

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Pozitronová emisní tomografie a její využití
v dětské onkologii

Disertační práce v oboru „Lékařská biofyzika“

Autor: MUDr. Edita Kabíčková

Školitel: Doc. MUDr. Otakar Bělohlávek, CSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie
Universita Karlova, 2.lékařská fakulta

Praha 2011

Poděkování

Na prvním místě bych chtěla poděkovat svému školiteli doc. MUDr. Otakaru Bělohávkovi, CSc. za odborné vedení a podporu při této práci. Dále bych chtěla poděkovat současnému přednostovi Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK prof. MUDr. Janu Starému, DrSc. a emeritnímu přednostovi kliniky prof. MUDr. Josefu Kouteckému, DrSc. za umožnění této práce a cenné rady při jejím zpracování.

Děkuji kolegům lékařům z Kliniky dětské hematologie a onkologie UK 2. LF a FN v Praze Motole za pomoc při získávání klinických dat. Za pomoc při statistické analýze dat děkuji Mgr. Janu Stuchlému z Laboratoře molekulární genetiky, Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK.

Práce byla řešena jako součást výzkumného projektu podporovaného Interní Grantovou Agenturou MZ ČR (grant NS/9997-4).

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby tato závěrečná práce byla archivována v Ústavu vědeckých informací 2. lékařské fakulty University Karlovy a zde používána ke studijním účelům. Za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednášku nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze (<http://repozitar.cuni.cz>). Práce je zpřístupněna pouze v rámci Univerzity Karlovy v Praze.

V Praze, 30. 8. 2011

Edita Kabíčková

OBSAH

1.	ÚVOD	6
2.	SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY.....	8
	Charakteristika nádorů dětí a dospívajících.....	8
	Incidence a epidemiologie	8
	Symptomatologie	10
	Etiopatogeneze.....	11
	Diagnostika dětských nádorových onemocnění	11
	Léčba a prognóza	12
	Přehled zobrazovacích metod používaných v dětské onkologii	15
	Pozitronová emisní tomografie	17
	Historický přehled.....	17
	Fyzikální aspekty PET, radiofarmaka.....	18
	Farmakokinetika FDG	19
	Příprava na FDG-PET vyšetření	20
	Fyziologická distribuce FDG.....	21
	Klinické využití FDG-PET a PET/CT	22
	První klinické zkušenosti s FDG-PET vyšetřením v dětské onkologii.....	24
	Úskalí a limity FDG-PET vyšetření.....	30
3.	HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE	35
	Pracovní hypotéza.....	35
	Cíle práce	35
4.	PACIENTI A METODY	36
	Charakteristika souboru pacientů.....	36
	Vstupní kritéria	36
	Vylučující kritéria	36
	FDG-PET vyšetření	37
	FDG-PET/CT vyšetření	37
	Vyšetření počítačovou tomografií	38
	Sběr dat a jejich analýza	39
	Stanovení rozsahu onemocnění	40
	Statistické zpracování výsledků.....	43
5.	VÝSLEDKY	44
	Hodgkinův lymfom.....	47

HL - analýza podle jednotlivých oblastí	49
HL - postižení lymfatických uzlin	52
HL – postižení orgánů.....	53
HL - změna klinického stadia a modifikace léčby.....	54
Nehodgkinské lymfomy.....	56
NHL - analýza podle jednotlivých oblastí	58
NHL - postižení lymfatických uzlin	61
NHL – postižení orgánů.....	62
NHL - změna klinického stadia a modifikace léčby.....	63
Alveolární rhabdomyosarkom	67
ARMS - analýza podle jednotlivých oblastí	69
ARMS - postižení lymfatických uzlin	73
ARMS – hematogenní metastázy	74
ARMS – nodální i extranodální metastázy	75
ARMS - změna klinického stadia a modifikace léčby.....	76
6. DISKUZE.....	78
FDG-PET v diagnostice maligních lymfomů dětí a dospívajících.....	81
Využití FDG-PET v diagnostice sarkomů dětí a dospívajících.....	82
Limitace studie.....	84
7. ZÁVĚRY.....	85
8. LITERATURA.....	86
9. PŘÍLOHY.....	96
Seznam obrázků.....	96
Seznam tabulek	98
Přehled publikační činnosti.....	100
Přehled použitých zkratk.....	110

1. ÚVOD

Zhoubná nádorová onemocnění u dětí jsou vzácná, představují 1-2 % z celkového počtu nádorů v populaci. Při vzniku dětských nádorů se uplatňují převážně endogenní faktory (genetická zátěž, prenatální poškození, vrozená nebo získaná imunodeficience). Zatímco u dospělých přibývá nádorů se stoupajícím věkem, u dětí je maximum výskytu v prvním pětiletém období života. S věkem se mění biologická povaha nádorů. U dospělých jsou nejčastější nádory epitelové, většina nádorů dětského věku vzniká z mezodermy a neuroektodermy, rychle progreduje a diseminuje. U dětských nádorů je významnější metastazování hematogenní, méně často se šíří nádory cestou lymfogenní a implantační.

Diagnostika a léčba nádorových onemocnění dětí a dospívajících prodělala v posledních 20 letech obrovský pokrok, díky moderně koncipovaným protokolům dnes vyléčíme více než 70 % nemocných. O způsobu léčby a o prognóze onemocnění rozhoduje především histopatologický typ nádoru, dále pak rozsah onemocnění a odpověď nádoru na indukční chemoterapii.

V průběhu 80. let minulého století se objevily první informace o vysokém procentu pozdních léčebných následků u dětí po úspěšné léčbě maligních lymfomů. Dětský organismus je k poškození protinádorovou léčbou velmi citlivý a pozdní následky jsou závažnější než u dospělých pacientů. Riziko vzniku sekundárních nádorů 10 let po úspěšné léčbě Hodgkinova lymfomu je 5-10x vyšší než u ostatní populace. Cílem současné léčby nádorů typických pro dětský věk je proto nejen zlikvidovat nádorové onemocnění a zvýšit šanci na trvalé vyléčení nemocného, ale současně snížit riziko závažných pozdních léčebných komplikací.

Pozitronová emisní tomografie (PET) je zobrazovací metoda, která se v klinické praxi používá od poloviny 90. let minulého století. Detekuje záření provázející anihilaci pozitronu vzniklého při rozpadu některých radionuklidů. Klinicky se nejvíce využívá **2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glukóza (FDG)**, která vstupuje do buněk shodnými mechanismy jako glukóza, dále se nemetabolizuje a hromadí se v buňkách. Umožňuje funkční vyšetření metabolismu nádorových buněk, má vyšší senzitivitu než běžně používaná počítačová tomografie (CT) a magnetická rezonance (MRI). Tyto metody zobrazují poměry anatomické. Výhodou PET je i možnost celotělového zobrazení při jednom vyšetření.

V hybridním PET/CT je naistalován PET skener společně s plnohodnotným diagnostickým CT skenerem. Snímání se provádí postupně oběma modalitami beze změny polohy pacienta. Výhodou hybridních PET/CT skenerů je snadná fúze CT a PET obrazů, kterou zajišťuje hardwarové uspořádání přístroje.

Literárních zkušeností s FDG-PET i PET/CT vyšetření u dětských onkologických pacientů je méně než u pacientů dospělých, význam FDG-PET v diagnostice a léčbě dětských nádorů zatím definován nebyl. Příčinou je především nízká incidence dětských nádorů.

Cílem mé práce je posoudit možnosti klinického využití FDG-PET (PET/CT) v diagnostice některých nádorů dětí a dospívajících.

2. SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY

Charakteristika nádorů dětí a dospívajících

Incidence a epidemiologie

Nádorová onemocnění u dětí a dospívajících jsou vzácná, na celkovém počtu nádorů v populaci se podílí pouze 1 %. Roční incidence se pohybuje mezi 150-160 nově diagnostikovaných nádorů na 1 milion dětí ve věku 0 až 19 let (1).

Klasifikace nádorů dětského věku je založena na morfologii. Na základě mezinárodní klasifikace pro dětské nádory (ICCCs-International Classification of Childhood Cancer) jsou nádory zařazeny do 12 hlavních kategorií, které se dále dělí do 47 podskupin - (tabulka 1) (2).

1.	Leukémie, myeloproliferativní a myelodysplastická onemocnění
2.	Lymfomy a retikuloendoteliární nádory
3.	Nádory CNS a jiné intrakraniální a intraspinální nádory
4.	Neuroblastom a jiné periferní nervové nádory
5.	Retinoblastom
6.	Nádory ledvin
7.	Nádory jater
8.	Maligní kostní nádory
9.	Sarkomy měkkých tkání
10.	Germinální nádory, nádory trofoblastu a nádory gonád
11.	Jiné epiteliální maligní nádory a maligní melanom
12.	Jiné a nespecifikované maligní nádory

Tabulka 1. Mezinárodní klasifikace zhoubných nádorů dětského věku

U dětí jsou nejčastější nádory lymfoproliferativní tkáně (leukémie a lymfomy – 40 %) a nádory centrální nervové soustavy (gliomy, meduloblastom – 18 %). Přibližně 8 % dětských nádorů tvoří neuroblastom, 7 % nádory měkkých tkání (nejč. rabdomyosarkom), nádory ledvin 6 % (nefroblastom, rhabdoidní nádor, karcinom), nádory kostí 5 % (osteosarkom, Ewingův sarkom), germinální nádory 3 %, retinoblastom 3 % a nádory jater 2 % (hepatoblastom, hepatocelulární karcinom). Na zbývajících 8 % se podílí vzácné nádory dětského věku (např. nazofaryngeální karcinom, nádory štítné žlázy, karcinom nadledviny, maligní melanom) (tabulka 2).

Věkové období	Typ nádoru
0-1 rok	Embryonální nádory (neuroblastom, nefroblastom, retinoblastom, rabdomyosarkom, meduloblastom), germinální nádory
2-5 let	Embryonální nádory, akutní leukémie, gliomy, nehodgkinské lymfomy
6-9 let	Akutní leukémie, nádory CNS (gliom, meduloblastom), nehodgkinské lymfomy, rabdomyosarkom
10-14 let	Akutní leukémie, nádory CNS, lymfomy, nádory kostí, sarkomy, germinální nádory
15-19 let	Hodgkinův lymfom, gonadální germinální nádory, karcinomy, akutní leukémie, nádory CNS, sarkomy kostí a měkkých tkání

Tabulka 2. Incidence nádorů v závislosti na věku pacienta

V prvních 2 letech života jsou časté především embryonální nádory (neuroblastom, nefroblastom, retinoblastom, hepatoblastom, rabdomyosarkom, meduloblastom) a germinální nádory (nejč. sakrokokcygeální teratom). V předškolním věku se k nim přidávají nehodgkinské lymfomy a gliomy. U mladších školních dětí jsou časté nádory CNS (gliomy, meduloblastom), Burkittův lymfom a rabdomyosarkom (3).

Nádory dospívajících tvoří pouze 0,6 % z celkového počtu nádorů v populaci, přesto jsou spolu se smrtícími úrazy hlavní příčinou úmrtí v této věkové kategorii. Incidence se

pohybuje kolem 200 případů/1 000 000. Nejčastějším zhoubným onemocněním u pacientů mezi 15. – 19. rokem života jsou leukémie a lymfomy (40-50 %), na druhém místě jsou nádory kostí a měkkých tkání (osteosarkom, Ewingův sarkom, sarkomy měkkých tkání - 16 %). Nádory mozku a míchy (astrocytomy, ependymomy, gliomy) se podílí na celkové incidenci nádorů mladistvých přibližně 11 %, germinální nádory (dysgerminom, embryonální karcinom, yolk sac tumor, teratom) 10 %. Zbývající podíl tvoří epiteliální nádory (hepatocelulární karcinom, nazofaryngeální karcinom, karcinom štítné žlázy, plic, pankreatu, tlustého střeva, adenokarcinom ledviny, karcinoid) a maligní melanom (4).

Symptomatologie

Nádory dětí jsou velmi často biologicky i klinicky onemocněním akutním, první příznaky mohou být už projevem generalizace onemocnění. Klinické projevy nádorů určuje spíše jejich lokalizace než histologický typ. U nádorů CNS se projevy nitrolební hypertenze (bolesti hlavy, zvracení, diplopie, u malých dětí rozstup lebečních švů a zvětšování obvodu hlavy) kombinují s topickou neurologickou symptomatologií (poruchy hlavových nervů, hemiparézy, poruchy kognitivních funkcí, ataxie, poruchy koordinace). Nádory v hypotalamo-hypofyzární oblasti způsobují endokrinní abnormality. V symptomatologii extrakraniálních nádorů někdy převažují nespecifické příznaky (rekurentní horečky, únava, úbytek na váze, noční poty). Nádory hrudníku (lymfomy, Ewingův sarkom) se manifestují kašlem, recidivujícími respiračními infekcemi, později dušností, pleurálním či perikardiálním výpotkem. Nádory dutiny břišní (nefroblastom, hepatoblastom, Burkittův lymfom) se mohou projevit poruchami funkce ledvin, trávicího systému nebo zvětšováním břicha. Paravezikální nádory (sarkomy, sakrokokcygeální teratom) způsobují obtíže při močení, hematurii. Nádory postihující osový skelet se mohou projevit bolestmi v zádech, kořenovým drážděním až obrazem transverzální míšní léze. Pro nádory končetin (osteosarkom, Ewingův sarkom, rabdomyosarkom) jsou typické bolesti v místě nádoru a postupně narůstající patologická rezistence. Rozsáhlá destrukce kosti nádorem se projeví omezením její funkce, později i patologickou frakturou. Téměř u třetiny dětí může růst extrakraniálních nádorů probíhat asymptomaticky a nádoru si všimnou buď náhodou rodiče, nebo lékař (hmatná rezistence, zvětšení objemu břicha, zvětšení varlete, nebolestivá lymfadenopatie) (5).

Etiopatogeneze

I přes pokroky v poznání složitého procesu onkogeneze příčinu maligní transformace zdravé buňky neznáme. Nádorové onemocnění může být výsledkem abnormálně vystupňované buněčné proliferace nebo důsledkem blokády buněčného vyžívání. V posledních letech se stále větší pozornost věnuje studiu apoptózy - naprogramované smrti buňky. Zatímco v dospělosti převažují karcinogenní vlivy životního prostředí a vlivy hormonální, při vzniku dětských nádorů se uplatňují převážně endogenní faktory (genetická zátěž, prenatální poškození, vrozená nebo získaná imunodeficience). Genetické faktory se uplatňují formou sníženého či zvýšeného množství genetického materiálu na chromozómech, nebo mutačními poruchami.

U některých dědičných nádorových onemocnění byly prokázány mutace "onkosupresorových" genů v zárodečných buňkách. Příkladem je hereditární retinoblastom, který se vyvíjí při inaktivaci obou kopií RB genu. U nádorových onemocnění, která nejsou dědičná, se inaktivují obě kopie příslušného "onkosupresorového" genu mutacemi v somatických buňkách, působením kancerogenů v průběhu nitroděložního vývoje nebo postnatálně. Časté jsou také delece, které mohou vést ke ztrátě příslušných alel (např. alterace genu p53, který tlumí proliferaci poškozených buněk: Li-Fraumeni syndrom). V patogenezi neuroblastomu má významnou roli aktivace protoonkogenu N-myc, jehož amplifikace je přítomna u rychle progredujících onemocnění se špatnou prognózou (6).

U adolescentů se kromě vlivů genetických uplatňují také karcinogenní vlivy zevního prostředí (ionizující záření, kouření, předchozí léčba cytostatiky). V období akcelerace růstu se předpokládá zvýšená vnímavost kostních buněk k onkogenním faktorům s následnou poruchou jejich proliferace. Pro vznik lymfomů je významným predisponujícím faktorem primární nebo sekundární imunodeficience. V nádorové transformaci lymfocytů se uplatňuje i chronická stimulace imunitního systému infekcí (infekce virem EBV, HIV). Objevují se i zprávy o možné úloze polyoma virů při vzniku některých nádorů CNS.

Diagnostika dětských nádorových onemocnění

Při podezření na nádorové onemocnění (na základě anamnestických údajů a fyzikálního vyšetření) je možné doplnit základní hematologické a biochemické vyšetření, ultrasonografií postižené oblasti, popř. nativní rentgenové snímky. Další podrobná diagnostika (provedení biopsie, určení histopatologického typu nádoru a jeho molekulárně

biologických vlastností, detailní stanovení rozsahu onemocnění) by měla proběhnout již na specializovaném pracovišti dětské onkologie. Pro zjištění klinického stadia mají zásadní význam podrobná zobrazovací vyšetření (CT, MRI, popř. FDG-PET a FDG-PET/CT). U nádorů metastazujících do kostní dřeně (neuroblastom, alveolární rhabdomyosarkom, lymfomy) se provádí aspirace kostní dřeně, popř. trepanobiopsie (7).

Léčba a prognóza

Dětská onkologie se liší od onkologie dospělých vysokou kurabilitou dětských nádorů. Dětské pacienty léčíme nejen se zaměřením na primární nádor, ale také s ohledem na vzdálené metastázy. U většiny nádorů se systémová chemoterapie kombinuje s léčbou lokální - chirurgickou nebo radioterapií. Způsob léčby určuje histopatologický typ nádoru, rozsah onemocnění a známé biologické a klinické prognostické faktory. Krátký generační i zdvojovací čas, velká růstová frakce a bohatá vaskularizace dětských nádorů, vytvářejí podmínky pro maximální uplatnění systémové chemoterapie. Pokud dodržíme správnou taktiku léčby, při které klademe důraz na podání maximálně tolerovaných dávek a dodržení co nejkratších intervalů mezi léčebnými cykly, má kombinovaná chemoterapie ve vysokém procentu kurativní účinek.

Základní podmínkou úspěšnosti chemoterapie je přirozená citlivost nádoru k chemoterapii. Většina dětských nádorů má velmi dobrou chemosenzitivitu a patří do 1. skupiny nádorových onemocnění, u kterých může mít chemoterapie kurativní účinek (leukémie, lymfomy, germinální nádory, nefroblastom, Ewingův sarkom, retinoblastom, embryonální rhabdomyosarkom). Tyto nádory mohou být vyléčeny systémovou chemoterapií i při rozsáhlém metastatickém postižení. Ve 2. skupině jsou nádory, u kterých chemoterapie výrazně prodlouží dobu přežití (neuroblastom, osteosarkom). Do 3. skupiny patří nádory s nejednoznačnou citlivostí k chemoterapii (nádory CNS, sarkomy měkkých tkání, maligní melanom). Pro tyto nádory je chemoterapie doplňkovou léčebnou metodou, hlavní význam má léčba chirurgická. Ve 4. skupině jsou nádory s velmi nízkou chemosenzitivitou (hepatocelulární karcinom, Grawitzův nádor, karcinom štítné žlázy).

Zavedení systémové chemoterapie znamenalo výrazné zlepšení prognózy. Z méně než 20 % vyléčených dětí v šedesátých letech (počátek éry chemoterapie u dětí) přežívá dnes, v závislosti na typu a stupni pokročilosti nádorového onemocnění, 65-75 % dětských pacientů. Nevyřešeným problémem zůstává léčba dětí s iniciálně refrakterním nebo rekurentním

onemocněním. Záchranná chemoterapie dává šanci na dlouhodobé přežití 10-20 % nemocných (8).

Intenzivní protinádorová léčba může mít u dětí trvalé následky pro celý další život. K dosažení optimálních výsledků je často zapotřebí léčbu v určitých situacích modifikovat a citlivě regulovat. Intenzivnější a někdy riskantní léčba je nezbytná u dětí s nejagresivnějšími formami nádorového onemocnění. U méně rizikových pacientů omezení intenzity a délky léčby sníží výskyt časných i pozdních léčebných následků, při zachování nebo zvýšení její úspěšnosti (9).

V České republice diagnostika a léčba nádorových onemocnění dětí a dospívajících probíhá ve specializovaných centrech dětské onkologie. Od konce 70. let minulého století se léčebné protokoly utvářejí v rámci národních a mezinárodních prospektivních studií podle speciálních terapeutických protokolů. Přehled současných léčebných protokolů u nejčastějších typů nádorů dětského věku shrnuje tabulka 3. FDG-PET vyšetření je v současných léčebných protokolech uváděné jako vyšetření doplňkové. Výjimkou je pouze evropská studie EuroNet-PHL-C1 pro děti a dospívající s Hodgkinovým lymfomem, která byla zahájena v roce 2007 (<http://www.lymphome.de/Gruppen/GPOH-HD/Protokolle/EuroNet-PHL-C1/Synopsis.pdf>). Tato multicentrická prospektivní studie využívá FDG-PET vyšetření pro iniciační staging i pro zhodnocení časné léčebné odpovědi. U nemocných s dobrou odpovědí na úvodní chemoterapii není již po ukončené chemoterapii zařazena radioterapie. Studie bude ukončena v prosinci 2011.

Nádor	Primární léčba	Léčba relapsu
Neuroblastom	SIOPEN	individuální
Hodgkinův lymfom	EuroNet-PHL-C1	EuroNet-PHL-C1 relapse
NHL lymfoblastické	BFM 90	ALL REZ 2002
NHL zralé B-buněčné	BFM B-NHL 04	R-ICN/ICE
NHL anaplastický velkobuněčný	ALCL 99	ALCL 99 relapse
Rabdomyosarkomy	RMS 2005	RMS 2005
Nonrabdomyosarkomy	EpSSG NRSTS 2005	EpSSG NRSTS 2005
Osteosarkom	Euramos 1	individuální
Ewingův sarkom	Euro EWING 99	individuální

Tabulka 3. Přehled aktuálních léčebných protokolů pro nejčastější nádory dětí a dospívajících

Přehled zobrazovacích metod používaných v dětské onkologii

Prvním předpokladem úspěšné léčby je včasné určení diagnózy a stanovení rozsahu onemocnění, umožněné rozvojem moderních radiodiagnostických metod. Jejich úkolem je určit lokalizaci a velikost primárního nádoru a metastáz a definovat klinické stadium onemocnění. Přesné určení stadia onemocnění má význam nejen při rozhodování o nejvhodnějším léčebném postupu, ale umožní také monitorovat efekt léčby.

Důsledkem odlišné histogeneze nádorů dětí a dospělých jsou rozdíly v orgánové lokalizaci a také odlišný přístup v jejich diagnostice. Lokalizace, které jsou u dospělých nejčastější (plíce, mléčná žláza, tračník i konečník, prostata, děloha, močový měchýř) jsou v dětském věku ojedinělé. Většina nádorů dětského věku vzniká z mezodermy a neuroektodermy. Tyto nádory rychle rostou a časně metastazují. Nezbytné je vyšetření všech oblastí, kde by se mohly vyskytovat metastázy.

K základním vyšetřením patří konvenční radiografie, ultrasonografie, počítačová tomografie, nukleární magnetická rezonance a scintigrafie skeletu. Prostý rentgenový snímek hrudníku je na prvním místě při podezření na nádory plic, mediastinální nádory a nádory hrudní stěny. Rentgenové vyšetření skeletu provádíme při podezření na primární kostní nádory a metastázy extraskeletálních nádorů. Ultrazvukové vyšetření (UZ) je metodou první volby u nádorů parenchymových orgánů nebo při postižení měkkých tkání. Počítačová tomografie je diagnostickou metodou u nádorů v oblasti hrudníku, břicha, retroperitonea a pánve. Nukleární magnetická rezonance je metodou první volby v zobrazení nádorů CNS, nádorů v oblasti hlavy a krku, nádorů měkkých tkání a skeletu.

Scintigrafii nejčastěji používáme při detekci primárních i sekundárních nádorů kostí pomocí ^{99m}Tc značených difosfonátů. Dále lze specificky zobrazit neuroektodermové nádory pomocí ^{123}I značeného metajodobenzylguanidinu (MIBG). Endoskopické vyšetření má v diagnostice nádorů dětského věku význam podstatně menší než u dospělých. Nejužívanější jsou endoskopické metody v ORL oblasti a při vyšetřování afekcí GIT, občas cystoskopie.

Přehled zobrazovacích metod používaných v diagnostice nejčastějších nádorů dětí a dospívajících uvádí tabulka 4.

Typ/lokalizace nádoru	Zobrazovací metoda
Leukémie, lymfomy	Rtg hrudníku, UZ břicha a malé pánve, popř. CT hrudníku a břicha
Nádory CNS	MRI mozku, míchy
Nádory oka a orbity	UZ, MRI primárního nádoru, CT plic
Nádory ORL oblasti	MRI primárního nádoru, CT plic
Nádory hrudníku	Rtg hrudníku, CT hrudníku
Nádory ledvin a retroperitonea	UZ břicha, CT břicha a plic
Nádory jater	UZ popř. MRI jater, CT plic
Nádory malé pánve	UZ, CT prim. nádoru a plic
Nádory končetin	Rtg postižené kosti, UZ měkkých tkání, MRI primárního nádoru, CT plic, scintigrafie skeletu

Tabulka 4. Přehled zobrazovacích metod používaných v diagnostice nejčastějších nádorů dětí a dospívajících

V průběhu vyšetřování a léčby dětských pacientů s nádorem se setkáváme s následujícími diagnostickými problémy:

1. Stav dítěte s pokročilým nádorem se může rychle zhoršit, histologická verifikace nádoru a iniciální staging musí být provedeny co nejrychleji (10).
2. Přesné monitorování úspěšnosti léčby není vždy možné, protože přibližně u poloviny pacientů zůstává po ukončení indukční fáze chemoterapie podle běžných zobrazovacích vyšetření patrné reziduum nádoru.
3. Pokud reziduální ložisko v dalším průběhu léčby svou velikost nemění, porovnáním opakovaných vyšetření nelze aktivní reziduum nádoru rozlišit od změn nekrotických nebo vazivových (11).

Pozitronová emisní tomografie

Historický přehled

Pozitronová emisní tomografie (PET) je neinvazivní nukleárně medicínská zobrazovací metoda, která detekuje záření provázející anihilaci pozitronu vzniklého při rozpadu některých radionuklidů. Základy PET byly položeny před 40 lety (tabulka 5). Vývoj této zobrazovací metody byl pomalý a 20 let se využívala téměř výhradně pro vývojové a výzkumné účely především v oblasti kardiologie a neurověd. V klinické praxi je PET využívána teprve od poloviny 90. let minulého století. Za přelomový rok lze považovat rok 1998, kdy americká Medicare začala hradit onkologická PET vyšetření s použitím FDG (12).

1895	W. C. Roentgen poprvé popsal účinky paprsků X
1903	Nobelova cena za objev radioaktivity (Marie a Pierre Curie, Henry Becquerel)
1936	Nobelova cena za objev pozitronu (C. D. Anderson)
1951	Anihilační záření pozitronových zářičů poprvé použito pro lékařské zobrazení
1962	První vícedetektorový scintilační skener
1973	První pozitronový počítačový tomograf (PETT-I: Positron Emission Transaxial Tomography)
1974	PET-III (vhodný pro humánní medicínu)
1978	První syntéza FDG molekuly
1996	FDG nominována na molekulu století
1998	První prototyp PET/CT skeneru
1999	První PET vyšetření v ČR v Nemocnici Na Homolce
2003	Instalace prvního hybridního PET/CT skeneru v ČR v Nemocnici Na Homolce
2003	Instalace PET skeneru v Masarykově onkologickém ústavu v Brně
2005	Instalace PET/CT skeneru ve FN v Plzni a v Olomouci

2008	Instalace PET/CT skeneru v Masarykově onkologickém ústavu v Brně
2009	Instalace PET/CT skeneru ve FN Hradec Králové
2009	Výměna původního PET skeneru v Nemocnici Na Homolce za PET/CT
2010	Instalace PET/CT skeneru ve VFN v Praze

Tabulka 5. Historický přehled vývoje PET a PET/CT

Fyzikální aspekty PET, radiofarmaka

V nestabilním jádře pozitronového zářiče se mění proton na neutron za vyzáření pozitronu. Délka dráhy letu pozitronu závisí na jeho energii, ^{18}F má střední délku doletu jen 0.2 mm a maximální dolet 2.4 mm. Na konci dráhy se pozitron setkává s elektronem okolní hmoty a oba zanikají. Tato anihilace je provázena emisí dvou kvant záření gama o energii 511 keV. Obě kvanta se z místa anihilace pohybují opačným směrem téměř po přímce. Anihilační záření snímá skener s kruhově uspořádanými detektory.

Za vzniku pozitronu se rozpadá např. ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F a řada dalších. Lze tak označit celou řadu biologicky aktivních molekul a zkoumat jejich distribuci v těle po intravenózní aplikaci (tabulka 6).

