UNIVERZITA KARLOVA
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
INTERNÍ HEMATOLOGICKÁ KLINIKA
FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY

HABILITAČNÍ PRÁCE

VÝZNAM POZITRONOVÉ EMISNÍ TOMOGRAFIE PRO PROGNÓZU A LÉČBU HODGKINOVA LYMFOMU

PRAHA 2020

MUDr. HEIDI MÓCIKOVÁ, Ph.D.

OBSAH

Předmluva	4
Seznam zkratek	5
Seznam tabulek	7
Seznam obrázků	8
1. Hodgkinův lymfom	9
2. Prognostické faktory u Hodgkinova lymfomu	10
3. Principy pozitronové emisní tomografie	13
4. Význam PET před zahájením léčby a jako prognostický faktor	18
5. PET v průběhu první linie léčby	21
6. PET po ukončení první linie léčby	26
7. PET v dlouhodobém sledování po první linii léčby	30
8. PET při transplantaci kmenových buněk	32
9. Závěry	39
10. Literatura	40
11. Publikace	51
12. Přílohy	55

PŘEDMLUVA

V práci jsou uvedeny zásadní výsledky studií mezinárodních studijních skupin pro Hodgkinův lymfom včetně Německé studijní skupiny pro Hodgknův lymfom, na kterých se dlouhodobě aktivně podílela i Interní hematologická klinika ve FNKV. Těžištěm práce jsou publikace vlastních výsledků pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) z českých pracovišť. Výsledky těchto studií a vlastních publikací se staly integrální součástí standardních postupů v léčbě Hodgkinova lymfomu v České republice. Část z vlastních publikací doplňují informace o biologii Hodgkinova lymfomu a výsledky mezinárodních studií. Práce se souhrnně zabývá významem pozitronové emisní tomografie (PET) u Hodgkinova lymfomu, která od zavedení do standardních vyšetřovacích metod významně ovlivnila léčbu. Nejprve upřesnila rozsah onemocnění, následně zvýšila kvalitu hodnocení odpovědi na léčbu. Nejvýznamnější pokrok představuje úprava intenzity léčby (zvýšení/snížení) na základě výsledku PET po dvou cyklech chemoterapie. Hodnocení odpovědi na další linie léčby pomocí PET v případě relapsu Hodgkinova lymfomu ovlivňuje další léčebný postup.

Práce je rozdělena do osmi částí: první část charakterizuje onemocnění Hodgkinův lymfom, druhá část se zabývá prognostickými faktory, třetí část je věnována principům PET, ve čtvrté je vyhodnocen význam PET před zahájením první linie léčby. Pátá část je věnována významu PET v průběhu první linie léčby, v šesté části je rozebrán význam PET po chemoterapii první linie, sedmá část řeší problém PET v dlouhodobém sledování po léčbě první linie. V osmé části je vyhodnocen význam PET při transplantaci kmenových buněk u HL.

SEZNAM ZKRATEK

ABVD	doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin
ASCT	autologous stem cell transplantation, autologní transplantace kmenových buněk
BEACOPP	bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison
BEAM	karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan
BEGEV	gemcitabin, vinorelbin, bendamustin, prednisolon
BV	brentuximab vedotin
ß2M	beta-2-mikroglobulin
CR (KR	kompletní remise
CT	počítačová tomografie
CECT	contrast-enhanced počítačová tomografie
CI	confidence interval, interval spolehlivosti
DS	Deauville skóre
DHAP	dexametason, cytarabin, cisplatina
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EN	extranodální postižení
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
EFS	event-free survival
FDG	fluorodeoxyglukóza
FIL	Fondazione Italiana Linfomi, Italská lymfomová skupina
FFTF	freedom from treatment failure – přežití bez selhání léčby
GHSG	German Hodgkin Study Group, Německá studijní skupina pro Hodgkinův lymfom
GELA	Groupe des Etudes des Lymphomes de l´Adulte
GVD	gemcitabin, vinorelbin, liposomální doxorubicin
ICE	ifosfamid, karboplatina, etoposid
IGEV	ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednisone
IFRT	involved field radiotherapy
INRT	involved node radiotherapy
ISRT	involved site radiotherapy
LD	lymphocyte depleted, lymfocytární deplece
LPHL	Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí

LYSA	Lymphoma Study Association
MC	mixed cellularity, smíšená buněčnost
MMT	poměr mediastinální masy k šířce hrudníku
MR	magnetická rezonance
MTR	poměr mediastina a hrudníku.
NCIC	National Cancer Institute, Canada
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPV	negative predictive value, negativní prediktivní hodnota
OS	overall, survival, celkové přežití
PET	pozitronová emisní tomografie
PET/CT	pozitronová emisní tomografie kombinovná s počítačovou tomografií
PFS	progression-free survival, přežití bez relapsu/progrese
PPV	positive predictive value, pozitivní prediktivní hodnota
PR	parciální remise
RF	rizikové faktory
SD	stable disease, stabilní nemoc
SUV	standardized uptake value, standardizovaná míra akumulace
TARC	thymus and activation-regulated chemokine
TMTV	total metabolic tumour volume, celkový metabolický objem nádoru

SEZNAM TABULEK

Tabulka č. 1. Rizikové faktory ve stadiích I a II u Hodgkinova lymfomu podle studijních skupin 11

Tabulka č. 2. Biologické faktory spojené s prognózou Hodgkinova lymfomu 12

Tabulka č. 3. Deauville kritéria pro hodnocení interim PET (Meignan et al., Leuk Lymphoma 2009) 17

Tabulka č. 4. Vliv celkového metabolicky aktivního objemu nádorové masy a redukce SUVmax na prognózu pacientů s Hodgkinovým lymfomem (Kanoun et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014) 20

Tabulka č. 5. Vliv celkového metabolicky aktivního objemu nádorové masy a PET po 2 cyklech chemoterapie na prognózu pacientů s Hodgkinovým lymfomem (Cotterau et al., Blood 2018) 20

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek č. 1: Schéma studie GHSG HD16 u časných stadií HL bez rizikových faktorů 24

Obrázek č. 2.: Schéma studie RAPID u časných stadií HL 24

Obrázek č. 3: Schéma studie EORTC/LYSA/FIL H10 u časných stadií HL bez rizikových faktorů nebo s rizikovými faktory 25

Obrázek č. 4: Úprava léčby na základě PET po 2 cyklech chemoterapie ve studiích pro pokročilé HL 25

Obrázek č. 5: Univariační analýza: pozitivní předtransplantační PET je spojený se špatným dvouletým PFS a OS (Mocikova et al., Leuk Lymphoma 2011a) 35

Obrázek č. 6: Schéma léčby relabovaného/refrakterního Hodgkinova lymfomu 37

1. HODGKINŮV LYMFOM

Klasický Hodgkinův lymfom (HL) představuje 0,5 % všech nově zachycených nádorů. Podle údajů z Národního onkologického registru České republiky mezi lety 2011 až 2015 je jeho incidence 280 pacientů ročně a medián věku při diagnóze je 43 let. V registru HL je celkem zařazeno 1875 pacientů, z toho pochází 968 pacientů z pracoviště Interní hematologické kliniky ve FNKV. Podle aktuálních údajů z registru HL žije celkově 93 % pacientů.

