

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

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

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

<sup>1</sup> IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup> I. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup> Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>4</sup> Hematoonkologická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>5</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>6</sup> Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

<sup>7</sup> Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

<sup>8</sup> Onkologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

### Souhrn

**Východiska:** Současné pokroky zobrazovacích metod, zejména pozitronové emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií (PET/CT) a kumulace dat o jejich využití při určování klinického stadia (KS) a hodnocení léčebné odpovědi (LO) u maligních lymfomů, inovace řady prognostických indexů a rozvoj nových léčebných modalit, byly podkladem pro vypracování revize kritérií určování KS a hodnocení LO, která byla publikována pod názvem Luganská klasifikace v roce 2014. Některá doporučení v ní obsažená jsou však stále předmětem diskuze. **Metodika a výsledky:** Autoři shrnují revidovaná doporučení z roku 2014 a jejich změny oproti kritériím z roku 2007. Tato Luganská klasifikace 2014 byla podrobena diskusi a konsenzuálnímu

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

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

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

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

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

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



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

**prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.**

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

Obdrženo/Submitted: 24. 1. 2016

Přijato/Accepted: 16. 2. 2016

stanovisku k jejímu praktickému použití v březnu 2015 na výročním zasedání Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) a předkládaná souhrnná práce je výsledkem tohoto konsenzu. KLS doporučuje její použití, nicméně v některých bodech ji pro svoji práci upravuje a modifikuje. **Závěr:** Standardizace kritérií pro určování KS a LO u maligních lymfomů a její revidování na základě dostupných poznatků je důležité z pohledu nemocných, neboť umožňuje správné hodnocení rozsahu nemoci a její odpovědi. Slouží k jednotnému hodnocení výsledků klinických studií a současně zjednodušuje práci regulačním agenturám (EMA, SÚKL) v procesu registrace nových léčiv. Zároveň umožňuje i hodnocení léčebných výsledků mimo klinické studie, např. v rámci lymfomového projektu KLS – prospektivně vedené databázi nově diagnostikovaných pacientů s lymfomy.

### Klíčová slova

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

### Summary

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

### Key words

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

## Úvod

Prognóza nemocných s maligním lymfomem je závislá na histologickém/molekulárně-genetickém podtypu lymfomu, prognostických faktorech a především ji významně ovlivňuje kvalita dosažené léčebné odpovědi (LO).

Základem je histologické stanovení subtypu lymfomu s možným zpřesněním pomocí molekulárně biologických markerů. V běžné praxi však tyto markery dosud nemodifikovaly na klinických parametrech postavené klasické prognostické indexy, které jsou stále základem pro vstupní hodnocení a stratifikaci léčby [1–14].

Prognostické faktory jsou specifické pro určité typy lymfomů a většinou zahrnují klinické stadium (KS), věk, výkonnostní stav (performance status – PS dle ECOG/WHO) a hodnotu laktátdehydrogenázy (LDH). V jednotlivých indexech jsou dále užívány hodnoty beta-2 mikroglobulinu, počet leukocytů a lymfocytů, hodnota hemoglobinu či přítomnost masivního „bulky“ postižení. Použitím těchto indexů je možno odhadnout pravděpodobnost dosažení kompletní

remise a pravděpodobnost přežití pacientů s lymfomy [1–4,14].

Důležitým rizikovým faktorem ve většině prognostických indexů je rozsah onemocnění. Jeho redukce je pak základem pro hodnocení léčebné odpovědi. Prognostické indexy zahrnující v sobě KS jsou znázorněny v tab. 1.

Vstupně je rozsah onemocnění lymfomu určován podle stážíovacího systému – modifikované Ann Arbor (AA) klasifikace [15–18]. Původní AA klasifikace byla vytvořena pouze pro Hodgkinův lymfom (HL) a byla pojmenována dle místa vzniku ve státě Michigan v USA [19–22]. V současné době slouží tato klasifikace po četných modifikacích pro vstupní určování rozsahu HL i non-Hodgkinova lymfomu (NHL) [15–18].

Stanovení rozsahu onemocnění před léčbou je základem pro hodnocení léčebné odpovědi, které prodělalo řadu změn a stále se vyvíjí. V roce 1999 Mezinárodní pracovní skupina (International Working Group – IWG) publikovala první doporučené postupy [17]. S ohledem na vývoj nových citlivých zobrazovacích vyšetřovacích metod, jako je PET/CT (kom-

binace pozitivní emisní tomografie – PET a počítačové tomografie – CT), které nahradilo u <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukózy (<sup>18</sup>F-FDG) avidních lymfomů samostatné CT vyšetření, byla nutná revize kritérií v roce 2007 [23,24]. Vzhledem k širokému použití PET/CT u lymfomů došlo publikací v roce 2014 k další revizi kritérií a PET/CT vyšetření je v současnosti standardní vyšetřovací metodou pro všechny <sup>18</sup>F-FDG avidní lymfomy [18,25].

V tomto souhrnném přehledu se snažíme přiblížit v roce 2014 publikovaná revidovaná kritéria pro vstupní hodnocení a pro hodnocení LO maligních lymfomů, tzv. Luganskou klasifikaci 2014. Tato klasifikace byla podrobena diskuzi a konsenzuálnímu stanovisku k jejímu praktickému použití v březnu 2015 na výročním zasedání Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) a předkládaná souhrnná práce je výsledkem tohoto konsenzu. Zdůrazněny jsou především rozdíly mezi bývalou klasifikací z roku 2007 a nynější klasifikací z roku 2014.

## Diagnóza

Základem pro stanovení diagnózy zůstává hematopatologické vyšetření. Pou-

Tab. 1. Přehled prognostických indexů zahrnujících KS.

Mezinárodní prognostický index	Rizikové faktory	Riziko, 5leté OS, četnost CR
<b>IPI (pro agresivní B lymfomy)</b>	věk > 60 let extranodální postižení > 1 oblast <b>KS dle AA klasifikace III nebo IV</b> LDH > norma výkonnostní stav dle ECOG/WHO > 1	0–1 – nízké riziko 2 – středně nízké riziko 3 – středně vysoké riziko 4–5 – vysoké riziko
<b>AA IPI (věkově upravené IPI pro věk do 60 let)</b>	<b>KS dle AA klasifikace III nebo IV</b> LDH > norma výkonnostní stav dle ECOG/WHO > 1	0 – nízké riziko 1 – středně nízké riziko 2 – středně vysoké riziko 3 – vysoké riziko
<b>R-IPI (upravené IPI s ohledem na léčbu rituximabem)</b>	věk > 60 let extranodální postižení > 1 oblast <b>KS dle AA klasifikace III nebo IV</b> LDH > norma výkonnostní stav dle ECOG/WHO > 1	0 – nízké riziko 1–2 – střední riziko 3–5 – vysoké riziko
<b>FLIPI (pro folikulární lymfom)</b>	věk > 60 let <b>KS dle AA klasifikace III a IV</b> LDH > norma postižení > 5 oblastí LU hodnota hemoglobinu < 120 g/l	0–1 – nízké riziko 2 – střední riziko 3–5 – vysoké riziko
<b>IPS pro Hodgkinův lymfom</b>	věk > 45 let mužské pohlaví <b>klinické stadium IV</b> hladina albuminu < 40 g/l hladina hemoglobinu < 105 g/l leukocytóza > $15 \times 10^9/l$ lymfopenie méně než $0,6 \times 10^9/l$ nebo < 8 %	každý faktor při 5letém sledování zhoršuje prognózu o 7–8 %

IPI – mezinárodní prognostický index, AA IPI – věkově upravené IPI, R-IPI – revidované IPI, FLIPI – mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy, KS – klinické stadium, AA klasifikace – Ann Arbor klasifikace, LDH – laktátdehydrogenáza, výkonostní stav dle ECOG/WHO – Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization, GHSG – German Hodgkin Study Group, OS – celkové přežití, CR – kompletní remise, LU – lymfatické uzliny

žití aspirační cytologie je nedostatečné a minimálně je vyžadována punkční biopsie reprezentativního vzorku.

K určení subtypu NHL přispívají imunofenotypizační, imunohistochemické, cytogenetické a molekulárněgenetické metody [26,27]. Využití tzv. profilu genové exprese (gene expression profiling – GEP) k přesnější diagnostice podtypů difuzního velkobuněčného B lymfomu (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL) je zatím nedostupné pro běžnou klinickou praxi a používá se pouze v rámci klinických studií [28].

### Určování rozsahu onemocnění

K určování rozsahu onemocnění se používá fyzikální vyšetření společně se zob-

razovacími metodami. Fyzikální vyšetření slouží pro orientační určení rozsahu postižení, zobrazovací vyšetření je podkladem pro určení KS onemocnění [22,23,29,30]. Dominantní postavení má PET/CT vyšetření, které nahradilo samostatné CT vyšetření, a to nejen u DLBCL a HL, ale i u řady dalších lymfomů (zejména folikulárního lymfomu – FL, lymfomu z pláštových buněk (mantle cell lymphoma – MCL)) [31–33]. Tabulka 2 uvádí kritéria hodnocení postižení lymfomem pro fyzikální a zobrazovací vyšetření [18]. Na podkladě rozsahu onemocnění určeného zobrazovacími metodami se určuje KS dle modifikované AA klasifikace. V Luganské klasifikaci z roku 2014 je představena nová modifikace

AA klasifikace, kdy KS I a II jsou lokalizovaným, KS III a IV pokročilým onemocněním, a navíc je zvlášť vyčleněno KS II s přítomností masivního postižení (tzv. KS II s „bulky“ postižením). Toto „intermediární“ KS však nemá jednotný význam. Neexistuje jednotná definice pro „bulky“ postižení a i terapeutický přístup může podle typu lymfomu a dalších prognostických kritérií kolísat.

