

Přínos PET-CT pro diagnostiku a sledování plicní formy histiocytózy z Langerhansových buněk

Z. Adam¹, Z. Řehák², R. Koukalová², P. Szturcz¹, L. Pour¹, M. Krejčí¹, P. Krupa³, T. Nebeský⁴, Z. Adamová⁵, J. Mayer¹

¹ Interní hematoonkologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

² Oddělení nukleární medicíny a pozitronové emisní tomografie Masarykova onkologického ústavu Brno, přednosta prim. MUDr. Karol Bolčák

³ Klinika zobrazovacích metod Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Petr Krupa, CSc.

⁴ Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc.

⁵ Chirurgické oddělení nemocnice Vsetín, přednosta prim. MUDr. Jaroslav Sankot

Souhrn: V souboru 7 pacientů s plicní formou LCH jsme se pokusili dokumentovat aktivitu plicní formy nemoci pomocí opakovaných PET-CT vyšetření. Malé rozměry plicních LCH infiltrátů v bronchiolech (plicních nodulit) neumožňují měřit přímo jejich aktivitu. Proto byla změřena hodnota SUV_{max} (maximum standardized uptake value) ve sférickém prostoru pravé plíce a hodnota SUV_{max} ve sférickém prostoru jater, což umožňuje programové vybavení těchto přístrojů. Pro vyjádření plicní aktivity histiocytózy z Langerhansových buněk byl pak použit poměr maximální aktivity naměřené v kulovitěm objemu pravé plíce ku maximální aktivitě naměřené v kulovitěm objemu jater, tedy index $SUV_{max} \text{ pulmo} / SUV_{max} \text{ hepar}$. Celkem bylo provedeno 25 měření u 7 pacientů s plicní formou LCH. Vývoj hodnoty tohoto indexu koreloval s vývojem aktivity nemoci, posuzované dle celkového stavu nemocných, HRCT zobrazení plic a dle funkčního vyšetření plic. Zatím jde o pilotní práci, přínos tohoto indexu pro hodnocení aktivity plicní formy LCH bude vyžadovat další ověření.

Klíčová slova: PET-CT – histiocytóza z Langerhansových buněk – diabetes insipidus

PET-CT in the diagnostics and monitoring of pulmonary Langerhans cell histiocytosis

Summary: In a sample of 7 patients with pulmonary LCH, we monitored disease activity through repeated PET-CT examinations. The small size of LCH infiltrates in bronchioles (pulmonary nodules) precludes direct measurement of their activity. Therefore, SUV_{max} (maximum standardized uptake value) in the right lung and SUV_{max} in the liver were measured, as this was achievable with the available PET-CT software. The maximum activity measured in the right lung to maximum activity measured in the liver ratio was used to express the pulmonary activity of the Langerhans cell histiocytosis, i.e. the $SUV_{max} \text{ pulmo} / SUV_{max} \text{ liver}$ index. In total, 25 measurements were performed in 7 patients with pulmonary LCH. This index values correlated with the development of the disease activity evaluated through overall patient status, HRCT imaging of the lungs and according to functional examination of the lungs. So far, this is a pilot project and the usefulness of this index in evaluating activity of the pulmonary LCH will require further verification.

Key words: PET-CT – Langerhans cell histiocytosis – diabetes insipidus

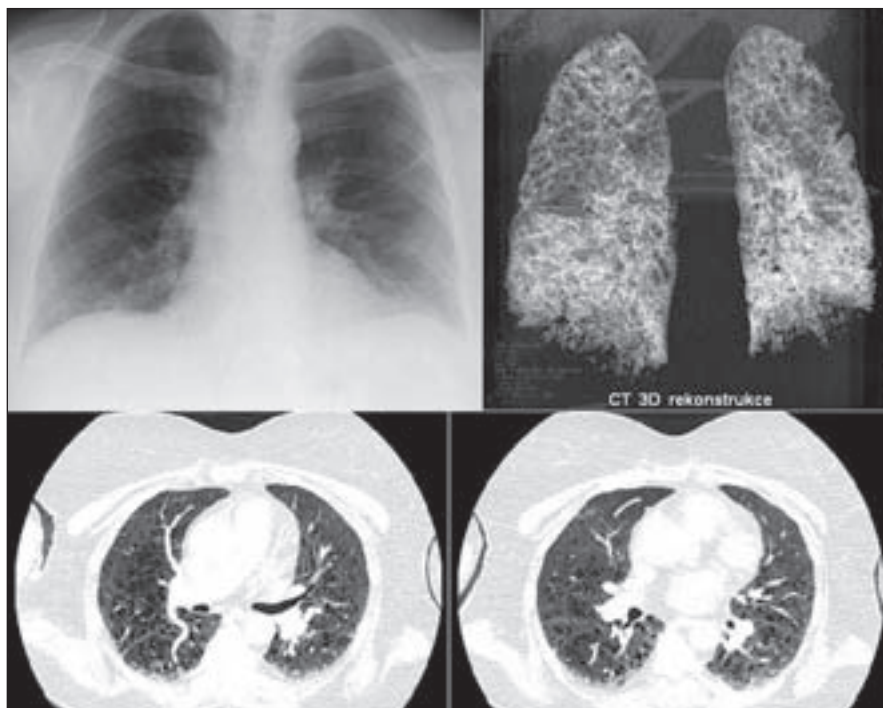
Úvod

Plicní forma histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH) je vzácné onemocnění. Příznaky plicní formy LCH jsou netypické, kašel, mírné bolesti na hrudníku, případně dušnost a později pneumotorax. Nemoc vzniká ve formě drobných nodulit v plicním parenchymu, které pomalu přecházejí v kavované nodularity a posléze silnostěnné a slabostěnné cysty. Jejich prasknutí může způsobit pneumotorax. V některých případech může být pneumotorax (vzniklý u mladého člověka) prvním symptomem této nemoci. Uvedené změny struktury plicní tkáně někdy provází i fibrotizace. Změny plicní struktury při LCH, viditelné při zobrazení plic