Podle WHO klasifikace je HL rozdělen do dvou hlavních podtypů: 95 % tvoří klasický HL a 5 % tvoří HL s lymfocytární predominancí (LPHL). Klasický Hodgkinův lymfom je B-buněčný lymfom, který je charakterizován přítomností nádorových Hodgkinových a Reed-Sternbergových buněk (HRS), které exprimují znaky CD30 a CD15, ale exprese znaků CD20 a CD45 není přítomna. HRS buňky tvoří pouze 1 % buněk v lymfatické uzlině a jsou obklopeny zánětlivými mononukleárními buňkami, z nich se nejčastěji vyskytují T lymfocyty (*Mulder et al., 2019*). Podle histologického nálezu a imunohis tochemie se klasický HL rozděluje do čtyř podtypů: nodulární skleróza, smíšená buněčnost, HL s lymfocytární deplecí a HL bohatý na lymfocyty. LPHL je charakterizován přítomností tzv. popcorn buňky s pozitivní expresí znaků CD19, CD20, CD22, CD45, CD79a a s negativní expresí znaků CD15 a CD30, chybí zde HRS buňky. LPHL se rozděluje na podtyp nodulární a difusní, u kterého jsou popcorn buňky roztroušeny difusně na pozadí reaktivních T lymfocytů. Klinická stadia I až IV určují rozsah lymfomového postižení při diagnóze nebo v relapsu. Chemoterapie a radioterapie umožňuje v současnosti vyléčení 80 % až 90 % pacientů s HL. Vzhledem k tomu, že se HL nejčastěji vyskytuje v mladém věku a dosahuje vysokého počtu vyléčených pacientů, do propředí se dostávají pozdní následky léčby, které ovlivňují jejich další život. V dlouhodobém sledování se po ≥15 letech od ukončení léčby objevují pozdní následky léčby, jako jsou kardiovaskulární nemoci a sekundární nádory, proto je snaha upravit léčbu tak, aby se zachovala účinnost léčby a maximálně se omezil výskyt dlouhodobé toxicity. Jedním z faktorů možností úpravy léčby je použití PET.

2. PROGNOSTICKÉ FAKTORY U HODGKINOVA LYMFOMU

V časných klinických stadiích I a II definovaly u HL různé studijní skupiny několik rizikových faktorů, které jsou přehledně uvedeny v *Tabulce č. 1.* Z klinického hlediska se tyto rizikové faktory nadále používají pro úvodní stratifikaci léčby. Pacienti v klinickém stadiu I nebo II bez výše uvedených rizikových faktorů jsou zařazeni do časného stadia HL a v případě přítomnosti rizikových faktorů jsou zařazeni do intermediárního stadia HL. U pokročilých klinických stadií III a IV definovali Hasenclever a Diehl definovali 7 faktorů (věk ≥ 45let, mužské pohlaví, klinické stadium IV, leukocytóza ≥15x10^9/l, lymfocytopenie < 0,6 x 10^9/l nebo relativní počet lymfocytů < 8 %, hypoalbuminemie < 40 g/l, hemoglobin < 105 g/l), které ovlivňují prognózu pacientů (*Hasenclever and Diehl, 1998*). Každý z těchto faktorů snižuje pravděpodobnost vyléčení o 7 %. Podle počtu rizikových faktorů jsou pacienti v pokročilém stadiu HL rozděleni do tří skupin: pacienti s 0–1 rizikovým faktorem mají dobrou prognózu, pacienti s 2–3 rizikovými faktory mají intermediární prognózu a pacienti se 4–7 rizikovými faktory mají špatnou prognózu. Zjednodušené prognostické skóre na základě 3 faktorů (věk, stadium, Hb) použili Diefenbach a spol. a rozdělili pacienty do čtyř rizikových skupin podle počtu rizikových faktorů (*Diefenbach et al., 2015*).

Feltl a spol. zjišťoval na souboru 198 pacientů s HL prognostický význam postižení skeletu při diagnóze. Skelet byl vyšetřen standardně pomocí počítačové tomografie (CT). Magnetická rezonance (MR) a PET byly použity pouze u části pacientů. Na základě této studie se postižení skeletu vyskytuje u 7 % pacientů s HL při diagnóze (14 ze 198 pacientů) a nepředstavuje nezávislý prognostický faktor pro celkové dvouleté přežití (*Feltl et al., 2008*), viz *Příloha č. 1.*

Samotný věk nad 60 let je významný nepříznivý prognostický faktor: pětileté přežití bez relapsu/progrese (progression-free survival, PFS) u pacientů ≥ 60let je 48 % a u pacientů <60 let je 74 % (p=0,002). Pětileté celkové přežití (overal survival, OS) u pacientů ≥ 60let je 58 % a u pacientů <60 let je 90 % (p=0,0001), (*Jagadeesh, et al.* 2013). Sýkorová a spol. vyhodnotilli za českou studijní skupinu Hodgkinův lymfom výsledky182 pacientů s HL ve věku ≥ 60 let (*Sýkorová et al., 2020*), viz *Příloha č. 2*. V této skupině pacientů byl pětiletý PFS 65,7 % a OS 70,5 %. Naproti tomu v souboru českých pacientů ve věku < 60 let byl pětiletý PFS 98,2 % (p < 0,001) a OS 99,4 % (p < 0,001).