Radionuklid	Poločas rozpadu
^{11}C	20 min
^{13}N	10 min
^{15}O	2 min
^{18}F	110 min
^{82}Rb	1.3 hod
^{68}Ga	1.1 hod

Tabulka 6. Radionuklidy klinicky využívané pro PET

Výzkumně jich byly aplikovány stovky druhů, klinicky se nejvíce využívá **2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glukóza (FDG)**. Syntézu této molekuly poprvé popsali Ido et al.

v roce 1978 (13). Při syntéze FDG vycházeli ze zkušeností Pacáka et al., kteří jako první v roce 1968 v Praze tuto molekulu syntetizovali, tehdy ještě se stabilním ^{19}F (14).

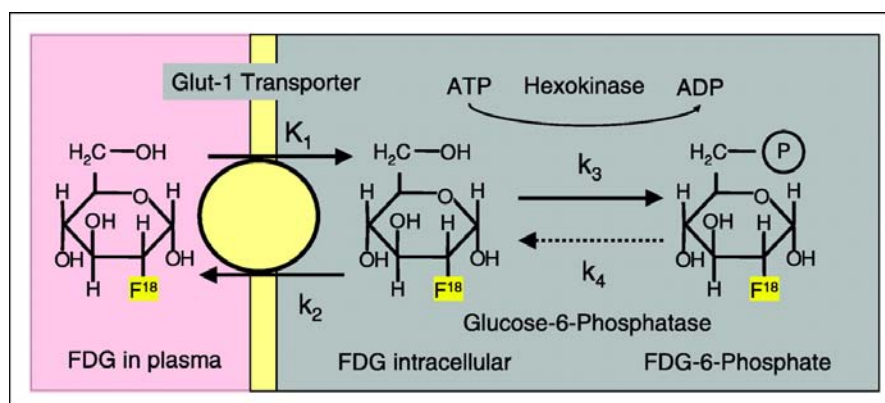
Farmakokinetika FDG

Glukóza i FDG vstupují do buněk pomocí stejných transportních proteinů, transport probíhá proti transportnímu gradientu (glukózový přenašeč závislý na sodíku, SGLT = sodium glucose linked transport) i podél něho (Glut). Transportéry mají ke glukóze různou afinitu, odlišná je i jejich tkáňová exprese (tabulka 7) (15).

Transportní protein	Distribuce v tkáních	Funkce
SGLT 1	Ledviny, střevo	Na^+ dependentní aktivní transport přes epiteliální membrány
Glut 1	Rychle proliferující tkáně (fetální i dospělé), játra, mozek Hojně přítomen na povrchu erytrocytů a endotelií	Bazální transport glukózy pro proliferující a dělicí se buňky Transport přes hematoencefalickou bariéru
Glut 2	Játra, β -buňky pankreatu, střevní epitel, ledviny	Transepiteliální transport
Glut 3	Placenta, neurony, játra, ledviny	Transplacentární transport Transport přes hematoencefalickou bariéru Bazální transport
Glut 4	Pouze na inzulín-senzitivních buňkách: hnědý tuk, myokard, bílý tuk, kosterní sval, hladká svalovina	Zvýšený transport při \uparrow hladiny inzulínu

Tabulka 7. Hlavní transportní proteiny glukózy, jejich tkáňová exprese a funkce

Intracelulárně je glukóza i FDG kompetitivně fosforylována pomocí hexokinázy na glukózo-6-fosfát a 2-FDG-6-fosfát. 2-FDG-6-fosfát se však dále nemetabolizuje a v buňkách se hromadí (obrázek 1) (16). S přibližně hodinovým odstupem po aplikaci FDG tak lze s pomocí PET kamery snímat obrazy rozložení radioaktivity v těle nemocného, které odpovídají míře konzumpce glukózy ve tkáních.



Obrázek 1. Metabolismus FDG (převzato z Kelloff GJ et al. 2005) (16)

Nádorové buňky mají zmnožené non-inzulindependentní glukózové transportéry (Glut-1, Glut-3), mají zvýšenou rychlost fosforylace a sníženou hladinu glukózo-6-fosfatázy (zpětná defosforylace). Většina zhoubných nádorů zvýšeně akumuluje FDG, a proto lze FDG PET využít pro jejich tomografické zobrazení (17). Vysoký kontrast nádoru vůči pozadí umožňuje v klinické praxi zobrazits nejmodernějšími skenery nádory od cca 2 mm v průměru. Pokud ovšem nádor FDG akumuluje jen málo, nelze zobrazit ani velké nádory.

Příprava na FDG-PET vyšetření

K zajištění dostatečné citlivosti PET vyšetření se doporučuje minimálně 6 hodin před vyšetřením lačnit. Metabolismus glukózy lze tak udržet na bazální úrovni. Nízká hladina glykémie při PET vyšetření minimalizuje kompetici FDG s glukózou. Lačnění má také za důsledek nízkou hladinu inzulinémie, což zvyšuje kontrast patologických ložisek vůči zdravým tkáním. Glukózové transportéry na povrchu nádorových buněk jsou většinou non-inzulin dependentní, intenzita akumulace FDG v nádoru není při nízké inzulinémii snížena. Zvýšená hladina inzulinémie (např. při nedodržení lačnění nebo po aplikaci inzulinu u diabetiků) zhoršuje kontrastní poměry mezi nádorem a krevním pozadím (18).

Důležitá je také dostatečná hydratace pacienta (pití vody, neslazeného čaje), která umožňuje řádnou distribuci radiofarmaka a snižuje radiační zátěž z radiofarmaka především na močové cesty.

Fyziologická distribuce FDG

Vždy je přítomná nápadná akumulace FDG v šedé hmotě mozkové a v průběhu horních i dolních močových cest. Myokard může vykazovat výraznou akumulaci FDG po aplikaci inzulínu nebo po jídle, ale někdy i za bazálních podmínek. V ORL oblasti může být patrná vysoká akumulace FDG ve Waldeyerově okruhu a ve slinných žlázách. U pacientů, kteří po aplikaci FDG hovoří se zobrazí zvýšená akumulace FDG v oblasti hlasivek. U dětí je častým nálezem zvýšená FDG akumulace v epifyzárních štěrbinách a v thymu. V gastrointestinálním traktu je fyziologicky variabilní akumulace FDG ve stěně žaludku, v pyloru, ve stěně tenkého i tlustého střeva (19). Zvýšená akumulace FDG se zobrazí v endometriu v období menstruace a také ve zrajícím ovariálním folikulu. Symetricky zvýšený metabolismus FDG bývá patrný ve varlatech (20). Vyšší spotřeba FDG je viditelná v kosterním svalstvu po námaze. Fyziologická akumulace FDG ve slinných žlázách, ledvinách, močovodech, močovém měchýři, žaludku a ve střevech může někdy napodobit patologická ložiska. Většinu těchto typických lokalizací lze správně zhodnotit po fúzi s CT obrazem (21).

U mladších tenzních pacientů s nízkou váhou se zobrazuje fyziologicky zvýšená akumulace FDG paravertebrálně podél krční páteře, na krku podél kývače, periklavikulárně s propagací do axil, parasternálně, v horní hrudní apertuře mezi odstupy tepen z oblouku aorty, paravertebrálně v rozsahu Th páteře, interkostálně, méně často při ventrálním úponu bránice na stěnu hrudní a pod bránicí v oblasti nadledvin. Tento nález je způsobený zvýšeným metabolismem glukózy v hnědé tukové tkáni na podkladě aktivace sympatiku, vyvolané stresem nebo chladem (22).

Do určité míry nevýhodnou může být zvýšená akumulace FDG i v některých benigních, především zánětlivých lézích. V těchto případech FDG-PET není dostatečně specifickým vyšetřením a nález je třeba dále specifikovat (23, 24). Příslíbem do budoucna je vývoj nových radiofarmak - např. FLT (3-deoxy-3-[¹⁸F]fluorothymidin), který zobrazí mitotickou aktivitu buněk. FLT se hromadí v buňkách v závislosti na aktivitě thymidinkinázy, která se podílí na syntéze DNA. Na rozdíl od FDG se FLT jako značená aminokyselina neakumuluje ve zdravé mozkové tkáni, lze ho využít pro zobrazování mozkových nádorů (25).

Klinické využití FDG-PET a PET/CT

FDG-PET zobrazuje funkci tkáně (např. zvýšené prokrvení a vystupňovaný metabolismus v nádoru). S použitím FDG lze v běžných klinických podmínkách detekovat zhoubné nádorové bujení již v subcentimetrových strukturách – tedy např. v postižených lymfatických uzlinách, které ještě nejsou anatomicky zvětšeny, a tudíž zůstávají neodhaleny při použití morfologických zobrazovacích metod (CT, MRI). Výhodou je velké zorné pole – typicky v rozsahu celého trupu a krku, s možností nasnímat i celé tělo (26, 27).

Klinické využití PET a PET/CT v onkologii umožňuje:

1. lokalizovat neznámý primární tumor
2. upřesnit biologickou povahu známého nádoru
3. provádět staging/restaging nádorového onemocnění
4. monitorovat efekt protinádorové léčby
5. včas odhalit recidivu nádoru

Nevýhodou PET je horší prostorové rozlišení. To lze účinně kompenzovat fúzí funkčních PET obrazů s anatomickými (CT, MRI) s cílem upřesnit lokalizaci hypermetabolického ložiska. V hybridním PET/CT je naistalován PET skener společně s plnohodnotným diagnostickým CT skenerem. Při jednom vyšetření lze beze změny polohy pacienta provést obě tomografická zobrazení a upřesnit lokalizaci i strukturu hypermetabolického ložiska.

Výhodou hybridních PET/CT skenerů je snadná fúze CT a PET obrazů, kterou zajišťuje hardwarové uspořádání přístroje. Nasnímaná CT data slouží jednak k rekonstrukci vlastního morfologicko-anatomického obrazu, a jednak vytvoření mapy atenuačních korekčních koeficientů pro korekci absorpce anihilačních fotonů v těle (28).

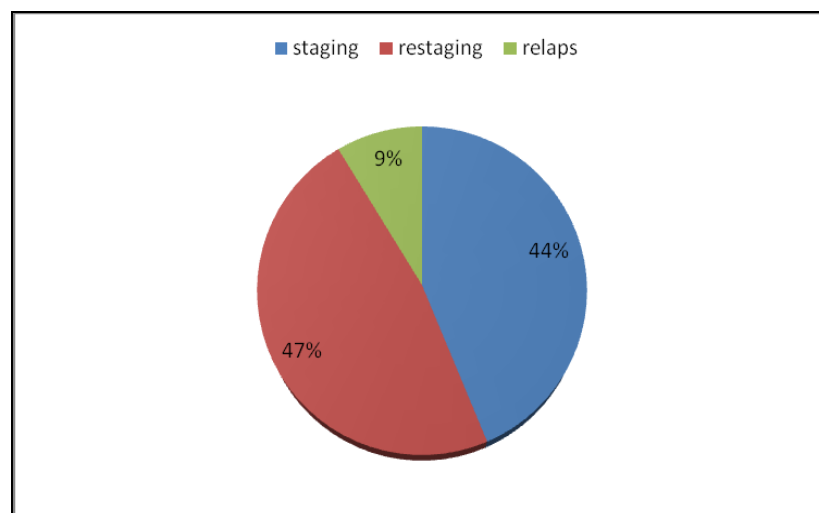
Definitivní posouzení senzitivity, specifčnosti a přesnosti jakékoliv zobrazovací metody (včetně FDG-PET) je možné po histologické verifikaci vyšetřované tkáně. Maligní nádory, typické pro dětský věk jsou často onemocněním systémovým (mnohohožiskovým), děti často přijímáme v pokročilém stadiu choroby. Biopsie všech nádorových ložisek samozřejmě není možná. Ke stanovení přesného rozsahu nádorového onemocnění je nutná kombinace většího počtu zobrazovacích modalit včetně klinických a laboratorních

diagnostických metod. Jako referenční test (zlatý standard) pro hodnocení efektivity jednotlivých metod v klinických studiích se proto používá soubor výsledků všech zobrazovacích vyšetření, v kombinaci s dostupnými histologickými a cytologickými nálezy a následným průběhem onemocnění.

První klinické zkušenosti s FDG-PET vyšetřením v dětské onkologii

Koncem 90. let byla většina výzkumných prací využívajících FDG-PET z důvodů etických, radiační ochrany a frekvence nádorů orientována na dospělé onkologické pacienty. Využití FDG PET v dětské onkologii je v odborných publikacích zmiňováno zřídka (27). Také v Nemocnici Na Homolce byli zprvu vyšetřováni především dospělí pacienti. Když se na tomto pracovišti v souladu s literárními údaji podařilo doložit jednoznačný přínos FDG PET u dospělých s lymfomy, začaly být vyšetřovány děti s tímto onemocněním. Podobně tomu bylo i u sarkomů, které tvoří druhou větší skupinu nádorů u dosud vyšetřených dětí v Nemocnici Na Homolce (29, 30).

Spolupráci s PET centrem Nemocnice Na Homolce jsme zahájili v březnu 2001. Pilotní studie proběhla v období od března 2001 do dubna 2002, kdy jsme provedli celkem 80 PET vyšetření u 61 dětí s maligním nádorovým onemocněním (graf 1).

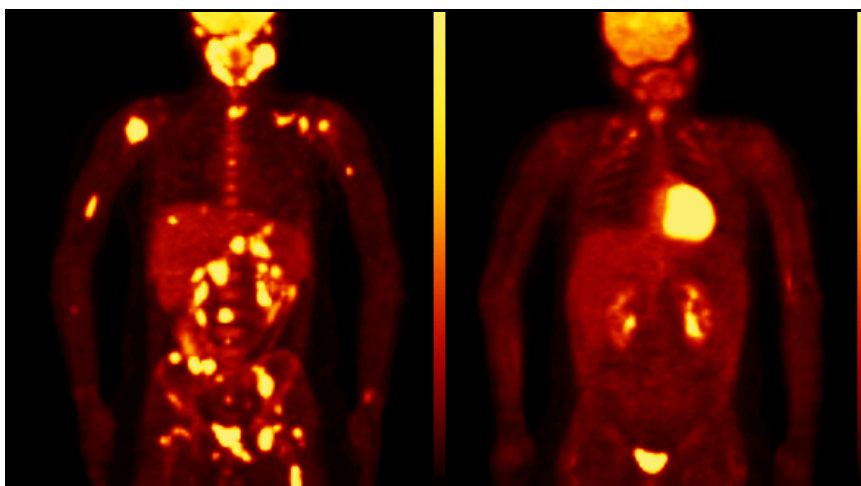


Graf 1. Indikace k provedení FDG-PET vyšetření během prvního roku spolupráce s PET Centrem

Vyšetřili jsme 42 dětí s maligními lymfomy, pět dětí s Ewingovým sarkomem, tři děti s osteosarkomem, pět dětí se sarkomy měkkých tkání, dvě s neuroblastomem, dva pacienty s germinálním testikulárním nádorem a jedno dítě s nefroblastomem. V souboru bylo 43 chlapců a 18 děvčat, medián věku v době stanovení diagnózy byl 14 roků (4 – 19). FDG-PET

vyšetření jsme provedli v následujících indikacích: vstupní staging (35x), restaging po ukončené léčbě (38x) a diagnostika relapsu nádorového onemocnění (7x). Výsledky PET vyšetření jsme porovnávali s výsledky konvenčních zobrazovacích metod (rtg, UZ, CT, MRI, scintigrafie skeletu), výsledky histopatologických vyšetření a následným klinickým průběhem onemocnění.

Při hodnocení rozsahu onemocnění před zahájením léčby byly nálezy běžných zobrazovacích metod a PET shodné u 27 z 35 vyšetřovaných dětí (77 %). Výsledky FDG PET vyšetření zvýšily klinické stadium onemocnění u šesti dětí (17 %). U dvou dětí s lymfomem upozornila na nezvětšené infiltrované uzliny. U tří dětí prokázala ložiskovou nádorovou infiltraci v kostní dřeni (obrázek 2 a, b).



Obrázek 2 a, b. FDG-PET vyšetření u 11letého chlapce s Burkittovým lymfomem infiltrujícím kostní dřeň

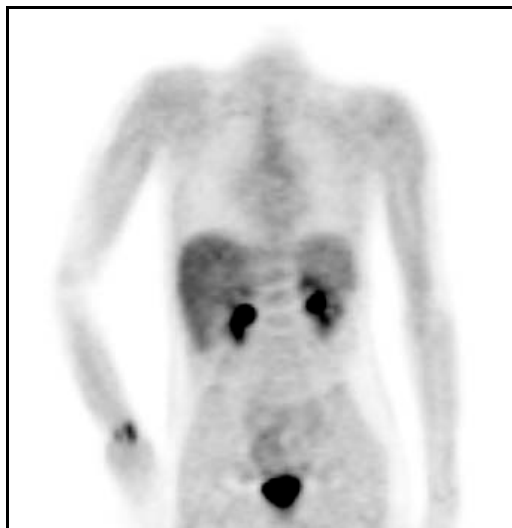
11letého chlapce jsme přijali na naše pracoviště po levostranné tonzilektomii. V odebrané tkáni našel patolog infiltraci levé tonzily Burkittovým lymfomem. Komplexním vyšetřením jsme prokázali pouze nádorovou infiltraci lymfatických uzlin vlevo na krku. Rozsah onemocnění odpovídal klinickému stadiu II.

Stagingové PET vyšetření (a) potvrdilo hypermetabolismus glukózy ve zvětšených submandibulárních uzlinách. Navíc však odhalilo mnohočetná ložiska ve skeletu a v játrech. Tento nález tedy změnil zařazení onemocnění do stadia III, které vyžaduje intenzivnější chemoterapii.

Kontrolní PET vyšetření po 2. cyklu léčby (b) potvrdilo příznivý průběh léčby, všechna popisovaná ložiska vymizela. Zobrazení myokardu je fyziologickou variantou. Fyziologickým nálezem je také zvýšená akumulace FDG v ledvinových pánvičkách a v močovém měchýři.

Nálezy PET vyšetření vedly ke snížení klinického stadia onemocnění u dvou dětí s lymfomem, u kterých lymfografie chybně zobrazila infiltraci retroperitoneálních uzlin. CT i PET vyšetření podbrániční oblasti bylo u těchto dětí negativní.

Klinicky významný byl i časný průkaz vitálního rezidua epiteloidního sarkomu v měkkých tkáních předloktí (obrázek 3).

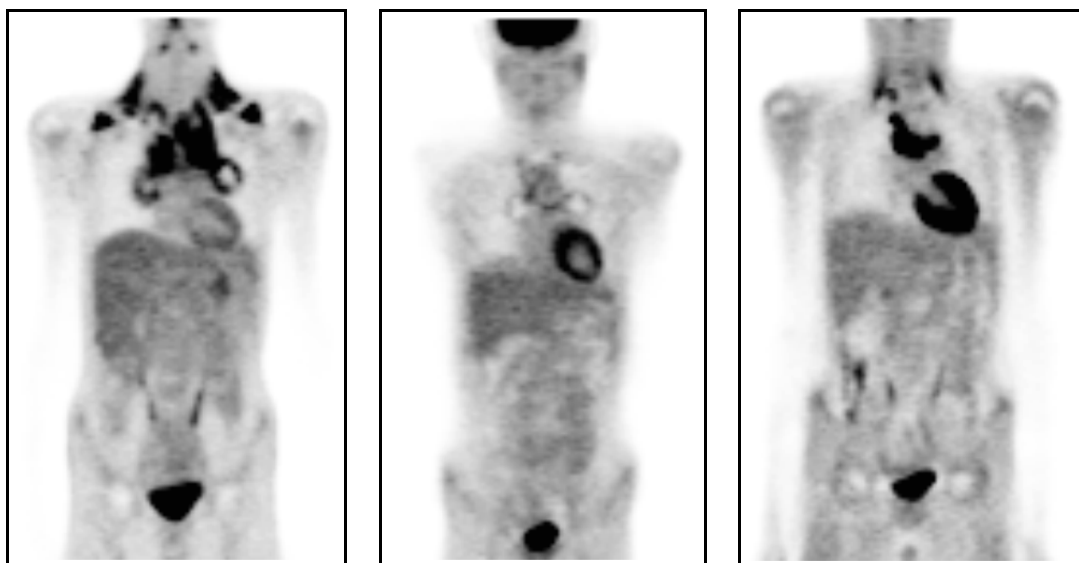


Obrázek 3. *FDG-PET vyšetření u 11letého pacienta s epiteloidním sarkomem předloktí*

Jedenáctiletý chlapec byl odeslán k FDG PET vyšetření po odstranění epiteloidního sarkomu měkkých tkání distální části pravého předloktí k vyloučení nádorového rezidua. Pooperační MRI vyšetření reziduum nádoru neprokázalo. FDG PET odhalila zvýšenou konzumpci glukózy v místě původního tumoru. Následná chirurgická revize prokázala perzistenci vitálního nádoru a potvrdila správnost PET nálezu.

FDG-PET byla jedinou zobrazovací metodou, která včas upozornila na recidivu tohoto vzácného nádoru. Pacienta jsme po ukončení léčby v 6ti měsíčním intervalu sledovali pomocí PET, za rok po ukončené léčbě onemocnění recidivovalo. Po histologické verifikaci správnosti FDG-PET nálezu jsme indikovali amputaci nad loketním kloubem. Pacient je dnes 10 let od stanovení diagnózy, bez známek onemocnění. Před érou FDG-PET jsme u těchto nemocných recidivu epiteloidního sarkomu zachytili pomocí MRI až o několik měsíců později, v této době již byly přítomny mikrometastázy v lymfatických uzlinách a v plicích. Všichni naši pacienti s recidivujícím epiteloidním sarkomem tak umírali na progresi nádoru do uzlin a plic, amputace pouze prodloužila život.

Po ukončení protinádorové léčby jsme provedli PET vyšetření u 38 dětí. Běžné zobrazovací metody i PET potvrdily kompletní remisi onemocnění u 12 dětí, zbývajících 26 mělo na CT nebo MRI patrné reziduum nádoru větší než 1 cm. Pouze třetina těchto reziduí akumulovala FDG. Osm PET vyšetření bylo skutečně pozitivních, následný klinický průběh i histopatologické vyšetření potvrdilo vitální nádor (obrázek 4 a, b, c). U dvou dětí byl výsledek PET falešně pozitivní, při histologickém vyšetření exstirpovaného rezidua patolog našel pouze granulační tkáň (31).



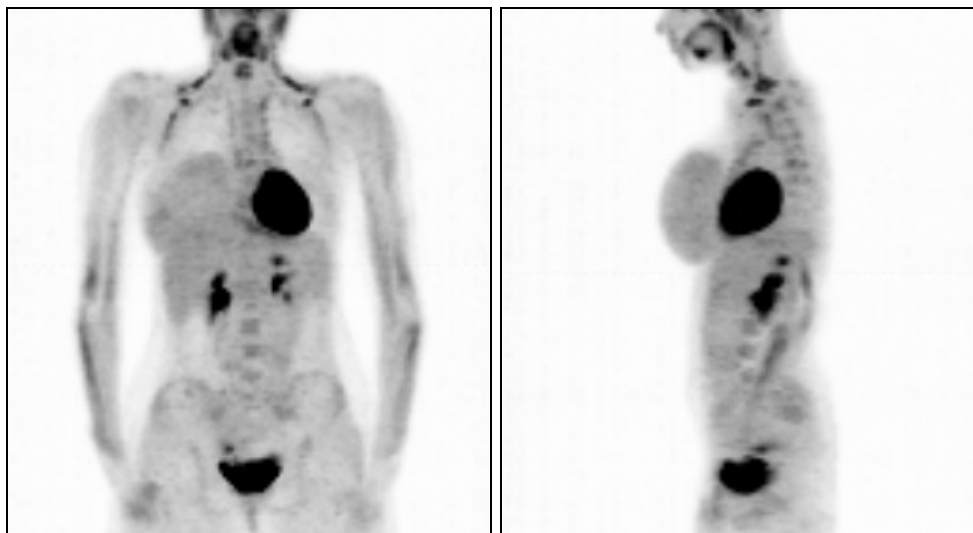
Obrázek 4 a, b, c. Seriál FDG-PET vyšetření u pacienta s primárním mediastinálním B-buněčným lymfomem – staging (a), kontrola po ukončené léčbě (b), vyšetření při recidivě lymfomu (c)

14letý chlapec byl přijat na naše pracoviště s oboustrannou lymfadenopatií v nadklíčku a objemným nádorem v mediastinu (a). Po biopsii nadklíčkové uzliny stanovil patolog diagnózu primárního mediastinálního lymfomu. Po ukončení chemoterapie bylo na CT vyšetření stále patrné objemné reziduum nádoru v mediastinu, PET vyšetření ukázalo akumulaci FDG v centrální části rezidua. Při torakotomii se podařilo odstranit pouze laterální nekrotické části nádoru, vitální část nádoru byla uložena v hloubce mediastina mezi velkými cévami. Za 4 měsíce lymfom v mediastinu rychle zprogredoval (c). I přes intenzivní záchrannou léčbu pacient zemřel za 2 roky od stanovení diagnózy na progresi onemocnění. U tohoto pacienta PET vyšetření upozornilo na vitální lymfom o 4 měsíce dříve než standardně prováděné CT vyšetření.

U sedmi dětí jsme indikovali FDG-PET vyšetření pro suspektní relaps onemocnění, zjištěný při CT nebo UZ vyšetření (32). U čtyř dětí FDG PET přítomnost hypermetabolického ložiska vyloučila, tyto děti jsou stále bez známek aktivity onemocnění. U třech zbývajících

PET zobrazila mnohočetná ložiska s vysokou akumulací FDG, relaps nádoru jsme u těchto dětí následně potvrdili i histologicky.

FDG-PET informuje o intenzitě akumulace FDG v patologickém ložisku a může upřesnit biologickou povahu známého nádoru (obrázek 5).

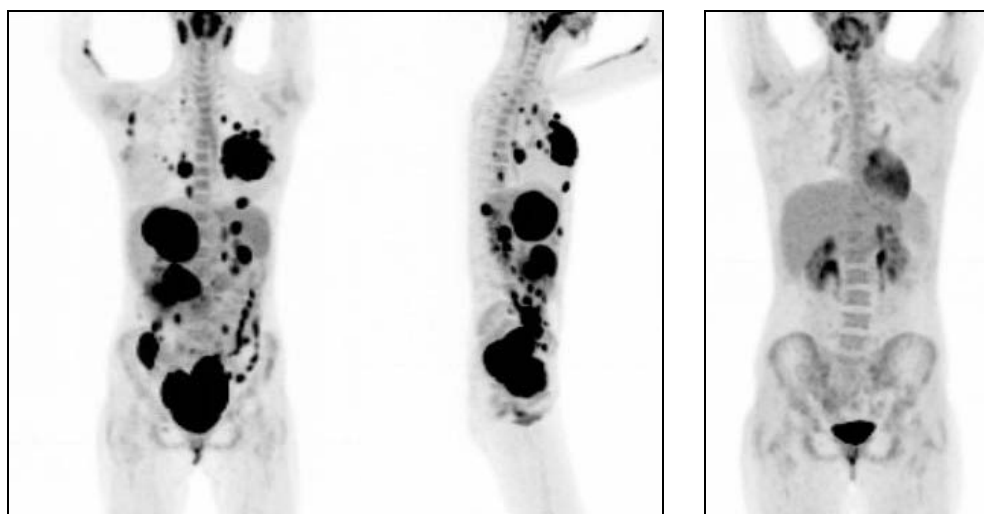


Obrázek 5. FDG-PET snímky u 16leté dívky s fibroadenomem prsní žlázy

16letou dívku jsme přijali na naše pracoviště s objemným nádorem levého prsu. Nádory prsu jsou u dětí extrémně vzácné, infiltrace prsní žlázy může být způsobena Burkittovým lymfomem, popřípadě alveolárním rabdomyosarkomem. Jsou to biologicky velmi agresivní a rychle diseminující nádory. Typické pro ně je mnohožiskové postižení s infiltrací uzlin i extralymfatických tkání. U této pacientky jsme však na základě konvenčních zobrazovacích metod jiné patologické ložisko neprokázali. V této situaci máme dvě možnosti. Indikovat pouze drobnou diagnostickou biopsii nádoru a po histologickém potvrzení malignity zahájit neadjuvantní chemoterapii. Pokud by se jednalo o nezhoubný nádor, následovalo by kompletní odstranění nádoru. Druhou možností je iniciální exstirpace celého nádoru. Vzhledem k lokalizaci a velikosti nádoru může být tento výkon velmi komplikovaný a při nejistém biologickém chování i mutilující. Před rozhodnutím o rozsahu primárního operačního výkonu jsme proto doplnili FDG-PET vyšetření, které zobrazilo objemný nádor v levém prsu s nízkým stupněm akumulace FDG, potvrzující nízkou metabolickou aktivitu v nádorových buňkách. Po kompletní exstirpaci nádoru patolog potvrdil infiltraci prsní žlázy nezhoubným fibroadenomem.

