

HODNOCENÍ FDG PET NÁLEZŮ NA PLICÍCH PO LÉČBĚ HODGKINOVA LYMOMU

EVALUATION OF PET FINDINGS IN LUNGS IN PATIENTS AFTER TREATMENT FOR HODGKIN'S LYMPHOMA

MOCIKOVÁ H.¹, MARKOVÁ J.¹, SKOPALOVÁ M.², ČÁP F.³, ČERMÁK F.³, FELTL D.⁴, KLÁSKOVÁ K.¹, KOZÁK T.¹

¹ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA,

²ODDĚLENÍ NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY PET CENTRUM, NEMOCNICE NA HOMOLCE, PRAHA

³RADIODIAGNOSTICKÁ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

⁴RADIOTERAPEUTICKÁ A ONKOLOGICKÁ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

Souhrn

Východisko: Negativní FDG PET po léčbě u Hodgkinova lymfomu predikuje příznivou prognózu ale pozitivní prediktivní hodnota PET je v různých studiích rozdílná.

Studie a soubor. Cílem této retrospektivní studie bylo zhodnocení PET nálezů na plicích po léčbě a v průběhu dalšího sledování u 24 pacientů s Hodgkinovým lymfomem, kteří měli před léčbou prokázanou infiltraci plic.

Metody a výsledky. V souboru 24 pacientů bylo provedeno 46 PET vyšetření. Medián sledování souboru je 34 měsíců. Po léčbě byl PET negativní v oblasti plic u 20/24 pacientů. Z těchto 20 pacientů dva progredovali do třech měsíců po léčbě v jiných lokalitách mimo plic. 4/24 pacientů měli pozitivní PET po léčbě: dva pacienti měli postradiační pneumonitidu a dva pacienti postchemoterapeutické změny na plicích. PET pozitivita v průběhu sledování u všech 4 pacientů pomalu klesala, jsou v kompletní remisi. **Závěry.** U 1/6 pacientů s plicním postižením Hodgkinovým lymfomem po léčbě trvá PET pozitivita, ale bez přítomnosti nádorové infiltrace. Prognostický význam pozitivních PET nálezů po léčbě u Hodgkinova lymfomu není stanovený. Je vhodné PET vyšetření opakovat v rámci dalšího sledování pacientů a ve vybraných případech zvážit biopsii plic.

Klíčová slova: Pozitronová emisní tomografie - Hodgkinův lymfom - infiltrace plic

Summary

Background: Negative FDG PET after treatment of Hodgkin's lymphoma predicts favorable prognosis but positive predictive value of PET varies in different studies to a great extent.

Design and Subjects. The aim of this retrospective study was to assess the PET findings in lungs in 24 patients with initial pulmonary involvement of Hodgkin's lymphoma after initial treatment and during the follow-up. **Methods and Results.** 46 PET studies were evaluated in a group of 24 patients. Median follow-up of this group was 34 months. 20/24 patients had negative PET pulmonary scans after therapy. Two of these 20 patients progressed within three months after initial treatment in sites other than lungs. 4/24 patients had positive PET after therapy: post-radiation pneumonitis in two patients and postchemotherapeutic changes in lungs in two patients. PET positivity slowly decreased during the follow-up in all 4 patients; they were in complete remission at the time of this report. **Conclusions.** 1/6 patients with initial pulmonary infiltration of Hodgkin's lymphoma had PET positive pulmonary findings after therapy, but without tumor infiltration. The prognostic significance of positive PET findings after initial treatment of Hodgkin's lymphoma remains to be established. Repeated PET examinations during the follow-up are suggested in these patients and lung biopsy should be considered in selected cases.

Key words: Positron emission tomography, Hodgkin's lymphoma, pulmonary involvement

Úvod

Pozitronová emisní tomografie (PET) provedená po léčbě u pacienta s Hodgkinovým lymfomem (HL) s reziduálním tumorem má význam při odlišení fibrotické a nekrotické tkáně od aktivního nádoru. Negativní prediktivní hodnota PET je po léčbě vysoká, ale pozitivní prediktivní hodnota je v provedených studiích různá.