### Hodnocení masivního postižení (tzv. „bulky“ postižení)

Přítomnost masivního postižení je u některých lymfomů negativním prognostickým znakem. Velikost „bulku“ není současnými kritérii jednoznačně definována a hodnotí se v závislosti na typu

**Tab. 2. Kritéria hodnocení postižení lymfomem pro fyzikální a zobrazovací vyšetření.**

Lokalizace postižení	Fyzikální vyšetření	<sup>18</sup> F-FDG avidita	Vyšetření	Positivní nález
lymfatické uzliny	hmatné	<sup>18</sup> F-FDG avidní lymfomy <sup>18</sup> F-FDG neavidní lymfomy	PET/CT CT	zvýšený výchyt <sup>18</sup> F-FDG abnormálně zvětšená uzlina
slezina	hmatné	<sup>18</sup> F-FDG avidní histologie <sup>18</sup> F-FDG neavidní lymfomy	PET/CT CT	difuzní <sup>18</sup> F-FDG záchyt, ložiska > 13cm v dlouhé ose, ložiska
játra	hmatné	<sup>18</sup> F-FDG avidní histologie <sup>18</sup> F-FDG neavidní lymfomy	PET/CT CT	difuzní <sup>18</sup> F-FDG záchyt ložiska ložiska
CNS	klinické známky postižení		CT MRI likvor	ložiska postižení mening, ložiska cytologie, imunofenotypizace
jiné (kůže, plíce, GIT, kost, kostní dřev)	v závislosti na lokalizaci		PET/CT*, biopsie	postižení lymfomem

<sup>18</sup>F-FDG – <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukoza, PET – pozitronová emisní tomografie, CT – počítačová tomografie, MRI – magnetická rezonance, GIT – gastrointestinální trakt

\*PET/CT je senzitivnější metoda pro určení postižení kostní dřevě či jiných extralymfatických tkání

**Tab. 3. Revidovaná Ann Arbor (AA) klasifikace dle IWG z roku 2014 a doplněná, resp. modifikovaná klasifikace dle Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) (toto označené kurzívou).**

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

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

lymfomu (HL vs. NHL). Dle Německé studijní skupiny pro HL (German Hodgkin Study Group – GHSG) bylo za negativní prognostický faktor u HL považováno tzv. masivní mediastinální postižení, které mělo velikost > 1/3 maximálního rozměru hrudníku. Dle nynější klasifikace se za rizikový faktor považuje u HL tumorózní masa > 10cm, a to v jakékoliv lokalizaci [18].

U folikulárního lymfomu (FL) se jako „bulk“ uvádí konglomerát uzlin > 6cm, u DLBCL v éře rituximabu je to masa o velikosti 6–10 cm [4,34]. Přítomnost „bulku“ je součástí některých nových prognostických indexů – např. FLIPI 2 indexu pro FL používaného v éře imunochemoterapie [4].

Na většině pracovišť v ČR se používá pro určování velikosti „bulku“ manuální

dvourozměrné měření, což nedává úplnou informaci o celkové tumorózní mase. Přesnější údaj o celkové nádorové mase jsou schopny dát některé metody CT a <sup>18</sup>F-FDG PET vyšetření, které jsou teprve ve vývoji, a v současné době se čeká na zhodnocení prognostického významu těchto měření [35].

U masivního mediastinálního postižení u HL již není třeba provádět RTG

**Tab. 4. Dohoda Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) pro určování klinického stadia u NHL s extralymfatickým šířením dle Ann Arbor (AA) klasifikace a modifikované AA klasifikace.**

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

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

hrudníku, jak dříve vyžadovala skupina GHSG, ale vzhledem k dobré konkordanci CT a RTG vyšetření se CT vyšetření pokládá za dostatečné [18].

#### Určování extranodálního (extralymfatického) postižení

Revize kritérií z roku 2014 nepřispěla k určování rozsahu onemocnění s extralymfatickým postižením. Nově je v modifikované AA klasifikaci 2014 uváděn pojem sousedícího a nesousedícího extranodálního orgánu, což situaci nevyvětluje ani neupřesňuje. Sousedící extranodální orgán lze vysvětlit jako šíření „per continuitatem“, tedy šíření lymfomu z uzlin přímo do extralymfatické tkáně, ale pojem „nesousedící extranodální orgán“ není jasně definován. Situaci to tak více komplikuje, než vysvětluje.

Proto KLS doporučuje řídit se u extralymfatického postižení dohodou z roku 2010, kdy extranodální (extralymfatické) orgány jsou z praktického hlediska rozděleny na tzv. „malé“ a „velké“, pro které byl zvolen odlišný přístup k určování rozsahu onemocnění z důvodu rozdílného klinického dopadu při jejich postižení [36]. K „velkým“ orgánům řadíme plíce, játra, kostru, měkké tkáně, gastrointestinální trakt, mezotel (pleura, perikard, pobřišnice), k „malým“ orgánům řadíme ty zbývající.

Existují tři možnosti extralymfatického postižení. Onemocnění se může šířit z uzliny do extralymfatického orgánu „per

continuitatem“ nebo se může jednat o lokalizované, difuzní či diseminované postižení „malého“ extralymfatického orgánu či lokalizované postižení „velkého orgánu“. V těchto dvou případech nedochází při současném uzlinovém postižení ke změně KS a k danému KS se připojí pouze symbol „E“. Třetí možností je diseminované či difuzní postižení „velkého“ extralymfatického orgánu či postižení dvou jakýchkoliv extralymfatických orgánů, kdy se jedná automaticky o KS IV.

Označení „E“ je dle nových kritérií z roku 2014 doporučováno uvádět u extralymfatického postižení u časných KS I bez nodálního postižení a u KS II s nodálním postižením šířícím se „per continuitatem“ extralymfaticky. U pokročilých KS III a IV není označení „E“ vyžadováno [18]. KLS ale doporučuje uvádět symbol „E“ i u KS III, neboť pouze KS IV znamená automaticky přítomnost extralymfatického postižení.

Tabulka 3 ukazuje revidovanou AA klasifikaci z roku 2014 pro primárně nodální lymfomy. Tabulka je modifikována na základě doporučení KLS pro určování rozsahu onemocnění s ohledem na extralymfatické postižení [16,18,36]. Tabulka 4 ukazuje znázornění postižení „velkých“ a „malých“ orgánů.

#### Postižení a velikost sleziny

Slezina je označena za postiženou lymfomem, pokud je zvětšená, je přítomna

PET pozitivita a/nebo jsou přítomna ložiska ve slezině a/nebo proběhla histologická verifikace [22,36]. Normální délka sleziny se uvádí mezi 10 a 12 cm. Měření longitudinálního rozměru je jednoduché a zdá se být dostačující pro měření splenomegalie. Dvourozměrné či volumetrické měření není třeba provádět [37–39]. Jako splenomegalie je dle revidovaných kritérií z roku 2014 označována slezina měřící ve své dlouhé ose > 13 cm [18]. Tato definice je však diskutabilní, neboť velikost sleziny souvisí např. s výškou a rasou. U vysokých mužů je uváděn horní limit velikosti sleziny dle práce Spielmana et al 14 cm u 183 cm vysokých mužů a 14,8 cm u 193 cm vysokých mužů [40]. I když je určování velikosti sleziny a tomu odpovídající event. postižení lymfomem z výše uvedených důvodů nadále problematické, doporučujeme se řídit současnými kritérii z roku 2014 [18]. Postižení sleziny se označuje nadále písmenem „S“ [21,22,29,30].

#### Postižení jater

Zde nedošlo k žádným změnám – nadále platí, že játra jsou označena za postižená lymfomem tehdy, pokud je přítomna PET pozitivita a/nebo jsou přítomna ložiska a/nebo proběhla histologická verifikace. Normální velikost jater nebyla v revidované klasifikaci 2014 definována.

Hepatomegalie zjištěná dle samotných radiologických metod UZ/CT a/nebo při



klinickém vyšetření neznamena automaticky postižení jater. V těchto případech klademe důraz na anamnézu a přítomnost komorbidit (ptóza orgánu, tělesná konstituce, možná přítomnost pravostranné kardiální dekompenzace atd.), protože by mohlo dojít k nadhodnocení KS a tím ke změně prognózy nemocného. Při izolovaném postižení jater je nutná bioptická verifikace [18,36].

### Vyšetření kostní dřeně

V roce 2007 se vstupní histologické vyšetření kostní dřeně (KD) doporučovalo u všech lymfomů, i když pochopitelně trepanobiopsie nezastihne postižení KD mimo pánev. Byl požadován vzorek z jednostranné biopsie min. 20 mm dlouhý, který byl odeslán na histologické (imunohistochemické) vyšetření. Současně se při vyšetření prováděl odběr aspirátu KD pro cytologické a imunofenotypizační (fluorescent activated cell sorting – FACS) vyšetření. Klon prokázaný FACS v kvantitě < 2 % byl považován za negativní, pokud bylo bioptické vyšetření bez průkazu infiltrace [23].

Dle revidovaných kritérií z roku 2014 došlo ke změně požadované velikosti vzorku KD z 20 na 25 mm z jednostranné biopsie [18].

Vysoká senzitivita PET/CT vyšetření při postižení KD vedla k otázce, zda je nadále třeba provádět histologické vyšetření KD u všech typů lymfomů.