Významný rozdíl intenzity akumulace FDG ve zhoubném a nezhoubném nádoru ukazuje stagingové FDG-PET vyšetření u 15leté pacientky s Burkittovým lymfomem (obrázek 6 a, b). Nádor infiltruje nejen levou prsní žlázu, postiženy jsou lymfatické uzliny na krku a hrudní stěně, ložiska lymfomu jsou zastižena v obou plicních křídlech. V dutině břišní

se zobrazují rozsáhlé infiltráty obou ovaríí, infiltrace dělohy a levé ledviny, infiltrace střevních kliček. Objemné ložisko lymfomu je také v játrech (a). Kontrolní PET vyšetření po 2 cyklech chemoterapie potvrzuje remisi onemocnění (b).



Obrázek 6 a, b. FDG-PET snímky 15leté dívky s Burkittovým lymfomem s multifokálním extranodálním postižením

Zkušenosti s FDG-PET získané v průběhu prvního roku spolupráce s PET centrem potvrdily, že FDG PET je vysoce specifická i senzitivní metoda pro zobrazení různých typů dětských nádorů. Tato metoda byla také přesnější (93 % vs 53 %) v detekci poléčebného rezidua než běžné zobrazovací metody (tabulka 8).

	UZ / CT / MRI	FDG-PET
Senzitivita	100 %	100 %
Specifita	38 %	91 %
Správnost	53 %	93 %

Tabulka 8. Senzitivita, specifita a diagnostická správnost konvenčních zobrazovacích metod a FDG-PET při posouzení aktivity rezidua nádoru po léčbě

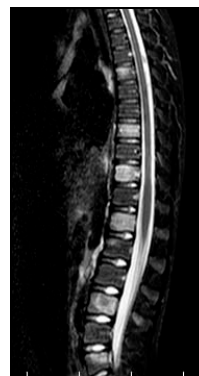
V souboru našich pacientů PET upřesnil léčebný postup u 14 % dětí. Zařazení FDG-PET do diagnostických a léčebných postupů umožnilo optimalizovat léčbu především u dětí s lymfomy a sarkomy. První zkušenosti s využitím FDG-PET v diagnostice dětských nádorů jsme prezentovali v roce 2002 na kongresu SIOP (Société Internationale D'Oncologie Pédiatrique) v Portu (33) a publikovali v Klinické Onkologii v roce 2003 (34).

Úskalí a limity FDG-PET vyšetření

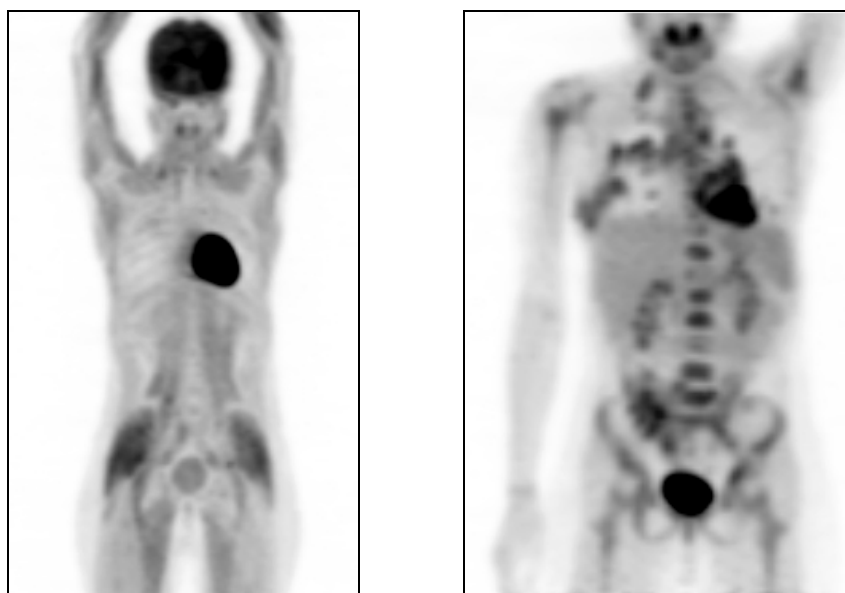
Falešně negativní nálezy

Zvýšená hladina glykémie v době FDG-PET vyšetření zhoršuje kontrastní poměry mezi nádorem a krevním pozadím. Pro optimální zobrazení nádorů by měl pacient minimálně 6 hodin před aplikací FDG lačnit k dosažení bazální glykémie a inzulinémie. Ve fázi postprandiální hyperinzulinémie se FDG přednostně vychytává v kosterních svalech a v myokardu, nabídka FDG pro nádorové buňky je snížena. Výsledkem je tzv. svalový sken se sníženou citlivostí pro zobrazení nádorových ložisek.

12letou dívku jsme vyšetřovali na naší klinice pro mnohočetný proces nejasné etiologie postihující plicní parenchym a axiální skelet (obrázek 7 a, b). Rodiče pacientky odmítli diagnostickou torakotomií. Souhlasili pouze s biopsií plicního infiltrátu pod CT kontrolou, při které se podařilo odebrat pouze vazivovou tkáň. Pacientka před prvním PET/CT vyšetřením nedodržela lačnění, glykémie před vyšetřením byla 6,3 mmol/l. Nález dobře ilustruje zhoršené kontrastní poměry, zvýšenou akumulaci FDG v kosterním svalstvu a jen mírně zvýšenou konzumpci glukózy v mnohočetných plicních ložiscích, solitární ložisko hypermetabolismu FDG provázené osteolýzou je v levém acetabulu. Jiná strukturální ani hypermetabolická ložiska nejsou ve skeletu patrná (obrázek 8a). Kontrolní CT vyšetření hrudníku s měsíčním odstupem potvrdilo progresi plicních ložisek, nově i oboustrannou lymfadenopatii v horním mediastinu. Otevřená biopsie z plicního parenchymu byla reprezentativní, v odebrané tkáni patolog nalezl Hodgkinův lymfom - nodulárně sklerotickou formu. PET/CT vyšetření (provedené po šestihodinovém lačnění) zobrazilo ložiska hypermetabolismu glukózy v četných plicních infiltrátech, v krčních uzlinách i ve skeletu. (obrázek 8b).



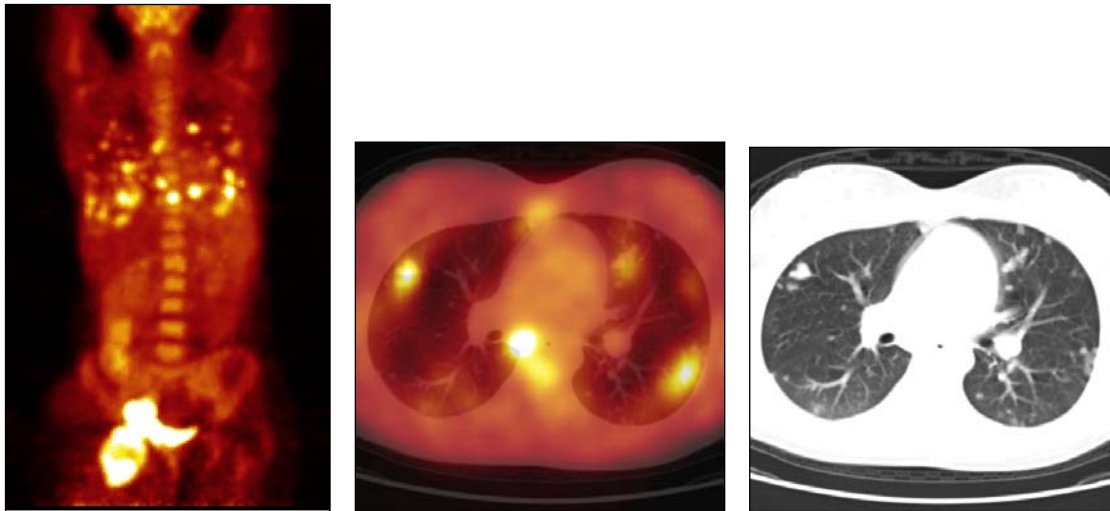
Obrázek 7 a, b. CT snímek plic s četnými ložisky v obou plicních křídlech a oboustrannou hilovou lymfadenopatií (a), víceložiskový meta proces páteře zachycený na MRI vyšetření (b)



Obrázek 8 a, b. FDG-PET vyšetření 12leté dívky s Hodgkinovým lymfomem:

- a) při nedodržení šestihodinového lačnění se zvýšenou fyziologickou akumulací FDG ve svalech a mnohem nižší akumulací FDG v nádoru
- b) PET vyšetření po šestihodinovém lačnění s ložisky hypermetabolizmu glukózy ve zvětšených krčních uzlinách, v plicích, ve skeletu páteře, pánve a v obou humerech

V důsledku omezené prostorové rozlišovací schopnosti PET klesá detektabilita malých ložisek („partial volume“ efekt - efekt částečného objemu), typickým příkladem jsou drobné plicní metastázy. Nádorová ložiska do 5 mm v průměru se daří zobrazit jen vzácně, nádory mezi 5–15 mm se zobrazují variabilně v závislosti na lokalizaci a proliferační aktivitě nádoru (obrázek 9 a, b, c).



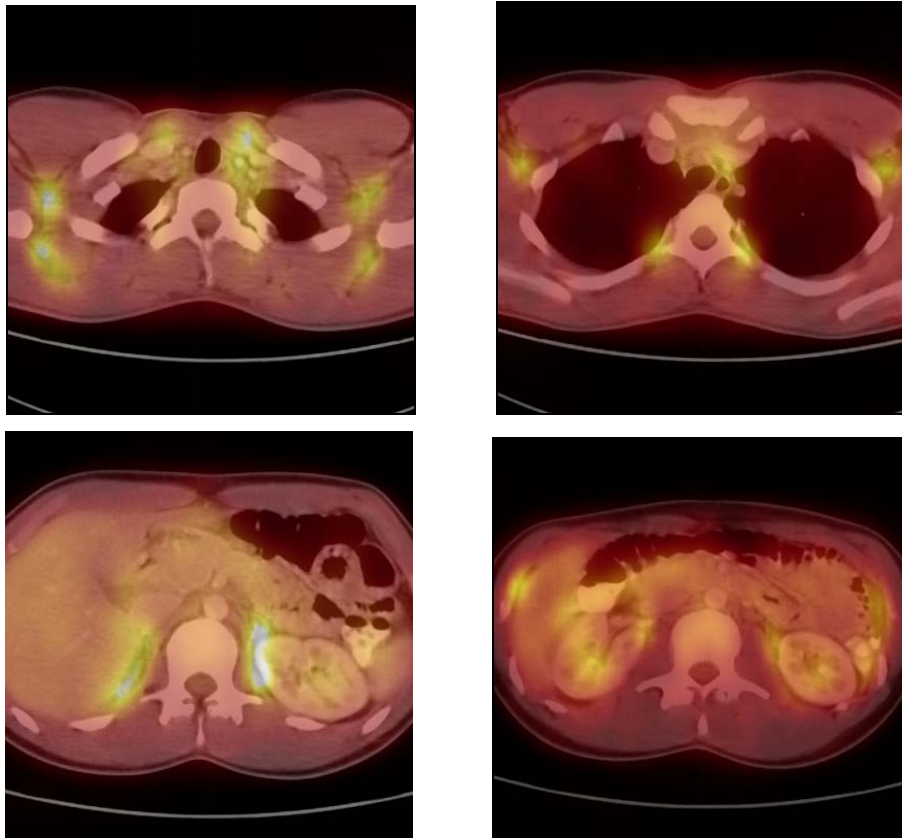
Obrázek 9 a,b,c. Stagingové FDG-PET vyšetření 17leté dívky s Ewingovým sarkomem pravého stehna s mnohočetnými plicními metastázami (a, b). CT vyšetření plic zobrazilo v obou plicních křídlech mnohočetná ložiska různé velikosti od drobných po větší kolem 20 mm (b). Po fúzi obou vyšetření plicní ložiska menší než 7 mm nevykazují s použitím staršího PET skeneru zvýšený metabolismus FDG.

Falešně pozitivní nálezy

Falešně pozitivní nálezy při FDG PET vznikají nejčastěji v důsledku nemožnosti odlišit fyziologickou variantu zobrazení od patologie. Fyziologická akumulace FDG ve slinných žlázách, perzistujícím thymu, metabolicky aktivní tukové tkáni, ledvinách, močovodech, močovém měchýři, žaludku a ve střevech může napodobit patologická ložiska (obrázek 10, 11). Tyto nálezy lze specifikovat fúzí s CT nebo MRI vyšetřením (35).

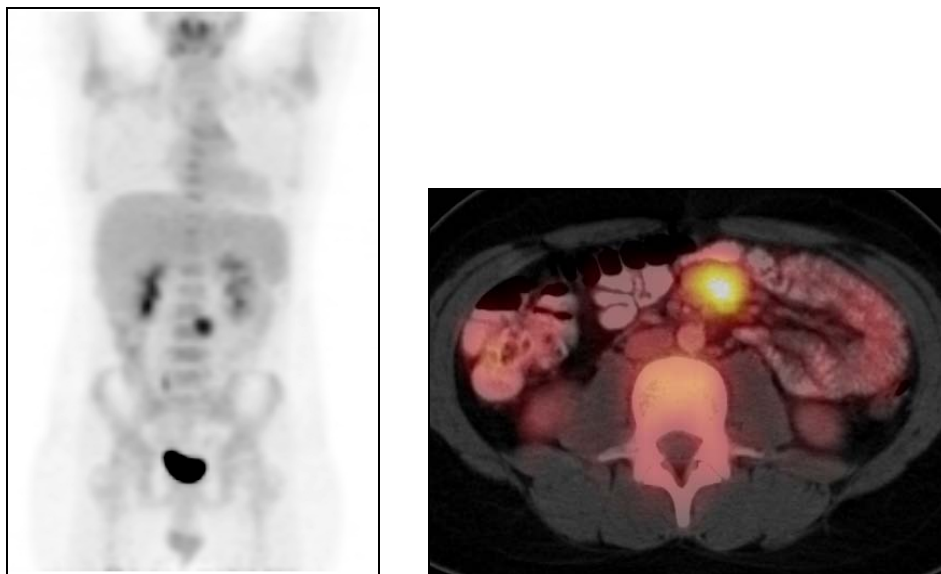


Obrázek 10. FDG-PET snímek 11letého chlapce s objemným NHL naso- a orofaryngu vlevo, nádor výrazně akumuluje FDG. V horním mediastinu retrosternálně je difúzně mírně zvýšená akumulace FDG v perzistujícím thymu. Fyziologicky zvýšená akumulace radiofarmaka je také ve střevech, v dutém systému ledvin a v močovém měchýři.



Obrázek 11. Série FDG-PET/CT snímků 17letého pacienta s Hodgkinovým lymfomem infiltrujícím lymfatické uzliny vpravo na krku. Pruhovitě zvýšená akumulace FDG je oboustranně kaudálně laterálně na krku a periklavikulárně, zasahuje až do axil a přes horní hrudní aperturu do horního mediastina. Další symetricky uložená ložiska zvýšené akumulace FDG jsou oboustranně paravetrebrálně v Th oblasti; asymetricky uložená ložiska jsou prevertebrálně ve výši Th10-11, kaudálně laterálně při stěně hrudní, v oblasti nadledvin a dolního pólu levé ledviny. Nález se na CT promítá do tukové tkáně a představuje fyziologickou variantu zobrazení u tenzního pacienta.

Zdrojem falešně pozitivních nálezů při samotném FDG-PET vyšetření jsou nenádorové stavy spojené s hypermetabolizmem glukózy (sarkoidóza, tuberkulóza, mykotické infekty, záněty, poranění) (36). Kombinované PET/CT vyšetření umožní specifikovat hypermetabolické ložisko detekované při PET nálezů a zvýší diferenciálně diagnostickou přesnost (37, 38). V diferenciální diagnostice nádor/zánět je třeba vždy korelovat PET/CT nález s klinickým stavem a laboratorními hodnotami pacienta (obrázek 12).



Obrázek 12. FDG-PET/CT snímky pacienta s Castlemanovou chorobou v mesenteriu

Patnáctiletého chlapce jsme vyšetřovali na naší klinice pro 9 měsíců trvající intermitentní horečky nejasného původu. Měl vysoké zánětlivé parametry (CRP 35→ 129 mg/l, FW 73/20), hypochromní anémii (Hb 97 g/l), trombocytózu $668 \times 10^9/l$, nízkou hladinu sérového železa (Fe 2,4 $\mu\text{mol/l}$). Během posledních 6 měsíců byl opakovaně podrobně vyšetřen, zdroj horeček se nepodařilo nalézt. Sonografie břicha, rtg plic a ORL vyšetření byly v normě, bez patologického nálezu byla i scintigrafie kostí a scintigrafie značenými leukocyty. Specifické nádorové markery (alfafetoprotein, beta-HCG) byly také negativní.

K objasnění příčiny intermitentních febrilní byl odeslán k FDG-PET/CT vyšetření, které objevilo vysoce metabolicky aktivní ložisko o průměru 3 cm v radixu mesenteria, odpovídající nejspíše zvětšené lymfatické uzlině. Cytologické vyšetření kostní dřeně vyloučilo infiltraci nádorovými buňkami. Infekční etiologii lymfadenopatie jsme vyloučili, nález přetrvával i po 2 týdnech podávání širokospektrých antibiotik. Indikovali jsme proto exstirpaci zvětšené uzliny z mezenteria. Histologické vyšetření potvrdilo Castlemanovu nemoc, maligní nádor nebyl nezastížen. Po operaci se klinický stav pacienta rychle zlepšil, horečky ustoupily. Za 1 měsíc po odstranění mezenterální uzliny bylo CRP 8,0 mg/l, Hb 120 g/l, počet trombocytů byl $434 \times 10^9/l$.

3. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

FDG-PET je neinvazivní vyšetřovací metoda, která přispívá ke zpřesnění rozsahu nádorového onemocnění. Funkční vyšetření metabolismu nádorových buněk umožňuje detekci drobných ložisek, která nemohou být prokázána metodami založenými na anatomickém zobrazení. Další výhodou je možnost celotělového vyšetření při jednom vyšetření. Zpřesnění rozsahu nádorového onemocnění a urychlení diagnostiky je výhodou především u rychle proliferujících nádorů, kterými jsou právě nádory typické pro dětský věk. Informace získané při FDG-PET vyšetření můžeme využít také k přesnějšímu monitorování efektu léčby a posouzení aktivity rezidua nádoru po ukončené léčbě.

Práce, kterou předkládám si klade za cíl posoudit možnosti klinického využití FDG-PET (PET/CT) v diagnostice a léčbě některých nádorových onemocnění dětí a dospívajících. Zkušeností s FDG-PET vyšetření u dětských onkologických pacientů je méně než u pacientů dospělých, význam FDG-PET v diagnostice dětských nádorů zatím definován nebyl (39).

Pracovní hypotéza

Hypotézou je, že zobrazení drobných ložisek nádoru pomocí zvýšené akumulace FDG a odhalení nových lokalizací nádoru v oblastech, která nejsou standardním zobrazením zachyceny, umožní zpřesnění rozsahu onemocnění v době stanovení diagnózy.

Cíle práce

U dětských pacientů s maligním lymfomem a alveolárním rhabdomyosarkomem porovnat výsledky standardních zobrazovacích metod s FDG-PET vyšetřením a zjistit, jak často tyto výsledky změni iniciální rozsah onemocnění a modifikují léčebnou strategii.

4. PACIENTI A METODY

Charakteristika souboru pacientů

Vstupní kritéria

- Histopatologicky potvrzený maligní lymfom nebo alveolární rhabdomyosarkom
- Věk od 4 do 19 let
- Zhodnocení rozsahu onemocnění před zahájením léčby pomocí standardních zobrazovacích metod a FDG-PET
- Souhlas rodičů pacienta/pacienta s komplexním vyšetřením a s anonymním zpracováním dat o onemocnění

Vylučující kritéria

- Významně omezený celkový zdravotní stav (Karnofsky index < 40 %) (tabulka 9)
- Věk pacienta < 4 roky, vyžadující provedení FDG-PET v celkové anestézii

Stupnice	Karnofsky
100 %	Normální aktivita, pacient je bez obtíží
90 %	Pacient je schopen normální činnosti, má mírné známky nebo příznaky choroby
80 %	Pacient zvládá normální činnost s námahou
70 %	Postará se o sebe, ale není schopen normální činnosti ani aktivní práce
60 %	Věci osobní potřeby si obstará sám, potřebuje občasnou pomoc
50 %	Pacient potřebuje občasnou pomoc a častou léčebnou péči
40 %	Nemohoucí pacient, potřebuje speciální péči a pomoc
30 %	Těžce nemohoucí pacient s nutností hospitalizace, není nebezpečí úmrtí
20 %	Pacient je v těžkém stavu, vyžaduje intenzivní podpůrnou léčbu, hospitalizace je nezbytná
10 %	Umírající pacient
0 %	Mrtev

Tabulka 9. Hodnocení zdravotního stavu pacienta (Karnofsky index)

Od června 2001 do listopadu 2009 jsme pomocí FDG-PET nebo PET-CT vyšetřili 125 dětí a dospívajících s lymfomem nebo alveolárním rhabdomyosarkomem. V analyzovaném souboru je 82 chlapců a 43 dívek, medián věku v době stanovení diagnózy byl 14 let. Střední doba klinického sledování pacientů dosáhla v době vyhodnocení studie 4 roky (0.5 – 10 let). Hodgkinův lymfom mělo 55 dětí, nehodgkinský lymfom 54 nemocných a alveolární rhabdomyosarkom 16 nemocných. Četnost stadií na základě výsledků konvenčních stagingových vyšetření byla následující: stadium I - 21 pacientů, stadium II - 52 pacientů, stadium III - 34 pacientů, stadium IV - 18 pacientů.

Analyzovali jsme celkem 131 FDG-PET vyšetření, u šesti pacientů jsme PET vyšetření ke stanovení rozsahu onemocnění provedli dvakrát – v době stanovení diagnózy a při relapsu. Nálezy FDG-PET jsme porovnali s výsledky standardních stagingových vyšetření. Byl tak vytvořen rozsáhlý datový soubor, ze kterého bylo možno vybírat jednotlivé soubory ke statistickému vyhodnocení.

FDG-PET vyšetření

FDG-PET vyšetření byla provedena v Praze v Nemocnici Na Homolce v souladu s metodickým doporučením Society of Nuclear Medicine ve 2D akvizičním režimu. Aplikováno bylo 525 MBq ^{18}F FDG na 70 kg hmotnosti pacienta). Pro pacienty s nižší hmotností byla aktivita upravena podle doporučení European Association of Nuclear Medicine (23). Pacienti lačnili minimálně 6 hodin před intravenózní aplikací FDG. Snímání pomocí PET kamery ECAT EXACT (Siemens/CTI) bylo zahájeno 50-90 minut po aplikaci FDG (40). Při iterativní rekonstrukci tomografických řezů bylo využito transmisní korekce absorpce. Vyšetření bylo provedeno v rozsahu od baze lební pod oblast třísel. Hodnocení skenů proběhlo ve třech rovinách (transverzální, koronální a sagitální) včetně pseudotrojrozměrného zobrazení MIP (Maximum Intensity Projections).

FDG-PET/CT vyšetření

FDG-PET/CT vyšetření byla rovněž prováděna v Nemocnici Na Homolce s využitím skenerů Siemens: zprvu Biograph duo LSO a později i nejmodernějšího Biograph 40

TruePoint TrueV HD. V případě prvního skeneru bylo intravenózně aplikováno 370 MBq, v případě druhého 320 MBq FDG pro 70kg pacienta. Snímání probíhalo ve 3D režimu do matice 128x128 u prvního a 168x168 u druhého skeneru. Pro účely CT části vyšetření byla s hodinovým předstihem perorálně podávána kontrastní látka (vodou ředěný jodový kontrast nebo 2,5% manitol). Spirální CT snímání bylo prováděno ve shodném rozsahu jako PET a bylo použito ke korekci zeslabení PET signálu. CT snímání probíhalo buď v režimu snížené dávky, nebo v režimu standardní dávky při současném podání intravenózní kontrastní látky. Hodnocení PET i CT části vyšetření probíhalo současně s využitím fúze obou modalit pracovníky kříženě zaškolenými v jejich hodnocení. Ostatní zásady byly dodržovány jako v případě PET vyšetření.

Vyšetření počítačovou tomografií

Spirální CT vyšetření byla provedena ve Fakultní nemocnici v Motole (FNM) pomocí Siemens CT skeneru (Somatom AR Star). CT vyšetření byla provedena s podáním intravenózní kontrastní látky pro zvýraznění kontrastu cév a parenchymatózních orgánů. Maximální šíře obrazu při CT vyšetření byla 5 mm, faktor stoupání byl 1.75. Měřitelné léze byly měřeny ve dvou na sebe kolmých průmětech v axiálním řezu.

Sběr dat a jejich analýza

U všech pacientů byly dostupné nálezy standardních zobrazení pro porovnání s nálezy FDG-PET. Kvalitativní hodnocení PET i CT obrazů prováděli nezávisle atestovaní lékaři z oddělení nukleární medicíny a radiologové.

Při hodnocení nálezů konvenčních zobrazovacích metod (UZ, CT) jsme jako pozitivní (infiltrovanou nádorem) označili lymfatickou uzlinu větší než 1 cm v nejdelším rozměru. Toto kritérium platilo pro uzliny ve všech lokalizacích kromě uzlin v oblasti krku, axil, mesenteria a třísel. U dětí jsou v těchto lokalizacích lymfatické uzliny fyziologicky větší (hyperplastické). Proto jsme tyto uzliny považovali za infiltrované, pokud jejich velikost při UZ nebo CT vyšetření přesáhla 1.5 cm. Parenchymové orgány jsme považovali za infiltrované nádorem při nálezů patologického ložiska, pro které z anamnézy pacienta nebylo jiné vysvětlení.

Při analýze nálezů FDG-PET vyšetření bylo jakékoliv ložisko hypermetabolismu FDG považováno za nádorovou infiltraci. Oblasti s fyziologicky zvýšenou akumulací FDG v tukové tkáni, gastrointestinálním traktu, v dutém systému ledvin a v močovém měchýři byly hodnoceny jako negativní.

Většina dětských nádorů je onemocněním „mnoholožiskovým“, histologické potvrzení všech patologických ložisek na zobrazovacích metodách není technicky možné. Proto jsme nálezy získané při FDG-PET vyšetření porovnali s dostupnými histologickými výsledky, nálezy standardních zobrazovacích metod, cytologickým vyšetřením kostní dřeně a následným průběhem onemocnění.

Hodnocení FDG-PET nálezů bylo v první době provedeno bez znalosti výsledků konvenčních zobrazení a naopak. Při rozdílném nálezů v hodnocení některé oblasti byla tato oblast znovu analyzována na podkladě všech dostupných informací a po vzájemné dohodě lékařů nukleární medicíny, radiologů a onkologa označena jako správně pozitivní (SP), správně negativní (SN), falešně pozitivní (FP) nebo falešně negativní (FN). Ložiska, která při kontrolních vyšetřeních (včetně FDG-PET) v průběhu chemoterapie vymizela, byla zpětně klasifikována jako správně pozitivní.

Stanovení rozsahu onemocnění

Pacienti absolvovali všechna stagingová vyšetření před zahájením léčby. Kromě základního hematologického a biochemického vyšetření jsme prováděli orientační rentgenové vyšetření hrudníku, sonografické vyšetření periferních lymfatických uzlin, břicha a malé pánve, echokardiografické vyšetření k vyloučení infiltrace perikardu, CT hrudníku a břicha. K vyloučení nádorové infiltrace kostní dřene jsme u všech nemocných provedli aspiraci kostní dřene z obou lopat kosti kyčelní s následným cytologickým a imunologickým vyšetřením. U nemocných s postižením skeletu a měkkých tkání jsme doplnili MRI postižené oblasti. Nemocní s parameningeální lokalizací nádoru absolvovali MRI mozku a míchy.