V současnosti se zkoumají další laboratorní rizikové faktory u klasického HL, které jsou přehledně shrnuty v *Tabulce č. 2* a které by potenciálně mohly dále upravit

management léčby, ale zatím se používají jen ve studiích. Význam lymfocytopenie jako prognostického faktoru je shrnut v přehledovém článku (*Mociková, 2010a*), viz *Příloha č. 3*. V souboru 33 pacientů s HL Mociková a spol. zjistili, že úprava lymfocytů ≥ 0,75x10^9 /l den+ 90 po autologní transplantaci kmenových buněk představuje příznivý prognostický faktor, který prodlužuje PFS (*Mociková et al., 2010b*), viz *Příloha č. 4*. Na souboru 298 pacientů s HL v multicentrické studii v České republice byla nejčastěji zjištěna mutace 1157T v genu CHE2 u 4 % pacientů s HL, která mírně zvyšuje riziko vzniku HL, ale neovlivňuje PFS (*Havránek et al., 2011a*), viz *Příloha č. 5*. V multicentrické studii na 298 pacientech s HL v České republice nebyl zjištěn vliv R72P polymorfismu v genu TP53 na vznik nebo prognózu HL (*Havránek et al., 2011b*), viz *Příloha č. 6*. Thymus and activation-regulated chemokine (TARC) je chemokin, který produkují HRS buňky. Tento chemokin přímo koreluje s velikostí nádorové masy (*Hnátková et al., 2009*), viz *Příloha č. 7*. V současnosti z laboratorních prognostických faktorů vystupují do popředí TARC a cirkulující nádorová DNA z hlediska sledování zbytkové nádorové masy (*Spina et al., 2018*), které se vyšetřují v rámci klinických studií.

Tabulka č. 1: Rizikové faktory ve stadiích I a II u Hodgkinova lymfomu podle studijních skupin

Rizikový faktor	**GHSG**	**EORTC**	**NCIC**	**NCCN**
Věk		≥ 40 let	≥ 50 let	
Histologie			MC nebo LD	
FW a B symptomy	> 50 při A > 30 při B	> 50 při A > 30 při B	> 50 při A nebo jakákoliv při B	> 50 při A nebo jakákoliv při B
Mediastinální masa	MMR > 0,33	MTR> 0,35	MMR > 0,33 nebo > 10 cm	MMR > 0,33
Počet nodálních oblastí	> 3	> 3	> 3	> 3
Extranodální postižení	Jakékoliv			
Bulky masa				> 10 cm

GHSG-German Hodgkin Study Group, **EORTC**-European Organization for the Research and Treatment of Cancer, **NCIC**-National Cancer Institute, Canada, **NCCN**-National Comprehensive Cancer Network, **MC**-smíšená buněčnost, **LD**-lymfocytární deplece, **MMR**-poměr mediastinální masy k šířce hrudníku, **MTR**-poměr mediastina a hrudníku.

Tabulka č. 2: Biologické faktory spojené s prognózou Hodgkinova lymfomu

Biomarker	Prognostický význam	Reference
TARC/CCL17 (Thymus and activation-regulated chemokine, CCL17)	Bazální TARC >10 000 pg/ml 3x vyšší riziko rezistence na chemoterapii	*Sauer et al., 2013*
Interleukiny **IL6 a IL2R**	Zvýšené riziko relapsu nemoci a horšího přežití, korelace s TARC a sCD30	*Marri et al., 2013*
EBV-DNA	Vyšší hladiny EBV-DNA v plasmě-horší prognóza	*Hohaus et al., 2011*
Interleukiny **IL6, IL10, IL13**	Monitorace nemoci	*Gaiolla et al., 2011*
Galectin-1	Vysoký Galectin-1 koreluje se špatným přežitím	*Kamper et al., 2011*
Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) v séru	Zvýš. M-CSF koreluje s bulky mediastinální masou a se systémovými příznaky	*Kowalska et al., 2012*
Cirkulující nádor. DNA (ctDNA)	Zvýšená plasmatická ctDNA je spojena s chemorezistentním HL	*Spina et al., 2018*
ß2M v séru	sß2M> 2,5 mg/l koreluje s horším přežitím bez relapsu/progrese	*Nakajima et al., 2014*
ALC/AMC (absolutní počet lymfocytů/absolutní počet monocytů)	ALC/AMC ≥ 1,1 nezávislý prognostický faktor pro lepší OS	*Porrata et al, 2012*
Model exprese 23 genů	Identifikuje rizikovou podskupinu pacientů s vyšším rizikem úmrtí	*Scott et al., 2013*
CD68+ makrofágy asociované s nádorem	CD68+ makrofágy ≥5 % jsou spojené s kratším přežitím	*Steidl et al., 2010*

3. PRINCIPY POZITRONOVÉ EMISNÍ TOMOGRAFIE

Na rozdíl od konvenčních zobrazovacích metod jako je počítačová tomografie (CT) nebo magnetická rezonance (MR), které popisují anatomické struktury a jsou závislé na strukturálních změnách v morfologii nebo velikosti, poskytuje PET informace o metabolické funkci vyšetřovaného orgánu, tkáně nebo systému a využívá k tomu intravenózní podání radiofarmaka, pomocí kterého sleduje fyziologický nebo patologický proces v organismu.

Molekula 2-deoxy-2[18F]fluoro-D-glukóza neboli fludeoxyglukóza-18F (18F-FDG) je nejčastěji používané pozitronové radiofarmakum v medicíně a zároveň představuje i referenční radiofarmakum v onkologické PET diagnostice. Jako každé radiofarmakum se i 18F-FDG skládá ze dvou částí. První složkou je neaktivní molekula. V případě 18F-FDG se jedná o analog glukosy, který mapuje míru glukozového metabolizmu v jednotlivých strukturách a orgánech lidského těla. Je tedy vychytávaná buňkami tkání dle intenzity jejich glukózového metabolizmu. Druhou složkou je radioaktivní část, radionuklid fluóru-18 (18F), který umožňuje následně zobrazení distribuce akumulace FDG v lidském těle za pomoci citlivých PET skenerů. Poločas rozpadu radionuklidu 18F je 109,8 minut a umožňuje snímání v průběhu 30–120 minut od intravenózní aplikace FDG.

Zobrazování pomocí 18F-FDG PET je založeno na skutečnosti, že některé typy maligních buněk vykazují vyšší glukózový metabolizmus ve srovnání s okolní normální tkání. Maligní buňky agresivních nádorů mají vysoké metabolické nároky a na získaní energie využívají ve vysoké míře především glukózu v procesu glykolýzy. V nádorových buňkách se tak vedle skutečné glukózy hromadí i označený analog glukózy 18F-FDG, který dále podléhá fosforylaci na FDG-6-fosfát. FDG-6-fosfát se dále v buňkách již nemetabolizuje a zůstává v buňkách uvězněn. PET zobrazování představuje funkční zobrazovací modalitu nazývanou i molekulární zobrazování. V současnosti hybridní systémy PET/CT plně nahradily samostatné PET přístroje z minulosti. Jejich největší nevýhodou byla nejistá morfologická lokalizace identifikovaného patologického ložiska zvýšené akumulace 18F-FDG. Systém PET/CT kombinuje PET skener s multidetekčním helikálním CT, kde se PET snímání provádí okamžitě po CT vyšetření. K určení přesné lokalizace patologických nálezů je nutná následná fúze PET a CT skenů. Takto kombinované vyšetření je rychlejší, senzitivnější a má vyšší specificitu oproti samostatným izolovaným modalitám vyšetření.

