum standardized uptake value for the observed lesion and for the liver. The information about imaging examinations, patients, and disease extensions was put in a registry and statistically analyzed. **Results:** Unicentric and multicentric CD was diagnosed in 17 and 12 patients, respectively. Median age at the diagnosis was comparable between the two groups (51 and 58 years, respectively; $P = 0.352$). The majority of patients with multicentric CD (83%) were men. In women, the unicentric form prevailed (82 vs. 18%) while the difference between the two forms was of borderline significance in men (44 vs. 56%; $P = 0.064$). Most of the patients (88%) with unicentric CD had the hyaline vascular pathology type. On the contrary, the plasma cell type was predominant in multicentric CD (42%). The most commonly included anatomic sites included the retroperitoneum (52%) and the thorax (43%). Inguinal node involvement developed only in patients with multicentric CD. In repeatedly examined patients, FDG-PET/CT demonstrated a progressively decreasing size and metabolic activity of a selected lymph node. **Conclusion:** FDG-PET/CT represents a suitable modality for initial staging and response monitoring of CD, especially in patients with a multicentric form.

Key words

Castleman disease – FDG-PET/CT – $\text{SUV}_{\text{max lesion}} / \text{SUV}_{\text{max hepar}} \text{ index}$

Úvod

Castlemanova choroba (Castleman disease – CD) je vzácné neklonální lymfoproliferativní onemocnění s dosud ne zcela jasnou etiopatogenezí [1]. Stěžejní roli v patofyziologii Castlemanovy choroby hraje pravděpodobně dysregulace cytokinové sítě. Významnou úlohu má zejména interleukin-6, který stimuluje proliferaci a vyžrávání B-lymfocytů a podporuje novotvorbu cév [2,3]. Toto onemocnění je jednou z možných příčin nenádorové lymfadenopatie. Poprvé bylo popsáno v roce 1954 Castlemanem a Townovou jako hyperplazie lymfatických uzlin v předním mediastinu, která imitovala thymom [4]. V následujících letech se objevily ve světové literatuře další termíny označující toto onemocnění, např.: angiofollicular lymph node hyperplasia, giant lymph node hyperplasia, lymphoid hamartoma, angiomatous lymphoid hamartoma, benign lymphoma či follicular lymphoreticuloma [1,5].

Castlemanova choroba nepředstavuje homogenní nozologickou jednotku. Z hlediska klinického ji můžeme rozdělit na dva základní subtypy. Postižena může být pouze jedna oblast těla, pak se jedná o formu unicentrickou (uCD), nebo je postiženo oblastí více u formy multicentrické (mCD). Z hlediska histomorfologického existuje varianta hyalinně-vaskulární, méně častá

je pak varianta plazmocelulární a plazmablastická. Tyto histologické typy se mohou navzájem různě kombinovat a vytvářet tak pleomorfní obraz onemocnění. Také klinický obraz onemocnění může být pestrý. U uCD vidáme nebolestivé, pomalé zvětšování postižených uzlin. Tato forma je vyléčitelná pouhou exstirpací postižených uzlin. Výraznější obtíže u této formy onemocnění mohou být podmíněny útlakem okolních struktur. U mCD, kde histomorfologicky se často jedná o plazmocelulární, plazmablastický či smíšený typ, mohou být kromě lymfadenopatie také celkové příznaky. Tento typ onemocnění vyžaduje již systémovou léčbu a na základě nejnovějších poznatků jej lze dále dělit do tří skupin, na mCD idiopatickou, mCD asociovanou s lidským herpetickým virem 8 a na mCD asociovanou s tzv. POEMS syndromem (polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamopatie a kožní změny). V rámci idiopatické mCD lze dále rozlišit pacienty s tzv. TAFRO syndromem označujícím trombocytopenii, ascites, retikulínovou fibrózu, renální nedostatečnost a organomegalii [6].

CD je proto důležitou součástí diferenciální diagnostiky anémie, horeček nejasného původu a dalších, tzv. B symptomů (hubnutí, nočního pocení a patologické únavy). Do obrazu této choroby může patřit i vaskulitida, poškození funkce led-

vin či změny skeletu. Při diagnostice je nutné vyloučit maligní lymfomy, vzácné plazmocytomy, reaktivní lymfadenopatii spojenou s infekcí, sarkoidózu či např. autoimunitní onemocnění [7,8].

Vzhledem k pestré klinické prezentaci je toto onemocnění často špatně diagnostikované či poddiagnostikované. Nejsou tedy známy přesné údaje o jeho výskytu v populaci. Odhadovaný počet případů v USA sahá od 30 000 ke 100 000 postižených s vypočtenou roční incidencí 2,1 na 100 000 osob [5,9,10].