### Hodgkinův lymfom

Standardním vstupním vyšetřením u HL je PET/CT. Fokální <sup>18</sup>F-FDG avidita je vysoce senzitivní pro postižení KD. Difuzní <sup>18</sup>F-FDG avidita se může kombinovat s fokální aktivitou, ale nesmí se zaměnit s difuzní pozitivitou bez fokálního nálezu v rámci reaktivní hyperplazie bez postižení lymfomem. Literárně jsou publikovány studie, které dokazují, že difuzní pozitivitu v KD způsobují aktivované T lymfocyty a nejedná se tudíž o postižení lymfomem. Systematická metaanalýza devíti studií, do které bylo zahrnuto 955 pacientů s nově diagnostikovaným HL, vyhodnotila senzitivitu PET/CT vyšetření při diagnostice postižení KD. Podíl PET/CT negativních pacientů s pozitivním histologickým nálezem v KD tvořil 1,1 %. Podle této metaanalýzy vstupní vyšet-

ření PET/CT plně nahrazuje dosud prováděnou biopsii KD, kterou je možné vynechat při určení KS před zahájením 1. linie léčby [41,42]. V běžné praxi se tedy biopsie KD neprovádí. U časných KS HL není navíc biopsie KD indikována, neboť KD nebývá postižena samostatně bez známek jiného orgánového mimouzlinového postižení [43]. KLS doporučuje provádět histologické vyšetření KD pouze v případech, že by výsledek biopsie KD ovlivnil strategii terapie (léčba pokročilého vs. lokalizovaného onemocnění). Například u KS IIA s difuzní aktivitou v KD dle PET/CT je vhodné toto vyšetření provést, přestože se s největší pravděpodobností může jednat o reaktivní záležitost.

U starších nemocných lze trepanbiopickým vyšetřením posoudit rezervy KD nebo cytologickým vyšetřením diagnostikovat přítomnost dysplazie před zahájením chemoterapie v rámci 1. linie.

### Non-Hodgkinův lymfom

Některé studie dokládaly, že u DLBCL je konkordantní postižení KD (tj. postižení KD lymfomem s vysokým stupněm malignity) prognostickým faktorem nezávislým na mezinárodním prognostickém indexu (international prognostic index – IPI), přestože v žádném prognostickém systému (IPI, revidovaný IPI) není postižení KD bráno jako jeden z určujících faktorů s nezávislým prognostickým dopadem [44–46]. V každém případě však postižení KD znamená KS IV. Postižení KD u DLBCL by mělo být zachytitelné pomocí PET vyšetření a dle nových doporučení není tedy nutné histologické vyšetření u DLBCL provádět, pokud nás nezajímá event. diskordantní nález v KD a pokud není pacient zařazen do klinické studie, kde je trepanbiopické vyšetření požadováno. Toto doporučení automaticky předpokládá, že diskordantní postižení KD (tj. postižení lymfomem s nízkým stupněm malignity) u DLBCL prognostický význam nemá. Tato problematika je ovšem poněkud komplikovanější. Diskordantní postižení KD skutečně nemá prognostický význam nezávislý na IPI, ovšem tam, kde by postižení KD zvyšovalo IPI (při změně KS z I–II na IV nebo pokud by byl postižen mimo KD ještě další

extranodální orgán), by se prognóza změnila.

V ČR se touto problematikou zabývali Ptáčnick et al, kteří ve svém retrospektivním hodnocení uvádějí vyšší senzitivitu PET/CT vyšetření při postižení KD ve srovnání s histologickým vyšetřením KD u nemocných s DLBCL (24 vs. 15 %; n = 217) [47]. Podobné výsledky byly publikovány v práci Khana et al (24 vs. 11 %; n = 130) a Bertheta et al (22 vs. 6 %; n = 142) [48,49]. PET/CT tedy může nahradit histologické vyšetření u fokálního záchytu <sup>18</sup>F-FDG a v případě difuzní PET positivity se doporučuje provést histologické vyšetření KD pro vyloučení falešné positivity PET/CT [47]. KLS na základě dostupných výsledků studií doporučuje nadále histologické vyšetření KD u nemocných s DLBCL provádět paralelně s PET/CT vyšetřením pro možnost přítomnosti diskordantního nálezu v KD či pro možnost falešné pozitivního/negativního výsledku PET/CT při hodnocení postižení KD.

U všech lymfomů s nízkým stupněm malignity a u lymfomů z buněk pláště (MCL) je nadále nutné bioptické vyšetření KD provádět [18].

### B symptom

Za B symptom se označují noční poty s nutností se převlékat, teploty neinfekčního původu > 38 °C a váhový úbytek > 10 % tělesné hmotnosti za posledních šest měsíců před diagnózou lymfomu. V případě přítomnosti příznaků se za číslo KS uvádí označení „B“, v případě jejich nepřítomnosti „A“. Dle nových doporučení z roku 2014 se doporučuje přítomnost B příznaků uvádět pouze u HL, kde mají prognostický význam. U NHL se nově uvádět nemusí, neboť nejsou součástí žádného prognostického indexu, a tak nemají žádný vliv na prognózu [18]. KLS ale doporučuje přítomnost či nepřítomnost B symptomů do dokumentace zaznamenávat i u NHL. Jsou součástí kritérií, na jejichž základě se zahajuje léčba u indolentních lymfomů, jejich přetrvávání v průběhu léčby může být známkou nedostatečné klinické odpovědi a jejich znovuobjevení může předcházet jiným zjevným projevům relapsu.

Tab. 5. <sup>18</sup>F-FDG avidita lymfomů (seznam lymfomů dle WHO klasifikace).

Histologie	Počet pacientů	<sup>18</sup> F-FDG avidita (%)
Hodgkinův lymfom	489	97–100
difuzní velkobuněčný B lymfom	446	97–100
folikulární lymfom	622	91–100
lymfom z pláštěvých buněk	83	100
Burkitův lymfom	24	100
uzlinový lymfom z marginální zóny	14	100
B lymfoblastický lymfom	6	100
anaplastický velkobuněčný T lymfom	37 (jen 27 % kožní postižení)	94–100
extranodální NK/T lymfom, nazální typ	80	83–100
angioimunoblastický T lymfom	31	78–100
periferní T lymfom, blíže neurčený	93	86–98
extranodální lymfom z marginální zóny slizniční lymfoidní tkáně	227	54–81
lymfom z malých lymfocytů	49	47–83
enteropatický T lymfom	20	67–100
splenický lymfom z B buněk marginální zóny	13	53–67
lymfomy z buněk marginální zóny, nespecifický	12	67
Mycosis fungoides	24	83–100
Sézaryho syndrom	8 (jen 62 % kožní postižení)	100
primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom	14	40–60
lymfomatoidní papulka	2	50
podkožní panikulitický T lymfom	7	71
kožní B lymfom	2	0

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

PET/CT vyšetření má vyšší senzitivitu a specificitu u <sup>18</sup>F-FDG avidních lymfomů oproti CT vyšetření, stává se tak standardní metodou pro určování rozsahu onemocnění a hodnocení LO [18,23,25]. Podle Luganské klasifikace z roku 2014 se plnohodnotné PET/CT vyšetření s i.v. kontrastem doporučuje provést jako vstupní standardní vyšetření u všech <sup>18</sup>F-FDG avidních lymfomů na rozdíl od dřívějších doporučení omezujících PET/CT pouze na HL a DLBCL [18,23,25]. PET/CT vyšetření se nedoporučuje provádět u <sup>18</sup>F-FDG neavidních lymfomů – tj. u lymfomu z malých lymfocytů, kožních lymfomů, Waldenströmovy makroglobulinemie/lymfoplazmocytárního lymfomu, lymfomu z marginální zóny,

pokud u těchto diagnóz není suspekce na transformaci onemocnění nebo mimokožní postižení (v případě primárně kožních lymfomů) [25]. Tabulka 5 ukazuje <sup>18</sup>F-FDG aviditu lymfomů (seznam dle WHO klasifikace) [25].

PET/CT má dále význam při plánování radioterapie, a to především u HL, dále má PET/CT vysokou senzitivitu pro extralymfatické postižení a může být využito např. i pro výběr vhodného místa k histologickému vyšetření. U MCL se ale suspekce na postižení gastrointestinálního traktu dle PET/CT vyšetření doporučuje ověřit jinými metodami vzhledem k vysokému počtu falešně pozitivních výsledků, zejména po léčbě [50]. Pro postižení CNS nemusí být PET/CT vyšetřením zachyceno leptomeningeální postižení a u indikovaných pacientů se doporučuje přednostní provedení magnetické rezonance (MRI), kombinova-

ného PET/MRI, event. společně s lumbální punkcí [18].

### Načasování PET/CT

Vyšetření je vhodné provádět minimálně před léčbou a po léčbě, v některých případech se provádí i v průběhu terapie (doporučeno ve studiích a tam, kde může ovlivnit léčebný postup i ve standardní klinické praxi) [17,18,23,25,31].

Vzhledem k možnému falešně pozitivnímu výsledku po léčbě je nutné správné načasování vyšetření po skončení léčby [23,51]. Doporučení KLS je provádět PET/CT za 3–4 týdny po ukončení chemoterapie u agresivních lymfomů, do 6–8 týdnů u <sup>18</sup>F-FDG avidních indolentních lymfomů a nejméně tři měsíce po skončení radioterapie u všech <sup>18</sup>F-FDG avidních typů lymfomů. Dle individuálního zvažování se při hodnocení časné odpovědi na léčbu PET/CT

**Tab. 6. Deauvillská kritéria pro hodnocení metabolické odpovědi u PET/CT vyšetření.**

Číslo škály	Charakteristika záchytu <sup>18</sup> F-FDG
1	bez <sup>18</sup> F-FDG záchytu v tkáni
2	záchyt <sup>18</sup> F-FDG ≤ mediastinum
3	záchyt <sup>18</sup> F-FDG > mediastinum ale ≤ v játrech
4	záchyt <sup>18</sup> F-FDG lehce > játra
5	záchyt <sup>18</sup> F-FDG významně > játra a/nebo nové léze
X	nové lokalizace záchytu <sup>18</sup> F-FDG nesouvisející s lymfomem

Definice čísla škály 5: > 2–3násobek maximální hodnoty SUV jater

provádí po dvou cyklech terapie u HL a po 3–4 cyklech (v polovině léčby) u NHL.