metodou HRCT, ale i klasického RTG snímku plic, bývají mylně interpretovány jako plicní emfyzém. Obrazům plicní formy LCH jsou věnovány speciální publikace. Zde bychom jenom chtěli na obr. 1 dokumentovat, jak vypadají důsledky dřívějšího plicního postižení na současně provedeném snímku plic pomocí HRCT a při CT trojrozměrné rekonstrukci. Jedná se o pacientku, u níž byla plicní forma aktivní již před lety a nyní zůstávají důsledky, cysticky změněná plíce. Na obr. 1 je zřetelné, že i při těžkém postižení plic zůstává klasický snímek plic zcela nenápadný. Z prostého snímku plic nelze vůbec usuzovat na to, že tato žena má plicní formu histiocytózy, zatímco HRCT dokumen-

tuje velmi těžké postižení plicního parenchymu. A dnešní CT přístroje umí nabídnout i trojrozměrný obraz plíce. Z obr. 1 vyplývá, že pro zodpovězení otázky, zda u pacienta je, či není přítomna plicní forma LCH, v žádném případě nestačí klasický RTG snímek plic, ale vždy je nutno provést HRCT plic.

Diagnostikovat lze tuto nemoc histologickým vyšetřením plicní tkáně odebrané z místa, kde jsou přítomny mikronodularity. Alternativou je bronchoalveolární laváž, ale vyšetření přítomnosti CD1a pozitivních elementů (Langerhansových buněk) ve vzorku bronchoalveolární tekutiny není dostupné všem pracovištím, která dělají bronchoalveolární laváže.



Obr. 1. Obrázek informuje, jak vypadá plicní forma LCH při různých způsobech zobrazení. Na snímku plic není zřetelné nic jednoznačně patologického, zatímco provedené HRCT plic zobrazuje velmi četné drobné plicní cysty, kterými je prostoupen celý plicní parenchym. Snímek plic však o nich neinformuje. Třetím způsobem zobrazení je třírozměrný obraz plic, vytvořený výpočetním systémem CT přístroje. V HRCT obraze není zřetelný četnější výskyt plicních nodulit, které jsou typické pro aktivní počínající formu nemoci. Jsou přítomny pouze četné cysty. Proto plicní postižení hodnotíme jako end stage formu poškození po dříve aktivní plicní formě LCH.

LCH může být omezená pouze na plicní parenchym, což mívá obvykle lepší prognózu než plicní forma LCH, provázená postižením dalších orgánů (mozku, kostí, kůže, lymfatických uzlin).

Po stanovení diagnózy „plicní forma LCH“ stojí lékař před otázkou: Je tato nemoc stále aktivní a mám ji léčit? Nebo mám před sebou již důsledky dříve aktivní LCH a viditelné změny v plicích odpovídají konečné formě dříve aktivní, dnes neaktivní nemoci?

Odpovědi na tyto otázky se hledají velmi obtížně. U pacientů s LCH dochází totiž často ke spontánním remisím nemoci. Proto samotné stanovení diagnózy není současně indikací k zahájení léčby. Terapie je indikována až při průkazu progresivního vývoje nemoci.

Zvyšování četnosti nodulit na kontrolních HRCT plic signalizuje progresi. Jenže kvantifikace nodulů je obtížná. Zvětšování stávajících cyst je doběhem

dříve aktivního procesu, a proto tyto změny nelze hodnotit jako progresi, byť jsou na HRCT dobře zřetelné.

Dalším záchytným bodem pro rozhodování o aktivitě, a tedy o indikaci léčby, je funkční plicní vyšetření. Jenže to je velmi hrubý ukazatel a nemusí rozlišit, zda jde o důsledek doběhu end stage změn v parenchymu či současně aktivity nemoci.

HRCT a funkční plicní vyšetření však jsou stále jedinými standardně používanými metodami pro hodnocení aktivity a rozhodování o léčbě.

PET-CT je metodou velmi přínosnou pro hodnocení aktivity kostních či jiných infiltrátů LCH. Low dose CT zobrazí osteolytická ložiska a PET aktivitu LCH v těchto ložiscích. Pro ložiskové formy LCH je PET-CT dnes standardně doporučovanou metodou pro hodnocení aktivity nemoci. U plicní formy LCH však jsou plíce postiženy jednak velkým počtem nodulů o veli-

kosti několika milimetrů, které nelze současným PET-CT vyšetřením detekovat jako jednotlivá drobná ložiska, takže nelze použít klasického proměňování aktivity, jak jsme zvyklí z popisů PET-CT. Dle přehledu všech publikací o LCH v databázi Medline bylo asi 20 prací věnováno přínosu PET-CT hodnocení aktivity LCH a pouze jedna z těchto prací popisuje využití PET-CT zobrazení pro hodnocení aktivity plicní formy LCH.

Nyní na oddělení nukleární medicíny Masarykova onkologického ústavu vyvinuli novou metodu hodnocení aktivity plicní formy LCH s pomocí PET-CT vyšetření, jejíž přínos nyní testujeme. Cílem následujícího textu je popsat tuto novou metodu pro hodnocení aktivity plicní formy LCH, popsat korelaci této metody hodnocení plicní aktivity LCH s klinickým průběhem nemoci.

Metody zobrazení a soubor pacientů

PET a PET-CT vyšetření, metodika

U pacientů souboru jsme prováděli PET a později PET-CT po 6hodinovém lačnění v euglykemii. Aplikovaná aktivita byla v rozmezí 312–409 MBq ^{18}F -FDG i.v. Akumulační fáze byla 60 min. Akvizice byla prováděna do roku 2008 na PET skeneru ECAT ACCEL SIEMENS ve 3D modu (3 vyšetření u 1 nemocného v letech 2004–2007) a později od roku 2008 na hybridním PET-CT skeneru True Point PET-CT Biograph 64 SIEMENS, a to vždy v rozsahu proximální třetiny stehna – baze lební, ve 4 případech i se snímáním hlavy. U Erdheimovy-Chesterovy choroby byly snímány i končetiny. Snímána byla emisní i transmisní data s korekcí absorpce a iterativní rekonstrukcí dat. Při akvizici na PET-CT skeneru je možné použít režim low dose CT (LD-CT) nebo high dose CT (HD-CT). Vzhledem k opakovaným kontrolám byl ve většině případů zvolen low dose CT protokol, díky kterému jsme výrazně zredukovali radiační zátěž. CT data byla rekonstruována v poli o šíři 500 nebo 700 mm dle habitu pacienta. Parame-