Rozsah onemocnění jsme hodnotili podle klasifikace doporučené pro jednotlivé skupiny nádorů. Staging užívaný pro nemocné s Hodgkinovým lymfomem byl vypracován v roce 1971 na konferenci v Ann Arboru (Michigan), poslední revidovaná verze je z roku 1989 (tabulka 10) (41).

Stadium I	postižení jedné skupiny lymfatických uzlin nebo jednoho extralymfatického orgánu (I _E)
Stadium II	postižení dvou nebo více skupin uzlin na jedné straně bránice, popřípadě s postižením sousedního extralymfatického orgánu (II _E)
Stadium III	postižení uzlin na obou stranách bránice, které může být provázeno postižením sleziny (III _S), nebo lokalizovaným postižením jednoho extralymfatického orgánu (III _E) nebo obojím (III _{SE})
Stadium IV	generalizované onemocnění s difuzním postižením jednoho nebo více extralymfatických orgánů, s postižením nebo bez postižení lymfatických uzlin

Tabulka 10. Klinická stadia Hodgkinovy choroby

Vzhledem k časté extranodální lokalizaci dětských NHL se ke stanovení rozsahu onemocnění Ann Arbor klasifikace nepoužívá. Nejčastěji používaným schématem je „St. Jude´s Staging System“ podle Murphyové (tabulka 11) (42).

Stadium I	postižení jedné uzliny či extranodální manifestace nádoru bez lokálního šíření, s výjimkou mediastinální, abdominální nebo epidurální lokalizace
Stadium II	postižení více uzlin a/nebo extranodální manifestace na stejné straně bránice, s lokálním šířením nebo bez něj; nepatří sem mediastinální, epidurální nebo rozsáhlé neresekabilní abdominální lokalizace
Stadium III	lokalizace na obou stranách bránice, všechny manifestace v hrudníku (mediastinum, thymus, pleura), všechny neresekabilní abdominální manifestace, epidurální lokalizace, mnohožiskové postižení skeletu (bez cytologického průkazu infiltrace kostní dřeně)
Stadium IV	infiltrace kostní dřeně nebo CNS

Tabulka 11. Klinická stadia NHL podle Murphyové (1980)

Rozsah onemocnění u dětí a dospívajících se sarkomy jsme stanovili podle klasifikace Mezinárodní skupiny pro léčbu rhabdomyosarkomů (tabulka 12) (43).

Stadium I	nádor omezený na místo vzniku (T1) nejsou postiženy regionální lymfatické uzliny (N0) nejsou přítomny vzdálené metastázy (M0)
Stadium II	nádor s fixací nebo extenzí do okolní tkáně; vícečetné ložiskové postižení jednoho orgánu (T2) N0 M0
Stadium III	Primární nádor T1 nebo T2 Postižení regionálních lymfatických uzlin (N1)
Stadium IV	jakýkoliv nádor (T1 nebo T2) N0 nebo N1 Jsou přítomny vzdálené metastázy (M1)

Tabulka 12. Klinická stadia sarkomů měkkých tkání podle IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)

Primární nádor	Regionální lymfatické uzliny
Hlava a krk	Stejnostranné krční a supraklavikulární, u centrálně lokalizovaných nádorů může být lymfadenopatie bilaterální
Orbita	Stejnostranné jugulární, preaurikulární a krční uzliny
Nitrohruďní nádor	Mediastinální a vnitřní prsní uzliny (parasternální)
Hrudní stěna	Axilární, infraklavikulární a vnitřní prsní uzliny
Břicho a pánev	Subdiafragmatické, intraabdominální a ilické uzliny
Břišní stěna	Inguinální a femorální uzliny
Paratestikulární nádory	Zevní ilické a paraaortální uzliny; při postižení skrotá tříselné uzliny
Perineum	Inguinální a ilické uzliny, u centrálně uložených nádorů mohou být bilaterální
Horní končetiny	Axilární, méně často epitrochanterické uzliny
Dolní končetiny	Inguinální, vzácně popliteální uzliny

Tabulka 13. Lokalizace regionálních lymfatických uzlin u nemocných se sarkomy

Statistické zpracování výsledků

K analýze dat byl použit statistický software VassarStats. Statistické zpracování výsledků bylo založeno na stanovení senzitivity, specificity, diagnostické správnosti, negativní a pozitivní prediktivní hodnoty (včetně 95 % CI) pro iniciální diagnostiku – a to jak pro konvenční diagnostické metody, tak pro FDG-PET. Míra shody obou klasifikací byla posouzena pomocí McNemarova testu (44). Za signifikantní byly považovány hodnoty $p < 0.05$.

5. VÝSLEDKY

Pro posouzení spolehlivosti FDG-PET vyšetření pro stanovení rozsahu onemocnění jsme zhodnotili celkem 131 PET vyšetření provedených u 125 pacientů (55 dětí s HL, 54 dětí s NHL, 16 dětí s ARMS) ve věku 4-18 let.

Při analýze jednotlivých oblastí jsme porovnali celkem 1523 oblastí. Nálezy PET a standardních stagingových vyšetření se shodovaly v 95 % oblastí (1450/1523; 311 správně pozitivních + 1139 správně negativních nálezů). Ve zbývajících 73 (5 %) oblastech byly nálezy rozdílné (PET nálezy byly 65x správně pozitivní, 3x správně negativní, 4x falešně negativní, 1x falešně pozitivní).

PET prokázala vyšší senzitivitu pro detekci nádorových ložisek (p-value <0.00001) než konvenční vyšetřovací metody. FDG-PET správně identifikovala 376 z 380 postižených oblastí (senzitivita 99 %; 95 % CI 97.14 - 99.66 %). Konvenční zobrazovací metody správně zobrazily 315 z 380 postižených oblastí (senzitivita 83 %; 95 % CI 78.64 – 86.47 %). Diagnostická přesnost PET vyšetření byla signifikantně vyšší – 99.67 % (95 % CI 99.19 - 99.99 %) v porovnání s 95.54 % přesností konvenčních metod (95 % CI 94.34 – 96.49 %). Specificita obou modalit se nelišila (99.91 % pro PET; 99.74 % pro konvenční stagingové metody) (tabulka 14).

FDG-PET	Zlatý standard		Σ	
	+	-		
	+	376	1	377
	-	4	1142	1146
Σ		380	1143	1523

Konvenční staging	Zlatý standard		Σ	
	+	-		
	+	315	3	318
	-	65	1140	1205
Σ		380	1143	1523

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	24,95%	22,81%	27,22%
Sensitivity	98,95%	97,14%	99,66%
Specificity	99,91%	99,43%	100,00%
Accuracy	99,67%	99,19%	99,88%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	24,75%	22,62%	27,02%
Negative	75,25%	72,98%	77,38%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	99,73%	98,30%	99,99%
FP	0,27%	0,01%	1,70%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	99,65%	99,04%	99,89%
FN	0,35%	0,11%	0,96%

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	24,95%	22,81%	27,22%
Sensitivity	82,89%	78,64%	86,47%
Specificity	99,74%	99,17%	99,93%
Accuracy	95,54%	94,34%	96,49%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	20,88%	18,88%	23,03%
Negative	79,12%	76,97%	81,12%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	99,06%	97,04%	99,76%
FP	0,94%	0,24%	2,96%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	94,61%	93,14%	95,78%
FN	5,39%	4,22%	6,86%

Tabulka 14. Stanovení senzitivity, specificity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro hodnocení všech oblastí

PET prokázala signifikantně vyšší senzitivitu pro stanovení klinického stadia (p-value 0.0001) než konvenční metody. PET potvrdila klinické stadium v 79 % vyšetření (103/131). FDG-PET vyšetření správně změnilo stadium onemocnění u 18 % pacientů (24/131). Pouze ve 3 % nálezů bylo stanovení klinického stadia pomocí FDG-PET nesprávné (4/131).

Diagnostická správnost FDG-PET nálezů pro stanovení klinického stadia byla 97 % (127/131; 95 % CI 91.9 – 99.0 %), standardní metody určily správně klinické stadium v 82 % vyšetření (107/131; 95 % CI 73.8 – 87.7 %) (tabulka 15). Na základě nových informací z FDG-PET vyšetření jsme modifikovali léčebnou strategii u 14 % nemocných (18/131).

FDG-PET		Zlatý standard		Σ
		+	-	
	+	111	1	112
	-	3	16	19
Σ		114	17	131

Konvenční metody		Zlatý standard		Σ
		+	-	
	+	92	2	94
	-	22	15	37
Σ		114	17	131

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	87,02%	79,76%	92,04%
Sensitivity	97,37%	91,93%	99,32%
Specificity	94,12%	69,24%	99,69%
Accuracy	96,95%	91,89%	99,02%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	85,50%	78,02%	90,82%
Negative	14,50%	9,18%	21,98%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	99,11%	94,40%	99,95%
FP	0,89%	0,05%	5,60%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	84,21%	59,51%	95,83%
FN	15,79%	4,17%	40,49%

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	87,02%	79,76%	92,04%
Sensitivity	80,70%	72,02%	87,26%
Specificity	88,24%	62,25%	97,94%
Accuracy	81,68%	73,76%	87,69%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	71,76%	63,11%	79,10%
Negative	28,24%	20,90%	36,89%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	97,87%	91,79%	99,63%
FP	2,13%	0,37%	8,21%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	40,54%	25,20%	57,81%
FN	59,46%	42,19%	74,80%

Tabulka 15. Stanovení senzitivity, specificity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro stanovení klinického stadia

Hodgkinův lymfom

Hodgkinův lymfom (HL) vzniká maligní transformací B-lymfocytů v lymfatických uzlinách. Vrchol výskytu HL je mezi 15. až 30. rokem, chlapci onemocní 2-3x častěji. Mezi 15.-19. rokem života je roční incidence 28 případů/1 000 000 dospívajících. Onemocnění nejprve infiltruje lymfatické uzliny, později se šíří do orgánů (slezina, játra, plíce, kosti). Typickým projevem HL je nebolestivé zvětšení lymfatických uzlin, nejčastěji na krku nebo v nadklíčku. Více než polovina nemocných má zvětšené mediastinální uzliny, které mohou vyvolat kašel a později i dušnost z útlaku dýchacích cest. Přibližně třetina pacientů má nespecifické příznaky (tzv. B-symptomy: teploty neinfekčního původu $> 38^{\circ}\text{C}$, váhový úbytek více než 10 % během posledních 6 měsíců, noční poty), jejich přítomnost je spojena s horší prognózou. Základem léčby HL u dětí a dospívajících je kombinovaná chemoterapie a radioterapie. Úspěšnost léčby je vysoká, současnými léčebnými postupy lze vyléčit až 90 % dětí (45). Varovné jsou však informace o narůstajícím počtu pozdních léčebných následků především u mladších pacientů. Riziko vzniku sekundárních nádorů (karcinom prsu, plic, štítné žlázy, leukémie, NHL, osteosarkom) bylo po 10 letech 5-10x vyšší než u ostatní populace (46-48). Současné léčebné postupy proto omezují použití alkylačních látek a snižují dávku záření (49). Nepříznivou prognózu i dnes mají pacienti s iniciálně refrakterním nebo s opakovaně relabujícím onemocněním. U dětí, které nedosáhly remise primární léčbou nebo u nemocných s chemosenzitivním relapsem onemocnění, lze zařadit vysokodávkovanou chemoterapii s následnou autologní transplantací krvetvorných buněk (50, 51).

V posledních 10 letech se FDG-PET stala součástí vyšetřovacího algoritmu dospělých pacientů s lymfomy. Zahraniční studie potvrdily přínos FDG-PET v zobrazení uzlinových i mimouzlinových forem maligních lymfomů s vyšším stupněm malignity (52-56). PET je schopna zobrazit nová ložiska HL u 10-30 % nemocných, na základě nových nálezů je modifikován léčebný postup u 15-25 % dospělých pacientů (57, 58). Zkušeností s FDG-PET vyšetřením u dětských pacientů s lymfomy je málo. Změna klinického stadia v důsledku nových nálezů při FDG-PET vyšetření kolísá mezi 8 -50 % (59, 60).

Cílem naší prospektivní studie bylo vyhodnotit přesnost FDG-PET při stanovení rozsahu onemocnění a její vliv na další léčebný postup. V období 2001 až 2005 jsme před zahájením léčby provedli FDG-PET vyšetření u 55 po sobě jdoucích pacientů s HL. Kritéria pro zařazení do studie nespĺnily pouze 2 děti s rozsáhlým mediastinálním nádorem

způsobujícím respirační insuficienci. U obou jsme při stanovení rozsahu onemocnění vycházeli z výsledků konvenčních vyšetřovacích metod.

Analyzovali celkem 61 FDG-PET vyšetření, u šesti pacientů jsme PET vyšetření ke stanovení rozsahu onemocnění provedli dvakrát – v době stanovení diagnózy a při relapsu. Nálezy FDG-PET jsme porovnali s výsledky standardních stagingových vyšetření. Charakteristiku souboru pacientů uvádím v tabulce 16.

Počet pacientů	55
Věk (roky)	4 - 19, medián 15
B-symptomy	18
Chlapci / dívky	34 / 21
Histologický subtyp Hodgkinova lymfomu	
Smíšená buněčnost	9
Nodulární skleróza	37
HL bohatý na lymfocyty	1
HL s lymfocytární deplecí	0
Klasický HL, dále neklasifikovaný	4
Nodulární HL s predominancí lymfocytů (NLPHL)	4
Klinické stadium podle standardních metod	
I	4
II	36
III	10
IV	11

Tabulka 16. Charakteristika pacientů s Hodgkinovým lymfomem

U všech nemocných jsme stanovili rozsah onemocnění podle standardních metod (staging bez PETu) a staging podle PETu. U každého pacienta jsme porovnali celkem 12 uzlinových oblastí (levé a pravé krční, periklavikulární, axilární, ilické a tříselné uzliny, dále

uzliny nitrohruční a abdominální). Z orgánů jsme hodnotili postižení plic, sleziny a kostí/kostní dřeň. V jiných lokalizacích jsme onemocnění neprokázali.

HL - analýza podle jednotlivých oblastí

Při analýze jednotlivých oblastí jsme porovnali výsledky 61 vyšetření a zhodnotili celkem 887 / 915 oblastí (97 %). Podrobnou analýzu jednotlivých oblastí pro konvenční stagingová vyšetření a FDG-PET uvádím v tabulce 17.

Oblasti	PET hodnotitelné	PET nehodnotitelné	Konvenční stagingová vyšetření							FDG-PET						
			SP	SN	FP	FN	Sensitivita	Specificita	Správnost	SP	SN	FP	FN	Sensitivita	Specificita	Správnost
Krk vlevo	58	3	19	39	0	0	100%	100%	100%	19	39	0	0	100%	100%	100%
Krk vpravo	58	3	19	36	1	2	90.5%	97.3%	94.8%	21	37	0	0	100%	100%	100%
Periklavikulárně vlevo	57	4	31	24	0	2	93.9%	100%	96.5%	33	24	0	0	100%	100%	100%
Periklavikulárně vpravo	57	4	19	33	0	5	79.2%	100%	91.2%	24	33	0	0	100%	100%	100%
Axila vlevo	59	2	11	45	0	3	78.6%	100%	94.9%	14	45	0	0	100%	100%	100%
Axila vpravo	59	2	7	49	0	3	70%	100%	94.9%	10	49	0	0	100%	100%	100%
Nitrohruční	58	3	40	16	0	2	95.2%	100%	96.6%	42	16	0	0	100%	100%	100%
Abdominální	58	3	15	42	1	0	100%	97.7%	98.3%	15	43	0	0	100%	100%	100%
Hlíčká vlevo	60	1	4	54	0	2	66.7%	100%	96.7%	6	54	0	0	100%	100%	100%
Hlíčká vpravo	58	3	5	50	0	3	62.5%	100%	94.8%	8	50	0	0	100%	100%	100%
Tříslo vlevo	61	0	7	53	0	1	87.5%	100%	98.4%	8	53	0	0	100%	100%	100%
Tříslo vpravo	61	0	6	53	1	1	85.7%	98.1%	96.7%	7	54	0	0	100%	100%	100%
Všechny uzliny	704	28	183	494	3	24	88.4%	99.4%	96.2%	207	497	0	0	100%	100%	100%
Slezina	61	0	10	51	0	0	100%	100%	100%	10	51	0	0	100%	100%	100%
Plíce	61	0	10	51	0	0	100%	100%	100%	7	51	0	3	70%	100%	95.1%
Kostní dřev/skelet	61	0	4	51	0	6	40%	100%	90.2%	10	51	0	0	100%	100%	100%
Orgány	183	0	24	153	0	6	80%	100%	96.7%	27	153	0	3	90%	100%	98.3%
Celkem	887	28	207	647	3	30	87.3%	99.5%	96.3%	234	650	0	3	98.7%	100%	99.7%

Tabulka 17. Hodgkinův lymfom - analýza jednotlivých oblastí pro konvenční stagingová vyšetření a FDG-PET (Převzato a upraveno z Kabickova et al. 2006) (61)

Nález PET a standardních stagingových vyšetření se shodovaly v 96 % oblastí (851/915; 204 správně pozitivních + 647 správně negativních nálezů). Ve zbývajících 36 (4 %) oblastech byly nálezy rozdílné (PET nálezy byly 30x správně pozitivní, 3x správně negativní, 3x falešně negativní). PET prokázala signifikantně lepší senzitivitu (p-value <0.00001) než konvenční stagingové metody. Správně identifikovala 234 z 237 postižených oblastí (senzitivita 98.73 %; **95 % CI 96.04-99.67 %**). Konvenční zobrazovací metody správně zobrazily 207 z 237 oblastí (senzitivita 87.34 %; **95 % CI 82.27-91.17 %**) (tabulka 18).

Pro vysokou fyziologickou FDG akumulaci v tukové tkáni, GIT, močovodech nebylo možné přesně zhodnotit pouze 28 z 915 oblastí (3 %), tyto nálezy jsme pozorovali u 10 dětí. Vysoká FDG akumulace byla přítomna v tukové tkáni (21 oblastí), v gastrointestinálním traktu (1 oblast) a ve vývodných cestách močových (6 oblastí). Při konvenčním zobrazení pomocí CT nebo sonografie byl nádor v této oblasti patrný 3x (11 %).

FDG-PET		Zlatý standard		Σ
		+	-	
+		234	0	234
-		3	650	653
Σ		237	650	887

Konvenční metody		Zlatý standard		Σ
		+	-	
+		207	3	210
-		30	647	677
Σ		237	650	887

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	26,72%	23,86%	29,79%
Sensitivity	98,73%	96,04%	99,67%
Specificity	100,00%	99,27%	100,00%
Accuracy	99,66%	98,93%	99,91%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	26,38%	23,53%	29,44%
Negative	73,62%	70,56%	76,47%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	97,99%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	2,01%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	99,54%	98,55%	99,88%
FN	0,46%	0,12%	1,45%

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	26,72%	23,86%	29,79%
Sensitivity	87,34%	82,27%	91,17%
Specificity	99,54%	98,54%	99,88%
Accuracy	96,28%	94,76%	97,39%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	23,68%	20,94%	26,64%
Negative	76,32%	73,36%	79,06%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	98,57%	95,54%	99,63%
FP	1,43%	0,37%	4,46%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	95,57%	93,66%	96,94%
FN	4,43%	3,06%	6,34%

Tabulka 18. Hodgkinův lymfom - stanovení senzitivity, specificity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro postižení všech oblastí

HL - postižení lymfatických uzlin

Na 61 provedených vyšetřeních jsme porovnali 704 ze 732 uzlinových oblastí. Nálezy FDG-PET a standardního stagingu se shodovaly v 677 (96 %) uzlinových lokalizacích, shodně pozitivních bylo 183 oblastí a shodně negativních bylo 494 oblastí. Rozdílné nálezy jsme pozorovali při 17 vyšetřeních ve 27 uzlinových lokalizacích. PET byla citlivější při zobrazení 24 uzlinových oblastí, kdy vysoká akumulace FDG upozornila na lymfomovou infiltraci v ještě nezvětšených uzlinách. Všechny tyto nálezy se po chemoterapii znormalizovaly. FDG-PET vyšetření bylo správně negativní ve 3 případech, kdy sonografické vyšetření zobrazilo zvětšené krční a inguinální uzliny (>1.5 cm). Na kontrolních vyšetřeních po chemoterapii tyto uzliny zůstaly zvětšené, jednalo se tedy o benigní hyperplazii. Senzitivita FDG-PET vyšetření pro detekci infiltrovaných lymfatických uzlin byla 100 % (95 % CI 97.73 -100 %), senzitivita konvenčních vyšetření byla 88.41 % (95 % CI 83.05 - 92.28 %) (tabulka 19).

FDG-PET	Zlatý standard		Σ
	+	-	
+	207	0	207
-	0	497	497
Σ	207	497	704

Konvenční metody	Zlatý standard		Σ
	+	-	
+	183	3	186
-	24	494	518
Σ	207	497	704

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	29,40%	26,09%	32,95%
Sensitivity	100,00%	97,73%	100,00%
Specificity	100,00%	99,04%	100,00%
Accuracy	100,00%	99,32%	100,00%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	29,40%	26,09%	32,95%
Negative	70,60%	67,05%	73,91%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	97,73%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	2,27%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	100,00%	99,04%	100,00%
FN	0,00%	0,00%	0,96%

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	29,40%	26,09%	32,95%
Sensitivity	88,41%	83,05%	92,28%
Specificity	99,40%	98,09%	99,84%
Accuracy	96,16%	94,39%	97,41%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	26,42%	23,23%	29,87%
Negative	73,58%	70,13%	76,77%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	98,39%	94,98%	99,58%
FP	1,61%	0,42%	5,02%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	95,37%	93,09%	96,95%
FN	4,63%	3,05%	6,91%

Tabulka 19. Hodgkinův lymfom - stanovení senzitivity, specificity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro postižení lymfatických uzlin

HL – postižení orgánů

Nález PET a standardních stagingových vyšetření se shodovaly v 95 % extranodálních lokalizací (174/183; 153 shodně negativních nálezů, 21 shodně pozitivních nálezů). PET i konvenční zobrazovací vyšetření správně zobrazily plicní infiltraci v 7 případech, infiltraci sleziny v 10 případech a postižení skeletu ve 4 případech. Při hodnocení infiltrace sleziny byla PET stejně citlivá jako sonografické vyšetření (100 %), citlivost CT byla v této oblasti výrazně nižší (64 %).

V devíti extranodálních lokalizacích byly nálezy rozdílné. FDG-PET byla správně pozitivní u 6 nemocných, když odhalila ložiskové infiltráty v kostní dřeni axiálního skeletu a ve skeletu dolních končetin. Tito pacienti měli negativní scintigrafické vyšetření skeletu i necílenou biopsii kostní dřene. Infiltraci kostní dřene následně potvrdilo MRI vyšetření, všechna tato ložiska vymizela v průběhu chemoterapie. Pouze ve 3 případech byla PET falešně negativní - nezobrazila drobná plicní ložiska (< 7 mm) detekovaná pomocí CT vyšetření. I když tato ložiska nebyla histologicky verifikována, všechna vymizela na kontrolním CT vyšetření po podání chemoterapie. Citlivost FDG-PET vyšetření pro detekci infiltrace orgánů byla 90,00 % (95 % CI 72,32 - 97,38 %), citlivost standardních stagingových vyšetření byla 80,00 % (95 % CI 60,87 – 91,60 %) (tabulka 20).

FDG-PET	Zlatý standard		Σ
	+	-	
+	27	0	27
-	3	153	156
Σ	30	153	183

Konvenční metody	Zlatý standard		Σ
	+	-	
+	24	0	24
-	6	153	159
Σ	30	153	183

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	16,39%	11,50%	22,74%
Sensitivity	90,00%	72,32%	97,38%
Specificity	100,00%	96,95%	100,00%
Accuracy	98,36%	94,90%	99,58%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	14,75%	10,11%	20,92%
Negative	85,25%	79,08%	89,89%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	84,50%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	15,50%

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	16,39%	11,50%	22,74%
Sensitivity	80,00%	60,87%	91,60%
Specificity	100,00%	96,95%	100,00%
Accuracy	96,72%	92,67%	98,66%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	13,11%	8,75%	19,08%
Negative	86,89%	80,92%	91,25%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	82,83%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	17,17%

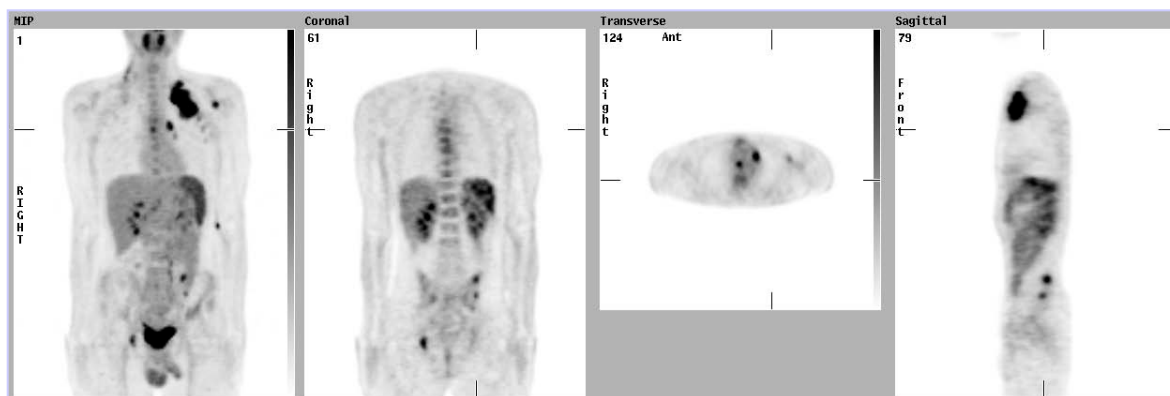
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	98,08%	94,04%	99,50%
FN	1,92%	0,50%	5,96%

For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	96,23%	91,60%	98,46%
FN	3,77%	1,54%	8,40%

Tabulka 20. Hodgkinův lymfom - stanovení senzitivity, specifcity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro postižení orgánů

HL - změna klinického stadia a modifikace léčby

Při stanovení rozsahu onemocnění před zahájením léčby se nálezy běžných zobrazovacích metod a PET shodovaly u 50 z 61 vyšetření (82 %), 47 nálezů bylo shodně pozitivních a 3 nálezy byly shodně negativní. FDG-PET vyšetření odhalilo celkem 30 nových ložisek lymfomu (24 uzlinových, 6 ložisek v kostní dřeni) u 21 nemocných (21/61 = 34 %). Pouze 10 těchto ložisek (32 %) správně zvýšilo stadium onemocnění u 7 dětí (obrázek 12).



Obrázek 13. PET snímky 18letého pacienta s Hodgkinovým lymfomem. Rozsah onemocnění podle konvenčních metod odpovídal stadiu III S (postižení uzlin vpravo na krku, vlevo periklavikulárně a axilárně, infiltrace sleziny). PET zobrazila nezvětšené infiltrované uzliny v mediastinu a v pravém plicním hilu a víceložiskové postižení skeletu (obratle, pánev) a správně zvýšila klinické stadium na IV S.

U dvou dětí PET správně snížila klinické stadium, když vyloučila přítomnost lymfomu ve zvětšených hyperplastických krčních uzlinách. Pouze u 3 % vyšetření (2/61) byla PET falešně negativní - nezobrazila drobná plicní ložiska (< 5 mm) detekovaná pomocí CT vyšetření. PET prokázala lepší senzitivitu (96,4 %; 95 % CI 86,62 – 99,38 %) než konvenční stagingové metody (87,5 %; 95 % CI 75,31 – 94,41 %), rozdíl nebyl statisticky signifikantní (p-value = 0,0955).

Diagnostická správnost FDG-PET nálezů pro stanovení klinického stadia byla 97 % (59/61; 95 % CI 87.64 – 99.43 %), standardní metody určily správně klinické stadium v 85 % vyšetření (52/61; 95 % CI 73.33 – 92.62 %). Kombinace FDG-PET a CT vyšetření umožnila stanovit správně rozsah onemocnění ve 100 % případů (tabulka 21).