Na základě výsledku pozitivního PET/CT nálezu po ukončené primoterapii je v závislosti na typu lymfomu a rozsahu onemocnění indikováno dokončení plánované terapie (udržovací terapie biologickou léčbou – např. u FL nebo MCL), sledování, doplňující radio-terapie a event. záchranná léčba. V případě indikace záchranné léčby by měla předcházet histologická verifikace onemocnění, pokud je technicky schůdná.

#### Hodnocení PET/CT

Pro hodnocení LO jak v průběhu léčby (v současnosti především v klinických studiích), tak po jejím skončení, je důležité srovnání s úvodním vyšetřením.

<sup>18</sup>F-FDG záchyt ve tkáních se nedoporučuje posuzovat samostatně [23,52]. Výsledek metabolické odpovědi se posuzuje individuálně v kontextu s načasováním vyšetření, v závislosti na typu lymfomu a léčby, s ohledem na klinické a laboratorní vyšetření a v souvislosti s anamnestickými daty nemocného.

Hodnocení PET nálezu je v současné době posuzováno vizuální pětistupňovou škálou koncipovanou na 1. mezinárodním pracovním setkání týkajícím se použití PET vyšetření u lymfomů v Deauville v roce 2009 [53–55]. Charakteristika kritérií je uvedena v tab. 6.

Tzv. Deauvillská kritéria dobře korelují s klinickými výsledky, některé práce však ukazují, že kvantitativní resp. semikvantitativní, hodnocení změny utilizace <sup>18</sup>F-FDG vedou k přesnějším výsledkům [52]. V současné době však chybí

konsenzus a validace, které by umožňovaly doporučení pro obecné použití [25]. Semikvantitativní ukazatel utilizace <sup>18</sup>F-FDG SUV (standardized uptake values) je totiž kvůli značným závislostem na parametrech pacienta (hmotnost, glykemie), na průběhu vyšetření (čas mezi aplikací a vyšetřením), na nastavení přístroje a na sběru a zpracování dat hůře použitelný [25,52,56,57].

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

##### Vstupní hodnocení k určení rozsahu onemocnění

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

##### Hodnocení léčebné odpovědi dle PET/CT během léčby

Prognostický význam „interim“ PET/CT vyšetření byl potvrzen v prospektivních studiích pouze u pacientů s pokročilým HL léčených chemoterapií ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) [58,59]. Limitovaný prognostický význam má provedení „interim“ PET/CT u agresivních lymfomů [60–63]. Dueharsen et al ve studii PETAL neprokázali efekt intenzifikace terapie při PET nepříznivém nálezu po dvou cyklech imunochemoterapie R-CHOP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) u agresivních NHL [64].

Předběžné výsledky studií s úpravou léčby dle „interim“ PET/CT vyšetření jsou

slibné především u HL, ale změna (eskalace/deeskalace) na základě tohoto vyšetření není zatím rutinně indikována. Čeká se na dlouhodobé výsledky studií s úpravou podle „interim“ PET/CT.

Úprava léčby u HL i NHL na základě výsledků „interim“ PET/CT je v současné době doporučována v rámci klinických studií [18].

#### Kompletní remise

**Skóre 1 a 2** představuje kompletní metabolickou odpověď vyžadovanou pro dosažení kompletní remise lymfomu.

**Skóre 3** je spojeno dle nových doporučení IWG z roku 2014 s dobrou prognózou u mnoha nemocných s lymfomem, pravděpodobně se jedná o dosažení kompletní metabolické odpovědi (po standardní terapii), tedy kompletní remisi. Při dosažení odpovědi skóre 3 u „interim restagingu“ se deeskalace léčby nedoporučuje ani v klinických studiích.

#### Parciální remise

**Skóre 4–5** s poklesem záchytu <sup>18</sup>F-FDG v tkáni ve srovnání se vstupním záchytem <sup>18</sup>F-FDG v tkáni představuje dosažení parciální metabolické odpovědi (parciální remise). Při <sup>18</sup>F-FDG PET vyšetření provedeném během léčby skóre 4 nebo 5, s poklesem záchytu ve srovnání s výchozím vyšetřením znamená, že onemocnění odpovídá na léčbu a není nutná změna léčebného přístupu.

#### Stabilní choroba

**Skóre 4 a 5** bez signifikantní změny ve vychytávání <sup>18</sup>F-FDG v průběhu léčby je charakteristické pro stabilní onemocnění.

#### Progrese onemocnění

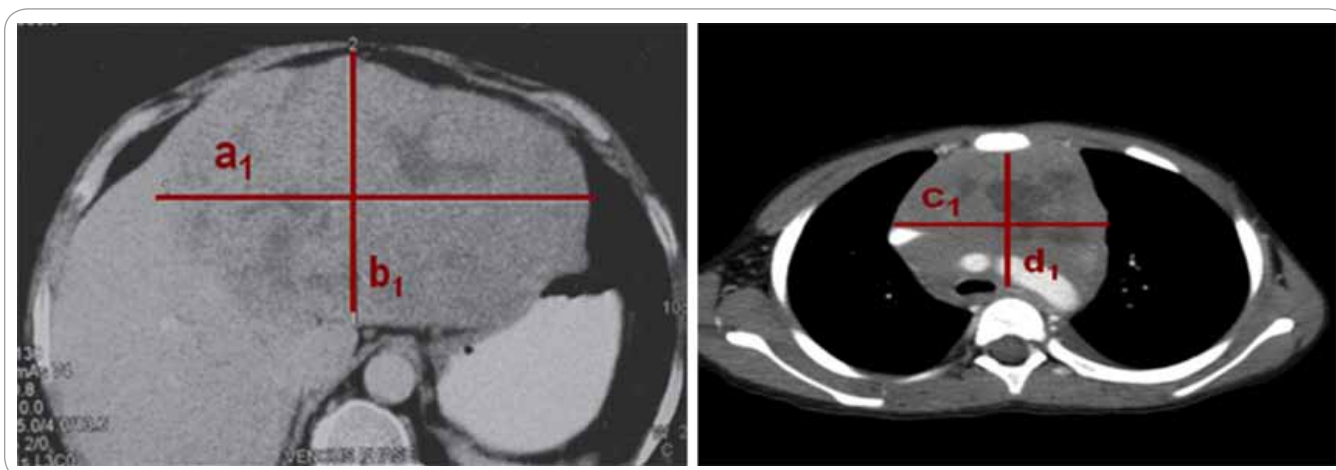
**Skóre 4 či 5** se zvýšeným záchytem <sup>18</sup>F-FDG oproti výchozímu vyšetření potvrzuje progresi onemocnění.

#### Hodnocení léčebné odpovědi dle PET/CT po léčbě

##### Kompletní remise

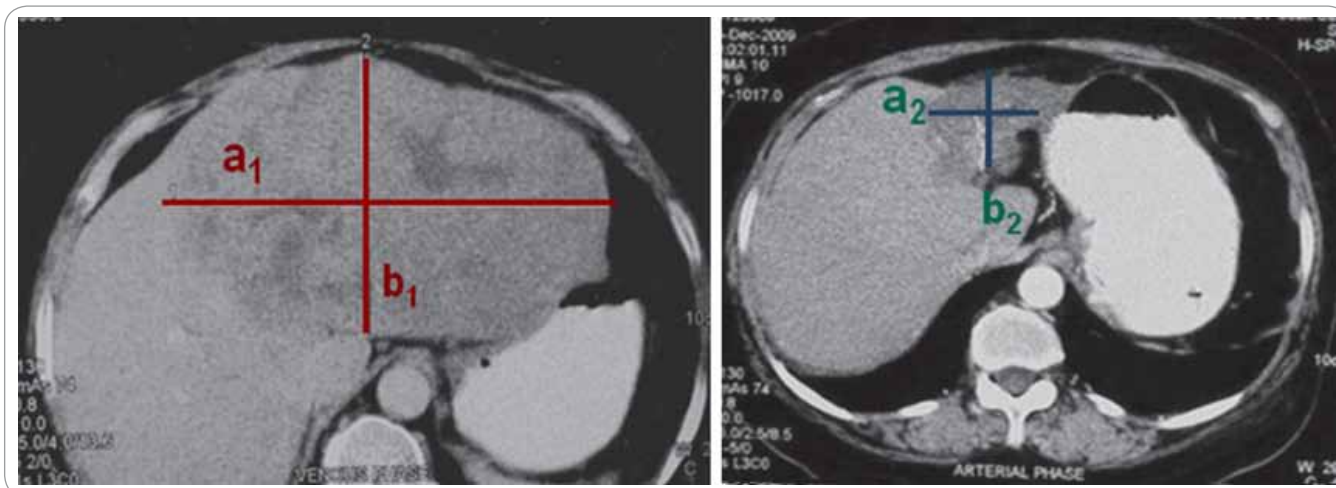
**Skóre 1 a 2** představuje kompletní metabolickou odpověď vyžadovanou pro dosažení CR lymfomu. Nemocní bez vstupního PET/CT vyšetření nebo s pozitivním PET/CT vyšetřením před léčbou mohou mít <sup>18</sup>F-FDG PET negativní reziduální masy jakékoliv velikosti. Nesmí





Obr. 1. Znázornění měření lézí pro výpočet SPD při vstupním určování rozsahu onemocnění.