PET/CT navíc umožňuje záchyt duplicitních nádorů u 2,8 % pacientů s lymfomem před, v průběhu a po léčbě, např. duplicitní karcinomy střeva, plic, pankreatu (*Sato et al., 2010*). Pomocí PET/CT s následnou histologickou verifikací byl v souboru pacientů s HL ve FNKV diagnostikován jeden pacient s nádorovou duplicitou HL z lymfatické uzliny a difuzní velkobuněčný B-lymfom z ledviny, u kterého byla následně upravená léčba na eskalovaný BEACOPP s rituximabem (*Palickova et al., 2013*), viz *Příloha č. 8*.

V praxi se při vyšetření PET/CT využívá kombinace PET s plně diagnostickým CT s aplikací jodového kontrastu (tzv. contrast-enhanced CT, CECT) a PET/CT s nediagnostickým CT (tzv. low-dose CT) s nižší radiační zátěží ale horším prostorovým rozlišením. Obě alternativní CT vyšetření umožňují zjistit morfologický a metabolický rozsah postižení lymfomem (*Kostakoglu et al., 2013*). Aktuálně není potvrzen klinický význam rozdílu mezi CECT oproti low-dose CT v kombinaci s PET. Některé studie prokázaly silnou korelaci mezi PET s low-dose CT a PET/CECT s plně diagnostickým CT u nodálního i extranodálního postižení lymfomů (*Rodriguez-Vigil, et al.,2006*). V současnosti je všeobecně, i dle našich zkušeností, preferována v klinické praxi kombinace PET s plně diagnostickým CT s aplikací jodového kontrastu. CECT má význam zejména při hodnocení lymfatických uzlin v břišní dutině a při jejich odlišení od střevních kliček a cév. Kombinace CECT a PET je důležitá u pacientů plánovaných k radioterapii. Některé studie upřednostňují PET/CT s použitím CECT při určení stadia lymfomu v úvodu, protože PET/CECT lépe zobrazuje a charakterizuje extranodální postižení a může zobrazit i jiné nálezy, např. hlubokou žilní trombózu (*Meignan et al., 2014a*). Nevýhodou PET/CECT je dvojnásobné zvýšení radiační zátěže (*Brix et al., 2005*).

Intenzitu vychytávání FDG ovlivňuje i počet nádorových buněk a proliferační aktivita tumoru. U klasického HL tvoří HRS buňky pouze 1 % buněk v lymfatické uzlině. Nádorové buňky obklopuje velký počet mononukleárních buněk, které jsou metabolicky aktivní a přispívají k vychytávání FDG. Míra akumulace FDG v jednotlivých orgánech odráží míru metabolizmu glukózy. Nejvyšší fyziologická akumulace je v mozku, kde buňky využívají výlučně jako energetický substrát glukózu. Variabilní akumulace 18F-FDG je známa v buňkách myokardu, kde využití energetického substrátu závisí na předchozích dietních podmínkách. Za podmínek lačnění je standardně zvýšená akumulace glukózy i jejího analogu, 18F-FDG, v buňkách jater. Nízká variabilita metabolické aktivity v játrech podporuje použití jater jako referenční tkáně. Vyšší akumulace 18F-FDG v tkáních oproti játrům je považována za patologickou. Existují však mnohé známé variability v akumulaci 18F-FDG, které je při hodnocení nálezu PET/CT nutno znát a rozlišovat. Např. v žaludku a ve

střevech je vychytávání za fyziologických podmínek variabilní. Fyziologicky zvýšené vychytávání FDG je možné pozorovat i v tkáni prsů po porodu a také v thymu a lymfatické tkáni faryngu.

K nenádorovým onemocněním, která způsobují zvýšené vychytávání FDG při PET vyšetření, patří záněty, zejména tuberkulóza, sarkoidóza, infekce virem Epstein Barrové (EBV), histoplasmóza, kokcidioidomykosa, bakteriální infekce, postradiační zánětlivé změny, hojení pooperačních ran (*Cook et al., 1999*). Zvýšené vychytávání FDG v kostní dřeni může být způsobeno i fyziologicky jako reakce na léky (*Carr et al., 1998*), reaktivní aktivace při anémii či horečkách. Výrazně vysoká akumulace FDG v kostní dřeni je pozorována po aplikaci růstových faktorů se stimulací tvorby neutrofilních leukocytů, které jsou standardní součástí léčby pacientů s lymfomy. Časový odstup od chemoterapie a intenzita chemoterapie mohou rovněž ovlivnit výsledek FDG-PET, to je při indikaci pacienta k vyšetření PET/CT nutno brát v úvahu. Obtížná je interpretace FDG-PET při použití nových biologických léků, které mohou měnit aviditu FDG v cílových lézích. Dalším problémem může být variabilita v interpretaci PET výsledků mezi jednotlivými pracovišti. V klinické praxi jsou PET nálezy vyhodnocované kvalitativně pomocí vizuálního hodnoceni metabolické aktivity v patologických a normálních strukturách a semikvantitativní analýzou se stanovením hodnot tzv. standardizované míry akumulace (SUV) ve vybraných oblastech zájmu. Tato hodnota podává přesnější informaci o míře akumulace 18F-FDG v oblasti zájmu, lze ji chápat jako poměr mezi lokální a průměrnou koncentrací radiofarmaka v těle. Umožní srovnání metabolizmu glukózy ve sledované oblasti s metabolizmem v referenční tkáni nebo hodnocení metabolické odpovědi patologické struktury na aplikovanou léčbu. Všeobecně platí, čím je nádor agresivnější, tím více akumuluje 18F-FDG a vykazuje vyšší hodnotu SUV. Pacienti s agresivními lymfomy mají vyšší průměrné hodnoty SUV (15,7 ± 10,2) ve srovnání s nízce maligními podtypy NHL (5,9 ± 2,9), p=0,0005 (*Wong et al., 2005*). Pacienti s LPHL mají ve srovnání s ostatními podtypy HL statisticky významně méně FDG-avidní místa postižení: SUVmax pro LPHL je 9,3, naproti tomu nodulárně sklerotický podtyp HL má SUV max 16,3 a HL se smíšenou celularitou 19,5, P=0,011(*Hutchings et al., 2006a*). Barber a spol. potvrdil statisticky významně nižší průměrnou hodnotu SUVmax u pacientů s LPHL (6,9, rozsah 5,7-7,3) ve srovnání s B NHL bohatým na T lymfocyty (16,6, rozsah 4-29), P=0,055 (*Barber et al, 2013*).