FDG-PET	Zlatý standard		Σ
	+	-	
+	54	0	54
-	2	5	7
Σ	56	5	61

Konvenční metody	Zlatý standard		Σ
	+	-	
+	49	2	51
-	7	3	10
Σ	56	5	61

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	91,80%	81,17%	96,94%
Sensitivity	96,43%	86,62%	99,38%
Specificity	100,00%	46,29%	100,00%
Accuracy	96,72%	87,64%	99,43%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	88,52%	77,17%	94,88%
Negative	11,48%	5,12%	22,83%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	91,73%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	8,27%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	71,43%	30,26%	94,89%
FN	28,57%	5,11%	69,74%

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	91,80%	81,17%	96,94%
Sensitivity	87,50%	75,31%	94,41%
Specificity	60,00%	17,04%	92,74%
Accuracy	85,25%	73,33%	92,62%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	83,61%	71,45%	91,45%
Negative	16,39%	8,55%	28,55%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	96,08%	85,41%	99,32%
FP	3,92%	0,68%	14,59%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	30,00%	8,09%	64,63%
FN	70,00%	35,37%	91,91%

Tabulka 21. Hodgkinův lymfom - stanovení senzitivity, specificity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro stanovení klinického stadia

Zvýšení klinického stadia na základě nových informací získaných při FDG-PET vyšetření neznamenal intenzifikaci původně plánované chemoterapie, protože tyto pacienti byli zařazeni do vyšší rizikové skupiny již na základě přítomných B-symptomů a/nebo „bulky“ onemocnění. U 5 % (3/61) nemocných, kde FDG-PET vyloučila přítomnost nádoru v hyperplastických lymfatických uzlinách, jsme na základě PET nálezů modifikovali ozařovací pole.

Nehodgkinské lymfomy

Nehodgkinské lymfomy se podílejí 8-10% na celkové incidenci dětských nádorů, u dětí a adolescentů patří ke skupině vysoce maligních lymfomů. V Evropě a USA tvoří polovinu lymfomy Burkittova typu, třetinu lymfoblastické lymfomy a zbytek lymfomy velkobuněčné. NHL jsou nejrychleji rostoucí dětské nádory, časně leukemizují, infiltrují meningy, CNS a jiné extralymfatické tkáně. Onemocnění je vzácné u dětí mladších tří let, vrchol výskytu je kolem 10. roku věku, chlapci onemocní častěji (62). Zvýšené riziko vzniku NHL mají děti s vrozenými nebo získanými imunodeficientními stavy (pacienti po orgánových transplantacích nebo transplantaci kostní dřeně, ataxia-teleangiectasia, Wiskott-Aldrichův syndrom, AIDS) (63). U části těchto pacientů je popisována asociace s EBV infekcí (64). Přibližně u třetiny dětí se NHL manifestují pod obrazem život ohrožující příhody – obstrukcí dýchacích cest, syndromem horní duté žíly, akutním renálním selháním (nejčastěji na podkladě urátové nefropatie při současné infiltraci ledvin) nebo ileem z invaginace infiltrovaného střeva. Nebezpečná je i rychle postupující infiltrace plicního parenchymu lymfomem. Stav dítěte se může rychle zhoršit, iniciační staging a histologická verifikace nádoru musí být provedena nejpozději do 24 hodin (65, 66).

V České republice používáme v léčbě dětských NHL protokoly německé pracovní skupiny BFM (67). Hlavní léčebnou metodou je vysoce intenzivní chemoterapie, která musí být doprovázena odpovídající podpůrnou léčbou. Lokální radioterapie se používá vzácně, k ošetření vitálního rezidua nádoru po léčbě. Chemoterapie B buněčných NHL probíhá v jednotlivých blocích s 10-14 denní pauzou a trvá 2 až 6 měsíců. Léčba T buněčných NHL je odvozena od léčebných protokolů pro akutní lymfoblastické leukémie. Trvá 1-2 roky, zahrnuje intenzivní a následně udržovací fázi. Megachemoterapie s transplantací kostní dřeně nebo periferních kmenových buněk je zařazena pro pacienty, kteří indukční léčbou nedosáhli remise a pro děti s relapsem NHL po ukončené léčbě, který se podařilo zvládnout další účinnou chemoterapií. Podle histologického typu lze vyléčit až 90% dětí s lokalizovaným onemocněním a 60-75% dětí s klinickým stadiem III+IV (68, 69).

Stejně jako u dětí s Hodgkinovým lymfomem bylo cílem naší prospektivní studie vyhodnotit přesnost FDG-PET při stanovení rozsahu onemocnění a její vliv na další léčebný postup. V období 2001 až 2009 jsme na naše pracoviště přijali celkem 92 dětí a dospívajících s nově diagnostikovaným NHL. Kritéria pro zařazení do studie splnilo 54 dětí (59 %), zbývajících 38 dětí zahájilo léčbu na základě výsledků standardních stagingových vyšetření.

PET vyšetření jsme neprováděli u 11 dětí mladších 4 let a u 27 nemocných s Karnofsky skóre pod 40 %. Analyzovali celkem 28 FDG-PET a 26 FDG-PET/CT vyšetření. Charakteristiku souboru pacientů uvádím v tabulce 22.

Počet pacientů	54
Věk (roky)	4 - 19, medián 14
Chlapci / dívky	40 / 14
Histologický subtyp NHL	
Burkittův lymfom	21
Difúzní velkobuněčný B-lymfom	20
Lymfoblastický lymfom	5
Anaplastický velkobuněčný lymfom	7
Periferní T-lymfom	1
Klinické stadium*	
I	14
II	16
III	23
IV	1
Kompletně resekovaný lymfom*	15 (28 %)
Postižení orgánů*	
thymus	6
GIT	5
ledviny	4
testes/ovaria	4
kostní dřeň/skelet	4
slezina	3
játra	2
nadledviny	2

pankreas	2
plíce	1

*Na základě standardních vyšetřovacích metod

Tabulka 22. Charakteristika pacientů s NHL

U každého pacienta jsme porovnali celkem 10 oblastí - 4 nodální (Waldeyerův okruh, periferní, nitrohruční a abdominální uzliny) a 6 orgánových lokalizací. Z orgánů jsme hodnotili postižení nitrohručních orgánů, infiltraci GIT, infiltraci ledvin/nadledvin, infiltraci sleziny/jater/pankreatu, postižení testes/ovarií a infiltraci kostí/kostní dřeně. V jiných lokalizacích jsme onemocnění neprokázali.

NHL - analýza podle jednotlivých oblastí

Při analýze jednotlivých oblastí jsme porovnali výsledky 54 vyšetření a zhodnotili celkem 540 oblastí. Podrobnou analýzu jednotlivých oblastí pro konvenční stagingová vyšetření a FDG-PET uvádím v tabulce 23.

Vysokou fyziologickou FDG akumulaci v tukové tkáni (3x v oblasti krku a nadklíčků, 1x v mediastinu a v retroperitoneu) jsme pozorovali pouze u 3 dětí s NHL. Při CT zobrazení nebyl nádor v těchto oblastech patrný (obrázek 14).



Obrázek 14. FDG-PET snímek 13letého chlapce s kompletně odstraněným kožním velkobuněčným anaplastickým lymfomem na levém předloktí. Patologická akumulace FDG odpovídající ložisku lymfomu není patrná. Symetricky zvýšená akumulace FDG na krku, šíji v mediastinu a retroperitoneu odpovídá aktivovanému hnědému tuku u tenziho jedince. Retrosternálně se zobrazuje persistentní thymus.

Oblasti	Konvenční stagingová vyšetření							FDG-PET						
	SP	SN	FP	FN	Sensitivita	Specificita	Správnost	SP	SN	FP	FN	Sensitivita	Specificita	Správnost
Waldeyerův okruh	9	43	0	2	81.8%	100%	96.3%	11	43	0	0	100%	100%	100%
Periferní uzliny	21	29	0	4	84.0%	100%	92.6%	25	29	0	0	100%	100%	100%
Nitrohruční uzliny	5	46	0	3	62.5%	100%	94.4%	8	46	0	0	100%	100%	100%
Abdominální uzliny	12	41	0	1	92.3%	100%	98.2%	13	41	0	0	100%	100%	100%
Všechny uzliny	47	159	0	10	82.5%	100%	95.4%	57	159	0	0	100%	100%	100%
Nitrohruční orgány	7	47	0	0	100%	100%	100%	7	47	0	0	100%	100%	100%
GIT	5	48	0	1	83.3%	100%	98.2%	6	48	0	0	100%	100%	100%
Ledviny/nadledviny	6	48	0	0	100%	100%	100%	6	48	0	0	100%	100%	100%
Játra/slezina/pankreas	6	47	0	1	85.7%	100%	98.2%	7	47	0	0	100%	100%	100%
Testes/ovaria	6	48	0	0	100%	100%	100%	6	48	0	0	100%	100%	100%
Kostní dřeň/skelet	2	42	0	10	16.7%	100%	81.5%	11	42	0	1	91.7%	100%	98.2%
Orgány	32	280	0	12	72.7%	100%	96.3%	43	280	0	1	97.7%	100%	99.7%
Celkem	79	439	0	22	78.2%	100%	95.9%	100	439	0	1	99.0%	100%	99.8%

Tabulka 23. NHL - analýza jednotlivých oblastí pro konvenční stagingová vyšetření a FDG-PET

Nález PET a standardních stagingových vyšetření se shodovaly v 98 % oblastí (517/540; 78 správně pozitivních + 439 správně negativních nálezů). Ve zbývajících 23 (2 %) oblastech byly nálezy rozdílné (PET nálezy byly 22x správně pozitivní, 1x falešně negativní). FDG-PET správně identifikovala 100 ze 101 postižených oblastí (**senzitivita 99 %; 95 % CI 93.8-99.9 %**). Konvenční zobrazovací metody správně zobrazily 79 ze 101 oblastí (**senzitivita 78 %; 95 % CI 68.7-85.6 %**) (tabulka 24).

FDG-PET		Zlatý standard		Σ
		+	-	
	+	100	0	100
	-	1	439	440
Σ		101	439	540

Konvenční metody		Zlatý standard		Σ
		+	-	
	+	79	0	79
	-	22	439	461
Σ		101	439	540

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	18,70%	15,55%	22,31%
Sensitivity	99,01%	93,82%	99,95%
Specificity	100,00%	98,92%	100,00%
Accuracy	99,81%	98,81%	99,99%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	18,52%	15,38%	22,11%
Negative	81,48%	77,89%	84,62%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	95,39%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	4,61%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	99,77%	98,54%	99,99%
FN	0,23%	0,01%	1,46%

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	18,70%	15,55%	22,31%
Sensitivity	78,22%	68,68%	85,57%
Specificity	100,00%	98,92%	100,00%
Accuracy	95,93%	93,80%	97,37%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	14,63%	11,81%	17,96%
Negative	85,37%	82,04%	88,19%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	94,22%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	5,78%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	95,23%	92,75%	96,91%
FN	4,77%	3,09%	7,25%

Tabulka 24. NHL - stanovení senzitivity, specificity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních pro postižení všech hodnocených oblastí

NHL - postižení lymfatických uzlin

Na 54 vyšetřeních jsme porovnali 216 uzlinových oblastí. Nálezy FDG-PET a standardních metod se shodovaly v 95 % (206/216) uzlinových lokalizací, shodně pozitivních bylo 47 oblastí a shodně negativních bylo 159 oblastí. V 10 případech byly nálezy rozdílné. FDG-PET byla správně pozitivní, když zobrazila nádorovou infiltraci v ještě nezvětšených uzlinách. FDG-PET vyšetření prokázalo signifikantně vyšší senzitivitu pro detekci nodálních infiltrátů (senzitivita 100 %; 95 % CI 97 -100 %). Senzitivita konvenčních vyšetření byla 83 % (95 % CI 69.6 – 90.8 %), (p-value = 0.00001) (tabulka 25).

FDG-PET		Zlatý standard		Σ
		+	-	
	+	57	0	57
	-	0	159	159
Σ		57	159	216

Konvenční metody		Zlatý standard		Σ
		+	-	
	+	47	0	47
	-	10	159	169
Σ		57	159	216

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	26,39%	20,75%	32,89%
Sensitivity	100,00%	92,13%	100,00%
Specificity	100,00%	97,06%	100,00%
Accuracy	100,00%	97,82%	100,00%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	26,39%	20,75%	32,89%
Negative	73,61%	67,11%	79,25%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	92,13%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	7,87%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	100,00%	97,06%	100,00%
FN	0,00%	0,00%	2,94%

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	26,39%	20,75%	32,89%
Sensitivity	82,46%	69,64%	90,83%
Specificity	100,00%	97,06%	100,00%
Accuracy	95,37%	91,40%	97,63%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	21,76%	16,57%	27,98%
Negative	78,24%	72,02%	83,43%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	90,59%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	9,41%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	94,08%	89,09%	96,97%
FN	5,92%	3,03%	10,91%

Tabulka 25. NHL - stanovení senzitivity, specificity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro postižení lymfatických uzlin

NHL – postižení orgánů

Nálezy PET a standardních vyšetření se shodovaly v 96 % (311/324) extranodálních lokalizacích (31 shodně pozitivních nálezů, 280 shodně negativních nálezů). Ve zbývajících 13 (4 %) oblastech byly nálezy rozdílné. PET nálezy byly 12x správně pozitivní při zobrazení ložiskových infiltrátů v kostní dřeni axiálního skeletu nebo končetin. Při aspiraci kostní dřene z lopat kyčelních jsme tato ložiska minuli. PET byla 1x falešně negativní, nezachytila 15 % infiltraci kostní dřene u pacienta s lymfoblastickým lymfomem. Citlivost FDG-PET vyšetření pro detekci orgánového postižení byla 98 % (95 % CI 86.5 – 99.9 %), citlivost standardních stagingových vyšetření byla 73 % (95 % CI 56.9 – 84.6 %) (tabulka 26).

FDG-PET		Zlatý standard		Σ
		+	-	
	+	43	0	43
	-	1	280	281
Σ		44	280	324

Konvenční metody		Zlatý standard		Σ
		+	-	
	+	32	0	32
	-	12	280	292
Σ		44	280	324

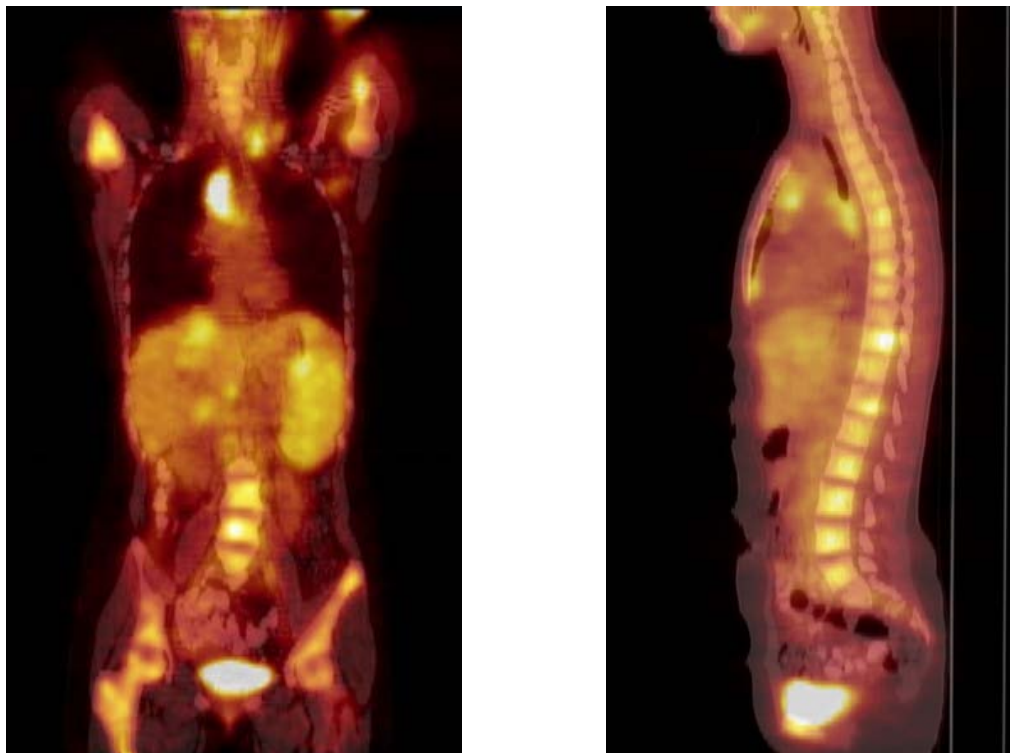
	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	13,58%	10,14%	17,91%
Sensitivity	97,73%	86,49%	99,88%
Specificity	100,00%	98,31%	100,00%
Accuracy	99,69%	98,02%	99,98%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	13,27%	9,87%	17,57%
Negative	86,73%	82,43%	90,13%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	89,79%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	10,21%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	99,64%	97,72%	99,98%
FN	0,36%	0,02%	2,28%

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	13,58%	10,14%	17,91%
Sensitivity	72,73%	56,96%	84,54%
Specificity	100,00%	98,31%	100,00%
Accuracy	96,30%	93,45%	97,98%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	9,88%	6,95%	13,78%
Negative	90,12%	86,22%	93,05%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	86,66%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	13,34%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	95,89%	92,74%	97,76%
FN	4,11%	2,24%	7,26%

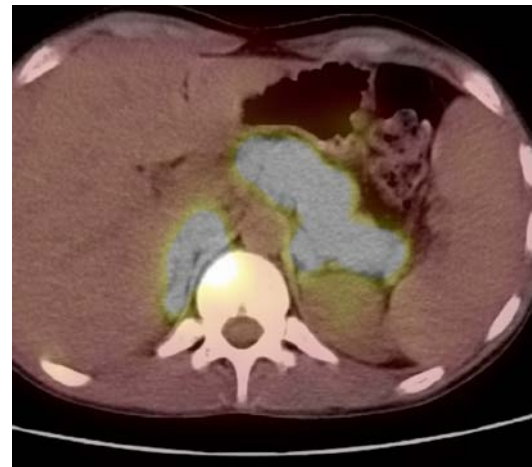
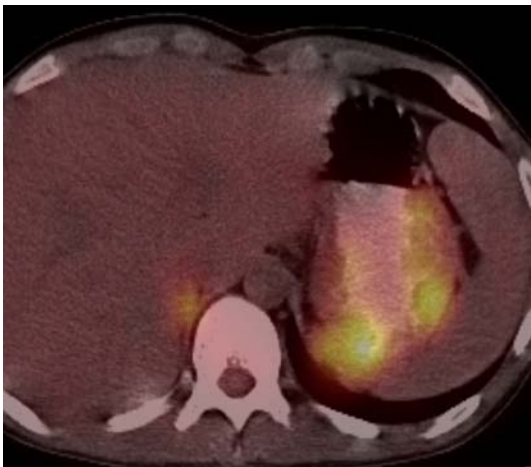
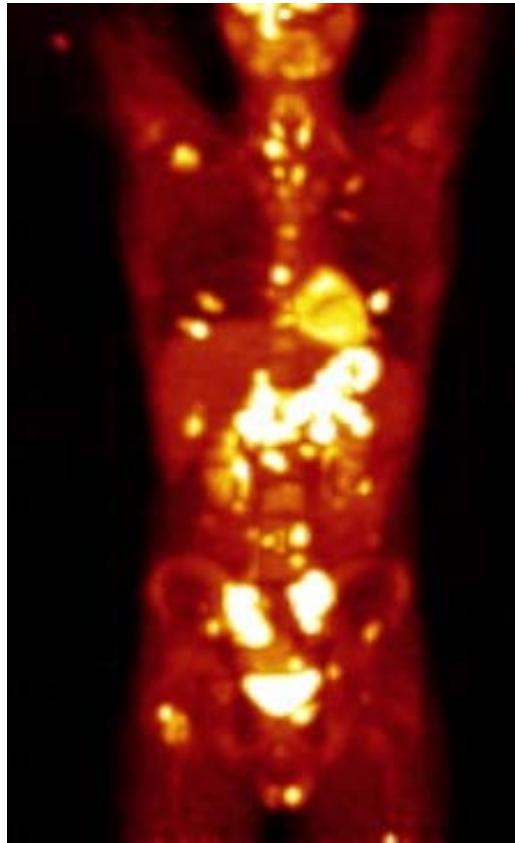
Tabulka 26. NHL - stanovení senzitivity, specificity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro postižení orgánů

NHL - změna klinického stadia a modifikace léčby

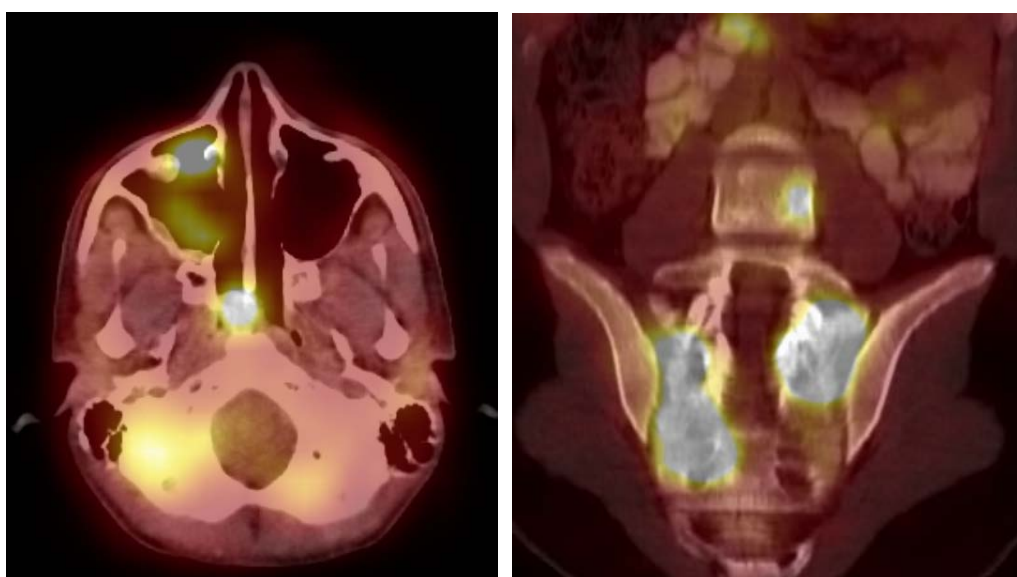
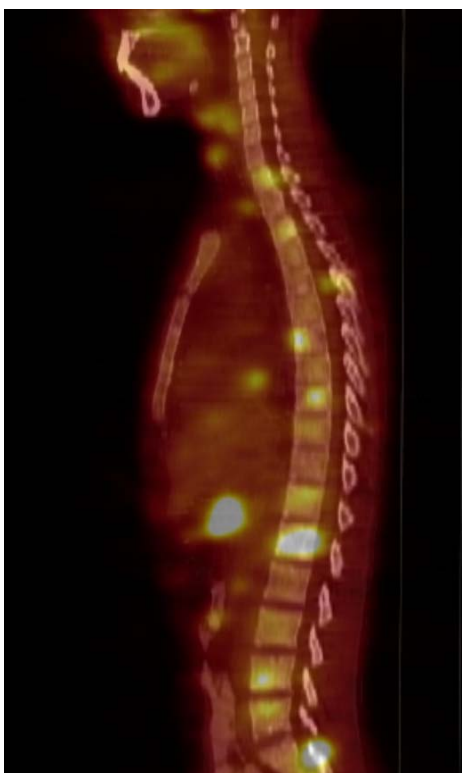
Při stanovení rozsahu onemocnění před zahájením léčby se nálezy běžných zobrazovacích metod a PET shodovaly u 43 z 54 vyšetření (80 %), 33 nálezů bylo shodně pozitivních a 10 nálezů bylo shodně negativních. FDG-PET vyšetření odhalilo celkem 22 nových ložisek lymfomu u 20 nemocných ($20/54 = 37\%$). Pouze 10 těchto ložisek (45 %) správně zvýšilo stadium onemocnění u 10 dětí (obrázek 15, 16). PET nesprávně snížila klinické stadium u jednoho pacienta, když nezobrazila 13 % lymfomovou infiltraci v kostní dřeni.



Obrázek 15. PET/CT snímky u 15leté dívky s NHL. Rozsah onemocnění z výsledků konvenčních metod odpovídal stadiu III (postižení uzlin na krku, periklavikulárně, v mediastinu a retroperitoneu, infiltrace sleziny a jater). PET vyšetření navíc zobrazilo mnohočetná ložiska hypermetabolizmu glukózy v centrálním skeletu, v proximálních částech humerů a ve femurech. Při aspiraci kostní dřevě ze sternu a z levé lopaty kyčelní jsme nádorové buňky nezachytili. Cílená trepanobiopsie z lopaty kyčelní potvrdila infiltraci kostní dřevě lymfomem.



Obrázek 16 a. *Seriál PET a PET/CT snímků 17letého chlapce s potransplantačním Burkittovým lymfomem: postižení žaludku, pankreatu, retroperitonálních uzlin a levého varlete*



Obrázek 16 b. PET/CT snímky téhož pacienta s nálezem neočekávaných mnohočetných infiltrátů ve skeletu (páteř, pánev, končetiny, baze lebni), s infiltrací nosohltanu a maxilární dutiny vpravo

FDG-PET prokázala signifikantně vyšší senzitivitu (p -value = 0.0066) než konvenční metody (97.7 % vs 77.3 %). Diagnostická správnost FDG-PET nálezů pro stanovení klinického stadia byla 98 % (53/54; 95 % CI 88.8 – 99.9 %), standardní metody určily správně klinické stadium v 82 % vyšetření (44/54; 95 % CI 68.1 – 90.3 %) (tabulka 27). Zvýšení klinického stadia na základě nových informací získaných při FDG-PET vyšetření vedlo k intenzifikaci původně plánované chemoterapie u 6 nemocných (11 %).

FDG-PET		Zlatý standard		Σ
		+	-	
	+	43	0	43
	-	1	10	11
Σ		44	10	54

Konvenční metody		Zlatý standard		Σ
		+	-	
	+	34	0	34
	-	10	10	20
Σ		44	10	54

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	81,48%	68,13%	90,30%
Sensitivity	97,73%	86,49%	99,88%
Specificity	100,00%	65,55%	100,00%
Accuracy	98,15%	88,82%	99,90%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	79,63%	66,08%	88,93%
Negative	20,37%	11,07%	33,92%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	89,79%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	10,21%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	90,91%	57,12%	99,52%
FN	9,09%	0,48%	42,88%

	Estimated value	CI _{95%}	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	81,48%	68,13%	90,30%
Sensitivity	77,27%	61,78%	88,01%
Specificity	100,00%	65,55%	100,00%
Accuracy	81,48%	68,13%	90,30%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	62,96%	48,71%	75,38%
Negative	37,04%	24,62%	51,29%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	87,36%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	12,64%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	50,00%	27,85%	72,15%
FN	50,00%	27,85%	72,15%

Tabulka 27. NHL - stanovení senzitivity, specificity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro stanovení klinického stadia

Alveolární rabdomyosarkom

Rabdomyosarkomy jsou nejčastější sarkomy měkkých tkání u dětí, jejich incidence je 4.3 nově diagnostikovaných nádorů na 1 milion dětí a dospívajících do 20 let věku. Vycházejí z pluripotentní mezenchymální buňky, která je schopna určitého stupně diferenciaci. Zastoupení histologických typů se zcela liší od dospělých, u dětí a dospívajících jsou nejčastější embryonální rabdomyosarkom (60 %), alveolární rabdomyosarkom (20 %) a nediferencovaný rabdomyosarkom (70, 71).

Alveolární rabdomyosarkom (ARMS) je vzácný nádor s charakteristickou chromozomální translokací t (2;13) s fúzí PAX3/FKHR; méně častá je translokace t (1;13) s fúzí PAX7/FKHR. Fúzní geny spouští produkci chimérických proteinů, které mají zásadní roli v patogenezi ARMS. Tyto fúzní proteiny působí jako abnormální transkripční faktory nebo tyrozin kinázy a deregulují klíčové signální buněčné dráhy. Specifická translokace je nejen důležitým diagnostickým markerem, ale v budoucnu také vhodným cílem pro biologickou léčbu (72, 73).

ARMS se často objevuje u dospívajících pacientů, u kterých postihuje především svaly trupu a končetin, dále oblast hlavy a krku (74). Specifickou lokalizací primárního nádoru s velmi nepříznivou prognózou je lokalizace parameningeální s rizikem přímého šíření sarkomu na meningy a do centrálního nervového systému.