Výpočet SPD:  $SPD = (a_1 \times b_1) + (c_1 \times d_1) + \dots$



Obr. 2. Znázornění měření lézí pro regresi tumorózní masy.

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

být přítomna nová léze a KD musí být  $^{18}\text{F}$ -FDG PET negativní.

**Skóre 3** je spojeno dle nových doporučení IWG z roku 2014 s dobrou prognózou u mnoha nemocných s lymfomem, pravděpodobně se jedná o dosažení kompletní metabolické odpovědi (po standardní terapii), tedy kompletní remise. Tato úroveň metabolické odpovědi na konci léčby je pravděpodobně prognosticky příznivá, nicméně se jedná o spornou pozitivitu a žádá si velkou obezřetnost klinika. V tomto případě KLS doporučuje pečlivé sledování nemocného, provedení kontrolního zobrazovacího vyšetření v odstupu 2–3 měsíců k posouzení dynamiky procesu a vyhodnocení výsledku v kontextu s pomocnými vyšetřeními – viz výše.

#### Parciální remise

**Skóre 4–5** s poklesem zachytu  $^{18}\text{F}$ -FDG ve tkáni ve srovnání s výchozím zachytem  $^{18}\text{F}$ -FDG ve tkáni představuje během léčby dosažení parciální metabolické odpovědi (parciální remise). Dosažení daného skóre po léčbě však potvrzuje přítomnost choroby. Nesmí být přítomna nová léze a v KD se musí snížit akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDG oproti výchozímu vyšetření. Pokud perzistují fokální změny v KD ve srovnání s léčebnou odpovědí u uzlinových lézí, doporučuje se provést vyšetření MRI či biopsie KD, event. zopakovat PET/CT v čase.

#### Stabilní choroba

**Skóre 4 a 5** bez signifikantní změny ve vychytávání  $^{18}\text{F}$ -FDG po léčbě je charakteristické pro stabilní onemocnění – ne-

bylo dosaženo metabolické odpovědi, nedošlo k regresi akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDG v uzlinách či extranodálních lézích oproti vstupnímu PET/CT. Zůstává pozitivita v původních lokalizacích a nikde jinde. Neobjevily se žádné nové léze na PET/CT, akumulace v KD je beze změn.

#### Progrese onemocnění

Jedná se o další nárůst aktivity lymfomu u pacientů, kteří byli po úvodní léčbě v částečné léčebné odpovědi (parciální remise) nebo dosáhli pouze stabilizace choroby či došlo k primární progresi na léčbě. **Skóre 4 či 5** se zvýšeným zachytem  $^{18}\text{F}$ -FDG oproti výchozímu vyšetření potvrzuje progresi onemocnění. Pokud došlo k progresi akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDG u uzlinových lézí/infiltrátů/extranodálních lézí

dle PET/CT oproti výchozímu vyšetření a/nebo se objevila nová  $^{18}\text{F}$ -FDG avidní léze v KD a/nebo se objevila jiná nová  $^{18}\text{F}$ -FDG avidní léze, jedná se o progresi.

Při diagnostice nové PET avidní léze je nutné vždy vyloučit zánět či jinou etiologii – při nejasnostech je na zvážení biopsie léze nebo kontrolní PET/CT vyšetření v čase. Zvýšení akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDG v dosud nepostížených oblastech může být považováno za relaps/progresi po potvrzení dalšími vyšetřeními.

#### **Poznámka k použití PET/CT**

Pro svou ne zcela zanedbatelnou radiační zátěž lze při opakovaném vyšetření v určitých případech použít kromě plnohodnotného PET/CT (PET s CT vyšetřením v plné kvalitě) i tzv. low-dose techniku – méně kvalitní CT v kombinaci s PET vyšetřením. Nevýhodou je však méně kvalitní obraz, který může vést k porušení diagnostické kvality. V jiných případech lze použít PET/CT pouze té oblasti, kde je předpokládané PET avidní reziduum přítomno (např. provedení pouze PET/CT hlavy a krku místo celotělového vyšetření).

Plnohodnotné PET/CT se provádí na začátku a na konci terapie, low-dose PET/CT či PET/CT jednotlivých oblastí lze zvážit jako kontrolní vyšetření u sporných předchozích nálezů při hodnocení aktivity zbytkových lymfomových mas v případech, kdy při vyšetření v průběhu léčby nebo při vyšetření po terapii je dle PET/CT scanu jen nejasná zbytková aktivita (diferenciálně diagnosticky úklidová reakce a reziduální aktivita lymfomové léze) a je doporučena kontrola v čase, kde nás zajímá jen  $^{18}\text{F}$ -FDG aktivita. Definitivní typ vyšetření by si měl ale zvolit radiolog.

#### **CT vyšetření**

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

#### **Vstupní vyšetření k určení rozsahu onemocnění**

Při CT vyšetření se vstupně hodnotí až šest největších dvojrozměrně měřitelných lézí z různých oblastí ve dvou na sebe nejdelších kolmých rozměrech. Do hod-

nocení musí být zahrnuto mediastinální a retroperitoneální postižení, pokud je přítomno. Vstupně tedy zjistíme velikost SPD (sum of products diameters), který je definován jako součet násobků dvou na sebe kolmých největších rozměrů u šesti největších uzlin nebo uzlinových infiltrátů/extranodálních (extralymfatických) měřitelných lézí [17,18,23]. Obrázek 1 ukazuje měření tumorózních lézí pro výpočet SPD.

Za neměřitelnou lézi se považuje postižení KD a postižení dalších extranodálních tkání (např. kůže, játra, ledviny, mezotel atp.).

#### **Hodnocení léčebné odpovědi**

Hodnocení LO se provádí v průběhu terapie nebo na konci léčby.

#### **Kompletní remise**

Při dosažení kompletní remise musí vymizet všechny detekovatelné klinické známky nemoci a přidružené symptomy, pokud byly přítomny před léčbou. Všechny uzliny a uzlinové infiltráty musí regredovat na CT do normální velikosti, tedy  $\leq 1,5$  cm v nejdelší ose. Dle nových doporučení z roku 2014 je tedy velikost normální uzliny simplifikována [18]. Dle doporučení z roku 2007 bylo nutná regrese velikosti uzliny  $< 1,5$  cm největšího příčného rozměru u uzlin původně zvětšených  $> 1,5$  cm. Uzliny zvětšené původně na 1,1–1,5 cm v dlouhé ose a  $> 1$  cm v krátké ose se musely zmenšit  $< 1$  cm v krátké ose [23].

Nadále platí, že játra a slezina zvětšené před léčbou dle fyzikálního vyšetření nebo CT vyšetření nesmí být hmatné a musí mít normální velikost při zobrazovacích vyšetřeních se současným vymizením ložiskových změn souvisejících s lymfomem [18,23]. Dle nových doporučení z roku 2014 musí slezina regredovat ve své délce na velikost  $\leq 13$  cm [18]. Normální velikost jater není novými kritérii z roku 2014 stanovena. Při postižení KD před léčbou musí být po léčbě opakována biopsie KD. Vzorek musí být dostatečně velký ( $> 2,5$  cm při unilaterálním odběru). Vzorek nedeterminovatelný morfologicky musí být imunohistochemicky negativní. Negativní imunohistochemie s minimální klonální populací detekovanou průtokovou cyto-

metrií je považována za dosažení kompletní remise [23]. Nesmí být přítomna žádná nová léze, neměřitelné léze musí úplně zregredovat.

#### **Parciální remise**

Parciální remise onemocnění je definována jako nejméně 50% zmenšení v SPD až u šesti největších uzlin/uzlinových infiltrátů či měřitelných extranodálních lézí. K hodnocení se vybírají dvojrozměrně měřitelné léze, pokud možno z různých oblastí, a vždy je nutné zahrnout do výpočtu mediastinum, retroperitoneum, pokud jsou/byly postiženy. Léze  $> 5 \times 5$  mm, ale menší než normální velikosti, se do výpočtu započítávají. Obrázek 2 ukazuje měření lézí pro výpočet regrese tumorózní masy.

Pokud se v úvodu jedná o splývající tumorózní masu popisovanou na CT, která se léčbou zmenší a rozdělí na několik uzlin, zahrneme do kalkulace násobků rozměry velikosti jednotlivých uzlin a každou uzlinu počítáme samostatně (obr. 3).