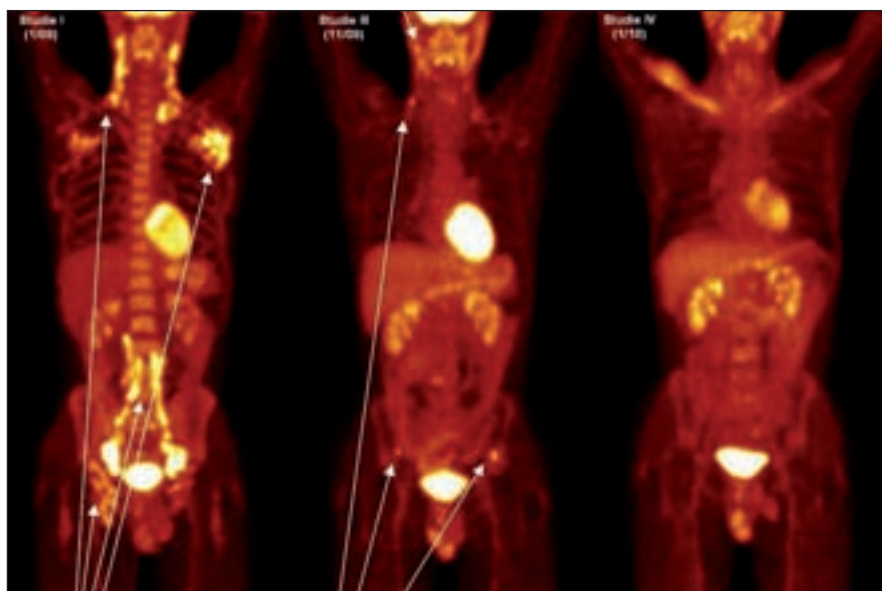
try LD-CT protokolu byly tyto: slice 5 mm, kolimace $24 \times 1,2$ mm, faktor stoupání (pitch) 0,8 mm. Parametry HD-CT protokolu byly zvoleny tyto: slice 5 mm, kolimace $24 \times 1,2$ mm, pitch 0,8 mm. Pro zvýraznění struktur plicního parenchymu byl použit rekonstrukční algoritmus: slice 1,5–2,0 mm, kernel B 80 f (ultra sharp), recon. increment 0,4 mm, window – lung.

Míru metabolické aktivity jsme stanovovali semikvantitativní analýzou SUV_{max} (maximum standardized uptake value) v měřitelné lézi (např. lymfatické uzlině, ložisku).

Popis metodiky vyjadřování aktivity LCH v plicích poměrem

$SUV_{max} \text{ pulmo} / SUV_{max} \text{ hepar}$

Vzhledem k tomu, že drobné plicní noduly byly pod rozlišovacími možnostmi PET komponenty hybridního PET-CT skeneru (velikost nodulů se obvykle udává kolem 4–6 mm a rozlišovací schopnost PET komponenty použitého PET-CT přístroje je kolem 7 mm), stanovovali jsme difuzní metabolickou aktivitu v plci jako orgánu a tuto jsme vztahovali vždy k aktuální metabolické aktivitě referenčního jaterního parenchymu, tedy poměr $SUV_{max} \text{ pulmo} / SUV_{max} \text{ hepar}$. Metabolickou aktivitu jsme měřili v horním a středním plicním poli vpravo. V horním i středním plicním poli jsme předpokládali maximum změn u dané diagnózy, navíc v dolním poli dochází k četným pohybovým artefaktům (PET snímání během dýchání, CT v zadrženém středním nádechu), vpravo proto, že se zde oblasti zájmu lépe vymezují (vzhledem k absenci perikardu a srdce) jen s vyloučením hilových struktur a pleury (kde aktivita může být vyšší i fyziologicky). S přihlédnutím k anatomickým poměrům jsme volili objem zájmu VOI (volume of interest) tvaru koule o průměru 6–8 cm, v játrech pak 8–10 cm. Při stanovení poměru aktivity plicní/jaterní dochází i ke snížení variability mezi jednotlivými studiemi, a navíc jen tak lze porovnat i měření z různých přístrojů (v našem případě PET a PET-CT).



Obr. 2. PET-CT u muže narozeného roku 1973 s průběhem nemoci podobným lymfomu a s plicním postižením. Na prvním obrázku vlevo, vyšetření před léčbou, je velmi dobře zřetelná patologicky zvýšená aktivita v oblasti krčních, axilárních, ilických a tříselných uzlin, ale nebylo zřetelné poškození kostí. Na prostředním obrázku, který byl proveden v době relapsu 2 měsíce po ukončení léčby 2-chlorodeoxyadenosinem, je zřetelná patologicky zvýšená aktivita v oblasti krčních uzlin a dále v oblasti lopat kosti kyčelní, kde na low dose CT byla prokázána osteolytická ložiska. Na obrázku vpravo je vyhodnocení účinnosti léčby po dvou cyklech CHOEP a zde není zřetelná žádná patologická akumulace fluorodeoxyglukózy.

$SUV_{max} \text{ pulmo} / SUV_{max} \text{ hepar}$ v rozmezí 0,2–0,4 jsme označovali jako – (negativní), v rozmezí 0,4–0,5 jsme označovali jako + (slabě pozitivní), 0,5 a výše jako ++ (pozitivní).

Hodnoty v rozmezí 0,2–0,4 zpravidla běžně vidáme u vyšetření bez onkologických i neonkologických plicních chorob, mohli bychom je považovat za fyziologické, ale žádná normálová databáze takto stanovena dosud nebyla. Při zpětné analýze vzorku 100 náhodně vybraných PET-CT studií bez známé plicní onkologické nebo i neonkologické choroby jsme zjistili hodnoty menší než 0,3 u 79% a menší než 0,4 u 96% studií.