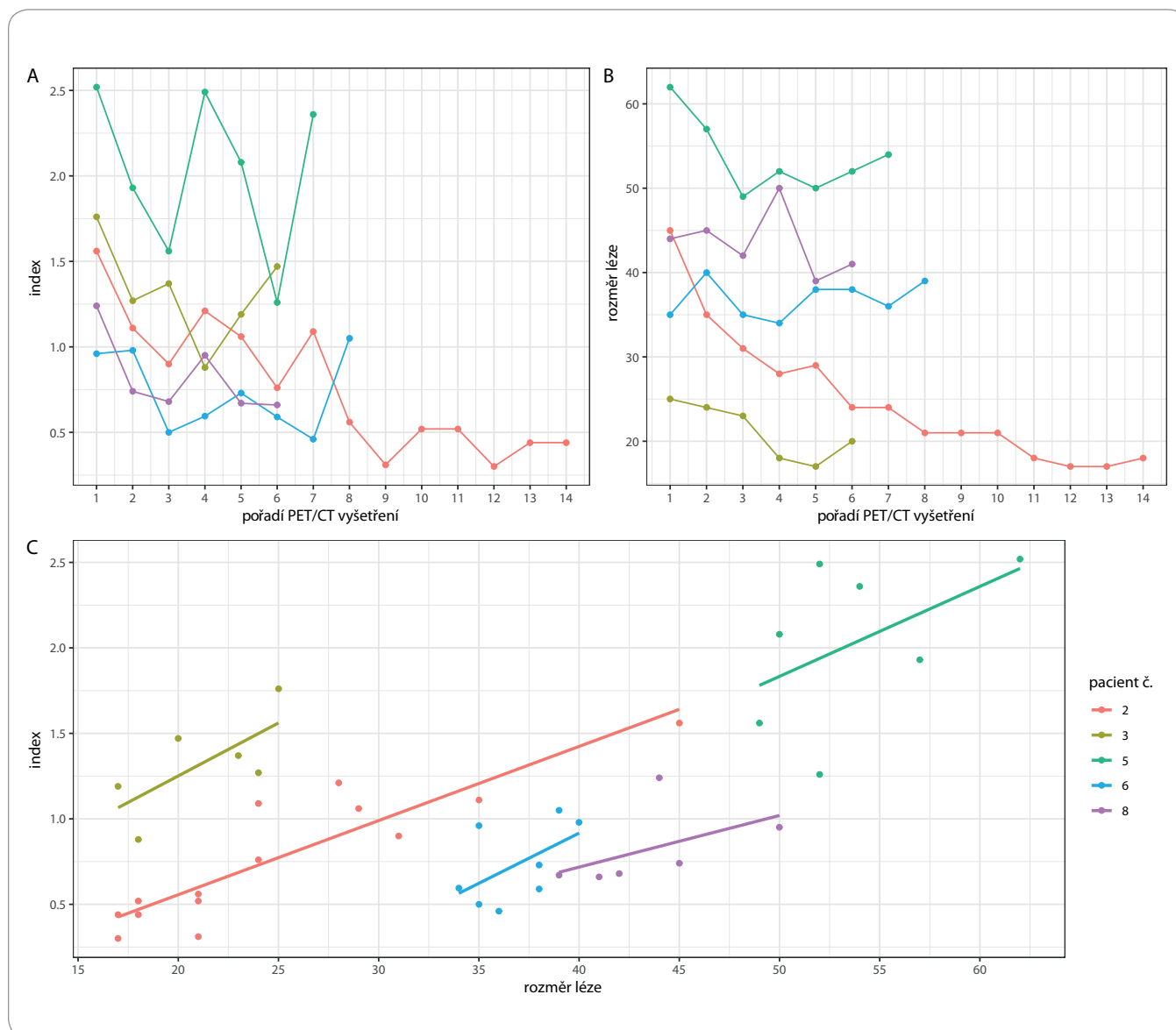
Cíl práce

Primárním cílem je představit výsledky retrospektivní studie z našeho centra hodnotící diagnostiku a sledování pacientů pomocí FDG-PET/CT vyšetření u 29 případů s CD. Sekundárním cílem je zvýšit všeobecné povědomí o této chorobě a také srovnat již publikovaná data s výsledky statistického hodnocení našeho souboru.

Metodika

Soubor pacientů

V letech 1998–2016 bylo na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno evidováno 29 pacientů s diagnózou CD. U 17 pacientů byla prokázána unicentrická forma onemocnění, 12 pacientů trpělo multicentrickou variantou nemoci. Všichni pacienti byli v rámci vstupního hodnocení rozsahu onemocnění a/nebo



Obr. 1. Vývoj indexu (A) a velikosti léze (B) s ohledem na pořadí PET/CT vyšetření. Závislost indexu na rozměru léze s regresní přímkou pro každého pacienta (C).

jeho sledování vyšetření na PET/CT po podání ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (FDG-PET/CT). Data získaná z anamnézy pacientů a ze vstupních vyšetření byla v časovém rozmezí od prosince 2014 do března 2016 doplněna do Registru vzácných diagnóz. Registr vznikl ve spolupráci s Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity a byl podpořen interním grantem FN Brno. Tato elektronická platforma byla vytvořena pro zadávání, zálohování a vyhodnocení dat pacientů Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno, u nichž byla diagnostikována onemocnění ze sku-

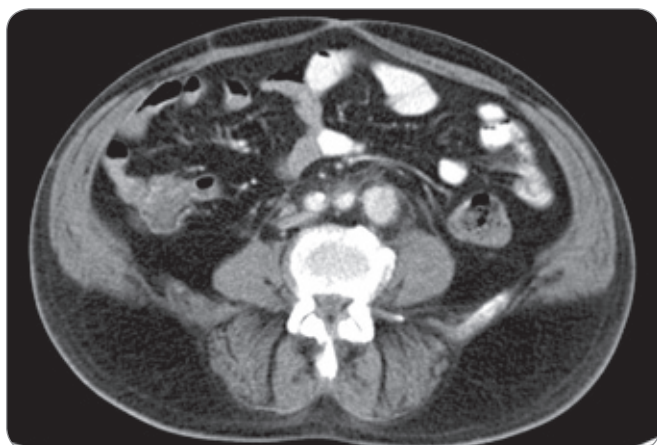
piny histiocytárních onemocnění, systémové mastocytózy, monoklonálních gamapatií s kožními projevy, vaskulopatií či CD. Následující text se zabývá výsledky, které vyplynuly ze zpracování dat pacientů s CD. Do registru byla uložena v anonymizované podobě základní data o pacientech (datum narození, pohlaví, iniciály, věk při zjištění diagnózy, datum zařazení do registru, zařazující lékař) a údaje o diagnostice (rozlišení na uni/multicentrickou chorobu, histomorfologický typ onemocnění).

