Primární mediastinální B-velkobuněčný lymfom: přínos pozitronové emisní tomografie

Veronika Hanáčková, Vít Procházka

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Primární mediastinální velkobuněčný B lymfom je agresivní nádorové onemocnění charakterizované rychlým nárůstem nádorové masy v předním mediastinu. V době imunochemoterapie je 5leté přežívání pacientů 80–90 %, přesto část pacientů časně relabuje do jednoho roku od ukončení terapie a prognóza těchto pacientů je neuspokojivá. Pro diagnostiku, stážování i monitoraci odpovědi na léčbu je v současné době široce využívána pozitronová emisní tomografie s výpočetní tomografií s 18F-fluorodeoxyglukózou a kromě standardního vizuálního hodnocení s použitím Deauvillského skóre lze využít pro management onemocnění a jako prognostické faktory další parametry vycházející z PET/CT vyšetření, založené na metabolismu fluorodeoxyglukózy nádorových buněk i mikroprostředí tumoru. Vzhledem k mladšímu věku pacientů a lokalizaci choroby na mediastinum u PMBCL také významně selhávají prognostické faktory (IPI) a PET/CT vyšetření má silný prognostický význam v době diagnózy, v průběhu léčby i po ukončení a může napomoci časně detekci pacientů se špatnou prognózou a vést k modifikaci terapie.

Klíčová slova: pozitronová emisní tomografie, metabolický nádorový objem, primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom, metabolická heterogenita.

Primary mediastinal large B-cell lymphoma: positron emission tomography benefit in clinical practice

Primary mediastinal large B-cell lymphoma is an aggressive B cell lymphoma that is characterised by rapid growth of large tumor mass in anterior mediastinum. In the era of immunochemotherapy. A five year survival rate is 80–90%, even though early relapses occur in part of the patients leading to unfavorable outcome. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (18F-FDG PET/CT) is currently widely used in diagnosis, staging of disease and monitoring of therapy. Assessed parameters are not entirely visual assessment using Deauville scoring system, but also additional metric parameters resulting from PET/CT assessment, based on metabolism of fluorodeoxyglucose in tumor cells and microenvironment. With regard to young age of patients and limited localisation in mediastinum, current prognostic factors as IPI are failing. 18F-FDG PET/CT could possibly be strong prognostic factor and could be contributory to early identify poor-risk detection of patients resistant to therapy with poor outcome and thus allow a lead to therapy modification.

Key words: positron emission tomography, metabolic tumor volume, primary mediastinal large B cell lymphoma, metabolic heterogeneity.

Úvod

Primární mediastinální velkobuněčný B lymfom (PMBCL), dříve považován za subtyp difuzního velkobuněčného B lymfomu, je samostatnou klinicko-patologickou jednotkou a tvoří 2–4 % všech nonhodgkinských lymfomů (1). Předpokládá se, že pochází z buněk thymu a typicky se projevuje rychlým nárůstem masy

v předním mediastinu, vedoucí k lokální invazi či symptomům z útlaku okolních struktur. Jeho výskyt je častější v mladším věku, maximum výskytu je ve třetí až čtvrté dekádě a častěji jsou postiženy ženy (v poměru k mužům 2:1). Morfologicky je tvořen velkými centrocyty a středně velkými centroblasty se světlou cytoplazmou, některé buňky mají více jader, čímž se

podobají diagnostickým buňkám Hodgkinova lymfomu. V éře imunochemoterapie je i přes agresivitu tohoto lymfomu je úspěšnost léčby vysoká, 5leté přežívání dosahuje až 80–90 %, nicméně u části pacientů dochází k časnému relapsu již do jednoho roku od ukončení terapie a prognóza těchto pacientů je poté špatná (2). V terapii je v současné době používána

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Veronika Hanáčková, veronika.hanackova@fnol.cz

Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(3): 114–116

Článek přijat redakcí: 16. 3. 2020

Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2020

Tab. 1. Význam metrických parametrů PET/CT při diagnóze (8)