Soubor nemocných a metody

V období od května roku 2000 do července 2005 bylo na našem pracovišti vyšetřeno a léčeno 24 pacientů s HL s iniciálním postižením plic. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s vyšetřením a léčbou, která byla schválena etickou komisí FNKV. Charakteristika pacientů je uvedena v **Tab.č.1**. Postižení plic v úvodu bylo prokázáno konvenčními zobrazovacími

metodami včetně CT. U 18 (75%) z nich byl nález potvrzen i na PET. U čtyř pacientů (17%) byla plicní infiltrace potvrzena histologicky.

Tabulka č. 1: Charakteristika pacientů (n = 24)

	n (%)
Muži	16 (67)
Ženy	8 (33)
Věk – medián (rozsah)	31 let (19 – 51)
GHSG studie	
HD 12	12 (50)
HD 15	12 (50)
Chemoterapie	15 (62)
Chemoterapie a radioterapie	9 (38)

PET vyšetření byla provedena 14 dní po ukončení chemoterapie a/nebo tři měsíce po skončení radioterapie. PET nálezy po léčbě jsou uvedeny v **Tab. č. 2**. U pacientů s pozitivní PET po léčbě nebo při podezření na progresi/relaps byla doplněna další vyšetření PET v intervalech po třech a šesti měsících.

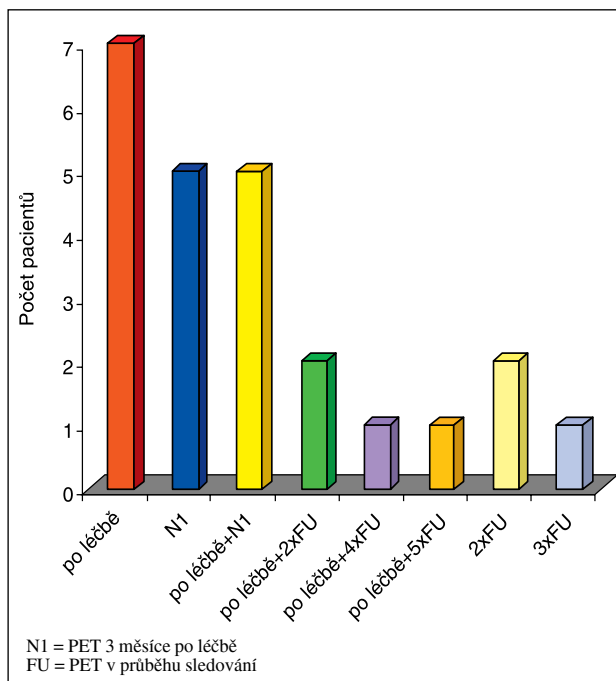
Počet PET vyšetření u jednotlivých pacientů po léčbě je uveden v **grafu č. 1**.

Tabulka č. 2: PET vyšetření

	n (%)
PET po léčbě	16 (67)
po chemoterapii	14 (58)
po chemoterapii a radioterapii	2 (8)
PET 3 měsíce po léčbě	16 (67)
PET v dalším sledování	14 (58)

Graf č. 1: Počet PET vyšetření u pacientů (n = 46)

(soubor pacientů, n = 24)



Výsledky

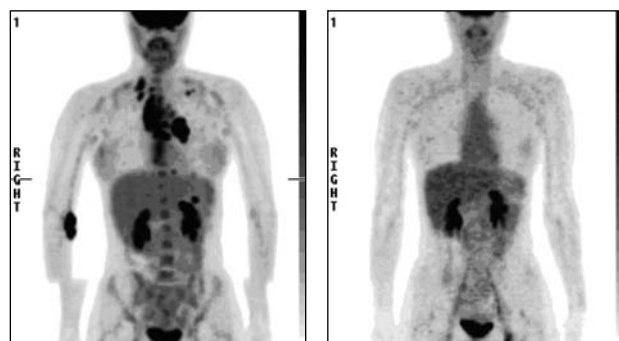
Medián sledování souboru je 34 (rozsah 7-63) měsíců. Z 24 pacientů je 22 v kompletní remisi. Dva pacienti progredovali do třech měsíců po primární léčbě, následně i po záchranné léčbě a zemřeli na HL. Dvouleté přežívání bez progresu onemocnění (progression free survival, PFS) je 90% a dvouleté celkové přežívání (overall survival, OS) je 95%.