Do části registru věnované zobrazovací modalitám jsme doplnili informace

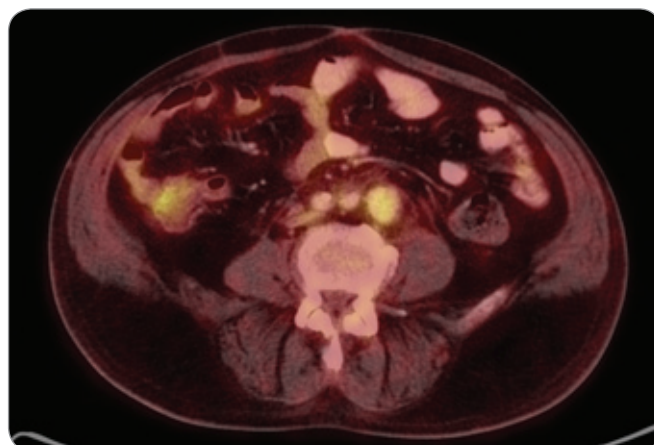
o typu a pořadí vyšetření, jeho datu a indikaci (vstupní vyšetření při diagnóze, interim při léčbě, sledování po léčbě a restaging, pokud léčba nebyla).

Vyšetřovací metody

U všech pacientů bylo provedeno FDG-PET/CT. Hlavním důvodem, proč byli pacienti vyšetřeni na PET/CT, byla potřeba odlišit uCD a mCD. Všechna PET/CT vyšetření byla provedena na dvou hybridních kamerách – PET/CT TruePoint Biograph64 a PET/CT mCT Flow Biograph64 (obě Siemens, Německo). Pacientům byla aplikována dávka FDG



Obr. 2a. Výrazně postkontrastně se sytící patologická uzlina laterálně od společné ilické tepny – HU 126,6; HU společné ilické tepny vlevo je 161,5 (A).
HU – Hounsfieldova jednotka



Obr. 2b. Metabolická aktivita léze ($SUV_{max\ lesion}$) je 3,50 a metabolická aktivita jater ($SUV_{max\ hepar}$) je 3,79. Index $SUV_{max\ lesion} / SUV_{max\ hepar}$ je 0,92 (B).
SUV – standardizovaná hodnota vychytávání

283–477 MBq (množství aplikované FDG bylo závislé nejen na aktuální hmotnosti pacienta, ale také na typu kamery). Standardní rozsah vyšetření byl od baze lební po horní třetinu stehén.

Do registru byly doplněny údaje o aplikované aktivitě (množství FDG v MBq) a aktuální glykémii před vyšetřením. Největší prostor byl věnován údajům o lokalizaci postižení. Kromě zařazení do základních oblastí postižení (centrální nervový systém, krk, hrudník, břicho, retroperitoneum, páteř, pánev, horní končetiny, dolní končetiny) byla lokalizace popsána podrobněji (např. v případě postižení hrudníku byla možná volba mezi postižením hrudního koše, mediastina mimo srdce a srdce). Byla definována postižená struktura (nejčastěji šlo o lymfatickou uzlinu) a bylo určeno stranové rozložení postižení (vpravo, vlevo, bilaterálně a v úrovni středové čáry). Pokud to bylo možné, byl také stanoven počet patologických ložisek. U deseti pacientů, kteří byli vyšetřeni opakovaně a měli dobře měřitelné patologické léze, byl u těchto ložisek sledován vývoj velikosti a změny metabolické aktivity v čase vyjádřený jako maximální standardizovaná hodnota vychytávání (maximum standardized uptake value – SUV_{max}). Tři pacienti s největším počtem vyšetření byli pak vyhodnoceni zvlášť a údaje o změně velikosti a metabolické aktivity v patologických lézích byly zobrazeny pomocí grafů.

Statistické zpracování

Pro vyhodnocení údajů zadaných v registru byla využita standardní popisná statistika, přičemž spojitě proměnné jsou popsány mediánem a rozsahem (minimum – maximum) a diskrétní proměnné pomocí absolutních a relativních počtů. Statistická významnost vztahu mezi jednotlivými skupinami pacientů byla testována pomocí Mann-Whitneyho testu pro spojitě proměnné a Fisherova exaktního testu pro diskrétní proměnné. Oba testy byly uvažovány na 5% hladině významnosti. Při výpočtech byl využit software R, verze 4.0.2.

Výsledky

Diagnóza onemocnění byla u všech 29 pacientů stanovena na základě histopatologického vyšetření resekované tkáně v kombinaci s klinickým průběhem, laboratorními hodnotami a nálezy při vyšetření zobrazovacími metodami. Část pacientů byla vyšetřována pro nespecifické celkové příznaky. U několika pacientů byla diagnóza stanovena náhodně (např. při nálezů zvětšené uzliny v axile při mamografii nebo při zvýšené sedimentaci před operací varixů).

Z 29 sledovaných pacientů bylo 8 pacientů vyšetřeno dvakrát, 14 pacientů bylo vyšetřeno vícekrát. Nejvyšší počet byl 14 vyšetření u pacienta (do doby ukončení sběru dat do registru), jednalo se o pacienta s plazmocelulární variantou CD, který byl sledován a léčen

od 7/2008 a je sledován dosud (obr. 1 – pacient č. 2, obr. 2a,b). Nejvíce vyšetření podstoupili pacienti s multicentrickou formou CD – v průměru 5,3 vyšetření na pacienta. Pacienti s unicentrickou formou byli průměrně vyšetřeni dvakrát. Nejkratší interval mezi kontrolami byl 1 měsíc (2 pacienti) a 2 měsíce (3 pacienti). Nejdelší interval mezi kontrolami byl 43 měsíců. Průměrný interval byl 8,7 měsíce.

Charakteristiky pacientů s CD z registru s ohledem na formu onemocnění jsou shrnuty v tab. 1. Medián věku je pro mCD 58 let a pro uCD 51 let; tento rozdíl není statisticky významný ($p = 0,352$). Převážná část pacientů (83 %) s mCD byli muži, 17 % ženy. U žen převažovala unicentrická forma onemocnění (82 vs. 18 %), u mužů byly obě formy téměř stejně zastoupené (44 vs. 56 %). Tento rozdíl je na hranici statistické významnosti ($p = 0,064$). Většina pacientů (88 %) s uCD měla hyalinně-vaskulární typ onemocnění, naproti tomu u pacientů s mCD převažoval plazmocelulární typ CD (42 %). Nejčastěji postiženými oblastmi (tab. 2) byly retroperitoneum (52 % pacientů) a hrudník (43 % pacientů). Postižení třísel se objevilo pouze u pacientů s mCD, tedy v kombinaci s dalšími oblastmi.