Soubor pacientů

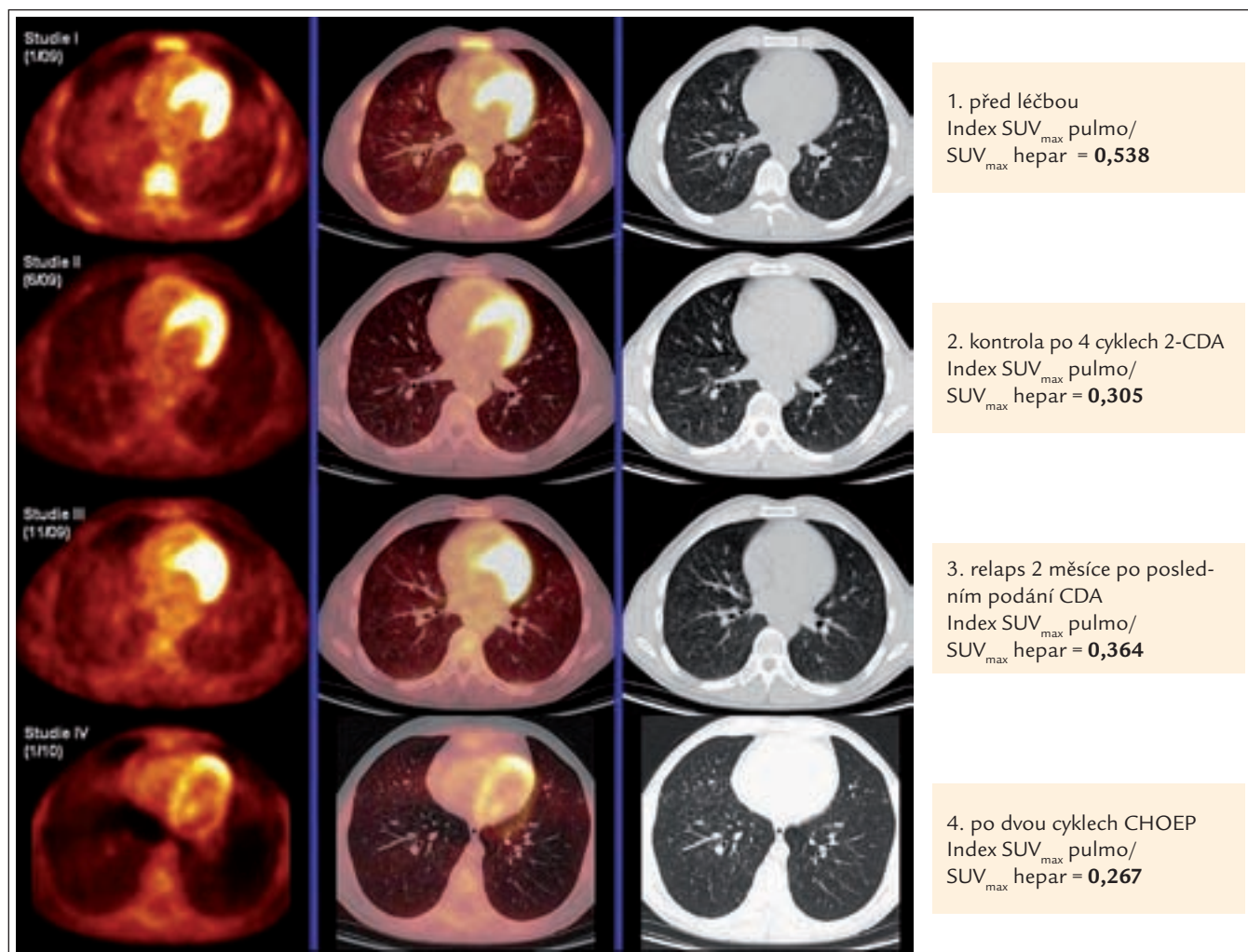
Na našem pracovišti registrujeme celkem 23 pacientů s LCH, z toho 7 pacientů mělo prokázanou plicní formu a opakovaně prováděná PET-CT vyšetření. Ve všech případech to byli muži, kuřáci s mediánem věku 38 (32–55 let) v době stanovení diagnózy plicní formy LCH. Pouze jeden z těchto pacientů

měl izolovanou plicní formu a tento pacient nebyl zatím léčen, u ostatních bylo postižení plic diagnostikováno v rámci multisystémové formy nemoci a těchto 6 pacientů dostalo nejméně jednu linii léčby. Pro ilustraci přínosu PET-CT pro diagnostiku rozsahu plicního i mimoplicního LCH uvedeme popis jednoho konkrétního nemocného. U ostatních popíšeme pouze výsledky vyšetření PET-CT, stav nemoci a její léčbu uvedeme v přehledné tabulce. Celkem bylo provedeno 25 měření u 7 pacientů.

Případ multisystémové formy nemoci, postihující kůži, lymfatické uzliny, plíce a kosti s agresivním průběhem

Muž, narozený v roce 1973, je výjimečný velmi agresivním průběhem multiorgánové formy LCH.

V říjnu roku 2008 (v 35 letech věku) si poprvé všiml zvětšených uzlin v oblasti pravého třísla a postupně zjistil, že zvětšené uzliny má nejen v tříslu, ale také na krku. Měl bolesti v oblasti pra-



Obr. 3. Korelace PET-CT plic a indexu $SUV_{max_pulmo} / SUV_{max_hepar}$ před léčbou, kdy byl postižen plicní parenchym četnými nodularitami, typickými pro plicní formu LCH, po 4 cyklech léčby 2-chlorodeoxyadenosinem, kdy tyto nodularity vymizely, dále v době relapsu nemoci, kdy došlo k recidivě znovu i v plicním parenchymu (opět nové plicní nodularity) a po 2 cyklech léčby relapsu režimem CHOEP (cyklofosfamid, etoposid, adriamycin, vinkristin a prednison), kdy opětovně se aktivita nemoci minimalizovala.

vého třísla a v bederní krajině. Od listopadu roku 2008 se začaly objevovat undulující teploty, dosahující až 38 °C. Od léta roku 2008 jej provázela výrazná patologická únava (fatigue). Práce jej unavovala natolik, že po práci musel pro nezvladatelnou únavu ulehnout a prospat se, což dříve u něho nebývalo zvykem. První uzlina byla exstirpována z nadklíčku v listopadu roku 2008 a histologický závěr zněl: histiocytóza z Langerhansových buněk.