PET nálezy v plicích po léčbě a v průběhu dalšího sledování

jsou uvedeny v **Tab.č.3**. U 20 pacientů nebylo při vyšetření PET po léčbě plicní postižení prokázáno (**Obr.č.1.**), ale dva z nich progredovali v jiné oblasti mimo plic (**Obr.č.2.**). PET pozitivní postradiační změny (postradiační pneumonitidu) měli dva pacienti. Tyto změny byly patrné na kontrolních PET ještě 6 a 39 měsíců po léčbě (**Obr.č.3.**), pacienti jsou sledováni v kompletní remisi 45 a 63 měsíců. U dalších dvou pacientů byly pozitivní PET nálezy na plicích po léčbě hodnoceny jako změny vzniklé následkem chemoterapie. Tyto nálezy byly patrné ještě 49 a 53 měsíců po léčbě (**Obr.č.4.**) a oba jsou také v kompletní remisi (doba sledování 54 a 58 měsíců). U jednoho pacienta s PET pozitivními změnami na plicích po chemoterapii byla provedena biopsie plic, která potvrdila difúzní poškození alveolů s fibrotizací bez nálezu infiltrace HL. Ve sledovaném období se v našem souboru pacientů nevyskytl sekundární karcinom plic.

Tabulka č. 3: PET nálezy v plicích

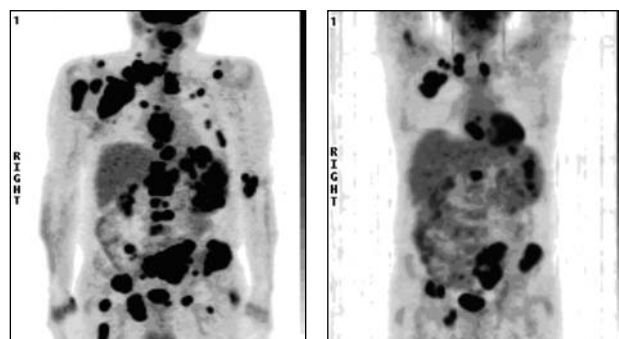
	n (%)
Bez plicního postižení	20 (84)
Postchemoterapeutické změny	2 (8)
Postradiační změny	2 (8)



a) úvodní staging

b) kompletní remise po léčbě

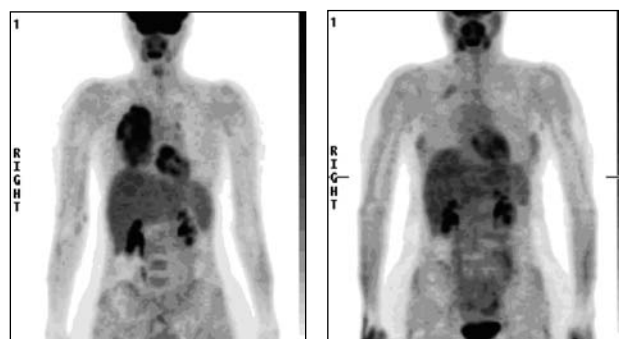
Obr. č. 1: Pacient Z. K., 21 let, HL stadium IV B