U pacientů s uCD nebyl významnější rozdíl v postižení pravé či levé strany a středové čáry. U 8 pacientů bylo postižení nad bránicí, u 5 pod bránicí. U pa-

Tab. 1. Charakteristiky pacientů a typ onemocnění.

		Celý soubor n = 29	Unicentrická forma n = 17	Multicentrická forma n = 12	p-hodnota
Věk (roky)	medián (rozсах)	52 (20–76)	51 (20–68)	58 (21–76)	0,352
Pohlaví	muž	18 (62 %)	8 (47 %)	10 (83 %)	0,064
	žena	11 (38 %)	9 (53 %)	2 (17 %)	
Typ	hyalinně vaskulární	17 (59 %)	15 (88 %)	2 (17 %)	
	plazmocelulární	6 (20 %)	1 (6 %)	5 (42 %)	
	smíšený	2 (7 %)	0 (0 %)	2 (17 %)	
	neznámý	4 (14 %)	1 (6 %)	3 (25 %)	

cientů s mCD byla postižena nejvíce středová čára (10 pacientů), časté bylo také bilaterální postižení (6 pacientů). Nejvíce bylo pacientů s postižením pod bránicí (11 pacientů), nad bránicí mělo postižení 7 pacientů, stejný počet pacientů měl postižení zároveň nad i pod bránicí. Převažovaly případy s postižením 2–4 oblastí ve srovnání s 5 a 6 oblastmi (tab. 3).

Kromě výše uvedených parametrů byli vybráni pacienti s největším počtem PET/CT vyšetření a byl u nich sledován vývoj velikosti a metabolické aktivity zvolené dobře hodnotitelné léze (patologické uzliny) v čase. Výsledky pacientů s alespoň 5 PET/CT vyšetřeními jsou zobrazeny na obr. 1. Největší počet vyšetření (14) měl pacient č. 2. Sledován byl maximální příčný rozměr léze (size) a index vyjadřující metabolickou aktivitu patologické uzliny. Index je číselná hodnota vyjadřující poměr SUV_{max} sledované léze ($SUV_{max\ lesion}$) a SUV_{max} jater ($SUV_{max\ liver}$). Z uvedených grafů vyplývá, že v průběhu času došlo u všech sledovaných pacientů ke zmenšení ložiska a k poklesu jeho metabolické aktivity. Metabolická aktivita u všech pacientů roste s velikostí léze, tento trend je lineární a velmi podobný u všech uvažovaných pacientů (obr. 1c). Role indexu byla však pouze pomocná. Za pozitivní výsledek PET/CT vyšetření byl u některých pacientů považován i výskyt patologicky zvětšených uzlin, které neměly index > 1 . Příkladem je pacient s plazmocelulární variantou CD, u něhož byla kromě zvětšených uzlin v mediastinu a retroperitoneu také prokázána splenomegalie. Sledovaná patologická uzlina v retroperitoneu měla

Tab. 2. Postižené oblasti u pacientů.

Postižená oblast	Celý soubor n = 24	Unicentrická forma n = 13	Multicentrická forma n = 11
krk	6 (25 %)	3 (23 %)	3 (30 %)
hrudník	10 (42 %)	4 (31 %)	6 (60 %)
břicho	7 (29 %)	2 (15 %)	4 (40 %)
retroperitoneum	10 (42 %)	2 (15 %)	8 (80 %)
pánev	6 (25 %)	1 (8 %)	5 (50 %)
axily	4 (17 %)	1 (8 %)	3 (30 %)
třísla	7 (29 %)	0 (0 %)	7 (70 %)
neznámo	5/29 (17 %)	4/17 (24 %)	1/12 (8 %)

Tab. 3. Počet postižených oblastí.

Počet oblastí	Celý soubor n = 27	Muži n = 17	Ženy n = 10
1	17 (63 %)	8 (47 %)	9 (90 %)
2	2 (7 %)	2 (12 %)	0 (0 %)
3	3 (11 %)	2 (12 %)	1 (10 %)
4	3 (11 %)	3 (18 %)	0 (0 %)
5	1 (4 %)	1 (6 %)	0 (0 %)
6	1 (4 %)	1 (6 %)	0 (0 %)
neznámo	2/29 (7 %)	1/18 (6 %)	1/11 (9 %)

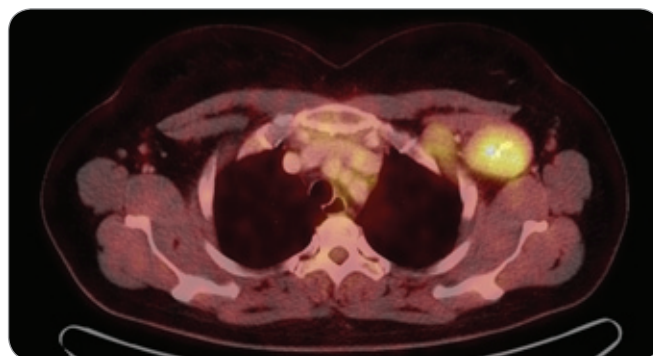
36 mm v maximální příčné ose, hodnota jejího indexu však již při vstupním vyšetření při stanovení diagnózy byla pouze 0,63. Naše zjištění nejsou v souladu např. s prací, v níž Lee et al na souboru 12 pacientů popisují zvýšení meta-

bolické aktivity všech postižených uzlin, vč. těch, které měly velikost < 1 cm [15]. U pacientů, u kterých byla na začátku terapie vybrána patologicky zvětšená uzlina se zvýšenou metabolickou aktivitou (měla hodnotu indexu > 1), byl za regresí