ARMS je velmi agresivní nádor, s tendencí k šíření do spádových a vzdálených lymfatických uzlin. Může metastazovat i hematogenně do parenchymatózních orgánů, kostí, kostní dřeně a CNS. Strategie léčby se řídí zjištěným klinickým stadiem onemocnění (tabulky 12 a 13). Nepříznivými prognostickými faktory u nemocných s ARMS jsou: parameningeální lokalizace primárního nádoru, postižení regionálních lymfatických uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. Léčba ARMS je kombinovaná a mohou se v ní uplatnit všechny modalit, tj. chemoterapie, chirurgická léčba a radioterapie. Ve stadiu klinického výzkumu je využití imunoterapie zbytkové choroby. Na našem pracovišti se děti a dospívajících s ARMS léčí protokoly vytvořenými mezinárodní Evropskou skupinou pro sarkomy měkkých tkání dětí a dospívajících (EpSSG). Ke stanovení diagnózy se provádí biopsie primárního nádoru, vzácně je možná i resekce lokalizovaného onemocnění. Po histologické verifikaci následuje indukční (neoadjuvantní) chemoterapie, která trvá 2 měsíce. Jejím cílem je zmenšit primární nádor a umožnit jeho šetrnější resekci; u generalizovaných forem zlikvidovat metastázy. I při dobré odpovědi na předoperační chemoterapii je nutné radikální odstranění nádoru. Amputace

se dnes provádí jen u malého procenta dětí, většinou je možná široká resekce nádoru. Alternativou lokálního ošetření rezidua nádoru je radioterapie. Po definitivní operaci je nezbytná adjuvantní chemoterapie, která likviduje zbytkovou nádorovou populaci. Prognóza nemocných s ARMS značně kolísá a závisí na 4 hlavních faktorech: iniciálním klinickém stadiu, lokalizaci choroby, léčebné odpovědi na neadjuvantní chemoterapii. Pacient, který v průběhu léčby nikdy nedosáhne kompletní remise, je nevléčitelný. Celkově, bez další specifikace jednotlivých skupin, 5 let přežívá zhruba 65 % dětí, zatímco tříleté přežití pacientů s primárně pokročilým a/ nebo recidivujícím onemocněním nepřesahuje 20 % (75).

V literatuře jsou popisovány slibné výsledky FDG PET pro zobrazení sarkomů u dospělých pacientů. FDG-PET je schopna zpřesnit iniciální rozsah nádoru, především zobrazením ložiskových metastáz v kostní dřeni, v měkkých tkáních a v nezvětšených lymfatických uzlinách (76). Zkušeností s s FDG-PET vyšetřením u dětí a dospívajících se sarkomy je málo, klinický přínos je uváděn většinou formou kazuistik (77-81). Zatím největší soubor nemocných s ARMS v loňském roce opublikovala severoamerická pracovní skupina. Jha et al. analyzovali FDG-PET nálezy 8 dětí, které měly metastatické postižení pankreatu (82).

I když se prognóza pacientů s lokalizovaným ARMS se v posledních 20 letech zlepšila, prognóza primárně metastazujících a relabujících ARMS je i nadále špatná. Jednou z možností, jak léčebné výsledky těchto nemocných zlepšit, je včasný záchyt onemocnění spolu s jeho diagnostikou a adekvátní léčbou. Proto jsme se na souboru pacientů s ARMS zaměřili na zhodnocení citlivosti FDG-PET a konvenčních stagingových metod pro detekci metastáz.

Náš zpracovaný soubor zahrnuje 16 dětí s ARMS vyšetřených v období 2002 až 2009, u kterých jsme pro zhodnocení rozsahu onemocnění před léčbou provedli FDG-PET (n=10) nebo FDG-PET/CT vyšetření (n=6). V souboru je 8 chlapců a 8 dívek ve věku 4 až 19 let. Na základě výsledků konvenčních stagingových vyšetření mělo 5 nemocných lokalizované onemocnění, 8 pacientů mělo postižené spádové lymfatické uzliny. Vzdálené metastázy byly patrné u 4 pacientů, dva z nich měli vzdálené metastázy v několika orgánech. Charakteristika souboru pacientů je uvedena v tabulce 28.

U všech nemocných jsme stanovili rozsah nádoru podle standardních metod (staging bez PETu) a staging podle PETu. U každého pacienta jsme porovnali 5 oblastí: oblast primárního nádoru, postižení regionálních uzlin, postižení vzdálených uzlin, postižení kostní dřeni, měkkých tkání a orgánů.

Počet pacientů	16
Věk (roky)	4-19; medián 14
Chlapci	8
Dívky	8
Lokalizace primárního nádoru podle konvenčních metod	
Hlava a krk	7
- parameningeální lokalizace	4
Pánev	3
Končetiny	2
Hrudní stěna	2
Retroperitoneum	1
Neznámá	1
Klinické stadium podle konvenčních	
I	3
II	2
III	5
IV	6
Lokalizace vzdálených metastázy podle konvenčních metod	
Lymfatické uzliny	3
Kostní dřeň/skelet	3
Pankreas	2
Plíce	1

Tabulka 28. Charakteristika pacientů s ARMS

ARMS - analýza podle jednotlivých oblastí

Při analýze jednotlivých oblastí jsme porovnali výsledky 16 vyšetření a zhodnotili celkem 96 oblastí (32 uzlinových, 64 mimouzlinových). Podrobnou analýzu jednotlivých oblastí pro konvenční stagingová vyšetření a FDG-PET uvádím v tabulce 29.

Pacient #	Pohlaví	Věk (roky)	Doba sledování (roky)	Stav	Stadium		Primární nádor	Spádové uzliny		Vzdálené uzliny		Kostní dřev		Měkké tkáně		Orgány	
					Konvenční metody	PET		Konvenční metody	Konvenční metody	PET	Konvenční metody	PET	Konvenční metody	PET	Konvenční metody	PET	Konvenční metody
1	♀	16	1.4	E	I	I	krk	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN
2	♀	14	2.0	žije	I	I	hlava	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN
3	♂	11	3.0	žije	II	II	hlava	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN
4	♂	9	5.1	žije	II	II	hlava	SP	SP	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN
5	♀	15	1.1	E	IV	IV	hlava	SN	SN	SN	SN	SP	SP	SP	SP	SN	SN
6	♀	9	1.4	E	IV	IV	pánev	SP	SP	SP	SP	SP	SP	SN	SN	SP	SP
7	♂	18	1.1	E	IV	IV	??	SN	SN	SN	SN	SP	SP	SN	SN	SN	SN
8	♂	7	1.3	E	IV	IV	hlava	FN	SP	FN	SP	SP	SP	SN	SN	SN	SN
9	♀	16	0.9	E	IV	IV	pánev	SN	SN	SN	SN	FN	SP	FN	SP	FN	SP
10	♂	15	1.4	E	IV	IV	retroperitoneum	SP	SP	SP	SP	FN	SP	SN	SN	SN	SN
11	♂	16	0.8	E	III	IV	hrudní stěna	SP	SP	SP	SP	FN	SP	FN	SP	SN	SN
12	♂	11	2.6	E	III	IV	předloktí	SP	SP	FN	SP	SN	SN	SN	SN	SN	SN
13	♀	14	2.3	E	III	IV	pánev	SP	SP	FN	SP	SN	SN	SN	SN	SN	SN
14	♂	12	0.7	E	III	IV	hrudní stěna	SP	SP	FN	SP	SN	SN	SN	SN	SN	SN
15	♀	4	1.5	žije	III	IV	předloktí	SP	SP	FN	SP	SN	SN	SN	SN	SN	SN
16	♀	19	7.6	žije	I	IV	krk	SN	SN	SN	SN	SN	SN	SN	FP	SN	SN

Vysvětlivky: E – exitus na progresi onemocnění

Tabulka 29. ARMS - analýza jednotlivých oblastí pro FDG-PET a konvenční metody

Nález PET a standardních vyšetření se shodovaly v 85 % oblastí (82/96; 29 správně pozitivních + 53 správně negativních nálezů). Ve zbývajících 14 (15 %) oblastech byly nálezy rozdílné (PET nálezy byly 13x správně pozitivní, 1x falešně pozitivní). FDG-PET správně identifikovala všechna ložiska nádoru (senzitivita 100 %; 95 % CI 89.6-100 %), zatímco konvenční metody správně zobrazily pouze 29 ze 42 nádorových ložisek (senzitivita 69 %; 95 % CI 52.8-81.9 %). PET prokázala signifikantně lepší senzitivitu (p-value = 0.0003) než konvenční stagingové metody. Diagnostická přesnost PET vyšetření byla signifikantně vyšší - 99 % (95 % CI 93.5-99.95 %) v porovnání s 86 % přesností konvenčních metod (95 % CI 77.65-92.3 %) (tabulka 30).

Konvenční metody	Zlatý standard		Σ
	+	-	
+	29	0	29
-	13	54	67
Σ	42	54	96

PET	Zlatý standard		Σ
	+	-	
+	42	1	43
-	0	53	53
Σ	42	54	96

	Estimated value	CI95%	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	43,75%	33,77%	54,24%
Sensitivity	69,05%	52,76%	81,89%
Specificity	100,00%	91,73%	100,00%
Accuracy	86,46%	77,60%	92,31%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	30,21%	21,47%	40,55%
Negative	69,79%	59,45%	78,53%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	85,44%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	14,56%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	80,60%	68,75%	88,87%
FN	19,40%	11,13%	31,25%

	Estimated value	CI95%	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	43,75%	33,77%	54,24%
Sensitivity	100,00%	89,56%	100,00%
Specificity	98,15%	88,82%	99,90%
Accuracy	98,96%	93,51%	99,95%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	44,79%	34,75%	55,26%
Negative	55,21%	44,74%	65,25%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	97,67%	86,20%	99,88%
FP	2,33%	0,12%	13,80%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	100,00%	91,58%	100,00%
FN	0,00%	0,00%	8,42%

Tabulka 30. ARMS - stanovení senzitivity, specifity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro postižení všech hodnocených oblastí

U devíti pacientů PET správně detekovala 13 nových lokalizací onemocnění. Zobrazila primární nádor ve svalech ramene u pacienta s generalizovaným ARMS, který se manifestoval selháním kostní dřene při masivní infiltraci sarkomem. U šesti pacientů zobrazila nezvětšené infiltrované lymfatické uzliny, nové metastázy v extralymfatických lokalizacích odhalila v 6 oblastech (tabulka 31).

Pacient #	Primární nádor konvenční metody	Nové nálezy PET
7	??	Primární nádor v deltovém svalu
8	Hlava	Stejnostranná krční uzlina, mediastinální uzlina
9	Pánev	Ložiska v kostní dřeni, infiltrace prsní žlázy a svalů nártu
10	Retroperitoneum	Ložiska v kostní dřeni
11	Hrudní stěna	Ložiska v kostní dřeni, infiltrát ve svalech pravé ruky
12	Předloktí	Nadklíčková uzlina
13	Pánev	Retroperitoneální uzlina
14	Hrudní stěna	Mediastinální uzlina
15	Předloktí	Nadklíčková uzlina

Tabulka 31. ARMS - lokalizace nových (správně pozitivních) nálezů při FDG-PET vyšetření

ARMS - postižení lymfatických uzlin

Na 16 provedených vyšetřeních jsme porovnali 32 uzlinových oblastí. Nálezů FDG-PET a standardního stagingu se shodovaly ve 26 (81 %) uzlinových lokalizacích, shodně pozitivních bylo 11 oblastí a shodně negativních bylo 15 oblastí. V šesti případech byly nálezy rozdílné. FDG-PET byla správně pozitivní, když zobrazila nádorovou infiltraci v ještě nezvětšených uzlinách (1x postižené spádové uzliny, 5x postižené vzdálené uzliny). Senzitivita FDG-PET vyšetření pro detekci infiltrovaných lymfatických uzlin byla 100 % (95 % CI 77.1 -100 %), senzitivita konvenčních vyšetření byla 65 % (95 % CI 38.6 – 87.4 %) (tabulka 32).

Konvenční metody	Zlatý standard		Σ
	+	-	
+	11	0	11
-	6	15	21
Σ	17	15	32

FDG-PET	Zlatý standard		Σ
	+	-	
+	17	0	17
-	0	15	15
Σ	17	15	32

	Estimated value	CI95%	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	53,13%	35,03%	70,49%
Sensitivity	64,71%	38,62%	84,74%
Specificity	100,00%	74,65%	100,00%
Accuracy	81,25%	62,96%	92,14%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	34,38%	19,17%	53,23%
Negative	65,63%	46,77%	80,83%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	67,86%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	32,14%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	71,43%	47,69%	87,81%
FN	28,57%	12,19%	52,31%

	Estimated value	CI95%	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	53,13%	35,03%	70,49%
Sensitivity	100,00%	77,08%	100,00%
Specificity	100,00%	74,65%	100,00%
Accuracy	100,00%	86,66%	100,00%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	53,13%	35,03%	70,49%
Negative	46,88%	29,51%	64,97%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	77,08%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	22,92%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	100,00%	74,65%	100,00%
FN	0,00%	0,00%	25,35%

Tabulka 32. ARMS - stanovení senzitivity, specificity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro postižení lymfatických uzlin

ARMS – hematogenní metastázy

Nálezy PET a standardních vyšetření se shodovaly ve 41 ze 48 (85 %) extranodálních lokalizacích (6 shodně pozitivní nálezy, 35 shodně negativních nálezů). PET i konvenční zobrazení správně zobrazilo infiltraci pankreatu (2x) a postižení plic (1x). Cytologicky potvrzenou infiltraci kostní dřeně měli 3 pacienti. Citlivost FDG-PET vyšetření pro detekci mimouzlinového postižení byla 100 % (95 % CI 59.9 - 100 %), citlivost standardních stagingových vyšetření byla 50 % (95 % CI 22.3 – 77.7 %) (tabulka 33).

Konvenční metody	Zlatý standard		Σ
	+	-	
+	6	0	6
-	6	36	42
Σ	12	36	48

FDG-PET	Zlatý standard		Σ
	+	-	
+	12	1	13
-	0	35	35
Σ	12	36	48

	Estimated value	CI95%	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	25,00%	14,11%	39,89%
Sensitivity	50,00%	22,29%	77,71%
Specificity	100,00%	87,99%	100,00%
Accuracy	87,50%	74,06%	94,81%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	12,50%	5,19%	25,94%
Negative	87,50%	74,06%	94,81%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	51,68%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	48,32%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	85,71%	70,77%	94,06%
FN	14,29%	5,94%	29,23%

	Estimated value	CI95%	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	25,00%	14,11%	39,89%
Sensitivity	100,00%	69,87%	100,00%
Specificity	97,22%	83,80%	99,85%
Accuracy	97,92%	87,53%	99,89%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	27,08%	15,74%	42,09%
Negative	72,92%	57,91%	84,26%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	92,31%	62,09%	99,60%
FP	7,69%	0,40%	37,91%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	100,00%	87,68%	100,00%
FN	0,00%	0,00%	12,32%

Tabulka 33. ARMS - stanovení senzitivity, specificity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro hematogenní metastázy

ARMS – nodální i extranodální metastázy

Nález PET a standardních vyšetření se shodovaly v 84 % oblastí (67/80; 17 správně pozitivních + 50 správně negativních nálezů). Ve zbývajících 13 (16 %) oblastech byly nálezy rozdílné (PET nálezy byly 12x správně pozitivní, 1x falešně pozitivní). FDG-PET správně identifikovala všechna ložiska nádoru (senzitivita 100 %; 95 % CI 85.4-100 %), zatímco konvenční metody správně zobrazily pouze 17 z 29 nádorových ložisek (senzitivita 59 %; 95 % CI 39.1-75.9 %). Diagnostická přesnost PET vyšetření byla signifikantně vyšší - 99 % (95 % CI 92.3-99.9 %) v porovnání s 85 % přesností konvenčních metod (95 % CI 74.9-91.7 %) (tabulka 34).

Konvenční metody		Zlatý standard		Σ
		+	-	
	+	17	0	17
	-	12	51	63
Σ		29	51	80

FDG-PET		Zlatý standard		Σ
		+	-	
	+	29	1	30
	-	0	50	50
Σ		29	51	80

	Estimated value	CI95%	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	36,25%	26,01%	47,82%
Sensitivity	58,62%	39,13%	75,91%
Specificity	100,00%	91,27%	100,00%
Accuracy	85,00%	74,87%	91,68%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	21,25%	13,21%	32,11%
Negative	78,75%	67,89%	86,79%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	77,08%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	22,92%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	80,95%	68,71%	89,36%
FN	19,05%	10,64%	31,29%

	Estimated value	CI95%	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	36,25%	26,01%	47,82%
Sensitivity	100,00%	85,44%	100,00%
Specificity	98,04%	88,21%	99,90%
Accuracy	98,75%	92,27%	99,93%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	37,50%	27,13%	49,08%
Negative	62,50%	50,92%	72,87%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	96,67%	80,95%	99,83%
FP	3,33%	0,17%	19,05%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	100,00%	91,11%	100,00%
FN	0,00%	0,00%	8,89%

Tabulka 34: ARMS - stanovení senzitivity, specificity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro nodální i extranodální metastázy

ARMS - změna klinického stadia a modifikace léčby

Stadium onemocnění stanovené PET a klasickými metodami bylo shodné u 10 z 16 pacientů (63 %). FDG-PET vyšetření odhalilo 13 nových ložisek sarkomu u 10 nemocných (9/16 = 63 %). Pouze 6 těchto ložisek (46 %) zvýšilo stadium onemocnění u 5 dětí (obrázek 16). PET chybně zvýšila stadium u 1 pacienta (falešně pozitivní PET v místě hojící se fraktury).



Obrázek 17. FDG PET snímek 16letého chlapce s objemným ARMS hrudní stěny vpravo, s infiltrací spádových lymfatických uzlin v pravé axile a periklavikulárně. Podle standardních vyšetřovacích metod rozsah odpovídal stadiu III. PET vyšetření navíc zobrazilo 4 ložiskové infiltráty v kostní dřeni (levá kost kyčelní, pravá kost křížová, levý humerus a bederní obratel); další nápadné ložisko nádoru je ve svalech pravé ruky. Průkaz četných hematogenních metastáz znamená stadium IV.

PET prokázala signifikantně lepší senzitivitu (100 % vs 64 %) pro stanovení klinického stadia (p -value = 0.0253) než konvenční stagingové metody. Diagnostická správnost FDG-PET nálezů pro stanovení klinického stadia byla 94 % (15/16; 95 % CI 67.7 – 99.7 %), standardní metody určily správně klinické stadium v 69 % vyšetření (11/16; 95 % CI 41.5 – 87.9 %) (tabulka 35).

Nové informace získané při FDG-PET vyšetření změnily léčebnou strategii u 56 % (9/16) nemocných. Zvýšení klinického stadia vyšetření znamenalo intenzifikaci chemoterapie a modifikaci ozařovacího plánu u 5 nemocných. U dalších 4 pacientů jsme rozšířili ozařované pole i na nově prokázaná ložiska ARMS

PET		Zlatý standard		Σ
		+	-	
	+	14	1	15
	-	0	1	1
Σ		14	2	16

Konvenční metody		Zlatý standard		Σ
		+	-	
	+	9	0	9
	-	5	2	7
Σ		14	2	16

	Estimated value	CI95%	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	87,50%	60,41%	97,80%
Sensitivity	100,00%	73,24%	100,00%
Specificity	50,00%	2,67%	97,33%
Accuracy	93,75%	67,71%	99,67%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	93,75%	67,71%	99,67%
Negative	6,25%	0,33%	32,29%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	93,33%	66,03%	99,65%
FP	6,67%	0,35%	33,97%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	100,00%	5,46%	100,00%
FN	0,00%	0,00%	94,54%

	Estimated value	CI95%	
		Lower limit	Upper limit
Prevalence	87,50%	60,41%	97,80%
Sensitivity	64,29%	35,63%	86,02%
Specificity	100,00%	19,79%	100,00%
Accuracy	68,75%	41,48%	87,87%
For any particular test result, the probability that it will be:			
Positive	56,25%	30,55%	79,25%
Negative	43,75%	20,75%	69,45%
For any particular positive test result, the probability that it is:			
TP (PPV)	100,00%	62,88%	100,00%
FP	0,00%	0,00%	37,12%
For any particular negative test result, the probability that it is:			
TN (NPV)	28,57%	5,11%	69,74%
FN	71,43%	30,26%	94,89%

Tabulka 35. ARMS - stanovení senzitivity, specificity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro stanovení klinického stadia

6. DISKUZE

FDG-PET vyšetření přináší nové možnosti pro zobrazování nádorů specifických pro dětský věk. Vyšetření metabolismu nádorových buněk pomocí radioaktivní FDG umožňuje přesnější a časnější detekci drobných ložisek, která nemohou být prokázána metodami založenými na anatomickém zobrazení. Klinický přínos FDG-PET je již dobře definován u různých nádorů dospělých pacientů (83, 84). Zatímco u dospělých jsou nejčastější nádory epitelové, které pomalu rostou a pozdně metastazují, většina dětských nádorů vzniká z mezodermy a neuroektodermy. Tyto nádory rychle rostou a časně metastazují. Přesné určení rozsahu onemocnění je prvním předpokladem úspěšné léčby. Ke stanovení klinického stadia je nutná kombinace standardních zobrazovacích metod (sonografie, MRI, CT). Komplexní diagnostika a léčba dětských nádorů probíhá ve specializovaných centrech dětské onkologie podle jednotných evropských léčebných protokolů. FDG-PET vyšetření je v současných léčebných protokolech uváděné jako vyšetření doplňkové. Výjimkou je pouze léčebný protokol pro Hodgkinův lymfom (studie EuroNet), který využívá FDG-PET vyšetření pro iniciační staging i pro zhodnocení časné léčebné odpovědi (85, 86).

Význam FDG-PET v diagnostice a léčbě dětských nádorů zatím definován nebyl, zkušeností s FDG-PET i PET/CT vyšetřením u dětských malignit je méně než u pacientů dospělých. Příčinou je nejen nízká incidence dětských nádorů, ale i jejich histologická různorodost (2). Výsledky publikovaných studií jsou obtížně srovnatelné. Studie se liší výběrem pacientů, PET vyšetření je prováděné v různých fázích léčby (87, 88).

První zkušenosti s FDG-PET vyšetřením dětských onkologických pacientů publikovali v roce 1995 Shulkin et al (89). Na souboru 21 dětí s různými typy nádorů potvrdili přínos FDG-PET vyšetření pro přesnější staging i pro posouzení viability rezidua nádoru po léčbě. První retrospektivní studie hodnotící spolehlivost diagnostiky dětských lymfomů a sarkomů pomocí hybridního FDG-PET/CT vyšetření je až z roku 2009. Tatsumi et al. analyzovali celkem 151 PET/CT vyšetření (16 stagingových vyšetření, 135 vyšetření po ukončené léčbě) provedených v průběhu 4 let na souboru 55 pacientů ve věku 3-19 let. U více než třetiny vyšetření zařazení PET vyšetření přineslo nové informace. Ve srovnání s konvenčními zobrazovacími metodami byla PET/CT přesnější především pro nodální staging i pro potvrzení remise po ukončení léčby (90).

V posledních 10 letech se PET u dětských nádorů zařazuje ve stejných indikacích jako v dospělé onkologii (91-93). Studie využívající FDG-PET (popř. PET/CT) v diagnostice a léčbě dětských nádorů, publikované do roku 2009, shrnují ve své práci Portwine et al. Hodnocené soubory jsou malé, některé práce demonstrují diagnostický přínos FDG-PET formou kazuistik (94).

Lucignani a De Palma shrnují výsledky studií publikovaných po roce 2009. Tyto práce již pro vyšetřování dětí s nádory využívají hybridní FDG-PET/CT. Publikace potvrzují přínos této metody pro stanovení rozsahu onemocnění, monitorování léčebné odpovědi i pro včasný záchyt relapsu nádoru (95). Kromě lymfomů a sarkomů se FDG-PET vyšetření využívá pro diagnostiku maligních nádorů CNS, maligních germinálních nádorů, neuroblastomu, nefroblastomu, a histiocytózy. Poslední 3 typy nádorů jsou nejčastější v prvních 3 letech života, u těchto dětí je nutná celková anestezie při provedení CT, MRI a popř. PET vyšetření.

Pro posouzení spolehlivosti FDG-PET vyšetření při stanovení rozsahu onemocnění jsme zhodnotili celkem 131 PET vyšetření, porovnali jsme celkem 1523 oblastí. Náš soubor je rozsáhlejší než většina dosud publikovaných studií. Dostatečný počet vyšetření umožnil také podrobnou analýzu podle anatomických oblastí (uzlinových i minouzlinových).

U jednotlivých diagnóz jsme dosáhli podobné úrovně diagnostické spolehlivosti PET (popř. PET/CT) jako v dosud publikovaných zahraničních studiích. Hodnoty senzitivity, specifity a diagnostické přesnosti dosažené v této studii jsou vysoké a potvrzují spolehlivost FDG-PET vyšetření v diagnostice lymfomů a sarkomů u dětí a dospívajících (tabulka 36).

	Celý soubor		HL		NHL		ARMS	
Počet oblastí	1523		887		540		96	
Shodné nálezy	95 %		96 %		98 %		85 %	
	PET	Standardní metody	PET	Standardní metody	PET	Standardní metody	PET	Standardní metody
Senzitivita	99 %	83 %	99 %	87 %	99 %	78 %	100 %	69 %
Specifita	99.9 %	99.7 %	100 %	99.5 %	100 %	100 %	98 %	100 %
Přesnost	99.7 %	96 %	99.7 %	96 %	99.8 %	96 %	99 %	87 %

Tabulka 36. Senzitivita, specifita a přesnost obou modalit: analýza podle oblastí

Kromě statistického porovnání diagnostické efektivity obou stagingových modalit uvádíme i klinický přínos FDG-PET (PET/CT) vyšetření (tabulka 37).

	Celý soubor		HL		NHL		ARMS	
Počet vyšetření	131		61		54		16	
Nové nálezy	50	38 %	21	34 %	20	37 %	9	56 %
Správná modifikace stadia	24	18 %	9	15 %	10	19 %	5	31 %
Chybná modifikace stadia	4	3 %	2	3 %	1	2 %	1	6 %
Modifikace léčby	18	14 %	3	5 %	6	11 %	9	56 %

Tabulka 37. Diagnostický a klinický přínos FDG-PET vyšetření

Zkušenosti se zařazením FDG-PET do stagingového algoritmu dětí s HL jsme publikovali již v roce 2006. Jedná se o první prospektivní srovnání diagnostické přesnosti PET a konvenčních metod studii u této skupiny pacientů (61).

FDG-PET v diagnostice maligních lymfomů dětí a dospívajících

Maligní lymfomy jsou nejrychleji proliferující dětské nádory. Pro léčbu a prognózu nemocného dítěte má rychlá a přesná iniciální diagnostika mimořádný význam. Výhodou je i možnost celotělového zobrazení při jednom vyšetření. V tabulce 37 uvádím přehled zahraničních studií, využívajících FDG-PET pro iniciální staging lymfomů u dětí a dospívajících. Počty zhodnocených pacientů jsou v porovnání s podobnými analýzami provedenými u dospělé populace mnohem menší. Analyzované soubory nejčastěji obsahují 20-30 pacientů, většina autorů hodnotí společně děti s HL a NHL. Všechny práce potvrzují spolehlivost PET vyšetření pro zobrazení lymfomů dětského věku, modifikace klinického stadia se pohybuje mezi 10 – 50 %. Montravers et al. analyzovali výsledky PET vyšetření u 12 dětí s lymfomem ve věku 8-18 let. PET zvýšila stadium onemocnění u 50 % pacientů. Na základě výsledků PET vyšetření modifikovali léčbu u 23 % dětí. Depas et al. hodnotí soubor 28 dětí s ML ve věku 3,6-17,6 let. PET správně modifikoval KS u 10 % pacientů. Největší soubor dětských pacientů s HL retrospektivně hodnotí Wickmann et al. Z 67 dětí vyšetřených pro primární staging byly nálezy PET vyšetření a standarních zobrazovacích metod rozdílné v 8 % porovnávaných oblastí.

Autoři	HL	NHL	Změna KS v důsledku PET vyšetření	Modifikace léčby
Montravers et al., 2002 (96)	11	1	6/12 (50 %)	1/12
Wickmann et al., 2003 (97)	67	0	5/67 (8 %)	neuvádí
Depas et al., 2005 (98)	14	5	2/19 (10 %)	2/19
Hermann et al., 2005 (99)	18	7	6/25 (24 %)	5/25
Amthauer et al., 2005 (100)	0	6	1/6 (17 %)	1/6
Miller et al., 2006 (101)	24	7	10/31 (32 %)	neuvádí
Riad et al., 2010 (102)	39	2	11/41 (27 %)	11/42
London et al., 2011 (103)	12	13	3/25 (12 %)	neuvádí

Tabulka 37. Přehled výsledků retrospektivních analýz, využívajících FDG-PET při stagingu dětí a dospívajících s lymfomy

Náš zpracovaný soubor zahrnuje 115 stagingových FDG PET nebo PET/CT vyšetření u 109 dětí a dospívajících s maligním lymfomem (55 s HL, 54 s NHL) ve věku 4 – 18 let. Nálezy jsme analyzovali prospektivně, samostatně jsme zhodnotili pacienty s HL a NHL. Pro zhodnocení spolehlivosti PET vyšetření v diagnostice HL jsme dostatečný počet pacientů vyšetřili v průběhu 5 let. Nábor pacientů s NHL trval 9 let, protože více než třetina dětí zahájila léčbu bez stagingového FDG-PET vyšetření (12 % dětí bylo mladších 4 let, 29 % dětí mělo Karnofsky skóre pod 40 %).