a) úvodní staging

b) progresse 3 měsíce po léčbě

Obr. č. 2: Pacient I. V., 50 let, HL stadium IV B



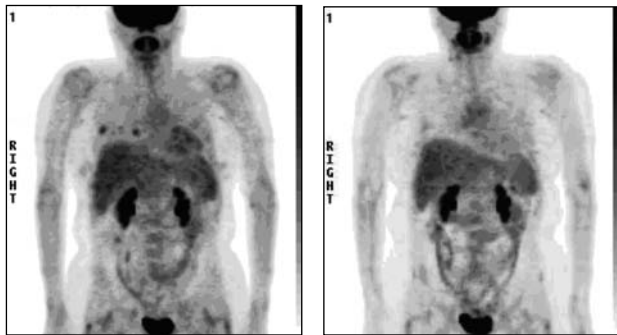
a) 2 měsíce po radioterapii

b) 2 roky po léčbě

Obr. č. 3: Pacient E. H., 19 let, HL stadium IV B

Diskuse

Iniciální postižení plic v pokročilých stadiích Hodgkinova lymfomu je časté, většinou se jedná o nodulární infiltraci, méně častá je difúzní infiltrace (1). Horší prognóza u postižení plic je kontroverzní, jako jednoznačně nepříznivý prognostický faktor je uváděno obecně IV. stadium HL (2).



a) 3 měsíce po chemoterapii b) reziduální změny 15 měsíců po léčbě

Obr. č. 4: Pacient J. Z., 36 let, HL stadium IV B

Zvýšenou akumulaci fluorodeoxyglukosy (FDG) s pozitivním PET nálezem v plicích způsobují nádorové onemocnění (lymfomy, plicní karcinom, mesotheliom, atd.) (3, 4, 5) i nenádorové nemoci (sarkoidosa, pneumonie, tuberkulóza, aspergilóza, kryptokokosa, Wegenerova granulomatóza, mykobakteriální infekce, postradiační pneumonitida) (6, 7, 8, 9).

Akumulace FDG může být u benigních onemocnění stejně vysoká jako u nádorové tkáně, proto nebylo v našem souboru vyhodnoceno SUV (standardized uptake value).

U dvou pacientů byla po ukončené chemoterapii a radioterapii zjištěna postradiační pneumonitida pomocí high resolution CT a PET. Pneumonitida se obvykle objevuje do 6 měsíců po ozařování a je charakterizována edémem s depozitami fibrinu v alveolech. Její lokalizace koreluje s rozsahem ozařovaného pole. Podaná chemoterapie před radioterapií má synergický účinek zvyšuje riziko vzniku postradiační pneumonitidy. Postradiační

změny byly na PET patrné ještě 6 a 39 měsíců po léčbě, ale s postupně klesající pozitivitou nálezu. Jeden z pacientů s postradiační pneumonitidou byl přechodně léčen inhalačními steroidy (v dalším průběhu se u něj rozvinula plicní fibróza). Oba tyto pacienti jsou sledováni v kompletní remisi.

Další dva pacienti měli pozitivní PET plic v místech úvodního postižení HL ještě 49 a 53 měsíců po chemoterapii, ale intenzita PET pozitivita postupně klesala a ani u jednoho z nich nedošlo k relapsu nemoci. V léčbě HL mají prokázanou pneumotoxicitu především cytostatika bleomycin a cyklofosfamid (10). Podle literatury je negativní PET po léčbě výborným ukazatelem dobré prognózy a pozitivní PET ukazatelem relapsu (11). Pozitivní prediktivní hodnota se liší v různých studiích od 25 do 100% (12, 13). Výpovědní hodnota PET po léčbě z hlediska prognózy může být limitována falešně pozitivními nálezy. Jsou to např. změny způsobené zánětem, toxické postradiační (14) a postchemoterapeutické změny nebo hyperplasie thymu po léčbě (15).

Někteří pacienti jsou v kompletní remisi i při přetrvávání PET pozitivita (16). Vzhledem k riziku relapsu/progrese je vhodné PET vyšetření opakovat spolu s provedením dalších diagnostických postupů včetně biopsie.

V současnosti je pozornost zaměřena na snížení toxicity léčby u HL. Hledá se odpověď na otázku, zda může PET provedený po jednom nebo dvou cyklech chemoterapie predikovat prognózu (17, 18) a tak určit skupinu pacientů, u kterých je nutné pokračovat v intenzifikované léčbě a druhou skupinu, která má prognózu dobrou i při redukci další léčby.

Závěr

U 1/6 pacientů s plicním postižením Hodgkinovým lymfomem po léčbě trvá PET pozitivita, ale bez přítomnosti nádorové infiltrace. Prognostický význam pozitivních PET nálezů po léčbě u Hodgkinova lymfomu není stanovený, proto je vhodné PET vyšetření opakovat při dlouhodobém sledování pacientů v rámci randomizovaných studií na větším souboru pacientů. Při podezření na relaps je nutno zvážit ve vybraných případech biopsii postižené tkáně.