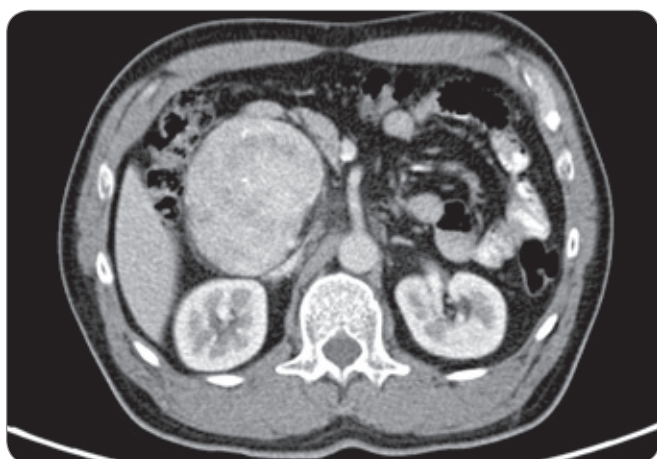
Obr. 3a. Hladce konturovaná, postkontrastně homogenně se sytící expanze v pravé axile, centrálně obsahuje kalcifikace. V portální fázi dosahuje denzity 112,68 HU, aortální oblouk má denzitu 135,4 HU.

HU – Hounsfieldova jednotka

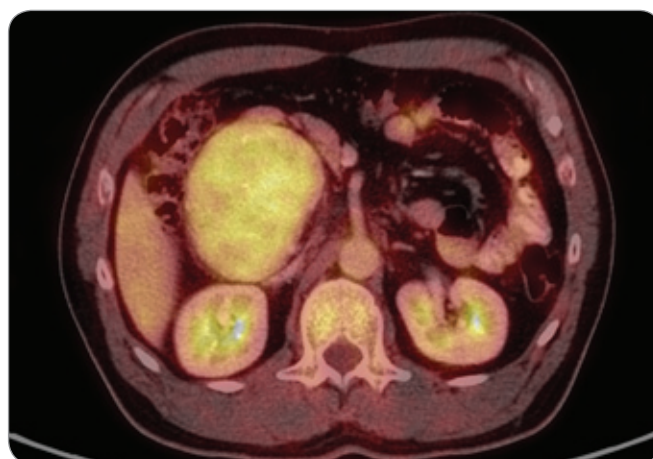


Obr. 3b. Metabolická aktivita léze ($SUV_{max\ lesion}$) je 4,70 a metabolická aktivita jater ($SUV_{max\ hepar}$) je 2,81. Index $SUV_{max\ lesion} / SUV_{max\ hepar}$ je 1,67.

SUV – standardizovaná hodnota vychytávání



Obr. 4a. Ventrálně od pravé ledviny je patrná objemná, hladce konturovaná, nehomogenní ovoidní léze s kalcifikacemi (hyalinně vaskulární forma Castlemanovy choroby).



Obr. 4b. Metabolická aktivita léze ($SUV_{max\ lesion}$) je 4,83 a metabolická aktivita jater ($SUV_{max\ hepar}$) je 3,21. Index $SUV_{max\ lesion} / SUV_{max\ hepar}$ je 1,50.

SUV – standardizovaná hodnota vychytávání

onemocnění považován pokles hodnoty indexu na < 1 . Nejvyšší hodnota indexu v celém souboru byla 2,52; jednalo se o hodnotu pacienta s plazmocelulární variantou CD. Na PET/CT byl vyšetřen celkem 7×, nejnižší hodnota indexu po prodělané léčbě byla 1,26. Nemoc se bohužel nepodařilo dostat pod kontrolu a pacient zemřel. Nejnižší hodnota indexu v souboru byla 0,30; jednalo se o hodnotu indexu u pacienta s plazmocelulární variantou po skončené léčbě, který byl vyšetřen na PET/CT celkem 14× (obr. 1 – pacient č. 2, obr. 2a,b). Nejvyšší hodnota indexu u něj byla 1,56, a to při vstupním vyšetření při zjištěné diagnóze. Z výše uvedených informací vyplývá, že hodnocení léčebné odpovědi bylo u každého pacienta individuální.

Diskuze

Ve srovnání s údaji publikovanými v minulosti v odborných periodikách se data o věku a pohlaví pacientů, procentuálním zastoupení jednotlivých histopatologických typů CD či distribuci postižení od našich výsledků mnohdy liší. Hlavním důvodem je jistě relativně malý soubor pacientů (29 pacientů) a ne zcela kompletní data o lokalizaci onemocnění u pacientů, kteří se dostavili k FDG-PET/CT vyšetření až během sledování vývoje onemocnění po proběhlé terapii, což se týká zejména pacientů s uCD. Z recentních studií o Castlemanově chorobě největší soubor dat analyzuje práce německých autorů publikovaná v Blood Reviews v roce 2018 [11], kteří zpracovali data z 1 133 článků o CD. Autory zajímal

věk pacientů, pohlaví, typ onemocnění, lokalizace, histologický typ onemocnění a radiologické nálezy. Další část práce byla zaměřena na analýzu laboratorních výsledků, virologický status, přidružené nemoci a samozřejmě na terapii onemocnění. Unicentrická forma CD byla diagnostikována u 719 pacientů (42 % mužů), multicentrická forma byla prokázána u 416 pacientů (63 % mužů). Naše výsledky jsou ve shodě s výsledky rozsáhlé retrospektivní analýzy, např. v tom, že převažují pacienti s uCD. Dále pak ve skupině s uCD převažují ženy, naopak formu mCD mají zejména muži. Pacienti s uCD jsou mladší než pacienti s mCD. V případě uCD výrazně převažuje hyalinně-vaskulární typ (následuje pak plazmocelulární a smíšený typ), u mCD

převažuje plazmocelulární typ (dále pak hyalinně-vaskulární a smíšený). Ve shodě s velkým souborem je také častější postižení axil a pánve u mCD ve srovnání s uCD. V dalších údajích o lokalizaci postižení u uCD a mCD se lišíme. Např. v našem souboru bylo významně častěji postiženo retroperitoneum u pacientů s mCD, u velkého souboru pacientů s mCD dominovalo postižení axil. Kalcifikace v postižených uzlinách byly patrné u 3 pacientů s uCD a u 2 pacientů s mCD, ve velkém souboru byl jednoznačně vyšší počet uzlin s kalcifikacemi u uCD. Rozdíly v této oblasti analýzy jsou patrně způsobené výrazně menším počtem pacientů v našem souboru a absencí přesnějších informací o lokalizaci a vzhledu patologických lézí, zejména ve skupině pacientů s uCD v našem souboru.