V roce 2007 na základě vyhodnocení expertů komise v rámci „Mezinárodního harmonizačního projektu (International Harmonization project, IHP) byl vytvořen konsenzus doporučení pro použití PET u lymfomů a hodnocení odpovědi u lymfomů (*Juweid, et al., 2007, Cheson, et al., 2007*). Za referenční aktivitu pozadí bylo určeno

vychytávání mediastinálního krevního „poolu“ při reziduální mase ≥ 2 cm bez ohledu na lokalizaci. Masy menší než 2 cm nebo lymfatické uzliny normální velikosti jsou hodnoceny jako PET pozitivní, pokud mají aktivitu vyšší než okolní pozadí (*Cheson, et al., 2007*). Výše uvedená doporučení rovněž specifikovala kritéria pro PET pozitivitu v játrech, slezině, plicích a v kostní dřeni (*Cheson, et al., 2007*).

V literatuře se původně používalo binární hodnocení PET nálezů (pozitivní/negativní). První mezinárodní workshop v Deauville se v roce 2009 snažil vyřešit hodnocení nejasných nálezů a reziduální aktivity18F-FDG u interim PET. Workshop v Deauville doporučil provedení PET/CT v úvodu před zahájením léčby u pacientů s HL a s difúzním velkobuněčným B-buněčným lymfomem (DLBCL). Pro hodnocení interim PET v průběhu chemoterapie doporučil hodnocení pomocí vizuální pětistupňové škály, která nahrazuje binární hodnocení (pozitivní/negativní), viz *Tabulka č. 3* (*Meignan et al. 2009a*). Dalším doporučením bylo použití mediastinálního a jaterního krevního poolu v referenční škále (*Meignan et al., 2009a*). Význam PET vyšetření a indikace jeho použití u HL v České republice byly shrnuty v přehledovém článku (*Mociková 2011b*), viz *Příloha č. 9*. V roce 2014 byla na základě konsenzu z Lugana publikována revidovaná kritéria pro hodnocení klinického stadia při diagnóze u pacientů s lymfomem. U HL se nadále hodnotí přítomnost B symptomů, v iniciálním stážování HL není nutné provedení histologie kostní dřeně a pětistupňová Deauville škála se standardně zavedla do hodnocení odpovědi u lymfomů (*Cheson et al., 2014*). Tato klasifikace nahradila kritéria pro hodnocení odpovědi na léčbu, která byla publikována v roce 2007 Juweidem a Chesonem (*Juweid et al., 2007; Cheson et al., 2007, Hutchings, 2014*). Moderní přístrojová technika umožňuje měření celkového objemu nádorové masy pomocí CT/MR a měření celkového metabolického objemu nádoru (total metabolic tumor volume, TMTV) pomocí PET. Cílem je změřit celkový objem živých nádorových buněk před léčbou (*Meignan et al., 2014*).

Tabulka č. 3: Deauville kritéria pro hodnocení interim PET (*Meignan et al., Leuk Lymphoma 2009*)

Skóre	Výsledek PET/CT vyšetření
1	Bez vychytávání FDG ve srovnání s pozadím
2	Vychytávání FDG v cílové tkáni ≤ ve srovnání s krevním poolem mediastina
3	Vychytávání FDG v cílové tkáni > ve srovnání s krevním poolem mediastina, ale ≤ ve srovnání s játry
4	Vychytávání FDG v cílové tkáni zvýšené ve srovnání s játry
5	Vychytávání FDG v cílové tkáni výrazně převyšuje vychytávání FDG v játrech, nebo se vyskytli nové postižené tkáně ve srovnání s posledním PET/CT
X	Nové oblasti vychytávání FDG, které pravděpodobně nesouvisí s lymfomem

4. VÝZNAM PET V DIAGNOSTICE PŘED ZAHÁJENÍM LÉČBY A JAKO PROGNOSTICKÝ FAKTOR

Hodnocení klinického stadia při diagnóze HL vychází z Ann Arbor klasifikace s následnou Cotswoldskou modifikací z roku 1989, která je založena na popisu rozsahu postižení pomocí CT (*Lister et al., 1989*). Magnetická rezonance (MR) se obvykle rutinně nepoužívá v rámci určení klinického stadia a jejich srovnání neprokázalo významný rozdíl (*Bendini et al., 1996*). V případech, kdy se je potřeba vyhnout radiační zátěži způsobené CT (např. u dětí nebo těhotných žen), je možné použít jako vhodnou alternativu celotělovou MR. ^{67}Ga scintigrafie zvýšila specificitu odlišení lymfomů od benigní tkáně ve srovnání s CT: pozitivní prediktivní hodnota (PPV) ^{67}Ga scintigrafie je v rozmezí 70 %–84 % a negativní prediktivní hodnota (NPV) se pohybuje v rozmezí 65 %–96 % (*Delcambre et al., 2000*). Širokému využití ^{67}Ga scintigrafie zabránila nízká specificita a senzitivita u lymfomů s nízkým stupněm malignity a odlišení abdominálního postižení při fyziologickém vychytávání ^{67}Ga ve střevě. Vysoké dávky radioaktivity při použití ^{67}Ga scintigrafie v kombinaci s CT limitovaly jeho další využití u lymfomů. Pozitronová emisní tomografie založená na metabolismu fluorodeoxyglozy (FDG-PET) je citlivější zobrazovací metoda ve srovnání s ^{67}Ga scintigrafií (*Tsukamoto et al., 2007*). Senzitivita a specificita FDG-PET je vyšší ve srovnání se samotným CT: 94 % vs 88 % a 100 % vs 90 % při detekci nodálního a extranodálního postižení u lymfomů před léčbou (*Buchman et al., 2001; Schaefer et al., 2004; Hutchings et al., 2006b*).