První návštěva pacienta na našem pracovišti byla v únoru roku 2009. V té době měl generalizované zvětšení lymfatických uzlin (průměr zvětšených uzlin byl 2,0–2,5 cm) na krku, v axilách a v tříslech, takže onemocnění svým

klinických průběhem připomínalo maligní lymfom.

Dle vstupního PET-CT vyšetření bylo v CT obrazu zřetelné patologické zvětšení uzlin na krku, v axilách, v retroperitoneu. V malé pánvi dosahovaly uzliny největšího rozměru, jejich průměr byl 3,5 cm. Zvětšené uzliny výrazně akumulovaly fluorodeoxyglukózu při PET zobrazení, jejich aktivita se pohybovala od 5,0 SUV_{max} v axilách do 12,3 SUV_{max} v oblasti pravých ilických uzlin. Kostní postižení nebylo v té době detekováno. Low dose CT zobrazení, provedené v rámci PET-CT vyšetření, zobrazilo v plicním parenchymu četné nodularity, odpovídající plicní formě LCH.

Protože klinický průběh (mnohočetné uzlinové postižení, B symptomy) připomínal maligní lymfom, pro LCH byl zcela atypický, požádali jsme chirurgické pracoviště ve Vsetíně o exstirpaci další uzliny z třísla a o provedení excise kůže z perianální krajiny pro histologické potvrzení diagnózy. Výsledky všech histologických vyšetření potvrdily LCH, a navíc byl zjištěn nezvykle vysoký proliferační index.

U tohoto pacienta jsme provedli PET-CT vyšetření:

- před léčbou,
- po 4 cyklech chemoterapie 2-chlorodeoxyadenosinem,
- před zahájením léčby relapsu a pak při léčbě relapsu,

Tab. 1. Naměřené hodnoty SUV_{max} pulmo, SUV_{max} hepar a jejich poměr a vývoj v průběhu léčby u 7 sledovaných nemocných. Celkem bylo provedeno 25 měření.

Datum	SUV_{max} pulmo	SUV_{max} hepar	Poměr $\frac{SUV_{max} \text{ pulmo}}{SUV_{max} \text{ hepar}}$	Stav pacienta
Vývoj plicní aktivity při PET-CT vyšetření u pacienta narozeného roku 1972				
11. 3. 2004, PET	0,8	1,83	0,437	2003 ukončená léčba 2-CDA pro multifokální recidivu LCH ve skeletu, před léčbou nebyl dostupný PET přístroj
5. 1. 2005, PET	0,81	1,79	0,453	subjektivně bez potíží
14. 2. 2007, PET	1,02	2,01	0,507	dušnost, kašel, HRCT prokázalo změny typické pro LCH, stop kouření
11. 6. 2008, PET-CT	1,06	2,24	0,473	subjektivně bez potíží
29. 1. 2009, PET-CT	0,92	3,25	0,286	subjektivně bez potíží
26. 2. 2010, PET-CT	0,89	3,25	0,274	subjektivně bez dechových potíží
Vývoj plicní aktivity při PET-CT vyšetření u pacienta narozeného roku 1974				
24. 3. 2009, PET-CT	0,93	4,39	0,212	infiltrace stopky hypofýzy a plic, LCH prokázaná bronchoalveolární laváží; suspektní postižení zevního ucha LCH
26. 2. 2010, PET-CT	0,89	3,25	0,274	před zahájením aplikace 2-CDA pro progresi infiltrátu infundibula
8. 3. 2010, PET-CT	0,78	3,53	0,221	kontrola při léčbě po 2. cyklu 2-CDA
Vývoj plicní aktivity při PET-CT vyšetření u pacienta narozeného roku 1969				
20. 5. 2009, PET-CT	1,88	3,30	0,570	recidiva spontánního pneumotoraxu řešena operačně, histologicky ověřená plicní forma a kožní forma LCH
8. 3. 2010, PET-CT	0,78	3,53	0,221	kontrola po 6 cyklech 2-CDA
Vývoj plicní aktivity při PET-CT vyšetření u pacienta narozeného roku 1963				
3. 3. 2009, PET-CT	1,78	3,11	0,572	stanovení dg LCH s postižením vnějšího, středního a vnitřního ucha, plicní postižení a v.s. postižení dásní
28. 8. 2009, PET-CT	1,79	3,36	0,534	ukončené ozáření mastoidea a probíhající léčba 2-CDA
5. 3. 2010, PET-CT	1,03	2,71	0,380	kontrola po ukončené léčbě po 6 cyklech 2-CDA
Vývoj plicní aktivity při PET-CT vyšetření u pacienta narozeného roku 1973				
30. 1. 2009, PET-CT	1,34	2,49	0,538	diagnóza plicního postižení s nodularitami, dále mnohočetných lymfatických uzlin a perianální kůže
18. 6. 2009, PET-CT	0,68	2,23	0,305	kontrola v průběhu léčby 2-CDA
1. 11. 2009, PET-CT	1,18	3,24	0,364	relaps nemoci včetně nových nodularit dle HRCT
26. 1. 2010, PET-CT	0,88	3,30	0,267	kontrolní vyšetření po 2 cyklech léčby CHOEP
8. 7. 2010, PET-CT	0,75	2,72	0,273	kontrolní vyšetření 4 měsíce po vysokodávkované chemoterapii BEAM s autologní transplantací – zatím kompletní remise nemoci
Vývoj plicní aktivity při PET-CT vyšetření u pacienta narozeného roku 1963				
4. 7. 2008, PET-CT	0,69	3,30	0,209	diagnóza izolované plicní formy LCH, diagnostikovaná z laváže, potíže pacienta poté, co přestal kouřit, ustoupily, léčbu neměl
20. 2. 2010, PET-CT	0,95	3,96	0,240	kontrolní vyšetření, subjektivně bez potíží, bez dušnosti, takže nemoc neprogreduje
Vývoj plicní aktivity při PET-CT vyšetření u pacientky narozené roku 1953				
16. 3. 2004, PET	1,02	2,45	0,416	léčba vinblastinem pro aktivní multifokální kostní formu; o plicní formě se nevědělo, protože nebylo provedeno HRCT plic, nicméně vysoký index svědčí pro aktivní plicní proces
5. 1. 2009, PET-CT	1	3,19	0,313	bez léčby
2. 3. 2010, PET CT	0,48	3,49	0,138	bez léčby
31.5.2010, PET-CT	0,53	3,15	0,168	po 2. cyklu kladribinu pro mozkovou formu LCH

- po aplikaci dvou cyklů chemoterapie CHOEP (cyklofosamid, vinkristin, prednison, adriamycin a etoposid)
- a 4 měsíce po vysokodávkované chemoterapii BEAM.