Parametr	Cut-off pro PFS	5leté PFS	P	Cut-off pro OS	5leté OS	P
SUV max	22,2	73 vs. 93 %	0,065	22,2	83 % vs. 99 %	0,0025
MTV	703 cm ³	55 vs. 95 %	< 0,0001	490 cm ³	86 vs. 100 %	0,0036
TLG	5814	64 vs. 99 %	< 0,0001	6 031	80 vs. 100 %	0,0001

Obr. 1. Měření MTV

standardní, na antracyklinech založená, imunochemoterapie (například CHOP v kombinaci s imunoterapií anti-CD20 protilátkou rituximab), u rizikových pacientů pak intenzivní režimy (DA-EPOCH-R) následované autologní transplantací kmenových buněk či konsolidační radioterapií na reziduální nádorovou masu. Relaps, pokud nastane, je většinou časný, do jednoho roku od ukončení terapie a obvykle bývá v jiných, nezvyklých lokalitách jako v játrech, ledvinách či CNS (3). Prognóza těchto pacientů je velmi špatná a metody vedoucí k časně identifikaci těchto pacientů jsou v klinické praxi potřebné. V diagnostice, pro stážování i k monitoraci odpovědi na léčbu, je v současné době používána pozitronová emisní tomografie s 18F-fluorodeoxyglukózou. Standardní prognostické faktory používané u lymfomů jako IPI nejsou pro PMBCL příliš vhodné vzhledem k mladšímu věku pacientů a lokalizaci onemocnění v mediastinu, vedoucí k nízkému výsledku IPI skóre (4, 5). 18F-FDG PET/CT nachází své uplatnění i v tomto ohledu a dle dostupných zdrojů má silný prognostický význam a je využíváno v době diagnózy, v průběhu terapie

i po ukončení léčby (2, 6, 7). Základní vizuální hodnocení PET/CT skenů využívá pětibodovou Deauvillešskou škálu, která je založena na charakteristice akumulace 18F-fluorodeoxyglukózy v nádoru ve srovnání s jaterní tkání a mediastinálním krevním poelem. Za další potenciálně prognostické markery lze považovat tzv. metrické (kvantitativně měřitelné), jako SUVmax (standardized uptake value, semi-kvantitativní bezrozměrná hodnota odlišující normální či abnormální akumulaci radiofarmaka), TMTV (total metabolic tumor volume, metabolický objem nádoru) a z nich vypočítaný parametr TLG (total lesion glycolysis) (8, 9).

Metrické parametry 18FDG PET/CT při diagnóze

Cílem recentních studií je ověření, zda metabolické funkční parametry odvozené z vyšetření 18F-FDG PET/CT a případně jejich kombinace mohou přispět k určení prognózy a být využity v klinické praxi k detekci pacientů se špatnou prognózou, nereagujících na chemoterapii první linie. Mikhaeel a kol. hodnotili význam kombinace metabolického nádorového obje-

mu (MTV – metabolic tumor volume) a časně (průběžné-interim) PET/CT odpovědi u pacientů s DLBCL a prokázali silnou prediktivní hodnotu interim PET zachycující skupinu pacientů se špatnou prognózou. U 147 pacientů s DLBCL byla stanovena cut-off hodnota MTV 396 cm³ a v kombinaci s hodnocením interim PET/CT pomocí Deauville skóre byla kohorta pacientů rozdělena do tří rozdílných prognostických skupin. Pětileté přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) pacientů s MTV nižším než 400 cm³ bylo více než 90 %, zatímco 5leté PFS u pacientů s MTV při diagnóze nad 400 cm³ a DS 4–5 při interim PET bylo jen 29,7 % (10).