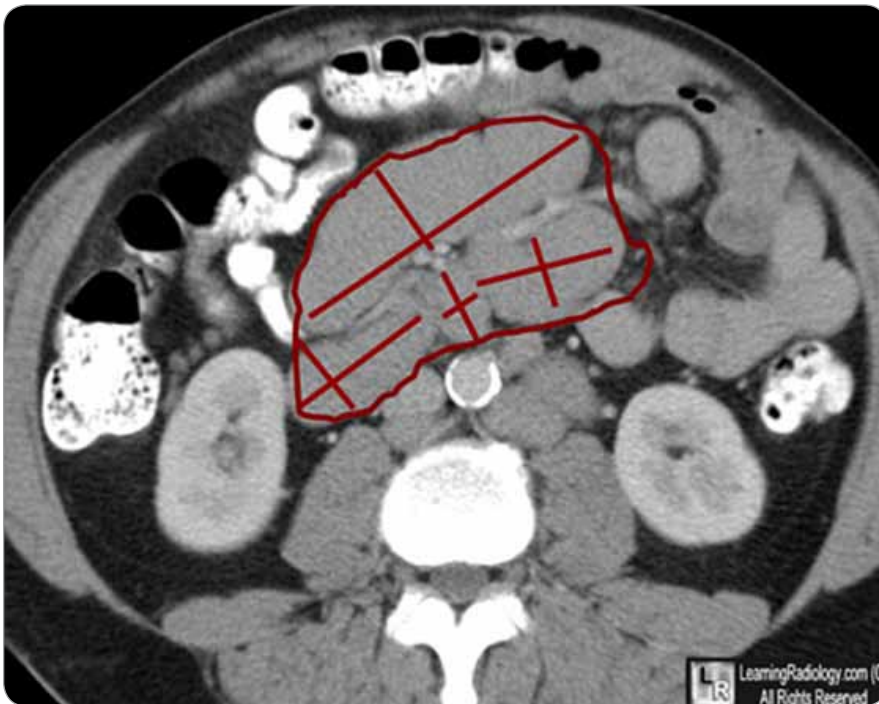
Nadále platí, že se nesmí zvětšit jakákoliv uzlina, játra, slezina či neměřitelná léze. Hodnocení KD je pro parciální remisi irelevantní, byla-li KD pozitivní před léčbou. Pokud je KD pozitivní, musí být specifikován typ buněk (např. velkobuněčný lymfom nebo malobuněčný lymfom). Odpověď nemocných, kteří splnili kritéria kompletní remise, ale mají perzistující morfologické postižení KD, nebo ti, kteří měli KD původně postiženou a po léčbě nehodnocenou, je hodnocena jako dosažení parciální remise. Nesmí se objevit žádné nové léze související s lymfomem.

Parciální remise při splenomegalii je dosaženo tehdy, pokud velikost sleziny regreduje o  $> 50$  % a více. Uvádíme zde příklad.

Příklad: V úvodu onemocnění byla splenomegalie 25 cm (dlouhá osa sleziny), tzn. byla zvětšena o 12 cm oproti normálu (normální délka dlouhé osy = 13 cm). Aby bylo dosaženo parciální remise, musí velikost sleziny regredovat na  $\geq 50$  % její původní velikosti. Slezina se tedy musí zmenšit min. o 6 cm a více (50 % z 12 cm).

#### **Stabilní choroba**

Jedná se o stav, kdy nejsou splněna kritéria pro kompletní remisi, parciální remisi



Obr. 3. Měření rozpadu tumorózní masy na několik uzlinových lézí po léčbě.

ani progresi onemocnění, velikost lézí se oproti vstupnímu vyšetření nemění.

#### Progrese

O progresi se jedná, pokud se objeví abnormální uzlina/léze s nejdelším rozměrem  $> 1,5$  cm a současně se jedná o nejméně 50% zvětšení násobku dvou na sebe nejdelších kolmých rozměrů uzliny oproti nadiru (nejmenší rozměr uzliny v kterékoliv fázi léčby). Musí být splněna podmínka zvětšení nejdelšího nebo nejkratšího rozměru uzliny oproti nadiru o 0,5 cm pro léze  $\leq 2$  cm a o 1 cm pro léze  $> 2$  cm. U extranodální léze měřící  $< 1$  cm v jakékoliv ose je vhodné ověřit souvislost s lymfomem. Pokud se objeví nová extranodální léze  $> 1$  cm v jakékoliv ose či nová uzlina  $> 1,5$  cm, nová či progredující neměřitelná léze či nové či rekurentní postižení KD, jedná se o progresi. Progresi potvrzuje i zvětšení délky dříve zvětšené sleziny o  $> 50$  %. Pokud není splenomegalie přítomna, musí dojít k nárůstu rozměru v dlouhé ose sleziny o  $> 2$  cm.

Opět pro zjednodušení uvádíme příklad.

Příklad: Pokud je slezina dlouhá 15 cm, o progresi se bude jednat v případě, pokud se délka sleziny zvětší na 16 cm

a více. (Původně zvětšená slezina o 2 cm (15 cm) oproti normální velikosti (13 cm), přesahuje tedy o 2 cm normální velikost. Aby došlo ke zvětšení o  $> 50$  %, musí se zvětšit min. o 1 cm (50 % ze 2 cm)).

Dojde-li ke splnutí původně několika jednotlivých uzlin do jedné tumorózní masy v progresi, násobek dvou na sebe kolmých největších rozměrů musí být porovnán se součtem násobku rozměrů (SPD) jednotlivých uzlin. Pokud dojde ke zvětšení masy o  $> 50$  % ve srovnání s SPD jednotlivých uzlin masy, jedná se o progresi onemocnění.

Tabulka 7 shrnuje revidovaná doporučení pro hodnocení léčebné odpovědi z roku 2014 podle PET/CT ve srovnání s CT vyšetřením. Tabulky 8 a 9 ukazují zjednodušená PET/CT a CT kritéria.

KLS doporučuje pro hodnocení léčebné odpovědi používat revidovaná Chesonova kritéria z roku 2014 založená u většiny lymfomů na PET/CT vyšetření. Vzhledem k tomu, že stále není možné PET/CT použít ve všech indikovaných případech a vzhledem k tomu, že je nashromážděno velké množství dat u nemocných, kde pro hodnocení byla použita starší léčebná kritéria, doporučuje KLS při slovním hodnocení odpovědi použít jak hodnocení dle CT, tak dle PET

(příklad: dle CT parciální remise, PET negativní, celkově tedy kompletní remise).

#### Sledování nemocných po terapii s lymfomy

Pacienty po léčbě lymfomu dlouhodobě dispenzarizujeme pro riziko vzniku relapsu/progrese onemocnění a pro monitoraci pozdních následků terapie.

Frekvence kontrol po léčbě závisí na histologickém subtypu lymfomu (kurabilní vs. nekurabilní onemocnění), na typu léčby (primoterapie vs. terapie relapsu/progrese onemocnění) a na kvalitě dosažené léčebné odpovědi. Pokud je nemocný zařazen do studie, termíny klinických kontrol podléhají protokolu studie [18]. V rámci klinických kontrol se klade důraz na anamnézu, fyzikální vyšetření a laboratorní vyšetření (krevní obraz + diferenciální rozpočet leukocytů), u NHL se sleduje hodnota LDH, u HL sedimentace (Fahræus Westergren – FW) a hodnota C reaktivního proteinu – parametru, jejichž vyšší hodnota může souviset s aktivitou lymfomu [18,23]. Možný relaps/progresi monitorujeme pomocí zobrazovacích vyšetření, kde typ a frekvence provádění jsou závislé na typu lymfomu a dosažené léčebné odpovědi. Ve studiích je načasování kontrolních vyšetření určeno protokolem. Monitorace relapsu/progrese dominuje u indolentních lymfomů, sledování projevů pozdní toxicity léčby se dostává do popředí u kurabilních agresivních lymfomů.

#### Kurabilní lymfomy

U kurabilních typů lymfomů (nejčastěji HL a DLBCL), kde se pravděpodobnost relapsu v dlouhodobějším časovém horizontu snižuje, se po dosažení kompletní remise doporučují klinické kontroly 4krát ročně v tříměsíčních intervalech po dobu dvou let a další kontroly v půlročních intervalech po dobu dalších tří let. Následně jsou pacienti sledováni 1krát ročně dlouhodobě [18]. Dle lokální praxe pracoviště je na zvážení kontrola nemoci zobrazovacími metodami, nejčastěji pomocí RTG hrudníku a UZ břicha. Podle publikovaných dat se v běžné praxi nedoporučuje provádění PET/CT vyšetření. Falešně pozitivní výsledky PET vyšetření jsou popisovány až ve 20 %,



Tab. 7. Revidovaná kritéria léčebné odpovědi z roku 2014 dle PET/CT a CT vyšetření.