Dle PET-CT bylo zřetelné, že v době stanovení diagnózy byla akumulace fluorodeoxyglukózy pouze v lymfatických uzlinách, ale i plicní parenchym vykazoval změny odpovídající plicní formě nemoci. Po 4 cyklech léčby 2-chlorodeoxyadenosinem vymizela ložiska aktivity v PET obraze, ale za 2 měsíce od ukončení léčby došlo k relapsu nemoci. Při relapsu PET-CT vyšetření prokázalo zcela nová osteolytická ložiska v lopatě kosti pánevní se zvýšenou akumulací fluorodeoxyglukózy. Po dvou cyklech CHOEP zcela vymizela patologická akumulace fluorodeoxyglukózy, což korelovalo s jinak zřetelnou klinickou léčebnou odpovědí. Celotělové PET-CT zobrazení je uvedeno na obr. 2.

Na HRCT plic, provedeném před léčbou i v době relapsu, jsou zřetelné četné nodularity a cysty, tedy typický obraz plicní formy LCH. Jednotlivé nodularity, představující aktivní ložiska LCH, jsou však svou malou velikostí pod limitem detekce PET komponenty vyšetření, takže klasické PET hodnocení plic na základě četnosti a intenzity plicních ložisek není možné.

Pro vyhodnocování účinnosti léčby je však velmi žádoucí najít parametr, který je schopen odrážet aktivitu či neaktivitu v plicním parenchymu, který je markerem progresu či ústupu aktivity nemoci v plicním parenchymu. Proto pracovníci PET-CT oddělení Masarykova onkologického ústavu v Brně navrhli vyjádření aktivity plicní formy nemoci pomocí indexu, který vyjadřuje poměr hodnoty SUV_{max} v pravé plíci ku hodnotě SUV_{max} v játrech, jak je popsán výše.

U výše zmíněného pacienta koreluje excelentně hodnota indexu SUV_{max} pulmo/ SUV_{max} hepar s vývojem aktivity nemoci, jak dokladuje obr. 3.

Index jsme dále ověřovali celkem na 7 pacientech, kteří byli v posledních letech u nás sledováni a kteří měli opakovaná PET nebo PET-CT vyšetření.

U všech těchto pacientů změny hodnoty uvedeného indexu korelují se změnami aktivity nemoci.

Vývoj hodnot indexu SUV_{max} pulmo/ SUV_{max} hepar u těchto pacientů shrnujeme do tab. 1.

Diskuze

Stanovení rozsahu LCH

a vyhodnocování účinnosti léčby

Po stanovení diagnózy LCH musí následovat ihned stanovení rozsahu postižení pomocí dostupných zobrazovacích metod, které se pak používají i pro vyhodnocování léčebné odpovědi. Aktivitu této nemoci totiž necharakterizuje žádný běžně dostupný laboratorní marker. Z laboratorních vyšetření má zásadní význam vyšetření hladin hormonů s cílem zjistit, zda je, či není přítomna endokrinopatie [29].

Pro detekci kostního postižení (osteolytických ložisek) byly a jsou základem snímky skeletu a scintigrafie skeletu pomocí ^{99m}Tc pyrofosfátu. Ložiska LCH v měkkých tkáních lze zobrazit pomocí magnetické rezonance (MR) a počítačové tomografie (CT).

V literatuře se objevilo několik zmínek o přínosu oktreotidové scintigrafie pro detekci ložisek LCH [1–3]. Tyto metody však nedošly širšího použití [4–11].

V posledních letech je hodně pozornosti věnováno přínosu PET a PET-CT zobrazení pro stanovení rozsahu nemoci a pro vyhodnocení léčebné odpovědi. Současné publikace hodnotí PET-CT vyšetření u LCH jako velmi přínosné jak pro rozsah nemoci, tak pro vyhodnocování léčebné odpovědi (tab. 2).

Velkým problémem je hodnocení plicní aktivity LCH. Na aktivitu nemoci lze usuzovat z přibývání či ubývání plicních nodularit při HRCT vyšetření plic. Funkční plicní vyšetření neodráží četnost nodularit, čili vlastní aktivitu nemoci, ale spíše pozdní změny typu plicních cyst, které však představují end stage nemoci [12–14].

Přínosem PET-CT vyšetření pro tuto skupinu nemocných se zabývá pouze jedna práce.

Krajicek [15] hodnotil přínos vyšetření PET u 11 pacientů s plicní formou LCH. Z těchto 11 pacientů bylo pozorováno zvýšení akumulace fluorodeoxyglukózy v plicním parenchymu u 5, z toho u 3 se jednalo o multiorgánové postižení. PET pozitivní pacienti měli v plicním parenchymu četné nodularity, obvykle menší než 8 mm, a počet nodulů dle HRCT hodnocení ve vyšetřeném poli byl vyšší než 100, zatímco PET negativní pacienti měli plicní formu LCH dominantně ve stadiu cyst s počtem nodulů ve vyšetřeném poli pomocí HRCT zobrazení menším než 25. Krajicek et al hodnotil pouze ty nemocné, u nichž našel tak velkou nodularitu, že ji bylo možno měřit na PET-CT [15].