Co se týká našich zkušeností se vzhledem postižených uzlin a s dalšími formami projevu onemocnění v zobrazovacích metodách, tyto jsou většinou v souladu s uváděnými daty. Typická uzlina se po intravenózní aplikaci kontrastní látky nápadně sytí (na FDG-PET/CT jsou pacienti vyšetřeni v portální fázi syčení kontrastní látkou) a může obsahovat kalcifikace [12]. V našem souboru se zdá, že postkontrastní syčení není vázáno na histomorfologický typ; nápadnější postkontrastní syčení je patrné jak u plazmocelulární varianty (obr. 2), tak u hyalinně-vaskulární varianty (obr. 3a,b). Někteří autoři [2] uvádějí výraznější postkontrastní syčení jako typický znak hyalinně-vaskulárního typu. Syčení kontrastní látkou bývá většinou homogenní, může být však i nehomogenní – nehomogenní syčení léze bývá většinou u lézí větších (obr. 4a,b) [13,14].

Z našeho souboru také vyplývá, že patologický vzhled uzliny v CT obrazu (její zvětšení, nápadné postkontrastní syčení) vždy nekoresponduje s metabolickou aktivitou v PET obrazu, některé patologicky zvětšené uzliny vykazují normální či jen mírně zvýšenou metabolickou aktivitu. Naopak některé ne zvětšené uzliny vykazují zvýšené vychytávání FDG [15,16]. Dalšími projevy multicentrické formy onemocnění může být hepatosplenomegalie [17]. Výrazná hepatosplenomegalie byla prokázána u čtyř pacientů s multicentrickou formou

onemocnění v našem souboru. U jedné pacientky a jednoho pacienta s multicentrickou formou onemocnění byla patrná početnější osteoplastická ložiska ve skeletu, která patrně patřila k projevům CD – jejich vzhled připomínal osteoplastická metastatická ložiska některých solidních nádorů (u pacientů nebyla prokázána jiná malignita). Osteolytické léze, které mohou být také projevem multicentrické formy onemocnění [2], jsme neprokázali. K dalším nespecifickým radiologickým projevům multicentrické formy onemocnění mohou patřit výpotky pleurální či perikardiální, ascites, různé formy postižení plic – např. difúzní centrilobulární opacity plicní jako projev intersticiální pneumonitidy, ground glass opacity a bronchiectázie [2,12,14].

Vzhledem k pestrosti projevů CD a různorodému vývoji onemocnění jsme nedokázali určit univerzální, jednoznačně platná kritéria hodnocení léčebné odpovědi. U pacientů, u nichž nevykazovaly patologické uzliny ani při vstupním vyšetření patologickou FDG aviditu, bylo měřítkem léčebné odpovědi zejména zmenšení velikosti sledovaných uzlin. V některých případech se neměnila velikost patologických uzlin, ale měnila se hodnota indexu – jeho pokles pak byl kritériem partiální remise. Někteří autoři hodnotí výsledky PET/CT vyšetření u pacientů s CD pracují s prostou hodnotou SUV_{max} patologického ložiska [15,17]. Z našeho pohledu má přesnější výpovědní hodnotu „index“, který zohledňuje aktuální nastavení metabolismu daného organismu. Stejný postup srovnávání metabolické aktivity patologických uzlin zvolili také Han et al; ve své práci používají „T/L ratio“ (tumor-to-liver ratio), aby eliminovali odchylky měření SUV_{max} způsobené použitím několika různých PET/CT skenerů při vyšetřování 44 pacientů. Jedním ze závěrů zmíněné práce, která se zabývala srovnáním PET/CT nálezů v závislosti na histologickém subtypu CD a laboratorních hodnotách, bylo, že FDG avidita ložisek nezávisí na histologickém subtypu CD a nekoreluje s laboratorními nálezy [18]. To, že metabolická aktivita patologických lézí není závislá na histologickém subtypu CD, vyplývá i z analýzy dat našeho souboru.

Závěr

Castlemanova choroba je vzácná idiopatická ne-neoplastická lymfoproliferativní choroba, která je často poddiagnostikována, a to nejen kvůli své nízké prevalenci a širokému spektru klinických manifestací, ale často také pro nejednoznačný histopatologický nálezn. Je třeba na ni vzpomenout při diferenciální diagnostice lymfadenopatie, mikrocytární anémie, ale také u onemocnění se systémovými příznaky, jako je horečka, hubnutí a noční pocení. U pacientů s multicentrickou formou onemocnění jsou také časté imunodeficity, sekundární amyloidóza, neuropatie, kožní léze a neoplastické projevy (např. Kaposiho sarkom, non-hodgkinské lymfomy a další). Vzhledem ke znalosti typických rysů postižených lymfatických uzlin a dalších možných projevů onemocnění mohou zobrazovací metody (v našem případě FDG-PET/CT) v radiologickém obrazu hrát významnou roli v primární diagnostice CD. FDG-PET/CT je schopna rozlišit unicentrickou a multicentrickou variantu onemocnění a díky tomu umožní správnou volbu léčebné strategie [19]. V neposlední řadě je FDG-PET/CT důležitá při sledování léčebné odpovědi [20,21].