Při hodnocení postižení podle oblastí se nálezy PET a standardních stagingových vyšetření shodovaly v 94 % oblastí. Ve zbývajících 6 % byly nálezy rozdílné. PET správně zobrazila 53 nových nálezů u 41 dětí s lymfomem. Pouze 38 % (20/53) těchto nálezů vedlo ke zvýšení klinického stadia u 15 % (17/115) dětí.

PET potvrdila klinické stadium v 80 % vyšetření (93/115) a správně změnila stadium onemocnění u 17 % případů (19/115). Zařazení FDG PET do vyšetřovacího schématu upřesnilo terapeutický postup u 9 (8 %) z celkového počtu 115 provedených vyšetření pacientů (tabulka 35). Pouze ve 3 % nálezů bylo stanovení klinického stadia pomocí FDG-PET nesprávné (3/115; 3x chybně negativní). Ve shodě s literárními údaji PET není vhodná pro průkaz drobných plicních metastáz a není dostatečně citlivá pro zobrazení mikroskopické infiltrace kostní dřeně.

Využití FDG-PET v diagnostice sarkomů dětí a dospívajících

U dospělých pacientů je FDG-PET schopna zpřesnit iniciální rozsah nádoru zobrazením ložiskových metastáz v kostní dřeni, v měkkých tkáních a v nezvětšených lymfatických uzlinách (76). Tyto výsledky potvrzují i studie u dětských onkologických pacientů. Daldrup-Link et al. z University v Münsteru porovnali diagnostickou přesnost standardních zobrazovacích metod a FDG-PET pro zobrazení kostních metastáz u dětí a dospívajících se sarkomy kostí a měkkých tkání. PET měla nejvyšší senzitivitu (90 %) v porovnání s MRI vyšetřením (82 %) a kostní scintigrafií (71 %). PET byla citlivější především pro průkaz kostních metastáz menších než 1 cm, senzitivita MRI i scintigrafie pro zobrazení drobných ložisek byla pouze 57 %, zatímco senzitivita PET vyšetření dosáhla 86% (104). Arush et al. vyšetřili 19 dětí se sarkomy kostí a měkkých tkání. PET/CT prokázalo

metastázy ve skeletu, měkkých tkáních, lymfatických uzlinách nebo v plicích u 10/13 pacientů, u dvou pacientů byly metastázy v lymfatických uzlinách a v měkkých tkáních patrné pouze na PET/CT vyšetření. PET/CT současně vyloučilo vzdálené metastázy u dvou dětí s abnormálním nálezem na CT plic a scintigrafii skeletu. U pacienta s osteosarkomem drobné plicní metastázy (patrné při CT vyšetření) neakumulovaly FDG. Pro průkaz vzdálených metastáz byla senzitivita FDG-PET/CT vyšetření 77 %, specificita 83 % a přesnost 79 % (105).

Významné jsou výsledky prospektivní studie publikované Völkerem et al. v roce 2007. Cílem analýzy bylo posoudit význam FDG-PET vyšetření pro primární staging sarkomů. V souboru 46 dětí a dospívajících se sarkomy (11 pacientů s osteosarkomem, 23 s Ewingovým sarkomem a 12 dětí s rhabdomyosarkomem) byla senzitivita PET vyšetření pro průkaz metastáz v lymfatických uzlinách 95 %, senzitivita konvenčních metod pouze 25 %. Většina nově diagnostikovaných metastáz v uzlinách (14/20) byla odhalena právě u dětí s rhabdomyosarkomem. Pro tuto skupinu nemocných FDG-PET dosáhla senzitivity 93%, zatímco konvenční zobrazení mělo senzitivitu pouze 36 %. PET byla také citlivější pro detekci kostních metastáz (senzitivita 90 % v 57 %), zatímco CT bylo vhodnější k odhalení plicních metastáz (senzitivita 100 % vs 25 %) (78).

Franzius et al. publikovali výsledky retrospektivní analýzy, jejímž cílem bylo posoudit význam FDG-PET vyšetření pro detekci plicních metastáz (106). V souboru 71 pacientů se sarkomy kostí (32 pacientů s osteosarkomem, 39 s Ewingovým sarkomem) byla senzitivita CT vyšetření pro průkaz plicních metastáz 75%, senzitivita PET vyšetření pouze 50%. Obě metody měly vysokou specificitu (98 % a 100 %), pozitivní nález při PET vyšetření tedy potvrdil plicní metastázy zobrazené na spirálním CT. Protože plíce jsou nejčastějším místem metastatického postižení u dětí se sarkomy kostí a měkkých tkání, je výhodnější pro primární staging využívat hybridní PET/CT vyšetření.

Na souboru pacientů s ARMS jsme zaměřili na spolehlivost FDG-PET vyšetření pro detekci metastáz. Průkaz metastáz u nemocných s ARMS je nejvýznamnějším prognostickým kritériem. Generalizovaná onemocnění se daří vyléčit ve 20 %, infaustní prognózu představují kostní metastázy (75). Při srovnání obou stagingových modalit v detekci celkového počtu fokálních lézí byla diagnostická přesnost PET vyšetření signifikantně vyšší (99 % vs 86 %). Při stanovení rozsahu onemocnění se nálezy běžných zobrazovacích metod a PET shodovaly u 2/3 nemocných. U třetiny pacientů FDG-PET vyšetření upozornilo na nová

ložiska sarkomu. Nové informace získané při FDG-PET vyšetření umožnily intenzifikovat léčbu u poloviny nemocných.

Limitace studie

Nábor pacientů do naší studie probíhal 9 let. Během této doby se změnilo technické vybavení PET centra. Výhodou pro všechny dětské pacienty je v posledních 8 letech dostupnost hybridního PET/CT skeneru.

Tak jako v ostatních studiích, ani v této práci nejsou všechny patologické nálezy při FDG-PET vyšetření verifikovány cytologickým nebo histologickým vyšetřením. Biopsie všech nádorových ložisek není z technických ani etických důvodů možná. Jako zlatý standard pro porovnání nálezů se používá soubor výsledků všech radiodiagnostických vyšetření, v kombinaci s dostupnými histologickými a cytologickými nálezy a následným průběhem onemocnění.

Vysokou fyziologickou FDG akumulaci v tukové tkáni, znesnadňující detekci nádoru v této oblasti, jsme pozorovali především u dětí s HL ($n = 10$), vzácně u dětí s NHL ($n = 3$). Symetricky zvýšená akumulace FDG byla nejčastěji lokalizovaná na krku a periklavikulárně. Pokud nebyl dostupný PET/CT skener, bylo nutné tyto oblasti přesně zhodnotit pomocí UZ, popř. CT vyšetření.

FDG-PET nezobrazí drobná ložiska nádoru (do 5 mm), nádory mezi 5–15 mm se zobrazují variabilně v závislosti na lokalizaci a proliferační aktivitě nádoru. Lymfomy a sarkomy, typické pro dětský věk, jsou nádory s velmi vysokou proliferační aktivitou a s vysokou konzumpcí FDG. V našem souboru FDG-PET dobře zobrazila nádorová ložiska o průměru 7 mm, což odpovídá prostorové rozlišovací schopnosti použitých PET skenerů dané generace, na nichž byla vyšetřena většina studovaného souboru pacientů. S nejmodernějším instalovaným skenerem je dosahováno podstatně lepšího prostorového rozlišení a lze tak předpokládat, že poklesne velikost běžně detekovatelných lézí pod 5 mm.

7. ZÁVĚRY

1. FDG PET je pro dětskou onkologii důležitá zobrazovací metoda, kterou lze zobrazit celý trup, popř. celé tělo. Rozšíření zorného pole v řadě případů odhalí neočekávanou generalizaci onemocnění. Velký význam pro dětské pacienty má i zjednodušení diagnostického algoritmu.
2. FDG-PET je dostatečně citlivá pro průkaz uzlinového i mimouzlinového postižení, s výjimkou plic.
3. FDG-PET není dostatečně citlivá pro průkaz drobných plicních infiltrátů (<7 mm), pro přesné hodnocení v této oblasti je citlivější CT vyšetření.
4. V klinické praxi může FDG-PET být metodou 1. volby pro stanovení rozsahu onemocnění u dětí a dospívajících s lymfomy a sarkomy, musí být však vždy doplněna CT vyšetřením plic.
5. V malém procentu případů dává FDG-PET falešně pozitivní nálezy. U pacientů s fyziologickou akumulací FDG v tukové tkáni, GIT nebo vývodných cestách močových je nutné výsledky PET vyšetření v těchto oblastech ověřit další zobrazovací metodou (sonografie, CT event. MRI).
6. Přestože byl v této práci z historických důvodů hodnocen význam pouze samotného FDG-PET vyšetření, z výše uvedeného plyne, že kombinace FDG-PET s CT vyšetřením, jak je dnes dostupná na nejmodernějších hybridních skenerech, se jeví jako optimální vyšetřovací modalita v dětské onkologii.

8. LITERATURA

1. National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and end results. Previous version: SEER cancer statistics review, 1975–2005. Available at <http://seer.cancer.gov/csr/>
2. Steliarova-Foucher E, Siller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, 3rd edition. *Cancer* 2005; 103:1457–67.
3. Ka Wan Chan, R. Beverly Raney, Jr. *Pediatric Oncology (M.D.Anderson Cancer Care Series)*, Springer 2005.
4. Eden TOB, Barr RD, Bleyer A, Whiteson M. *Cancer and the Adolescent*, 2nd edition, Blackwell Publishing 2005.
5. Triche TJ, Hicks J, and Sorensen PHB. Diagnosis and evaluation of the child with cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, *Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th Edition* 2011, Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins, 123 - 138.
6. Biological basis of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, *Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th Edition* 2011, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 17 – 38.
7. Guillermann RP, McCarville MA, Kaste SC, and al. Imaging studies in the diagnosis and management of pediatric malignancies. In: Pizzo PA, Poplack DG, *Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th Edition* 2011, Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins, 216 – 279.
8. Principles of multimodal therapy. In: Pizzo PA, Poplack DG, *Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th Edition* 2011, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 279-508.
9. Armenian SH, Meadows AT, and Bathia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Poplack DG, *Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th Edition* 2011, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 1368-1388.

10. Fisher MJ, Rheingold SR. Oncologic emergencies. In: Pizzo PA, Poplack DG, Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th Edition 2011, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 1125-1152.
11. Brisse H, Pacquement H, Plancher C, et al. Outcome of residual mediastinal masses of thoracic lymphomas in children: impact on management and radiological follow-up strategy. *Pediatr Radiol* 1998; 28:444-450.
12. Bietendorf J. FDG PET reimbursement. *J Nucl Med Technol* 2004; 32(1):33-8.
13. Ido T, Wan CN, Casella V, et al. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Labeled Comp Radiopharmaceut* 1978; 14: 175-183.
14. Pacák J., Černý M. History of the first synthesis of 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose the unlabeled forerunner of 2-Deoxy-2-[18 F]Fluoro-D-Glucose. *Mol Imaging Biol* 2002; 5: 352–354.
15. Mueckler M. Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem.* 1994; 219(3):713-25.
16. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, et al. Progress and Promise of FDG-PET Imaging for Cancer Patient Management and Oncologic Drug Development. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2785-2808
17. Vallabhajosula S. (18)F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: An overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. *Semin Nucl Med* 2007; 37:400-419.
18. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, et al. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer - a PET study, *J Nucl Med* 1993; 34: 1–6.
19. Shamma A, Lim R, Charron M. Pediatric FDG PET/CT: physiologic uptake, normal variants, and benign conditions. *Radiographics* 2009; 29 (5):1467-86.
20. Goethals I, De Vriendt C, Hoste P, et al. Normal uptake of F-18 FDG in the testis as assessed by PET/CT in a pediatric study population. *Ann Nucl Med* 2009; 23 (9):817-20.

21. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith SJ. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics* 2004; 24 (5):1411-31.
22. Cohade C. Altered biodistribution on FDG-PET with emphasis on brown fat and insulin effect. *Semin Nucl Med* 2010; 40:283–293
23. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0, *J Nucl Med* 2006; 47: 885–895.
24. Liu Y, Ghesani NV, Lionel S, Zuckier LS. Physiology and Pathophysiology of Incidental Findings Detected on FDG-PET Scintigraphy. *Semin Nucl Med* 2010; 40 (4):294-315.
25. Vallabhajosula S, Solnes L, Vallabhajosula B. A broad overview of positron emission tomography radiopharmaceuticals and clinical applications: what is new? *Semin Nucl Med*. 2011; 41(4):246-64.
26. The Use of Gamma Cameras and Full Ring and Partial Ring Positron Emission Tomography (PET) Scanners for PET Scans. Medicare Program Memorandum; Transmittal AB-01-168; November 27, 2001.
27. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008, 49:480-508.
28. Townsend DW, Beyer T, Blodgett TM. PET/CT scanners: A hardware approach to image fusion. *Semin Nucl Med* 2003, 33:193-204.
29. Wegner EA, Barrington SF, Kingston JE, et al. The impact of PET scanning on management of paediatric oncology patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32, 23-30.
30. Kleis M, Daldrup-Link H, Matthay K, et al. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(1):23–36.
31. Stejskalova E, Jarosova M, Kabickova E, et al. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma with a der(14)t(8;14)(q24;q32) and a translocation of MYC to the derivative chromosome 14 with a deleted IgH locus. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2006; 170 (2):158-162.

32. Sumerauer D, Vicha A, Zuntova A, et al. Teratoma in an adolescent with malignant transformation into embryonal rhabdomyosarcoma: Case report. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2006; 28 (10): 688-692.
33. Kabickova E, Belohlavek O, Drahokoupilova E, et al. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in pediatric oncology - Impact on patient management in single institution. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39(4):251.
34. Bělohávek O, Kabíčková E. Pozitronová emisní tomografie v diagnostice dětských nádorů. *Klinická Onkologie* 2003; 16 (Suppl.): 97-99.
35. Kostakoglu L, Hardoff R, Mirtcheva R, Goldsmith SJ. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics* 2004; 24(5):1411-1431.
36. Shamma A, Lim R, Charron M. Pediatric FDG PET/CT: physiologic uptake, normal variants, and benign conditions. *Radiographics* 2009; 29(5):1467-1486.
37. Bělohávek O, Fencel P. Hybridní zobrazování výpočetní a pozitronovou emisní tomografií. *Interní medicína pro praxi* 2004; 6(2):61-63.
38. Jana Votrubová et al. *Klinické PET a PET/CT*, Galen 2009.
39. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III," 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2000; 28: 1707-1723.
40. Barrington SF, Begent J, Lynch T, et al. Guidelines for the use of PET-CT in children. *Nucl Med Commun* 2008; 29(5):418-424.
41. 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): 1630-6.
42. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980; 7(3):332-9.
43. Lawrence W Jr, Anderson JR, Gehan EA, Maurer H. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma

- Study Group. Children's Cancer Study Group. Pediatric Oncology Group, Cancer 1997; 80(6):1165-70.
44. Bennet BM. On comparisons of sensitivity, specificity, and predictive value of a number of diagnostic procedures. *Biometrics* 1972; 28:793-800.
 45. Metzger M, Krasin MJ, Hudson MM, and Onciu M. Hodgkin lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th Edition 2011, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 638-663.
 46. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study Group since 1978. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *Annals Oncol* 1996; 7: 67-72.
 47. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996; 334:745-51.
 48. Hudson MM, Poquette CA, Lee J, et al. Increased mortality after successful treatment of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998; 16:3592-3600.
 49. Hudson MM. Pediatric Hodgkin's therapy: time for a paradigm shift. *J Clin Oncol* 2003; 20:3755-3757.
 50. Kabíčková E, Kavan P, Koutecký J, et al. Vysokodávkovaná chemoterapie u dětí a dospívajících s maligními lymfomy. *Časopis lékařů českých* 2000; 139: 623-629.
 51. Mink SA, Armitage JO. High-dose therapy in lymphomas: a review of current status of allogeneic and autologous stem cell transplantation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *The Oncologist* 2001; 6:247-256.
 52. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997; 203:795-800.
 53. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998; 206:475-481.
 54. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, et al. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 603-609.
 55. Moulin-Romsee G, Hindié E, Cuenca X, et al. (18)F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone

- marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(6):1095-1105.
56. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:721–728.
57. Munker R, Glass J, Griffeth LK, et al. Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2004; 15(11):1699–704.
58. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; 29(14):1844-54.
59. Hudson MM, Krasin MJ, Kaste SC. PET imaging in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Radiol* 2004; 34(3):190-198.
60. Shankar A, Fiumara F, Pinkerton R. Role of FDG PET in the management of childhood lymphomas-case proven or is the jury still out? *Eur J Cancer* 2008; 44: 663-673.
61. Kabickova E, Sumerauer D, Cumlivska E, et al. Comparison of (18) F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:1025-31.
62. Gross TG, Perkins SL. Malignant Non-Hodgkin Lymphomas in Children. In: Pizzo PA, Poplack DG, Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th Edition 2011, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 663-683.
63. Pinkerton CR, Hann I, Weston CL, et al. Immunodeficiency-related lymphoproliferative disorders: prospective data from the United Kingdom Children's Cancer Study Group Registry. *Br J Haematol* 2002; 118,456–461.
64. Karajannis MA, Hummel M, Oschlies I, et al. Epstein-Barr virus infection in Western European pediatric non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2003; 102:4244–4244.
65. Kabíčková E. Náhlé příhody způsobené nehodgkinskými lymfomy. *Vox paediatricae* 2009; 10(9): 22-24.
66. Filaun M, Mališ J, Lišková I, et al. ARDS u onkologických pacientů. *Česko-Slovenská Pediatrie* 2000; 55 (12): 759-761.

67. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol* 1995; 13:359-372.
68. Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br J Haematol* 2008; 142(3):329-347.
69. Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, et al. BFM Group. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005; 131(1):39-49.
70. Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, et al. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol* 2009; 27:3391–3397.
71. McDowell HP. Update on childhood rhabdomyosarcoma. *Arch Dis Child* 2003; 88:354–357.
72. Mercado GE, Barr FG. Fusions involving PAX and FOX genes in the molecular pathogenesis of alveolar rhabdomyosarcoma: recent advances. *Curr Mol Med* 2007; 7(1):47-61.
73. Wexler LH, Ladanyi M. Diagnosing alveolar rhabdomyosarcoma: morphology must be coupled with fusion confirmation. *J Clin Oncol* 2010; 28(13):2126-2128.
74. Desandes E. Survival from adolescent cancer. *Cancer Treat Rev* 2007; 33:609-615.
75. Oberlin O, Rey A, Lyden E, et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol* 2008; 26:2384-2389.
76. Schuetze SM: Utility of positron emission tomography in sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:369-373.
77. McCarville MB, Christie R, Daw NC, et al. PET/CT in the evaluation of childhood sarcomas. *AJR AM J Roentgenol* 2006; 184:1293–1304.

78. Volker T, Denecke T, Steffen I, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:5435–5441.
79. Ben Arush MW, Bar Shalom R, Postovsky S, et al. Assessing the use of FDG-PET in the detection of regional and metastatic nodes in alveolar rhabdomyosarcoma of extremities. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28:440-445.
80. Seshadri N, Wright P, Balan KK. Rhabdomyosarcoma with widespread bone marrow infiltration: beneficial management role of F-18 FDG PET. *Clin Nucl Med* 2007; 32(10):787-789.
81. Iagaru A, Goris ML. Rhabdomyosarcoma diffusely metastatic to the bone marrow: suspicious findings on 99mTc-MDP bone scintigraphy confirmed by (18)F-18 FDG-PET/CT and bone marrow biopsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(9):1746.
82. Jha P, Frölich AM, McCarville B, et al. Unusual association of alveolar rhabdomyosarcoma with pancreatic metastasis: emerging role of PET-CT in tumor staging. *Pediatr Radiol* 2010; 40(8):1380-1386.
83. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006; 354:496-507.
84. Czernin J, Schelbert HR. PET/CT imaging: Facts, opinions, hopes, and questions. *J Nucl Med* 2004; 45:1S-3.
85. Körholz D, Kluge R, Wickmann L, et al. Importance of F18-fluorodeoxy-D-2-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for staging and therapy control of Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence-consequences for the GPOH-HD 2003 protocol. *Onkologie* 2003; 26:489-493.
86. Körholz D, Clavies A, Hasenclever D, et al. The concept of the GPOH-HD 2003 therapy study for pediatric Hodgkin's disease: Evolution in the tradition of DAL/GPOH studies. *Klin Pädiatr* 2004; 216:150-156.
87. Bar-Sever Z, Keidar Z, Ben-Barak A, et al. The incremental value of 18F-FDG PET/CT in paediatric malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:630-637.

88. Jadvar H, Connolly LP, Fahey FH, Shulkin BL. PET and PET/CT in pediatric oncology. *Semin Nucl Med* 2007; 37(5):316-331.
89. Shulkin BL, Mitchell DS, Ungar DR, et al. Neoplasms in a pediatric population: 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET studies. *Radiology* 1995; 194(2):495-500.
90. Tatsumi M, Miller JH, Wahl RL. 18F-FDG PET/CT in evaluating non-CNS pediatric malignancies. *J Nucl Med* 2007; 48(12):1923-1931.
91. Stauss J, Franzius C, Pfluger T, et al. Guidelines for 18F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2008; 35:1581-1588.
92. Franzius C, Juergens KU. PET/CT in paediatric oncology: Indications and pitfalls. *Pediatr Radiol* 2009; 39:446-449.
93. Chen Z, Li X, Li F, et al. Evolving role of 18F-FDG-PET/CT for the body tumor and metastases in pediatrics. *Eur J Radiol* 2010; 75:329–335.
94. Portwine C, Marriott C, Barr RD. PET imaging for pediatric oncology: an assessment of the evidence. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 1;55(6):1048-1061.
95. Lucignani G, De Palma D. PET/CT in paediatric oncology: clinical usefulness and dosimetric concerns. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38:179–184.
96. Montravers F, McNamara D, Landman-Parker J, et al. [(18)F]FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:1155-1165.
97. Wickmann L, Lüders H, Dörffel W. 18-FDG-PET-findings in children and adolescents with Hodgkin's disease: retrospective evaluation of the correlation to other imaging procedures in initial staging and to the predictive value of follow up examinations. *Klin Padiatr* 2003; 215:146-150.
98. Depas G, De Barys C, Jerusalem G, et al. 18F-FDG PET in children with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:31-38.
99. Hermann S, Wormanns D, Pixberg M, et al. Staging in childhood lymphoma: differences between FDG-PET and CT. *Nuklearmedizin* 2005; 44:1-7.

100. Amthauer H, Furth C, Denecke T, et al. FDG-PET in 10 children with non-Hodgkin's lymphoma: initial experience in staging and follow-up. *Klin Padiatr* 2005; 217(6):327-333.
101. Miller E, Metser U, Avrahami G, et al. Role of ¹⁸F-FDG-PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adults patients. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 689-694.
102. Riad R, Omar W, Kotb M, et al. Role of PET/CT in malignant pediatric lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37:319–329.
103. London K, Cross S, Onikul E, et al. 18F-FDG PET/CT in paediatric lymphoma: comparison with conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38:274–284.
104. Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, et al. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *Am J Roentgenol* 2001; 177:229-236.
105. Arush MW, Israel O, Postovsky S, et al. Positron emission tomography/computed tomography with (18) fluoro-deoxyglucose in the detection of local recurrence and distant metastases of pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49:901–905.
106. Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, et al. FDG-PET for the detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: Comparison with spiral CT. *Ann Oncol* 2001; 12: 479-486.

9. PŘÍLOHY

Seznam obrázků

1. Metabolismus FDG
2. FDG-PET vyšetření 11letého chlapce s Burkittovým lymfomem infiltrujícím kostní dřeň
3. FDG-PET vyšetření 11letého pacienta s epiteloidním sarkomem předloktí
4. Seriál FDG-PET vyšetření 14letého pacienta s primárním mediastinálním B-buněčným lymfomem – staging (a), kontrola po ukončené léčbě (b), vyšetření při recidivě lymfomu (c)
5. FDG-PET snímek 16leté dívky s fibroadenomem prsní žlázy
6. FDG-PET snímky 15leté dívky s Burkittovým lymfomem s multifokálním extranodálním postižením
7. CT snímek plic s metastázami v obou plicních křídlech a oboustrannou hilovou lymfadenopatií (a), víceložiskový meta proces páteře zachycený na MRI vyšetření (b)
8. FDG-PET vyšetření 12leté dívky s Hodgkinovým lymfomem: a) při nedodržení šestihodinového lačnění; b) PET vyšetření po šestihodinovém lačnění
9. FDG PET/CT vyšetření 17leté dívky s Ewingovým sarkomem pravého stehna s mnohočetnými plicními metastázami
10. FDG-PET snímek 11letého chlapce NHL naso- a orofaryngu, s fyziologickou akumulací v perzistujícím thymu, ve střevě, v dutém systému ledvin a v močovém měchýři
11. Série FDG-PET/CT snímků 17letého pacienta s Hodgkinovým lymfomem infiltrujícím lymfatické uzliny vpravo na krku a s fyziologickou akumulací FDG v metabolicky aktivní tukové tkáni
12. FDG-PET/CT snímky 15letého pacienta s Castlemanovou chorobou v mesenteriu

13. FDG-PET snímky 18letého pacienta s Hodgkinovým lymfomem se zobrazením nezvětšených infiltrovaných uzlin v mediastinu a v pravém plicním hilu; víceložiskové postižení skeletu
14. FDG-PET snímek 13letého chlapce s kožním lymfomem; symetricky zvýšená akumulace FDG na krku, šíjí v mediastinu a retroperitoneu odpovídá aktivovanému hnědému tuku
15. PET/CT snímky 15leté dívky s NHL s multifokálním postižením skeletu
16. Seriál PET a PET/CT snímků 17letého chlapce s potransplantačním Burkittovým lymfomem: a) postižení žaludku, pankreatu, retroperitonálních uzlin a levého varlete; b) neočekávané mnohočetné infiltráty ve skeletu (páteř, pánev, končetiny, baze lebni), infiltrace nosohltanu a pravé maxilární dutiny
17. FDG-PET snímek 16letého chlapce s objemným ARMS hrudní stěny

Seznam tabulek

1. Mezinárodní klasifikace zhoubných nádorů dětského věku
2. Incidence nádorů v závislosti na věku pacienta
3. Přehled aktuálních léčebných protokolů pro nejčastější nádory dětí a dospívajících
4. Přehled zobrazovacích metod používaných v diagnostice nádorů dětí a dospívajících
5. Historický přehled vývoje PET a PET/CT
6. Radionuklidy klinicky využívané pro PET
7. Hlavní transportní proteiny glukózy, jejich tkáňová exprese a funkce
8. Senzitivita, specifita a diagnostická správnost konvenčních zobrazovacích metod a FDG-PET při posouzení aktivity rezidua nádoru po léčbě (pilotní studie 2001 – 2002)
9. Hodnocení zdravotního stavu pacienta (Karnofsky index)
10. Klinická stadia Hodgkinovy choroby
11. Klinická stadia NHL podle Murphyové
12. Klinická stadia sarkomů měkkých tkání podle IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)
13. Lokalizace regionálních lymfatických uzlin u nemocných se sarkomy
14. Stanovení senzitivity, specifity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro hodnocení všech oblastí
15. Stanovení senzitivity, specifity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro stanovení klinického stadia
16. Charakteristika pacientů s Hodgkinovým lymfomem
17. Hodgkinův lymfom - analýza jednotlivých oblastí pro konvenční stagingová vyšetření a FDG-PET
18. Hodgkinův lymfom - stanovení senzitivity, specifity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro postižení všech oblastí
19. Hodgkinův lymfom - stanovení senzitivity, specifity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro postižení lymfatických uzlin
20. Hodgkinův lymfom - stanovení senzitivity, specifity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro postižení orgánů
21. Hodgkinův lymfom - stanovení senzitivity, specifity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro stanovení klinického stadia
22. Charakteristika pacientů s NHL
23. NHL - analýza jednotlivých oblastí pro konvenční stagingová vyšetření a FDG-PET

24. NHL - stanovení senzitivity, specifacity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních pro postižení všech hodnocených oblastí
25. NHL - stanovení senzitivity, specifacity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro postižení lymfatických uzlin
26. NHL - stanovení senzitivity, specifacity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro postižení orgánů
27. NHL - stanovení senzitivity, specifacity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro stanovení klinického stadia
28. Charakteristika pacientů s ARMS
29. ARMS - analýza jednotlivých oblastí pro FDG-PET a konvenční metody
30. ARMS - stanovení senzitivity, specifacity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro postižení všech hodnocených oblastí
31. ARMS - lokalizace nových (správně pozitivních) nálezů při FDG-PET vyšetření
32. ARMS - stanovení senzitivity, specifacity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro postižení lymfatických uzlin
33. ARMS - stanovení senzitivity, specifacity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro hematogenní metastázy
34. ARMS - stanovení senzitivity, specifacity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro nodální i extranodální metastázy
35. ARMS - stanovení senzitivity, specifacity, diagnostické správnosti, pozitivních a negativních prediktivních hodnot pro stanovení klinického stadia
36. Senzitivita, specifacita a přesnost obou modalit: analýza podle oblastí
37. Diagnostický a klinický přínos FDG-PET vyšetření
38. Přehled výsledků retrospektivních analýz, využívajících FDG-PET při stagingu dětí a dospívajících s lymfomy

Přehled publikační činnosti

Součet IF: 29.66

Články celkem citovány (Scopus): 72x

Monografie

Koutecký J, Kabíčková E, Starý J. Dětská onkologie pro praxi, Triton 2002

Kapitoly v monografiích

1. Kabíčková E. Hodgkinův lymfom v dětském věku. In: Bayer M. a kolektiv. Pediatrie – lékařské repetitorium. Praha: Triton 2011; s. 115-119.
2. Kabíčková E. Nádory dospívajících a mladých dospělých. In: Bayer M. a kolektiv. Pediatrie – lékařské repetitorium. Praha: Triton 2011; s. 206-212.
3. Kabíčková E. Nádory kojenců, batolat a mladších školních dětí. In: Bayer M. a kolektiv. Pediatrie – lékařské repetitorium. Praha: Triton 2011; s. 212-219.
4. Kabíčková E. Nehodgkinské lymfomy dětského věku. In: Bayer M. a kolektiv. Pediatrie – lékařské repetitorium. Praha: Triton 2011; s. 224-229.
5. Kabíčková E. Klinická stadia maligních lymfomů u dětí. In: Belada D., Trněný M. a kolektiv autorů Kooperativní lymfomové skupiny. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy (páté, doplněné a přepracované vydání, prosinec 2010); pouze elektronická verze dostupná na www.lymphoma.cz, s. 26-27.
6. Kabíčková E. Diagnostické a léčebné postupy u dětí a dospívajících s maligními lymfomy. In: Belada D., Trněný M. a kolektiv autorů Kooperativní lymfomové skupiny. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy (páté, doplněné a přepracované vydání, prosinec 2010); pouze elektronická verze dostupná na www.lymphoma.cz, s. 101-115.
7. Kabíčková E. Nádory v dětském věku. In: Cibula D., Petruželka L. a kolektiv. Onkogynekologie. Praha: Grada Publishing a.s. 2009; s. 581-587.
8. Kabíčková E. Nádory dětí a dospívajících. In: Votrubová J. et al. Klinické PET a PET/CT, Praha: Galen 2009; s. 163-171.