Mociková a spol. v retrospektivní studii srovnávala na souboru 94 pacientů konvenční zobrazovací metody (rtg hrudníku, sonografii krku a břicha, CT krku, hrudníku, břicha a malé pánve, ^{99}Tc-scintigrafii skeletu, magnetickou rezonanci) a PET před léčbou a po léčbě (*Mociková a spol., 2004*), viz *Příloha č. 10*. Před léčbou bylo vyšetřeno pomocí PET celkem 53 pacientů. Úvodní vyšetření potvrdilo shodu pozitivních nálezů konvenčních zobrazovacích metod a PET u 42 z 53 pacientů (79 %). PET vyšetření změnilo klinické stadium HL u 7 pacientů (13,2 %): u 4 pacientů vedlo PET ke zvýšení stadia onemocnění a u 3 pacientů ke snížení stadia. Falešně negativní nálezy postižení skeletu podle PET byly zaznamenány ve 3 případech a falešně pozitivní nález infiltrace kostní dřeně podle PET u 1 pacienta. Tato studie poukázala na vyšší senzitivitu PET oproti konvenčním vyšetřovacím metodám (92 % vs. 87%).

Podle upravených kritérií z roku 2007 je PET standardním diagnostickým vyšetřením před zahájením léčby u HL (*Cheson et al., 2007; Juweid et al., 2007*). Oproti

konvenčním zobrazovacím metodám jako je rtg a CT vede PET ke změně klinického stadia HL u 20–40 % pacientů (u poloviny se stadium snižuje a u druhé poloviny se zvyšuje), ale pouze u 5 %–15 % z nich dochází současně i ke změně léčby (*Rigacci et al., 2007, Hutchings et al., 2006b, Jerusalem et al, 2001, Kostakoglu et al., 2004, Menzel et al., 2002, Sasaki et al., 2002, Schöder et al., 2001, Seam et al., 2007, Weihrauch et al., 2002, Wirth et al., 2002*).

Postižení kostní dřeně se u HL vyskytuje u 10 % pacientů. Nevýhodou biopsie kostní dřeně je její závislost na kvalitě odběru (např. vysoký podíl falešně negativních kostních dření při malém odběru vzorků) a dále fakt, že tyto vzorky nevystihují postižení kostní dřeně mimo pánve. El-Galaly a spol. vyhodnotili pomocí PET/CT a biopsií kostní dřeně celkem 454 pacientů s HL, z nichž mělo 18 % pacientů ložiskové postižení skeletu a postižení kostní dřeně 6 % případů. Žádný z pacientů s postižením kostní dřeně podle biopsie kostní dřeně neměl dle PET/CT stadium I nebo II. Postižení kostní dřeně pomocí biopsie kostní dřeně vedlo ke zvýšení klinického stadia z III na IV u 5 pacientů, ale na základě biopsie kostní dřeně nedošlo ke změně léčby. Senzitivita pro ložiskové postižení skeletu pomocí PET/CT byla 85 % a specificita 86%. Pozitivní prediktivní hodnota PET/CT pro hodnocení ložiskového postižení skeletu byla 28 % a negativní prediktivní hodnota 99 % (*El-Galaly, et al., 2012*). U časných stadií HL se zachytí postižení kostní dřeně pouze zřídka, proto v časných stadiích HL není nutná biopsie kostní dřeně (*Richardson, et al. 2012*). U pokročilých stadií HL není indikována biopsie kostní dřeně s histologickým vyšetřením při hodnocení stadia při diagnóze onemocnění, protože kostní dřeň nebývá postižena samostatně bez známek jiného orgánového mimouzlinového postižení (*Richardson et al., 2012, Kostakoglu et al., 2013*). Systematická metaanalýza devíti studií, do kterých bylo zahrnuto 955 pacientů s nově diagnostikovaným HL, vyhodnotila senzitivitu PET/CT při diagnostice postižení kostní dřeně v rozsahu od 87,5 % do 100 % [95% interval spolehlivosti, (CI) 93–99 %] a specificitu v rozsahu od 86,7 % do 100 % [95 % CI 98,9–100 %]. Podíl PET/CT negativních pacientů s pozitivním histologickým nálezem v kostní dřeni tvořil 1,1 % [95% CI 0,6–2 %]. Podle této metanalýzy vstupní vyšetření PET/CT u HL plně nahrazuje dosud prováděnou biopsii kostní dřeně, kterou je možné vynechat při určení stadia před zahájením první linie léčby (*Adams et al., 2013, Salau et al., 2009*).

Dostupnost PET vyšetření před léčbou ovlivnilo klasifikaci metabolické odpovědi u 19–34 % pacientů s lymfomem (*Quarles van Ufford et al., 2010; Barrington et al., 2011*). Další význam má iniciální PET/CT vyšetření pro plánování radioterapie, zejména pokud se používají menší objemy, než je „involved field“ radioterapie (IF RT). Při ozařovaní technikou „involved site“(ISRT) nebo technikou „involved-

-node“ (INRT) se doporučuje naplánování na základě PET/CT vyšetření před léčbou (*Specht et al., 2013; Girinsky et al., 2007*).

Vyhodnocení celkového metabolicky aktivního objemu nádorové masy (total metabolic tumour volume, TMTV) pomocí PET a redukce SUVmax mezi iniciálním PET0 a PET po dvou cyklech léčby (ΔSUVmaxPET 0–2) rozděluje pacienty do třech skupin s odlišnou prognózou, viz *Tabulka č. 4*. TMTV0 lépe předpovídá prognózu pacientů než pouhé vyhodnocení velké nádorové masy pomocí konvenčních zobrazovacích metod (*Kanoun et al., 2014*). Ve studii H10 pro časná stadia HL měření TMTV0 identifikovalo vysoce rizikové pacienty z hlediska PFS a OS (P = 0,0001). Kombinace TMTV0 a PET-2 rozdělila pacienty do čtyř prognostických skupiny, viz *Tabulka č. 5* (*Cottereau et al., 2018*).

Tabulka č. 4: Vliv celkového metabolicky aktivního objemu nádorové masy a redukce SUVmax na prognózu pacientů s Hodgkinovým lymfomem v časém stadiu (*Kanoun et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014*)

Riziková skupina	TMTV 0 (ml)	ΔSUVmaxPET 0–2 (%)	4letý PFS (%)	
1.	<225	>71	92	P < 0.0001
2.	>225 <225	>71 ≤ 71	49	
3.	>225	≤ 71	20	

Tabulka č. 5: Vliv celkového metabolicky aktivního objemu nádorové masy a PET po 2 cyklech chemoterapie na prognózu pacientů s Hodgkinovým lymfomem (*Cotterau et al., Blood 2018*)

Riziková skupina	TMTV0 (cm^3)	PET Deauville skóre	5letý PFS (%)
Nízké riziko	≤ 147	1–3	95
Nízké-intermediární riziko	> 147	1–3	81,6
Vysoké-intermediární riziko	≤ 147	4–5	50
Vysoké riziko	> 147	4–5	25