Literatura

1. Vassos N, Raptis D, Lell M et al. Intra-abdominal localized hyaline-vascular Castleman disease: imaging characteristics and management of a rare condition. *Arch Med Sci* 2016; 12(1): 227–232. doi: 10.5114/aoms.2016.57600.
2. Bonekamp D, Horton KM, Hruban RH et al. Castleman disease: the great mimic. *Radiographics* 2011; 31(6): 1793–1807. doi: 10.1148/rg.316115502.
3. Yabuhara A, Yanagisawa M, Murata T et al. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) with spontaneous production of high levels of B-Cell differentiation factor activity. *Cancer* 1989; 63(2): 260–265. doi: 10.1002/1097-0142(19890115)63:2<260::aid-cncr2820630210>3.0.co;2-y.
4. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9(4): 822–830. doi: 10.1002/10970142(195607/08)9:4<822::aid-cncr2820090430>3.0.co;2-4.
5. Ye B, Gao SG, Yang LH et al. A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 52 patients. *Med Oncol* 2010; 27(4): 1171–1178. doi: 10.1007/s12032-009-9355-0.
6. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood* 2020; 135(16): 1353–1664. doi: 10.1182/blood.2019000931.
7. Szturcz P, Adam Z, Řehák Z et al. Castlemanova choroba: retrospektivní studie léčebných výsledků u 10 pacientů z jednoho centra. *Klin Onkol* 2013; 26(2): 124–134.
8. Adam Z, Szturcz P, Krejčí M et al. Léčba 14 případů Castlemanovy nemoci: zkušenosti jednoho centra a přehled literatury. *Vnitř Lék* 2018; 62(4): 287–298.

9. Moore DF, Preti A, Tran SM et al. Prognostic implications following an indeterminate nondiagnostic workup of lymphoma. *Blood* 1996; 88(10): 906.
10. Mehra M, Cossrow N, Stellhorn RA et al. Use of Claims Database to Characterize and Estimate the incidence of Castleman's Disease. *Blood* 2012; 120(21): 4253. doi: 10.1182/blood.V120.21.4253.4253.
11. Haap M, Wiefels J, Horger M et al. Clinical, laboratory and imaging findings in Castleman's disease – the subtype decides. *Blood Rev* 2018; 32(3): 225–234. doi: 10.1016/j.blre.2017.11.005.
12. Zhao S, Wan Y, Huang Z et al. Imaging and clinical features of Castleman disease. *Cancer Imaging* 2019; 19(1): 53. doi: 10.1186/s40644-019-0238-0.
13. Meador TL, McLarney JK. CT features of Castleman disease of the abdomen and pelvis. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(1): 115–118. doi: 10.2214/ajr.175.1.1750115.
14. Ko SF, Hsieh MJ, Ng SH, Lin JW et al. Imaging spectrum of Castleman's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182(3): 769–775. doi: 10.2214/ajr.182.3.1820769
15. Lee ES, Paeng JC, Park CM et al. Metabolic characteristics of Castleman disease on 18F-FDG PET in relation to clinical implication. *Clin Nucl Med* 2013; 38(5): 339–342. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182816730
16. Madan R, Chen JH, Trotman-Dickenson B et al. The spectrum of Castleman's disease: Mimics, radiologic pathologic correlation and role of imaging in patient management. *Eur J Radiol* 2012; 81(1): 123–131. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.06.018
17. Barker R, Kazmi F, Stebbing J et al. FDG-PET/CT imaging in the management of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(4): 648–652. doi: 10.1007/s00259-008-0998-4
18. Han EJ, Jung SE, Park G et al. FDG PET/CT findings of Castleman disease assessed by histologic subtypes and compared with laboratory findings. *Diagnostics* 2020; 10(12): 998. doi: 10.3390/diagnostics10120998
19. Halac M, Ergul N, Sager S et al. PET/CT findings in a multicentric form of Castleman's disease. *Hell J Nucl Med* 2007; 10(3): 172–174.
20. Bertagna F, Biasotto G, Rodella R et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings in a patient with human immunodeficiency virus-associated Castleman's disease and Kaposi sarcoma, disorders associated with human herpes virus 8 infection. *Jpn J Radiol* 2010; 28(3): 231–234. doi: 10.1007/s11604-009-0404-6.
21. Enomoto K, Nakamichi I, Hamada K et al. Unicentric and multicentric Castleman's disease. *Br J Radiol* 2007; 80(949): e24–e26. doi: 10.1259/bjr/93847196.

Říká se tomu multicentrická
Castlemanova choroba*.
Musel jsem si to také vyhledat.

*Negativní na virus lidské imunodeficiency (HIV) a negativní na lidský herpesvirus-8 (HHV-8).

Je to o **informovanosti**

Jde o přesnou **diagnózu**

Jde o cílenou **léčbu**

Ted' už vím

SYLVANT® je indikován k léčbě dospělých pacientů s multicentrickou Castlemanovou chorobou (MCD), kteří jsou negativní na virus lidské imunodeficiency (HIV) a lidský herpesvirus 8 (HHV-8).¹

Reference: 1. SPC SYLVANT® (duben 2019), www.sukl.cz



EUSAPharma

sylvant[®]
siltuximab

CZ-SIL-2100001 - datum přípravy: duben 2021
Zkrácenou informaci o přípravku najdete na další straně.