9. Kabíčková E. Diagnostické a léčebné postupy u dětí a dospívajících s maligními lymfomy - nehodgkinské lymfomy dětského věku. In: Belada D., Trněný M. a kolektiv autorů Kooperativní lymfomové skupiny. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. Hradec Králové: HK Credit s.r.o. (čtvrté, doplněné a přepracované vydání, 2009); s. 90-96.
10. Kabíčková E., Štěrba J. Diagnostické a léčebné postupy u dětí a dospívajících s maligními lymfomy - Hodgkinův lymfom u dětí. In: Belada D., Trněný M. a kolektiv autorů Kooperativní lymfomové skupiny. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. Hradec Králové: HK Credit s.r.o. (čtvrté, doplněné a přepracované vydání, 2009); s. 97-103.
11. Kabíčková E. Urgentní klinické stavy způsobené nádory. In: Koutecký J. a kolektiv. Klinická onkologie I – učebnice pro lékařské fakulty. Praha: Riopress 2004; s. 78-86.
12. Kabíčková E. Akutní komplikace protinádorové léčby a podpůrná léčba. In: Koutecký J. a kolektiv. Klinická onkologie I – učebnice pro lékařské fakulty. Praha: Riopress 2004; s. 212-218.

Publikace v časopisech s IF

1. Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, Borkhardt A, Kontny U, Klingebiel T, Berthold F, Janka-Schaub G, Klein C, **Kabickova E**, Klapper W, Attarbaschi A, Schrappe M, Reiter A, Berlin-Frankfurt-Münster group. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. **Journal of Clinical Oncology** **2010**; 28 (19): 3115-3121. (IF 17.793) Citováno 5x (Scopus).
2. Kabicek P, Sulek S, Seidl Z, Vaneckova M, **Kabickova E**, Vobruba V, Wenchich L, Zeman J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in 5-year-old girl with nephrotic syndrome. **Neuroendocrinology Letters** **2010**; 31 (3): 297-300. (IF 1.047). Citováno 2x (Scopus).
3. Kalinova M, Krskova L, Brizova H, **Kabickova E**, Kepak T, Kodet R. Quantitative PCR detection of NPM/ALK fusion gene and CD30 gene expression in patients with anaplastic large cell lymphoma-Residual disease monitoring and a correlation with the disease status. **Leukemia Research** **2008**; 32 (1): 25-32. (IF 2.390). Citováno 2x (Scopus).

4. **Kabickova E**, Sumerauer D, Cumlivska E, Drahokoupilova E, Nekolna M, Chanova M, Hladikova M, Kodet R, Belohlavek O. Comparison of 18F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging** 2006; 33 (9): 1025-1031. (IF 4.041). Citováno 24x (Scopus).
5. Stejskalova E, Jarosova M, **Kabickova E**, Smelhaus V, Mrhalova M, Kodet R. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma with a der(14)t(8;14)(q24;q32) and a translocation of MYC to the derivative chromosome 14 with a deleted IgH locus. **Cancer Genetics and Cytogenetics** 2006; 170 (2):158-162. (IF 1.544). Citováno 4x (Scopus).
6. Sumerauer D, Vicha A, Zuntova A, Stejskalova E, Krskova L, **Kabickova E**, Kodet R, Eckschlager T. Teratoma in an adolescent with malignant transformation into embryonal rhabdomyosarcoma: Case report. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology** 2006; 28 (10): 688-692. (IF 1.170). Citováno 2x (Scopus).
7. Vlk V., Eckschlager T., Kavan P., **Kabíčková E.**, Koutecký J., Sobota V., Bubenik J., Pospíšilová D. Clinical ineffectiveness of IL-2 and/or IFN α administration after autologous PBSC transplantation in pediatric oncological patients. **Pediatric Hematology and Oncology** 2000; 17 (1): 31-44. (IF 0.601). Citováno 9x (Scopus).
8. Kavan P, **Kabickova E**, Gajdos P, Koutecky J, Kodet R, McClain KL. Treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin's lymphomas at the Motol Hospital in Prague, Czech Republic: Results based on the NHL BFM 90 protocols. **Pediatric Hematology and Oncology** 1999; 16 (3): 201-212. (IF 0.540). Citováno 9x (Scopus).
9. Kavan P, **Kabickova E**, Koutecky J, McClain K, Gajdos P, Kodet R, Slavik Z, Tousovska K. Treatment of Hodgkin's disease in children with VAMP (Vinblastine, Adriamycin, Methotrexate, Prednisone) and VEPA (Vinblastine, Etoposide, Prednisone, Adriamycin). **Pediatric Hematology and Oncology** 1999; 16 (2): 141-148. (IF 0.540). Citováno 3x (Scopus).

Publikace v recenzovaných časopisech

1. Sýkorová A., Belada D., Smolej L., Pytlík R., Benešová K., Vášová I., Papajík T., Šálek D., Procházka V., Matuška M., Brejcha M., Kubáčková K., **Kabíčková E.**, Móciková H., Campř V., Trněný M. Určování rozsahu onemocnění u non-

- Hodgkinových lymfomů - Doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. **Klinická Onkologie** 2010, 23 (3):146-154.
2. Kruseová J, Mottl H, Kodet R, Mráček J, Matějovský Z, Schovanec J, Šnajdauf J, Rygl M, Lišková I, **Kabíčková E**, Mališ J, Sumerauer D, Drahokoupilová E, Ganevová M, Šmelhaus V, Starý J. Radikální operační výkon a intenzivní chemoterapie jsou podmínkou úspěšné léčby osteosarkomu. **Klinická Onkologie** 2009; 22 (4): 168-175.
 3. Sumerauer D, Codl D, Grega M, Kynčl M, Blažek M, Hubáček P, **Kabíčková E**, Kodet R, Sedláček P. Fatální průběh zygomykozy u pacientky léčené pro difúzní velkobuněčný B-nehodgkinský lymfom. **Postgraduální medicína** 2009; Supplementum: 63-65.
 4. **Kabíčková E**. Náhlé příhody způsobené nehodgkinskými lymfomy. **Vox pediatrics** 2009; 10(9): 22-24.
 5. **Kabickova E**, Lamberti S. PET/CT and SPECT/CT in Pediatrics. **Molecular Imaging Inside** 2008; 2 (2):14-16.
 6. **Kabíčková E**. Maligní lymfomy. *Sanquis* 2007; 51: 32-34.
 7. Kruseová J, Sumerauer D, Stejskalová E, Kodet R, Mráček J, Matějovský Z, Schovanec J, Malinová B, Rygl M, Nekolná M, Drahokoupilová E, **Kabíčková E**, Mališ J, Koutecký J, Šmelhaus V. Diagnostické a léčebné postupy u nádorů ze skupiny Ewingův sarkom/periferní neuroepiteliální tumor (ES/PNET) u dětí a mladistvých. **Klinická Onkologie** 2006; 19 (6): 293-298. Citováno 1x (Scopus).
 8. Koranda P, **Kabíčková E**, Bělohávek O, Mysliveček M, Ptáček J, Kamínek M. Vyšetřovací metody nukleární medicíny v pediatrii. **Pediatric pro praxi** 2005; 6: 310-313.
 9. Kabíček P, **Kabíčková E**, Fruhauf P, Bělohávek O, Čumlivská E, Kodet R. Maligní lymfom jako závažná komplikace celiakie diagnostikované v dorostovém věku. **Praktický Lékař** 2004; 84 (5): 260-262. Citováno 1x (Scopus).
 10. **Kabíčková E**. Nehodgkinské lymfomy dětského věku. **Transfuze a hematologie dnes** 2005; 11 (Suplementum 2): 63-65.
 11. Zuntová A, Sumerauer D, Teslík L, **Kabíčková E**, Koutecký J. Smíšené germinální nádory ovaria u dětí a dospívajících. Retrospektivní klinicko-patologická studie. **Československá patologie** 2004; 40 (3): 92-101.
 12. Vamberra M, Jabali Y, Pešl L, Šetina M, **Kabíčková E**, Prádná J. Poškození srdce u mladé ženy s Hodgkinovou chorobou dlouhodobě přežívající po kombinované léčbě a

- transplantaci kostní dřeně. **Vnitřní Lékařství** 2003; 49 (1): 77-81. Citováno 2x (Scopus).
13. **Kabíčková E.** Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací hematopoetických krvetvorných buněk v léčbě dětských solidních nádorů. **Klinická Onkologie** 2003; 16, Suppl. 1: 119-121.
 14. Bělohávek O., **Kabíčková E.** Pozitronová emisní tomografie v diagnostice dětských nádorů. **Klinická Onkologie** 2003; 16, Suppl. 1: 97-99.
 15. Válková J, Staňková J, Kavan P, **Kabíčková E.**, Gajdoš P., Koutecký J. Vliv amifostinu na redukci akutní toxicity při protinádorové megachemoterapii dětí. **Časopis Lékařů Českých** 2002; 141 (10): 316-319. Citováno 2x (Scopus).
 16. Mališ J, Kavan P, **Kabíčková E.**, Jeřábková V, Válková J, Stejskalová S, Koutecký J, Mráček J, Čumlivská E, Chodounský Z. Léčba dětí a mladistvých s Ewingovým sarkomem vysokého stupně rizika. Zkušenost Kliniky dětské onkologie FNŠP v Motole. **Česko-Slovenská Pediatrie** 2000; 55 (5): 300-304. Citováno 2x (Scopus).
 17. Filaun M, Mališ J, Lišková I, **Kabíčková E.**, Nekolná M. ARDS u onkologických pacientů. **Česko-Slovenská Pediatrie** 2000; 55 (12): 759-761.
 18. **Kabíčková E.**, Kavan P, Koutecký J, Mališ J, Staňková J, Gajdoš P, Kodet R, Čumlivská E. Vysokodávkovaná chemoterapie v léčbě dětí s maligním lymfomem. **Časopis Lékařů Českých** 2000; 139 (20): 623-629. Citováno 1x (Scopus).
 19. Kavan P, **Kabíčková E.**, Gajdos P, Koutecky J, Smelhaus V, Stankova J, McClain K.L. Treatment of children and adolescents with non-Hodgkin's lymphoma. Result based on the NHL Berlin-Frankfurt-Munster 90 protocols **Časopis Lékařů Českých** 1999; 138 (2): 40-46.
 20. Kavan P, Novotný J., **Kabíčková E.**, Mališ J., Staňková J., Gajdoš P., Koutecký J. Vysokodávkovaná chemoterapie u dětí s Ewingovým sarkomem a periferním neuroektodermálním tumorem. **Klinická Onkologie** 1999; 12 (4), 120-123.
 21. Koutecký J, **Kabíčková E.** Specifika nádorů dětského věku. **Lékařské listy** 1998; 39: 4-5.
 22. Kavan P, **Kabíčková E.** Akutní komplikace vznikající v průběhu onkologické léčby mohou představovat i život ohrožující stav. **Lékařské listy** 1998; 39: 5-6.
 23. Kavan P, **Kabíčková E.**, Sochor M, Koutecký J, Šmelhaus V, Gajdoš P, Kodet R. Zkušenosti s léčbou maligního lymfogranulomu u dětí protokoly VAMP/VEPA. **Klinická Onkologie** 1996; 9 (6): 191-194.

Publikovaná abstrakta – výběr

1. **Kabickova E**, Votrubova J, Sumerauer D, Mejstrikova E, Vodickova E, Kodet R, Belohlavek O. The Usefulness of FDG-PET for Identification of Bone Marrow Infiltration in the Staging of Childhood Lymphomas. **Annals of Oncology** 2011; 22, Supplement 4: 175-176.
2. Lisfeld J, Oschlies I, Zimmermann M, Burkhardt B, Woessmann W, Meinhardt A, Attarbaschi A, **Kabickova E**, Niggli F, Reiter A. Vital Residual Tumor Towards End of BFM-B-NHL Chemotherapy: A Rare Event With Favorable Outcome. **Annals of Oncology** 2011; 22, Supplement 4: 177-177.
3. Cepelova M, Kamaradova K, **Kabickova E**, Sary J, Cumlivska E, Kodet R, Gajdos P. Prediction Of Clinical Outcome In Children And Adolescents With Classical Hodgkin Lymphoma according to the Treatment Response and Expression Of The Active Caspase-3. **Pediatric Blood & Cancer** 2011; 56(5): 876-877.
4. Cepelova M, Radvanska J, **Kabickova E**, Drahokoupilova E, Smelhaus V, Sary J. Experience with Treatment of Children and Adolescents with Relapsed Hodgkin Lymphoma. **Pediatric Blood & Cancer** 2011; 56 (5): 890-890.
5. Hubacek P, Mejstrikova E, Markova M, Valkova V, **Kabickova E**, Hrdlickova A, Capkova L, Hornofova L, Keslova P, Cetkovsky P, Sedlacek P. Normalized EBV quantity in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation** 2011; 46, Supplement 1: S215-S216.
6. Sumerauer D, Cingrosova L, Vyhnánek M, Kyncl M, Pohunek P, Kodetova D, **Kabickova E**. Epithelial Lung Tumors in Children and Adolescents. **Pediatric Blood & Cancer** 2010; 55 (5): 911-912.
7. Sumerauer D, Cyprova S, Kyncl M, Krutilkova V, Kodet R, **Kabickova E**, Sedlacek Z. Germline Tp53 Mutation Presenting with Metachronous Malignancies Including Medulloblastoma, **Neuro-Oncology** 2010, 12 (6):186-187.
8. Kabickova E, Sumerauer D, Janda A, Mejstrikova E, Freiburger T, Kyncl M, Kodet R, Sary J. Burkitt-like lymphoma and subsequent aplastic anaemia in an EBV negative 16-year-old boy with X-linked Lymphoproliferative disease. **Pediatric Blood & Cancer** 2010, 55 (5): 999.
9. **Kabickova E**, Votrubova J, Sumerauer D, Mejstrikova E, Hrusak O, Kyncl M, Kodet R, Sary J, Belohlavek O. Diagnostic Value and Limitations of FDG-PET for the Staging of Childhood Lymphomas, **Blood** 2009; 114 (22): 1410-1411.

10. Hubacek P, Spacek M, Kamaradova K, Zajac M , **Kabickova E**, Mottl H, Markova J, Kozak T. Detection of EBV DNA in patients with Hodgkin lymphoma in the Czech Republic: frequency, quantity in plasma, whole blood and lymph node. **Haematologica** - The Hematology Journal 2009; suppl, 94: 632-633.
11. Hubacek P, Hrdlickova A, Mejstrikova E, Valkova V, **Kabickova E**, Capkova L, Keslova P, Formankova R, Markova M, Cetkovsky P, Sedlacek P. Normalised EBV quantity in patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation - benign reactivation, localised and generalised EBV lymphoproliferative disease. **Bone Marrow Transplantation** 2009; 43: S45-S45 Suppl.
12. **Kabickova E**, Belohlavek O, Votrubova J, Sumerauer D, Drahokoupilova E, Kyncl M, Stary J. Diagnostic effectiveness of FDG-PET for the initial staging of childhood non-Hodgkin lymphomas. **Annals of Oncology** 2008; 19 Supplement 4: 138.
13. **Kabíčková E**, Bělohávek O, Votrubová J, Sumerauer D, Drahokoupilová E, Kodetová D, Kodet R, Kynčl M, Starý J. Využití pozitronové emisní tomografie při iniciačním stagingu nehodgkinských lymfomů dětí a dospívajících (výsledky prospektivní studie); **Vnitřní lékařství** 2008; 54 (5): 33.
14. **Kabickova E**, Sumerauer D, Drahokoupilova E, Cumlivska E, Kyncl M, Krskova L, Kodet R, Votrubova J, Belohlavek O. Frequent impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging of children and adolescents with alveolar rhabdomyosarcoma. **European Journal of Cancer** 2007; 5 (4): 180.
15. Sumerauer D, Kabickova E, Prochazkova K, Kyncl M, Kodet R, Sedlacek Z. Adrenal cortical tumors in childhood and adolescence, single institution experience. **European Journal of Cancer** 2007; 5 (4):183.
16. **Kabickova E**, Drahokoupilova E, Sumerauer D, Cumlivska E, Kyncl M, Kodet R., Belohlavek O. Prognostic value of FDG-PET after first-line chemotherapy in childhood lymphoma. **Pediatr Blood Cancer** 2006; 47(4), Suppl. 6: 357-358.
17. **Kabickova E**, Belohlavek O, Nekolna M, Cumlivska E, Kodet R, Stary J. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for post-treatment evaluation of children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 2005; 16, Suppl 5: 133.
18. **Kabickova E**, Belohlavek O, Sumerauer D, Chanova M, Cumlivska E, Kyncl M, Snajdauf J, Kodet R, Koutecky J. The impact of (18) F-FDG PET on the management of children and adolescents with malignant lymphomas. **Pediatr Blood Cancer** 2004; 43 (4), Suppl. 6: 362.

19. **Kabickova E**, Belohlavek O, Drahokoupilova E, et al. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in pediatric oncology - Impact on patient management in single institution. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39(4):251.

Přednášky na konferencích v zahraničí

1. **E. Kabickova**, J. Votrubova, D. Sumerauer, et al. The usefulness of FDG PET for initial staging of childhood lymphomas. 40th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Berlin, Německo, 2008
2. Belohlavek O, **Kabickova E**. The clinical value of FDG PET and PET/CT in children, Molecular Imaging University, Molecular Imaging LifeNet – USA, 2007 (**vyzvaná přednáška**)
3. **Kabickova E.**, Belohlavek O. Sumerauer D. et al. Porovnání pozitronové emisní tomografie a standardních zobrazovacích metod v iniciální diagnostice Hodgkinovy choroby dětí a dospívajících, XVI.konferencia detských hematológov a onkológov SR a ČR, Podbánské, Vysoké Tatry, 2006
4. **Kabickova E**, Drahokoupilova E, Sumerauer D, et al. The diagnostic and therapeutic impact of (18)F-FDG whole body PET on children, adolescents and young-adults with non-Hodgkin's lymphoma, Second International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin Lymphoma, New York, USA, 2006
5. **Kabickova E**, Drahokoupilova E, Sumerauer D. et al. Prognostic value of FDG-PET after first-line chemotherapy in childhood lymphoma, 38th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Meeting, Ženeva, Švýcarsko, 2006
6. **Kabickova E.**, Belohlavek O. Sumerauer D. et al. The impact of FDG-PET on the management of children and adolescents with lymphomas, 36th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Oslo, Norsko, 2004
7. **Kabickova E.**, Belohlavek O., Drahokoupilova E., et al. FDG-PET in paediatric oncology – impact on patient management in single institution, 34th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Porto, Portugalsko, 2002

Přednášky na konferencích v České republice - výběr

1. **Kabíčková E.**, Sumerauer D., Votrubová J., Bělohlávek O., Mejstříková E., Gajdoš P., Kynčl M., Kodet R., Starý J. Nehodgkinské lymfomy gastrointestinálního traktu u dětí a dospívajících, klinicko-patologická analýza a výsledky léčby protokoly německé pracovní skupiny NHL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster). XXIV. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí, 2010
2. **Kabíčková E.**, Sumerauer D. Lokálně se projevující EBV-LPD u pacientů po transplantacích hematopoetických kmenových buněk a transplantaci ledviny. XX.konference dětských hematologů a onkologů České a Slovenské republiky, 2010
3. **Kabíčková E.**, Sumerauer D., Kynčl M. Syndrom horní duté žíly, náhlé příhody břišní a akutní selhání ledvin jako 1. projev maligního lymfomu a leukémie, Podzimní motolské setkání vedoucích pracovníků dětských oddělení a klinik z Prahy a Středočeského kraje, 15.10.2010
4. **Kabíčková E.**, Bělohlávek O., Sumerauer D et al. Využití pozitronové emisní tomografie při iniciačním stagingu nehodgkinských lymfomů dětí a dospívajících (výsledky prospektivní studie), XXII.Olomoucké hematologické dny, 2008
5. **Kabíčková E.**, Bělohlávek O., Sumerauer D et al. Přínos PET (FDG-PET a/nebo FDG-PET/CT) pro staging maligních lymfomů dětí a dospívajících, XXXIII. Brněnské onkologické dny, 2009
6. **Kabíčková E.** PET a PET/CT u Hodgkinovy choroby dětí a dospívajících. Odborné sympozium při příležitosti 10.výročí existence PET v ČR, Nemocnice Na Homolce 4.10.2009, Praha (**vyzvaná přednáška**)
7. **Kabíčková E.** Využití pozitronové emisní tomografie v dětské onkologii. VIII. český pediatrický kongres s mezinárodní účastí, Jihlava, 2008 (**vyzvaná přednáška**)
8. **Kabíčková E.**, Sumerauer D, Drahekoupilová E et al. Využití pozitronové emisní tomografie při detekci metastáz alveolárního rhabdomyosarkomu dětí a dospívajících, XXXII. Brněnské onkologické dny, 2008
9. **Kabíčková E.** Současné léčebné přístupy k maligním lymfomům u dětí, Slavnostní seminář pořádaný u příležitosti 85.narozenin profesora MUDr.Otto Hrodka, DrSc., 19.10.2007, Praha (**vyzvaná přednáška**)
10. **Kabíčková E.**, Sumerauer D, Drahekoupilová E et al. Výsledky léčby dospívajících a mladých dospělých s nehodgkinskými lymfomy na Klinice dětské hematologie a onkologie v Praze, XXXI. Brněnské onkologické dny, 2007

11. **Kabíčková E**, Radvanská J, Sumerauer D et al. Chemoterapie VAMP s níže dávkovanou radioterapií v léčbě dětí a dospívajících s Hodgkinovou chorobou nízkého stupně rizika - účinný režim s nízkým rizikem pozdních léčebných následků, XXI. Olomoucké hematologické dny, 2007
12. **Kabíčková E**, Sumerauer D, Drahoušková E et al. Klinický význam FDG-PET vyšetření při hodnocení léčebné odpovědi u dětí a dospívajících s maligními lymfomy, XIV. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov, 2007
13. **Kabíčková E**, Sumerauer D, Drahoušková E et al. První zkušenosti s FDG-PET v diagnostice Hodgkinovy choroby dětí a dospívajících, X. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov, 2003

Přehled použitých zkratk

Zkratka	Popis
ALCL	Anaplastic Large Cell Lymphoma
ALCL 99	Evropský protokol pro léčbu dětí s ALCL
ALL	Akutní lymfoblastická leukémie
ALL REZ	Evropský protokol pro léčbu dětí s relapsem ALL/ lymfoblastického lymfomu
ARMS	Alveolární rhabdomyosarkom
BFM	Pracovní skupina Berlin-Frankfurt-Münster
BFM 90 – TG I	Evropský protokol pro léčbu dětí s NHL
BFM B-NHL 04	Evropský protokol pro léčbu dětí s B-NHL
CI	Confidence Interval, interval spolehlivosti
CNS	Centrální nervový systém
CRP	C reaktivní protein
CT	Počítačová tomografie
EBV	Ebstein-Barr Virus
EpSSG	European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group
EpSSG NRSTS 2005	Evropský protokol pro léčbu dětí se sarkomy
Euramos 1	Evropský protokol pro léčbu dětí s osteosarkomem
Euro EWING 99	Evropský protokol pro léčbu dětí s Ewingovým sarkomem
EuroNet-PHL-C1	Evropský protokol pro léčbu dětí s HL
FLT	3-deoxy-3-[18F]fluorothymidin
FN	Falešně negativní
FNM	Fakultní nemocnice v Motole
FP	Falešně pozitivní
FW	Sedimentace erytrocytů prováděná Fahraeusovou-Westergrenovou metodou
GIT	Gastrointestinální trakt
Glut 1	Glucose Transporter Type 1, glukózový přenašeč 1
Glut 2	Glucose Transporter Type 2, glukózový přenašeč 2
Glut 3	Glucose Transporter Type 3, glukózový přenašeč 3
Glut 4	Glucose Transporter Type 4, glukózový přenašeč 4
Hb	Hemoglobin
HCG	Human chorionic gonadotropin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HL	Hodgkinův lymfom
ICCCs	International Classification of Childhood Cancer
IF	Impakt faktor
IRS	Intergroup Rhabdomyosarcoma Study

M	Metastázy
MIBG	Metajodobenzylguanidin
MIP	Maximum Intensity Projections
MRI	Magnetická rezonance
N	Nodes, uzliny
NBL	Neuroblastom
NHL	Nehodgkinské lymfomy
NPV	Negative predictive value, negativní prediktivní hodnota
ORL	Otorinolaryngologie
PET	Pozitronová emisní tomografie
PPV	Positive predictive value, pozitivní prediktivní hodnota
RB	Retinoblastom
RMS	Rabdomyosarkom
RMS 2005	Evropský protokol pro léčbu dětí s RMS
Rtg	Rentgenové vyšetření
SGLT 1	Sodium/glucose cotransporter 1, glukózový přenašeč závislý na sodíku
SIOP	Société Internationale D'Oncologie Pédiatrique
SIOPEN	Evropský protokol pro léčbu dětí s NBL
SN	Správně negativní
SP	Správně pozitivní
T	Tumor
Th	Thoracic, hrudní
TN	True negative, správně negativní
TP	True positive, správně pozitivní
UZ	Ultrazvukové vyšetření