Léčebná odpověď	Definice	Nodální a extranodální postižení	Neměřitelné léze	Organo-megalie	Nové léze	Kostní dřeň
CR	vymizení všech projevů nemoci	<b>a) PET/CT</b> skóre 1–3 s přítomností reziduální masy či bez – KMO <b>b) CT</b> regrese na normální velikost na CT ≤ 1,5 cm, žádné EN postižení	<b>a) PET/CT</b> nehodnocena <b>b) CT</b> nepřítomna	<b>a) PET/CT</b> nehodnocena <b>b) CT</b> regrese na normální velikost (délka sleziny ≤ 13 cm)	<b>a) PET/CT</b> nepřítomny <b>b) CT</b> nepřítomny	<b>a) PET/CT</b> není FDG avidita <b>b) CT</b> normální morfologie, pokud neurčena – normální IHC
PR	regrese měřitelné nemoci a žádné nové postižení	<b>a) PET/CT</b> skóre 4–5 s poklesem záchyty FDG ve srovnání s výchozím vyšetřením – PMO (PET během léčby: onemocnění odpovídá na léčbu PET na konci léčby: přítomnost reziduální choroby) <b>b) CT</b> ≥ 50% redukce SPD 6 největších měřitelných N/EN lézí	<b>a) PET/CT</b> nehodnocena <b>b) CT</b> nepřítomna/ /normální/ /v regresi, nesmí se zvětšit	<b>a) PET/CT</b> nehodnocena <b>b) CT</b> slezina – regrese v délce > 50 %	<b>a) PET/CT</b> nepřítomny <b>b) CT</b> nepřítomny	<b>a) PET/CT</b> reziduální záchyt vyšší než v normální dřeni, ale nižší než vstupně <b>b) CT</b> nehodnoceno
SD	nedosažení CR/ /PR a není PD	<b>a) PET/CT</b> skóre bez změn oproti výchozímu vyšetření – bez MO <b>b) CT</b> < 50 % redukce SPD 6 největších měřitelných N/EN lézí	<b>a) PET/CT</b> nehodnoceno <b>b) CT</b> není zvětšení	<b>a) PET/CT</b> nehodnoceno <b>b) CT</b> není zvětšení	<b>a) PET/CT</b> nepřítomny <b>b) CT</b> nepřítomny	<b>a) PET/CT</b> stejný záchyt FDG jako vstupně <b>b) CT</b> nehodnoceno
relaps/ /progrese	jakákoliv nová léze nebo ≥ 50% zvětšení původně postižených lokalizací nadiru (maximálnímu zmenšení po léčbě)	<b>a) PET/CT</b> skóre 4–5 se vzestupem intenzity záchyty FDG ve srovnání s výchozím vyšetřením a/nebo nové FDG avidní léze v průběhu léčby nebo léčbě <b>b) CT</b> uzlina/léze > 1,5 cm v jakékoliv ose a ≥ 50% zvětšení nejdelšího rozměru uzliny oproti nadiru a zvětšení nejdelšího nebo nejkratšího rozměru oproti nadiru: 0,5 cm pro léze ≤ 2 cm 1 cm pro léze > 2 cm	<b>a) PET/CT</b> žádná <b>b) CT</b> nová nebo jasná progrese preexistující léze	<b>a) PET/CT</b> nehodnoceno <b>b) CT</b> 1. zvětšení délky sleziny dříve zvětšené sleziny o > 50 % 2. bez předchozí splenomegalie nárůst v délce > 2 cm	<b>a) PET/CT</b> nové FDG avidní léze související více s lymfomem než s jinou etiologií (infekce, zánět), při nejistém nálezu je indikována biopsie nebo kontrolní vyšetření PET/CT v čase <b>b) CT</b> 1. nová léze, která se objevila po terapii 2. nová uzlina > 1,5 cm v jakékoliv ose 3. nová EN léze > 1 cm v jakékoliv ose, jestliže měří < 1 cm v jakékoliv ose, je vhodné ověřit souvislost s lymfomem 4. hodnotitelné onemocnění jakékoliv velikosti související s lymfomem	<b>a) PET/CT</b> nové nebo rekurentní postižení <b>b) CT</b> nové nebo rekurentní postižení

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

CR – kompletní remise, PR – parciální remise, SD – stabilizace onemocnění,

PD – progresivní choroba, EN – extranodální = extralymfatické, N – nodální

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

Tab. 8. Zjednodušení tab. 7 – „PET/CT kritéria“ (Cheson 2014).

5-PS	1, 2	3	4, 5
<b>v průběhu léčby</b>	CR	dobrá léčebná odpověď	pokles akumulace $^{18}\text{F}$ -FDG = PR stejná akumulace $^{18}\text{F}$ -FDG = SD zvýšení akumulace $^{18}\text{F}$ -FDG či nová léze = PD
<b>na konci léčby</b>	CR	sporná pozitivita (vs. CR)	pokles akumulace $^{18}\text{F}$ -FDG = PR stejná akumulace $^{18}\text{F}$ -FDG = SD zvýšení akumulace $^{18}\text{F}$ -FDG či nová léze = PD

CR – kompletní remise,  $^{18}\text{F}$ -FDG –  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukoza, PR – parciální remise, SD – stabilní choroba, PD – progresivní choroba, 5-PS (point scale) – pětistupňová bodová škála (Deauvillská kritéria)

Tab. 9. Zjednodušení tab. 7 – „CT kritéria“ (Cheson 2014).

Léčebná odpověď	Definice
CR	LU $\leq$ 1,5 cm, nepřítomné EN postižení, nepřítomna nová léze či neměřitelná léze, normální velikost jater a sleziny (slezina $<$ 13 cm), negativita KD (imunohistochemie)
PR	$\geq$ 50% redukce SPD 6 LU/EN lézí, léze $>$ 5 $\times$ 5 mm se započítávají do kalkulace neměřitelná léze – nepřítomna/normální/v regresi, nepřítomna nová léze slezina – regrese v délce $>$ 50 %, KD irelevantní
SD	nesplňuje kritéria CR, PR, PD
PD	LU/léze $>$ 1,5 cm v jakémkoliv ose a $\geq$ 50% zvětšení nejdelšího rozměru LU/léze oproti nadiru a zvětšení nejdelšího nebo nejkratšího rozměru oproti nadiru: 0,5 cm pro léze $\leq$ 2 cm, 1 cm pro léze $>$ 2 cm progrese měřitelné léze nové nebo rekurentní postižení KD nová uzlina $>$ 1,5 cm a/nebo nová EN léze $>$ 1 cm zvětšení délky známé splenomegalie o $>$ 50 % nebo zvětšení normální velikosti sleziny $>$ 2 cm v délce

LU – lymfatická uzlina, EN – extranodální, IHC – imunohistochemie, CR – kompletní remise, PR – parciální remise, PD – progresivní choroba, S – slezina, KD – kostní dřev, SPD – součet násobků dvou na sebe kolmých největších rozměrů u 6 největších uzlin nebo infiltrátů/lézí

což vede ke zbytečnému bioptickému vyšetřování, nadměrné radiační zátěži a v neposlední řadě k neopodstatněným obavám nemocného. PET/CT je indikováno především při obtížích nemocného suspektních z relapsu/progrese onemocnění [18,23,65,66]. Jakákoliv PET pozitivita, která vede ke změně terapeutického přístupu a není zcela jednoznačně interpretovatelná jako reziduum v místě původního postižení, je důvodem k histologické verifikaci.

Většina pacientů léčených pro agresivní lymfom (HL, DLBCL) dlouhodobě přežívá, a tak se dostává do popředí monitorace pozdní toxicity léčby, která je zaměřena na sledování výskytu nežádoucích účinků chemoterapie a radioterapie. Dlouhodobá toxicita chemote-

rapie je ovlivněna spektrem použitých cytostatik, intenzitou dávky a počtem cyklů. Toxicita radioterapie je závislá na dávce a velikosti ozařovaného pole. Dalším faktorem je predispozice pacienta. Odlišná genetická výbava jednotlivých pacientů způsobuje rozdílnou náchylnost k pozdním následkům chemoterapie i radioterapie [67].

Za 10–15 let po terapii začíná stoupat riziko vývoje sekundárních malignit u všech nemocných léčených pro lymfom, nejčastěji se jedná o tumory prsu, plic, žaludku, mozku, ledvin a štítné žlázy. Riziko se zvyšuje po celou dobu života pacienta [68–70]. Dlouhodobě přežívající pacienti s HL mají 20–70krát vyšší riziko vzniku akutní myeloidní leukemie a 2–5krát vyšší riziko vzniku so-

lidních tumorů, nemocní po terapii NHL mají relativní riziko vzniku sekundárních nádorů 2,3krát vyšší oproti běžné populaci [69]. Pacienti po autologní/alogení transplantaci jsou ohroženi vyšším rizikem vývoje akutní leukemie a myelodysplastického syndromu. Kardiovaskulární komplikace se objevují po radioterapii hrudníku a po léčbě režimy s antracykliny. Závažným problémem je porucha fertility u mladých pacientů s HL po intenzivní terapii, u pacientů s lymfomy po radioterapii pánve, po léčbě vysokými dávkami cyklofosfamidu a po vysokodávkované chemoterapii s následnou autologní/alogení transplantací. Závažná je i pneumotoxicita po chemoterapii (bleomycinová plíce) a radioterapii (postradiační pneu-



monitida). Riziko renálního selhávání se objevuje po platinových režimech, po autologní transplantaci či po radioterapii na oblast břicha. Poškození kostí může být způsobeno jednak přímým efektem radioterapie, vznikem osteoporózy u žen s předčasnou menopauzou a relativně často po kortikoidech, které jsou většinou součástí léčebných schémat. V rámci kontrol se sledují projevy imunodeprese a manifestace infekčních komplikací. U pacientů po radioterapii sleziny či splenektomii a po autologní transplantaci je doporučeno standardní očkování (proti pneumokokům, hemophilus influenzae typu B, meningokokům) a očkování proti chřipce. Radioterapie dolní části krku vede často k hypotyreóze [71].

Návody zaměřené na sledování pozdní toxicity léčby jsou součástí pracovních schémat velkých onkologických center. Důraz se klade na edukaci lékařů i pacientů. Lékaři mají věnovat pozornost symptomům a stížnostem pacientů, které mohou být známkami pozdních následků léčby (sekundárních malignit a kardiovaskulárních onemocnění). Pacienti mají být informováni o možných pozdních následcích léčby.

### Nekurabilní lymfomy

U pacientů s nekurabilními indolentními lymfomy a u MCL, kde je vyšší riziko relapsu a kde se pravděpodobnost relapsu zvyšuje v čase, je doporučováno sledování v intervalu 3–6 měsíců. Frekvence kontrol se určuje v závislosti na kvalitě dosažené léčebné odpovědi a dle přítomnosti rizikových faktorů.

Zobrazovací vyšetření se provádí ke zhodnocení léčebné odpovědi po ukončení indukční terapie (CT či PET/CT), dále většinou v šestiměsíčních intervalech po dobu jednoho roku a po ukončení udržovací léčby (nejčastěji CT vyšetření). Ve fázi sledování je nemoc dále kontrolována nečastěji pomocí UZ vyšetření (periferní uzliny, vyšetření břicha) a RTG vyšetření hrudníku 1krát za 12 měsíců dle lokální praxe pracoviště.