Podobně byly hodnoceny parametry derivované z PET vyšetření u pacientů s PMBCL ve studii International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG-26), ze které Ceriani a kolektiv reportovali výsledky studie zaměřené na 103 pacientů, u kterých hodnotili parametry PET závislé na metabolismu lymfomu a jejich negativní prediktivní hodnotu. Větší riziko progresu bylo asociováno s vysokým MTV a TLG, nicméně TLG byl silnější prediktor nezávislý na stadiu choroby. Dlouhodobá odpověď byla výrazně lepší u pacientů s nízkým TLG (nižším než stanovená cut-off hodnota) ve srovnání s pacienty s vysokým TLG, pětileté celkové přežití (overall survival, OS) bylo 100 % vs. 80 % a 5leté přežití bez progresu (PFS) bylo 99 % vs. 64 %. Zároveň je nutné zmínit, že limitace rozsahu postižení u PMBCL na „bulky“ postižení mediastina kvantitativní vyšetření PET/CT zjednodušuje a může být snadněji reprodukovatelné bez technických obtíží ve srovnání s PET/CT vyšetřením diseminovaných nádorových chorob a podporuje tak výsledky studie (11).

Distribuce vychytávání 18F-FDG v nádorové masě na PET/CT vyšetření reflektuje metabolismus glukózy u nádorových buněk i v mikroprostředí, včetně procesů jako je nekróza, apoptóza či proliferace a určuje metabolickou heterogenitu nádoru. Tato různorodost může potenciálně odrážet agresivitu tumoru, což již některé studie prováděné na solidních tumorech dokazují (12, 13).

Další výsledky studie IELSG-26 charakterizovaly tzv. metabolickou heterogenitu (MH) u téhož souboru pacientů s PMBCL a byla hodnocena prognostická hodnota MH samostatně i v korelaci s dalšími vyšetřovanými PET/CT parametry. Metabolickou heterogenitu charakte-

rizoval parametr AUC-CSH (plocha pod křivkou kumulativního SUV histogramu), kvantitativní index hodnotící heterogenitu vychytávání FDG, přičemž nižší hodnoty korespondují s vyšší metabolickou heterogenitou (14). Pacienti s progresí choroby či relapsem měli prokazatelně nižší AUC-CSH, korespondující s vyšší metabolickou heterogenitou. Pětiletý PFS u pacientů s nízkou metabolickou heterogenitou byl 94 %, s vysokou MH poté 73 % a nebyla prokázána korelace MH s ostatními základními funkčními parametry PET/CT (11).

Průběžné (interim) hodnocení léčebné odpovědi

Kontroverzní význam má 18F-FDG PET/CT vyšetření při zhodnocení časně odpovědi (interim PET/CT), prováděné obvykle po podání dvou až čtyřech cyklech imunochemoterapie. Prognostický význam zůstává sporný, nicméně může pomoci v rozhodování o modifikaci terapie v jejím průběhu. Prediktivní význam interim FDG PET/CT hodnotili Lazarovici a kol., kdy provedli histologický restaging reziduální masy u interim PET/CT pozitivních pacientů. Ze 36 pacientů s PMBCL mělo 17 pacientů pozitivní iPET/CT (u 14 pacientů hodnoceno jako Deauville skóre 4) a u těchto pacientů byla provedena bio-

psie z chirurgického přístupu či biopsie tenkou jehlou. Výsledky provedených biopsií byly kromě 1 pacienta negativní, prokazující zánětlivou či fibrotickou složku. Následně v mediánu 4 let došlo k relapsu choroby u dvou pacientů s pozitivním interim PET/CT. Data publikovaná v rámci této studie nasvědčovaly, že pozitivita interim PET/CT nemusí znamenat perzistenci nádorového onemocnění, ale přítomnost neaktivní reziduální tkáně a pozitivní prediktivní hodnota interim PET/CT je nízká (15). Validitu studie však snižuje heterogenost souboru a metodologická nejednotnost (16). Naproti tomu u jiného souboru pacientů s PMBCL (7) měli pacienti s kompletní metabolickou remisí (hodnoceno jako Deauville 1–3) pětileté přežití bez progresu (PFS) i celkové přežití (OS) 100 % a negativní prognostická hodnota interim PET/CT byla hodnocena jako vysoká (7). Výsledky jednotlivých studií jsou přesvědčivé pro využití interim PET/CT jako nástroje pro individuální modifikaci terapie, nicméně úskalím zůstává také rozdílná metodologie a načasování provedení PET/CT, použití různých přístrojů nebo načasování provedení vyšetření (16, 17). Větší přesnost a vyšší pozitivní prediktivní hodnotu může interim PET/CT také potenciálně získat právě díky hodnocení již zmíněných funkčních parametrů.