Zkrácená informace o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Název přípravku: SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok, SYLVANT 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** SYLVANT 100 mg je ve formě siltuximabum prášku pro koncentrát pro infuzní roztok v množství 100 mg. Po rekonstituci roztok obsahuje siltuximabum 20 mg/ml. SYLVANT 400 mg je ve formě siltuximabum prášku pro koncentrát pro infuzní roztok v množství 400 mg. Po rekonstituci roztok obsahuje siltuximabum 20 mg/ml. Siltuximab je chimérická (lidská/myší) monoklonální protilátka obsahující imunoglobulin G1 κ produkovaný v buněčné linii z ovariálních buněk křečička čínskeho pomocí rekombinantní DNA technologie. **Léková forma:** Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Přípravek je lyofylozovaný bílý prášek. **Terapeutické indikace:** Léčba dospělých pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy choroby, kteří jsou negativní na HIV virus a na lidský herpesvirus-8. **Dávkování a způsob podání:** Tento léčivý přípravek má být podáván kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem a pod náležitým lékařským dohledem. **Dávkování:** Doporučená dávka je 11 mg/kg siltuximabu podávaná formou intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 3 týdny až do selhání léčby. Během prvních 12 měsíců je třeba před každou dávkou přípravku SYLVANT a následně každý třetí dávkovací cyklus provést hematologické laboratorní testy. Před podáním infuze má předepisující lékař zvážit odložení léčby, pokud nejsou výsledky dostačující (počet neutrofilů, počet krevních destiček, hladina hemoglobinu). Snižování dávky se nedoporučuje. Léčbu přípravkem SYLVANT je třeba přerušit, pokud má pacient závažnou infekci nebo jakoukoliv závažnou nehematologickou toxicitu, a lze ji obnovit ve stejné dávce po odeznění infekce nebo nehematologické toxicity. Pokud se u pacienta vyskytne závažná reakce související s infuzí, anafylaxe, závažná alergická reakce nebo syndrom z uvolnění cytokinů související s infuzí, je třeba léčbu přípravkem SYLVANT ukončit. Pokud dojde k opoždění aplikace o více než 2 dávky v důsledku toxicity související s léčbou v průběhu prvních 48 týdnů, má být zváženo vysazení léčivého přípravku. **Způsob podání:** Siltuximab se podává formou intravenózní infuze. Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. **Kontraindikace:** Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Sledovatelnost: Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být pečlivě zaznamenány název přípravku a číslo šarže podaného přípravku. **Souběžně se vyskytující aktivní závažné infekce:** Před podáním přípravku SYLVANT je třeba vyléčit všechny infekce, včetně lokalizovaných infekcí. Přípravek SYLVANT může maskovat známky a příznaky akutního zánětu, včetně potlačení horečky a reaktantů akutní fáze, jako je C-reaktivní protein. Předepisující lékaři proto mají pečlivě sledovat pacienty, kterým byla podána léčba, aby mohli odhalit případné závažné infekce. **Očkování:** Živé oslabené vakcíny nemají být podávány souběžně nebo v průběhu 4 týdnů před zahájením léčby přípravkem SYLVANT. **Lipidové parametry:** U pacientů léčených přípravkem SYLVANT bylo pozorováno zvýšení hladin triacylglycerolů a cholesterolu. Pacienti mají být léčeni v souladu s aktuálními klinickými postupy pro léčbu hyperlipidemie. **Reakce související s infuzí a hypersenzitivita:** Mírné až středně závažné infuzní reakce během intravenózní infuze přípravku SYLVANT lze zmírnit zpomalením nebo zastavením infuze. Po odeznění reakce lze zvážit opětovné zahájení infuze při nižší rychlosti a terapeutické podání antihistaminik, paracetamolu a kortikosteroidů. U pacientů, kteří netolerují infuzi ani po těchto intervencích, je třeba léčbu přípravkem SYLVANT ukončit. Léčbu přípravkem SYLVANT je dále třeba ukončit u pacientů, u nichž se v průběhu infuze nebo po jejím absolvování vyskytne závažná hypersenzitivní reakce související s infuzí. K léčbě případné anafylaxe musí být k dispozici odpovídající personál a léčivé přípravky. **Gastrointestinální perforace:** Používejte s opatrností u pacientů, kteří mohou mít zvýšené riziko gastrointestinální perforace. Zajistěte okamžité vyšetření pacientů s příznaky, které mohou být spojeny s gastrointestinální perforací nebo ji naznačovat. **Jaterní poškození:** V klinických studiích bylo po léčbě přípravkem SYLVANT hlášeno zvýšení jaterních aminotransferáz nebo jiných funkčních jaterních testů, jako je bilirubin. Pacienti léčení přípravkem SYLVANT se známou poruchou funkce jater a pacienti se zvýšenými hladinami aminotransferáz nebo bilirubinu mají být sledováni. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. V neklinických studiích bylo zjištěno, že interleukin 6 (IL-6) snižuje aktivitu CYP450. Navázání siltuximabu na bioaktivní IL-6 může vést ke zvýšení metabolismu substrátů CYP450. Podávání siltuximabu se substráty CYP450, které mají úzký terapeutický index, může změnit terapeutické účinky a toxicitu těchto léčivých přípravků. Při zahájení nebo ukončení léčby siltuximabem u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které patří mezi substráty CYP450 a mají úzký terapeutický index, se doporučuje monitorování účinku nebo koncentrace léčivého přípravku. Dávkování souběžně podávaných léčivých přípravků je třeba upravit podle potřeby. Účinek siltuximabu na enzymatickou aktivitu CYP450 může přetrvávat několik týdnů po ukončení léčby. Předepisující lékaři by rovněž měli dbát zvýšené opatrnosti, pokud je siltuximab podáván souběžně se substráty CYP3A4, u nichž by byl pokles účinnosti nežádoucí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání siltuximabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Siltuximab se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Není známo, zda se siltuximab vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Účinky siltuximabu na fertilitu u lidí nebyly hodnoceny. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Siltuximab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté ($\geq 1/10$):** infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, neutropenie, trombocytopenie, hypertriacylglycerolemie, hyperurikémie, orofaryngeální bolest, závrať, bolest hlavy, hypertenze, gastrointestinální poruchy, vyrážka, svědění, atalgie, bolest končetin, porucha funkce ledvin, edém, zvýšení tělesné hmotnosti. **Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$):** anafylaktická reakce, hypercholesterolemie. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Po rekonstituci a naředění byla před použitím chemická a fyzikální stabilita prokázána po dobu až 8 hodin při pokojové teplotě. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Druh obalu a obsah balení:** SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: 8 ml injekční lahvička ze skla typu 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhávacím krytem obsahující 100 mg siltuximabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička. SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: 30 ml injekční lahvička ze skla typu 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhávacím krytem obsahující 400 mg siltuximabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** EUSA Pharma (Netherlands) B.V., Johannes Vermeerplein 11, 1071 DV, Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/928/001, EU/1/14/928/002. **Datum první registrace:** 22. května 2014. **Datum posledního prodloužení registrace:** 2. dubna 2019. **Datum revize textu:** 09/2019. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování léčivého přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku.