V případě přítomnosti asymptomatické reziduální masy po terapii je provedení zobrazovacích vyšetření po léčbě indikováno v intervalech dle obtíží nemocného, dle uvážení klinika a dle lo-

kální praxe pracoviště, aby byla včas zachycena event. progrese onemocnění.

Obecně lze ale říci, že přínos použití zobrazovacích vyšetření je z dlouhodobého časového horizontu sporný. Vyšetření PET/CT se nedoporučuje. Toto vyšetření je indikováno ve výjimečných případech, např. v případě PET avidního rezidua po léčbě ke kontrole aktivity nemoci v čase.

### Závěr

Současná Luganská klasifikace 2014 vznikla s ohledem na široké používání metody PET/CT, kdy léčebná odpověď dle PET/CT je v současné době nejvýznamnějším prognostickým faktorem u nemocných s lymfomy.

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

### Literatura

- Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has „high-risk“ disease? *Blood* 1994; 83(5): 1165–1173.
- Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109(5): 1857–1861.
- Solal-Cégligny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104(5): 1258–1265.
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4555–4562. doi: 10.1200/JCO.2008.21.3991.

- Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPi) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111(2): 558–565.
- Gallamini A, Stelitano C, Calvi R et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004; 103(7): 2474–2479.
- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol* 2003; 21(2): 266–272.
- Buske C, Leblond V. How to manage Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2013; 27(4): 762–772. doi: 10.1038/leu.2013.36.
- Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinemia: update from the 11th International Workshop. *Br J Haematol* 2013; 160(2): 171–176. doi: 10.1111/bjh.12102.
- Hartmann S, Eichnauer DA, Plutschow A et al. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2013; 122(26): 4246–4252. doi: 10.1182/blood-2013-07-515825.
- Fanale M. A novel prognostic scoring system for NLPPL. *Blood* 2013; 122(26): 4154–4155. doi: 10.1182/blood-2013-11-533109.
- Savage KJ, Zeynalova S, Kansara RR et al. Validation of prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma. 56th ASH Annual Meeting and Exposition 2014, abstr. 394. CA: San Francisco, December 6–9, 2014.
- Procházková V, Pytlík R, Janíková A et al. A new prognostic score for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: the prognostic role of blood monocyte and lymphocyte counts is absent. *PLOS One* 2014; 9: e102594. doi: 10.1371/journal.pone.0102594.
- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339(21): 1506–1514.
- Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977; 61(6): 1023–1027.
- Musshoff K. Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl). *Strahlentherapie* 1977; 153(4): 218–221.
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1244–1253.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendation for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059–3068.
- Rosenberg SA. Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1310.
- Gupta RK, Gospodarowicz MK, Lister TA. Clinical evaluation and staging of Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V et al (eds). *Hodgkin's disease*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999: 223–240.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31(11): 1860–1861.
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1630–1636.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579–586.
- Moog F, Bangert M, Diederichs CG et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997; 203(3): 795–800.

25. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International conference on malignant lymphomas imaging working group. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3048–3058.
26. Zhang XM, Aguilera N. New immunohistochemistry for B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138(12): 1666–1672. doi: 10.5858/arpa.2014-0058-RA.
27. Arber DA. Molecular diagnostic approach to non-Hodgkin's Lymphoma. *J Mol Diagn* 2000; 2(4): 178–190.
28. Lenz G, Wright GW, Emre NC et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(36): 13520–13525. doi: 10.1073/pnas.0804295105.
29. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al. Maligní non-hodgkinské lymfomy. In: Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al (eds). *Hematologie – přehled maligních hematologických nemocí*. 2. vyd. Praha: Grada 2008: 105–167.
30. Belada D, Trněný M, Campy V et al. Léčebná doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. 5. vyd. Hradec Králové: HK CREDIT s.r.o. 2013: 17–40.
31. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91(4): 482–489.
32. Elstrom R, Leonard JP, Coleman M et al. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19(10): 1770–1773. doi: 10.1093/annonc/mdn282.
33. Pelosi E, Pregno P, Penna D et al. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDGPET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med* 2008; 113(4): 578–590. doi: 10.1007/s11547-008-0264-7.
34. Pfreundschuh M, Ho A, Cavallin-Stahl E et al. Prognostic Significance of maximum tumor (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) Study. *Lancet Oncol* 2008; 9(5): 435–444. doi: 10.1016/S1473-0245(08)70078-0.
35. Wulff AM, Bolte H, Fischer S et al. Lung, liver and lymph node metastases in follow-up MSCT: comprehensive volumetric assessment of lesion size changes. *Rofo* 2012; 184(9): 820–828.
36. Sýkorová A, Belada D, Smolej L et al. Určování rozsahu onemocnění u non-Hodgkinových lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 146–154.
37. Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN et al. Spleen in haematological malignancies: Spectrum of imaging findings. *Br J Radiol* 2012; 85(1009): 81–92. doi: 10.1259/bjr/31542964.
38. Lamb PM, Lund A, Kanagasabay RR et al. Spleen size: how well do linear ultrasound measurements correlate with three-dimensional CT volume assessments? *Br J Radiol* 2002; 75(895): 573–577.
39. Bezerra AS, D'Ippolito G, Faintuch S et al. Determination of splenomegaly by CT: is there a place for a single measurement? *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(5): 1510–1513.
40. Spielmann AL, DeLong DM, Kliewer MA. Sonographic evaluation of spleen size in tall healthy athletes. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(1): 45–49.
41. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol* 2014; 25(5): 921–927. doi: 10.1093/annonc/mdt533.
42. Salau PY, Gastinne T, Bodet-Milin C et al. Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(11): 1813–1821. doi: 10.1007/s00259-009-1183-0.
43. Richardson SE, Sudak J, Warbey V et al. Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with classical Hodgkin lymphoma in the 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography era. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(3): 381–385. doi: 10.3109/10428194.2011.616613.
44. Chung R, Lai R, Wei P et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood* 2007; 110(4): 1278–1282.
45. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 2011; 29(11): 1452–1457. doi: 10.1200/JCO.2010.33.3419.
46. Shim H, Oh JI, Park SH et al. Prognostic impact of concordant and discordant cytomorphology of bone marrow involvement in patients with diffuse, large, B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Pathol* 2013; 66(5): 420–425. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201158.
47. Ptacnik V, Benesova K, Cmunt E et al. What do we miss and get if we replace bone marrow biopsy in DLBCL with paging PET/CT. *Hematol Oncol* 2015; 33: 312.
48. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 2013; 122(1): 61–67. doi: 10.1182/blood-2012-12-473389.
49. Berthet L, Cochet A, Kanoun S et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDGPET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med* 2013; 54(8): 1244–1250. doi: 10.2967/jnumed.112.114710.
50. Han HS, Escalón MP, Hsiao B et al. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimen. *Ann Oncol* 2009; 20(2): 309–318. doi: 10.1093/annonc/mdn629.
51. Juweid ME, Cheson BD. Positron emission tomography (PET) in post-therapy assessment of cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(5): 496–507.
52. Lin C, Itti E, Haioun C et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med* 2007; 48(10): 1626–1632.
53. Boellaard R, Oyen WJ, Hoekstra CJ et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(12): 2320–2333. doi: 10.1007/s00259-008-0874-2.
54. Barrington SF, Qian W, Somer EJ et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10): 1824–1833. doi: 10.1007/s00259-010-1490-5.
55. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(8): 1257–1260. doi: 10.1080/10428190903040048.
56. Barrington SF, Mikhaeel NG. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? *Br J Haematol* 2014; 164(3): 315–328. doi: 10.1111/bjh.12601.
57. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR* 2010; 31(6): 496–505. doi: 10.1053/j.sult.2010.10.001.
58. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3746–3752.
59. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107(1): 52–59.
60. Pregno P, Chiappella A, Bello M et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood* 2012; 119(9): 2066–2073. doi: 10.1182/blood-2011-06-359943.
61. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A et al. Early interim PET scans in diffuse large B-cell lymphoma: can there be consensus about standardized reporting, and can PET scans guide therapy choices? *Curr Hematol Malig Rep* 2012; 7(3): 193–199. doi: 10.1007/s11899-012-0129-y.
62. Yoo CH, Lee DH, Kim JE et al. Limited role of interim PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma with R-CHOP. *Ann Hematol* 2011; 90(7): 797–802. doi: 10.1007/s00277-010-1135-6.
63. Mamot CH, Klingbiel D, Hitz F et al. Final results of a prospective evaluation of the predictive value of interim positron emission tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol* 2015; 33(23): 2523–2529. doi: 10.1200/JCO.2014.58.9846.
64. Duehresen U, Hüttmann I, Müller S et al. Positron emission tomography (PET) guided therapy of aggressive lymphomas – a randomized controlled trial comparing different treatment approaches based on interim PET Results (PETAL Trial). San Francisco: 56th ASH Annual Meeting and Exposition 2014: abstr. 391.
65. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003; 14(1): 123–130.
66. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(11): 1781–1787. doi: 10.1200/JCO.2008.16.1513.
67. Hoppe RT, Mauch PM, Armitage JO et al. *Hodgkin Lymphoma*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2007: Chapter 23 – Late Effects.
68. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokmann WJ et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *Clin Oncol* 2003; 21(18): 3431–3439.
69. Bluhm EC, Ronckers C, Hayashi RJ et al. Cause-specific mortality and second cancer incidence after non-Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2008; 111(8): 4014–4020. doi: 10.1182/blood-2007-08-106021.
70. Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM et al. Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. *J Clin Oncol* 2011; 29(18): 2466–2473. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4079.
71. Marková J, Ballová V, Král Z et al. Pozdní následky léčby Hodgkinova lymfomu. *Transfuzie a hematologie dnes* 2008; 14(1): 150–153.