Námi navržené a ověřené hodnocení plicní aktivity na základě indexu, poměru naměřené maximální hodnoty SUV_{max} ve sférickém prostoru pravé plíce ku maximální hodnotě SUV_{max} , naměřené ve sférickém prostoru jater – index SUV_{max} pulmo/ SUV_{max} hepar – zatím nebylo v odborné literatuře publikováno a bude vyžadovat ověření na větším souboru pacientů. Uvedený index může být jistě ovlivněn mnoha dalšími faktory. V současnosti však neexistuje mimo HRCT plic a funkčního vyšetření plic jiná vyšetřovací metoda, která by přesněji informovala o aktivitě plicní formy LCH. Klasické PET-CT vyšetření a hodnocení není u plicní formy proveditelné, protože rozměry nodularit jsou menší, než je schopna PET kamera rozlišit. Proto považujeme měření a dlouhodobé sledování indexu SUV_{max} pulmo/ SUV_{max} hepar za velmi užitečné doplnění v současnosti existujících zdrojů informací o plicní formě LCH. U konkrétního pacienta pak kládeme důraz nejen na dosaženou hodnotu, ale hlavně na vývoj indexu v čase.

Náš soubor není velký, proto naši práci považujeme za pilotní a bude vhodné ji dalším testováním prověřit.

Závěr pro praxi

- PET-CT vyšetření je přínosné pro stanovení rozsahu LCH nemoci a vyhodnocování její aktivity.

Tab. 2. Přínos PET-CT vyšetření pro hodnocení rozsahu nemoci a účinnosti léčby u pacientů s histiocytózou z Langerhansových buněk.

Autor	Počet pacientů	Závěry z prací, v nichž byl hodnocen přínos FDG-PET nebo PET-CT u pacientů s LCH
Aoki, 2001 [16]	52	Byla vyhodnocena akumulace fluorodeoxyglukózy u 19 pacientů s maligními a u 33 pacientů s benigními kostními tumory. Osteosarkomy vykazovaly hodně vysokou akumulaci. Z tumorů, které byly řazeny do skupiny benigních, vykazovaly vysokou akumulaci tumory obsahující histiocytární buňky, tedy i LCH, dále obrovskobuněčný kostní tumor, chondroblastom, fibrózní dysplazie a také kostní projevy sarkoidózy. Intenzita akumulace v ložiscích LCH se blížila akumulaci ložisek osteosarkomu. Autoři prokázali vysokou aviditu ložisek LCH k fluorodeoxyglukóze.
Calming, 2002 [17]	11	PET vyšetření použito ke sledování ložisek LCH v CNS, která zvýšeně akumulovala fluorodeoxyglukózu. U pacientů s pozdními neurodegenerativními změnami byla snížena akumulace fluorodeoxyglukózy v ložiscích.
Blum, 2002 [18]	2	PET-CT vyšetření použito k monitorování účinnosti léčby. Výsledky PET-CT korelovaly s klinickým průběhem a odrážely léčebnou odpověď dříve než jiná zobrazovací vyšetření.
Binkovitz, 2003 [19]	3	PET vyšetření identifikovalo aktivní kostní ložiska LCH, odlišilo aktivní ložiska od neaktivních (zhojených ložisek). Léčebná odpověď byla mnohem dříve detekovatelná pomocí PET, než by bylo možné na léčebnou odpověď usoudit z výsledků scintigrafie kostí nebo radiografického vyšetření (vznik osteosklerotických změn v okolí ložiska = známka léčebné odpovědi).
Weiss, 2006 [20]	3	PET vyšetření bylo použito k plánování radioterapie – umožnilo radioterapii zacílit pouze na ložiska aktivity LCH.
Ribeiro, 2008 [5], Steiner, 2005 [21], Büchler, 2005 [22]	7	Typickým nálezem pro neurodegenerativní formu LCH je bilaterální hypometabolismus v cerebellu, bazálních gangliích a dále ve frontálním kortexu. Relativně zvýšený metabolismus zjištěn v amygdale. V postižených oblastech jsou detekovatelné funkční změny, a to i tehdy, když na MR zobrazení mozku ještě nejsou zřetelné abnormality. Autoři uzavírají, že PET-CT mozku prokáže neurodegenerativní změny v mozku v době, kdy ještě nejsou vyvinuty známky v MR obraze.
Giovanella, 2007 [23]	1	PET CT však může detekovat duplicity, autoři uvádějí, že 4 % pacientů vyšetřovaných pro netyreoidní tumory má zvýšenou akumulaci ve štítné žláze a z nich 40 % má tumor štítné žlázy. V popisovaném případě však ve štítné žláze bylo ložisko LCH ověřené histologicky.
Takahashi, 2007 [24]	2	Výsledek PET vyšetření potvrdil multisystémový rozsah nemoci a negativita vyšetření po ukončené léčbě byla následována dlouhodobou remisí.
Kaste, 2007 [25]	5	PET-CT vyšetření před léčbou přineslo informace o dalších ložiscích, o nichž neinformovala scintigrafie skeletu a radiografické vyšetření skeletu. PET-CT informovalo o léčebné odpovědi spolehlivěji než RTG snímky (sklerotizace okolí ložiska jako známka hojení) a scintigrafie skeletu.
Derenzini, 2009 [26]	4	PET vyšetření použito k hodnocení rozsahu a účinnosti léčby. U 2 ze 4 pacientů PET vyšetření detekovalo jinými metodami nerozpoznaná ložiska. Dosažení negativity PET po léčbě bylo předpokladem k dlouhodobé remisi.
Krajicek, 2009 [13]	11 pac. s plicní formou LCH	Skrát pozitivní PET vyšetření – obvykle v iniciační fázi nemoci, na HRCT zobrazení převládaly nodularity obvykle do 8 mm, ve vyšetřeném poli více než 100 nodularit. 6krát negativní, v HRCT převládal obraz polycystické plíce s malým množstvím nodularit, méně než 25 nodulů ve vyšetřeném poli. Autoři měřili akumulaci FDG v největší měřitelné nodularitě v plicním parenchymu.
Philips, 2009 [27]	41 dětí 3 dospělí	PET-CT vyšetření detekuje více aktivních ložisek a informuje o léčebné odpovědi s větší přesností než scintigrafie skeletu (Tc pyrofosfát), MR, CT a RTG snímky. Celotělové PET-CT je nejpřesnějším vyšetřením pro zjištění rozsahu nemoci a také pro vyhodnocování léčebné odpovědi u pacientů s LCH.
Arnaut, 2009 [28], Tan, 2009 [29]		PET vyšetření je doporučováno jak pro diagnostiku, tak pro vyhodnocování léčby Erdheimovy-Chesterovy nemoci.