5. PET V PRŮBĚHU PRVNÍ LINIE LÉČBY

5.1. Interim PET jako prognostický faktor

V mikroprostředí lymfatické tkáně/uzliny je tvorba chemokinů a metabolická aktivita nenádorových buněk zastavena již po dvou cyklech chemoterapie, i když je podle CT vyšetření nadále patrný nádor. Od studie publikované Hutchingsem a spol. ve skupině 77 pacientů s HL léčených chemoterapií ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin), která analyzovala význam PET při diagnóze, po dvou a čtyřech cyklech léčby a po ukončení léčby (*Hutchings et al., 2006c*) a prokázala signifikantní vztah mezi PET nálezem po dvou cyklech chemoterapie, PFS ($P < 0{,}001$) a OS ($P < 0{,}01$), byla publikováno řada dalších prací, které vyhodnocovaly význam interim PET. Aktuální metaanalýza z databáze Cochrane byla publikována v roce 2019 a uvádí systematický přehled těchto prací a hodnotí, zda interim PET skutečně umožňuje rozlišit rizikové pacienty a určit prognózu pacientů (*Aldin et al., 2019*). Do metaanalýzy bylo zahrnuto 16 studií, ve kterých byli pacienti léčeni chemoterapií ABVD, a 7 studií s režimem BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vincristin, prokarbazin, prednison) nebo jiným režimem. Ve 21 studiích bylo interim PET vyšetření provedeno po dvou cyklech chemoterapie, další studie vyhodnocovaly PET po jednom, třech nebo čtyrech cyklech chemoterapie. Ve 12 studiích byly PET nálezy hodnoceny podle pětistupňového Deauville skóre. OS bylo statisticky vyhodnoceno u 1802 pacientů s HL: pacienti s negativním interim PET nálezem měli lepší OS oproti pozitivnímu interim PET (HR 5,09, 95 % CI; 2,64–9,81, I2 = 44 %). Nález na interim PET představuje nezávislý prognostický faktor pro OS (statistická síla průkazu střední). PFS bylo vyhodnoceno u 2079 pacientů: interim PET negativní výsledek může být spojen s lepším PFS ve srovnání s interim pozitivním PET, ale statistická síla průkazu je velmi nejistá (HR 4,90, 95 % CI; 3,47–6,90, I2 = 45 %), tj. velmi nízká síla průkazu.

5.2. Změna léčby na základě interim PET

Ve studii HD 16 Německé studijní skupiny pro Hodgkinův lymfom (German Hodgkin Study Group, GHSG) se u pacientů v časném stadiu HL bez rizikových faktorů v experimentálním ramenu testovala možnost snížení toxicity léčby tím, že se vynechala radioterapie u PET negativních pacientů po dvou cyklech ABVD. Ve standardním ramenu

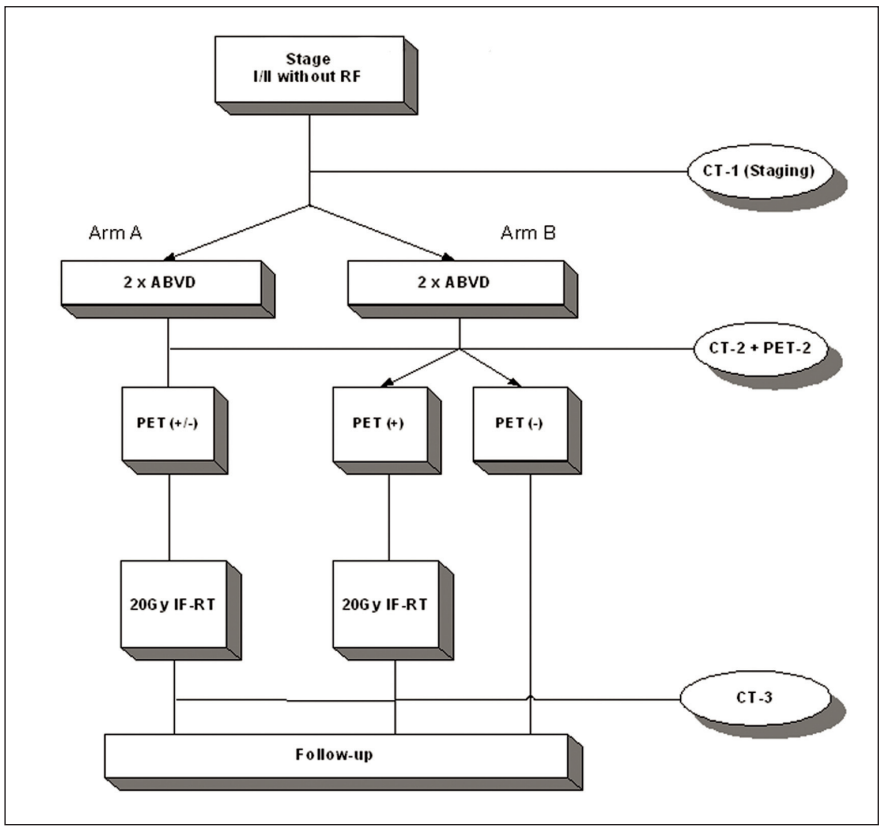
zůstala léčba dvěma cykly ABVD v kombinaci s radioterapií IF 20 Gy (*Fuchs et al., 2019*), viz *Obrázek č. 1*. Tato studie na skupině 1150 pacientů prokázala, že ani u PET-2 negativních pacientů v časném klinickém stadiu HL I-II bez rizikových faktorů nelze po dvou cyklech chemoterapie ABVD vynechat radioterapii bez klinicky relevantní ztráty kontroly nad lymfomem (rozdíl v PFS 7,3 % [95 % CI, 1,6–13,0 %]; HR, 1,78 [95 % CI, 1,02–3,12]). PET pozitivita (Deauville skóre ≥ 4) po dvou cyklech ABVD předpovídá vysoké riziko selhání léčby. U PET-2 pozitivních pacientů (Deauville skóre ≥ 4) je možno zvážit zvýšení intenzity léčby např. na dva cykly eskalovaného BEACOPP s následnou radioterapií. Výsledky studie GHSG HD16 jsou ve shodě se studií RAPID, ve které byli PET negativní pacienti v klinickém stadiu I a II bez masivního mediastinálního tumoru randomizováni po třech cyklech ABVD do skupiny bez radioterapie a do skupiny s radioterapií *(Radford et al., 2015*), viz *Obrázek č. 2*. Z celkového počtu 571 pacientů bylo 75 % PET negativních po třech cyklech ABVD. 3letý PFS byl 97,1 % u pacientů, kteří dostali po ABVD radioterapii a 90,8 % u pacientů po ABVD bez radioterapie: rozdíl 3,8 % (95 % CI, –8,8 až 1,3, P= 0,02). V hodnocení tříletého PFS tato studie rovněž prokázala statisticky horší výsledky u interim PET negativních pacientů bez radioterapie. V komentáři autoři argumentují dobrou prognózou v obou skupinách, a proto se doporučují vyhnout radioterapii u interim PET negativních mladých pacientů s ohledem na její dlouhodobé nežádoucí účinky. U starších pacientů je nadále doporučena kombinace chemoterapie a radioterapie. Podle subanalýzy studie RAPID pozitivita PET po třech cyklech ABVD neměla stejnou prognostickou váhu: pouze PET Deauville skóre 5 bylo spojeno se signifikantně horším OS (*Barrington et al., 2019*). Proto autoři doporučují zvýšit intenzitu léčby po třech cyklech ABVD pouze při PET Deauville skóre 5 (*Barrington et al., 2019*).