Závěr

Na základě dostupných poznatků z recentních studií lze říci, že dostupné PET vyšetření a z něj odvozené parametry lze jednotlivě nebo v kombinaci využít k identifikaci pacientů s PMBCL, u kterých je větší riziko selhání primární imunochemoterapie. Časná detekce těchto pacientů by mohla v klinické praxi vést k indikaci intenzivního přístupu a indikaci intenzivní chemoterapie či konsolidační radioterapie. Zpočátku nejdůkladněji prostudovaným parametrem bylo SUV, recentně je pozornost více věnována dalším parametrům, MTV – celkovému metabolickému objemu nádoru a TLG – tumor lesion glycolysis. Efektivita výpočtu PET/CT parametrů především při diagnostice by mohla vést nejen k detekci vysoce rizikových pacientů, ale také předejít podávání intenzivní terapie nízké rizikovým pacientům. Nejednotná metodologie a technická doporučení pro provádění PET/CT vyšetření, výpočet odvozených parametrů a definice cut-off hodnot je nicméně stále překážkou pro zavedení do běžné klinické praxe a vyžaduje další klinické testování.

Podpořeno grantem Ministerstva zdravotnictví ČR (RVO grant FNOL, 00098892).

Práce byla podpořena grantem Lékařské fakulty UP: IGA_LF_2020_002.

LITERATURA

- Gaulard P, Harris NL, Pileri SA, et al. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, in Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC, 2008: 250–253.
- Martelli M, Ceriani L, Zucca E, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol*. 2014; 32(17): 1769–1775.
- Johnson PW, Davies AJ. Primary mediastinal B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 349–358.
- Dunleavy K, Wilson WH. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal grey zone lymphoma: Do they require a unique therapeutic approach? *Blood*. 2015; 125(1): 33–39.
- Steidl C, Gascoyne RD. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118(10): 2659–2669.
- Nagle SJ, Chong EA, Chekol S, et al. The role of FDG-PET imaging as a prognostic marker of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2015; 4(1): 7–15.
- Procházka V, Henzlová L, Buriánková E, et al. Prognostic

Impact of Interim and Final PET in Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma Treated with Intensive Etoposide-Based Therapy. *Blood*. 2014; 124: 1729.

- Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL, et al. Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Blood*. 2015; 126(8): 950–956.
- Ceriani L, Martelli M, Conconi A, et al. Prognostic models for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma derived from 18-FDG PET/CT quantitative parameters in the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) 26 study. *Br J Haematol*. 2017; 178(4): 588–591.
- Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(7): 1209–1219.
- Ceriani L, Milan L, Martelli M, et al. Metabolic heterogeneity on baseline 18FDG-PET/CT scan is a predictor of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood*. 2018; 132(2): 179–186.
- Pugachev A, Ruan S, Carlin S, et al. Dependence of FDG uptake on tumor microenvironment. *Int J Radiat Oncol Biol*

Phys. 2005; 62(2): 545–553.

- Davall F, Yip CS, Ljungqvist G, et al. Assessment of tumour heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insight Imaging*. 2012; 3(6): 573–589.
- van Velden FH, Cheebsumon P, Yaqub M, et al. Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38(9): 1636–1647.
- Lazarovici J, Terroir M, Arfi-Rouche J, et al. Poor predictive value of positive interim FDG-PET/CT in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(12): 2018–2024.
- Procházka V, Henzlová L, Ptáček J, et al. Interim FDG PET/CT in primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma: really almost useless procedure? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(5): 882–883.
- Binkley MS, Hiniker SM, Wu S, et al. A single-institution retrospective analysis of outcomes for stage I-II primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy with or without radiotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57(3): 604–608.