- Ze všech lokalit nemoci se nejobtížněji stanovuje aktivita nemoci v plicním parenchymu, protože zde, na rozdíl od jiných tkání, nevznikají velká ložiska, ale jen drobné nodularity o rozměru několika mm, obvykle pod detekční úroveň PET sní-

mačů. U těchto nemocných se nám jeví jako přínosné vyhodnocování indexu SUV_{max} pulmo/ SUV_{max} hepar.

- Na příkladu 7 pacientů dokládáme korelaci tohoto indexu s aktivitou nemoci. Přínos tohoto indexu jsme ověřili zatím na malém počtu ne-

mocných, pro jeho definitivní vyhodnocení je nutné ověření na větším souboru nemocných.

Tato publikace byla připravena v rámci projektu MUNI/A/1012/2009 s názvem „Optimalizace diagnostiky a terapie ma-

ligních chorob a komplikací, které tyto maligní nemoci provázejí, s využitím nových molekulárně biologických metod“, a také je součástí aktivit v rámci grantů IGA MZ: NR9225, NS10387 a NS10406.

Literatura

- Calming U, Jacobsson H, Henter JL. Detection of Langerhans cell histiocytosis lesions with somatostatin analogue scintigraphy – a preliminary report. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 462–467.
- Weinmann P, Crestani B, Tazi A et al. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy in patients with Langerhans' cell histiocytosis. *J Nucl Med* 2000; 41: 1808–1812.
- Lastoria S, Montella L, Catalano L et al. Functional imaging of Langerhans cell histiocytosis by ¹¹¹In-DTPA-D-Phe(1)-octreotide scintigraphy. *Cancer* 2002; 94: 633–640.
- Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body imaging of bone marrow. *Semin Musculoskelet Radiol* 2009; 13: 120–133.
- Steiner M, Prayer D, Asenbaum S et al. Modern imaging methods for the assessment of Langerhans' cell histiocytosis-associated neurodegenerative syndrome: case report. *J Child Neurol* 2005; 20: 253–257.
- Grois N, Fahrner B, Arcenci RJ et al. Histiocyte Society CNS LCH Study Group. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2010; 156: 873–881.
- Ertan G, Huisman TA. Susceptibility weighted imaging in neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2010; 156: 1032.
- Grois N, Prayer D, Prosch H et al. CNS LCH Co-operative Group. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain* 2005; 128: 829–838.
- Carpinteri R, Patelli I, Casanueva FF et al. Pituitary tumours: inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 639–650.
- 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. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177: 229–236.
- Naumann R, Beuthien-Baumann B, Fischer R et al. Simultaneous occurrence of Hodgkin's lymphoma and eosinophilic granuloma: a potential pitfall in positron emission tomography imaging. *Clin Lymphoma* 2002; 3: 121–124.
- Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 1272–1285.
- Prasse A, Kayser G. Seltene zystische Lungenerkrankungen: Lymphangiomyomatose, pulmonale Langerhanszell-Histiocytose, lymphocytäre interstitielle Pneumonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 461–465.
- Nagarjun Rao R, Moran CA, Suster S. Histiocytic disorders of the lung. *Adv Anat Pathol* 2010; 17: 12–22.
- Krajicek BJ, Ryu JH, Hartman TE et al. Abnormal fluorodeoxyglucose PET in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2009; 135: 1542–1549.
- Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T et al. FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions. *Radiology* 2001; 219: 774–777.
- Calming U, Bemstrand C, Mosskin M et al. Brain 18FDG PET scan in central nervous system langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2002; 141: 435–440.
- Blum R, Seymour JF, Hicks RJ. Role of 18FDG-positron emission tomography scanning in the management of histiocytosis. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 2155–2157.
- Binkovitz LA, Olshefski RS, Adler BH. Coincidence FDG-PET in the evaluation of Langerhans' cell histiocytosis: preliminary findings. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 598–602.
- Weiss SE, O'Connor L, Welsh JS. Refinement of radiation therapy based on PET data in an adult with Langerhans cell histiocytosis of soft tissues. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4: 290–292.
- Ribeiro MJ, Idbaih A, Thomas C et al. 18F-FDG PET in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: results and potential interest for an early diagnosis of the disease. *J Neurol* 2008; 255: 575–580.
- Büchler T, Cervinek L, Belohlavek O et al. Langerhans cell histiocytosis with central nervous system involvement: follow-up by FDG-PET during treatment with cladribine. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 286–288.
- Giovanella L, Ceriani L, Crippa S et al. Imaging in endocrinology: Langerhans cell histiocytosis of the thyroid gland detected by 18FDG-PET/CT. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2866–2867.
- Takahashi T, Yoshimoto M, Kondoh N. Spontaneously regressed Langerhans cell histiocytosis of lymph nodes in an elderly patient. *Intern Med* 2007; 46: 1757–1760.
- Kaste SC, Rodriguez-Galindo C, McCarville ME et al. PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 615–622.
- Derenzini E, Fina MP, Stefoni V et al. MACOP-B regimen in the treatment of adult Langerhans cell histiocytosis: experience on seven patients. *Ann Oncol* 2010; 21: 1173–1178.
- Phillips M, Allen C, Gerson P et al. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 97–101.
- Arnaud L, Malek Z, Archambaud F et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning is more useful in follow up than in the initial assessment of patients with Erdheim-Chester disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3128–3138.
- Tan IB, Padhy AK, Thng CH et al. Intensely hypermetabolic extra-axial brainstem tumor in Erdheim-Chester disease. *Clin Nucl Med* 2009; 34: 604–607.
- Fichter J, Doberauer C, Seegenschmiedt H. Langerhans cell histiocytosis in adults: An interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: A2347–A2353.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 9. 9. 2010