Podporované grantem MZ ČR IGA NR 8033-6/2004

Literatura

1. Diederich, S., Link, T. M., Zuhlsdorf, H., Steinmeyer, E. et al.: Pulmonary manifestations of Hodgkin's disease: radiographic and CT findings. *Eur. Radiol.* 11, 2001, s. 2295-2305.
2. Specht, L. K., Hasenclever, D.: Prognostic factors of Hodgkin's disease. In: Mauch, P. M. (ed) et al.: Hodgkin's disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, s.295-325.
3. Kostakoglu, L., Agress, H., Goldsmith, S. J.: Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radio Graphics*, 23, 2003, s. 315-340.
4. Schiepers, Ch., Filmont, J. E., Czernin, J.: PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 30, 2003, (Suppl. 1), S82-S88.
5. Rohren, E. M., Turkington, T. G., Coleman, R.E.: Clinical applications of PET in Oncology. *Radiology*, 231, 2004, s. 305-332.
6. De Hemicourt, E., De Boeck, K., Hilde, F., Abib, A. et al.: Sarcoidosis and sarcoid-like reaction following Hodgkin's disease: report of two cases. *Molecular Imaging and Biology*, 5, 2003, s.15-19.
7. Shin, L., Katz, D. S., Yung, E.: Hypermetabolism on F-18 FDG PET of multiple pulmonary nodules resulting from bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin. Nucl. Med.* 29, 2004, s. 654-656.
8. Beggs, A. D., Hain, S. F.: F-18 FDG-positron emission tomographic scanning and Wegener's granulomatosis. *Clin. Nucl. Med.* 27, 2002, s.705-706.
9. Zhuang, H., Pourdehnad, M., Yamamoto, A.J., Rossman, M.D. et al.: Intense F-18 Fluorodeoxyglucose uptake caused by Mycobacterium Avium Intracellulare infection. *Clin. Nucl. Med.* 26, 2001, s. 458.
10. Uffmann, M., Schaefer-Prokop, C.: Radiologische Diagnostik von Hodg-

kin- und Non-Hodgkin lymphomen des thorax. *Radiologie*, 44, 2004, s.444-456.

11. Guay, Ch., Lépine, M., Verreault, J., Bénéard, F.: Prognostic value of PET using 18 F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J. Nucl. Med.*, 44, 2003, s.1225-1231.
12. Meyer, R. M., Ambinder, R. F., Stroobants, S.: Hodgkin's lymphoma: evolving concepts with implications for practice. Educational book. American Society of Hematology 2004, s.184-202.
13. Jerusalem, G., Beguin, Y., Fassotte, M., Belhocine, T.: Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 14, 2003, s. 123-130.
14. Cabrera, V. A., Canovas, F. A., Martin, U. J. C.: Post-radiation pneumonitis in a case of Hodgkin's lymphoma assessed with PET- FDG by residual mediastinal mass. *Rev. Esp. Med. Nucl.* 19, 2000, s.288-292.
15. Brink, I., Reinhardt, M.J., Hoegerle, S., Althoefer, C., Moser, E. et al.: Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: Age dependency and frequency after chemotherapy. *J. Nucl. Med.* 42, 2001, s. 591-595.
16. Friedberg, J. W., Chengazi, V.: PET scans in the staging of lymphoma: current status. *The Oncologist*, 8, 2003, s. 438-447.
17. Kostakoglu, L., Coleman, M., Leonard, J. P., Kuji, I., et al.: PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J. Nucl. Med.* 43, 2002, s.1018-1027.
18. Slabý, J., Bělohávek O., Táborská, K. a spol.: Prediktivní vlastnosti pozitronové emisní tomografie prováděné po druhém cyklu indukční terapie maligních lymfomů. *Cas. Lek. Cesk.* 141, 2002, s. 312-315.

Došlo: 7.1.2006
Přijato: 23.1.2006