Studie European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/ Groupe des Etudes des Lymphomes de l´Adulte (GELA)/ Fondazione Italiana Linfomi (FIL) H10 testovala u pacientů v časném a intermediárním stadiu HL v experimentálním rameni úpravu léčby dle PET-2 po dvou cyklech ABVD: vynechání radioterapie u PET-2 negativních a u PET-pozitivních zvýšení intenzity léčby na eskalovaný BEACOPP s následnou radioterapií INRT, viz *Obrázek č. 3*. V této studii bylo rameno bez radioterapie předčasně uzavřeno pro zvýšené riziko relapsu po vynechání INRT (*Raemaekers et al., 2014*). Z celkového počtu 1950 pacientů bylo 18,8 % PET-2 pozitivních. Úprava další léčby podle PET-2 zlepšila jejich pětiletý PFS ze 77,4 % (standardní ABVD + INRT) na 90,6 % po eskalaci na BEACOPP eskalovaný s INRT (HR, 0,42; 95 % CI, 0,23–0,74; P = 0,002) (*André et al., 2017*). Doporučení české studijní skupiny Hodgkinův lymfom proto vychází z výše uvedených studií a u pacientů v časném klinickém stadiu I nebo II bez rizikových faktorů jsou standar-

dem dva cykly ABVD a radioterapie 20 Gy ISRT. U pacientů v intermediárním stadiu I nebo II s výjimkou klinického stadia IIB s masivním mediastinálním tumorem a/nebo s extranodálním postižením je doporučeno se po dvou cyklech ABVD řídit výsledkem interim PET2: u PET-2 negativních pokračovat ve dvou cyklech ABVD s radioterapií 30 Gy ISRT a u PET-2 pozitivních léčbu intenzifikovat na dva cykly eskalovaného BEACOPP s následnou radioterapií 30 Gy ISRT.

U pokročilých stadií studie RATHL s intenzifikací léčby na eskalovaný BEACOPP po dvou cyklech ABVD u PET-2 pozitivních pacientů a pokračovaní v ABVD (83,7 % pacientů), respektive s vynecháním bleomycinu u PET-2 negativních sice snížila plicní toxicitu, ale tříletý PFS u PET-2 negativních byl 85,7 %, to znamená, že relabovalo 15 % pacientů (předpoklad byl 5 %) a tříletý PFS u PET-2 pozitivních byl 67,5 % (*Johnson et al., 2016*), viz *Obrázek č. 4*. Vysoký podíl progresí po první linii léčby zaznamenala i studie SWOG S0816 u pacientů s pokročilým stadiem HL, která ve skupině 358 pacientů upravovala léčbu dle výsledků PET-2: u PET-2 negativních (Deauville skóre ≤ 3) pacienti pokračovali dalšími čtyřmi cykly ABVD (82 %) a PET-2 pozitivní (Deauville skóre >3) pacienti pokračovali šesti cykly eskalovaného BEACOPP (18 %), viz *Obrázek č. 4*. V mediánu sledování 5,9 let až 25 % PET-2 negativních pacientů progredovalo: pětiletý PFS byl 74 % a pětiletý OS 94 % (*Stephens et al., 2019*). GHSG studie HD 18 randomizovala pacienty v pokročilém stadiu HL po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP: u PET-2 pozitivních, kteří pokračovali v dalších čtyřech (šesti) cyklech eskalovaného BEACOPP a přidání rituximabu nezlepšilo 5letý PFS 89,7 % (95 % CI 85,4–94,0) oproti 88,1 % (83,5–92,7, logrank P=0,46) (*Borchmann et al., 2018*), viz *Obrázek č. 4*. PET-2 negativita umožnila snížení počtu cyklů z osmi respektive šesti cyklů na čtyři cykly eskalovaného BEACOPP bez ztráty kontroly nad lymfomem a s nižší toxicitou: pětiletý PFS 90,8 % (95 % CI; 87,9–93,7) oproti 92,2 % (95 % CI; 89,4 –95,0), statistický rozdíl byl 1,4 % (95 % CI; 2,7–5,4). Úprava léčby dle PET-2 zlepšila celkové přežití pacientů. Česká studijní skupina Hodgkinův lymfom se řídí doporučením GHSG u pacientů v pokročilém stadiu III/IV a u pacientů v klinickém stadiu IIB s masivním mediastinálním tumorem a/nebo s extranodálním postižením s úpravou léčby dle PET-2 po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP. Studie AHL 2011 u pokročilých stadií HL (823 pacientů) srovnávala šest cyklů eskalovaného BEACOPP s úpravou léčby po dvou cyklech eskalovaného BEACOPP dle PET-2: pacienti s PET-2 pozitivitou pokračovali čtyřmi cykly eskalovaného BEACOPP a PET-2 negativní byli dále léčeni čtyřmi cykly ABVD (*Casasnovas et al., 2019*), viz *Obrázek č. 4*. Pokud po čtyřech cyklech chemoterapie byli pacienti PET-4 pozitivní, byli dále léčeni záchrannou léčbou. Pětiletý PFS byl ve standardním ramenu 86,2 % (95 % CI; 81,6–89,8) a ve skupině s úpravou léčby dle interim PET 85,7 % (95 % CI; 81,4–89,1), HR 1,084 (95 % CI; 0,737–1,596; P=0,65).

Obrázek č. 1: Schéma studie GHSG HD16 u časných stadií Hodgkinova lymfomu bez rizikových faktorů



Risk factors (RF)

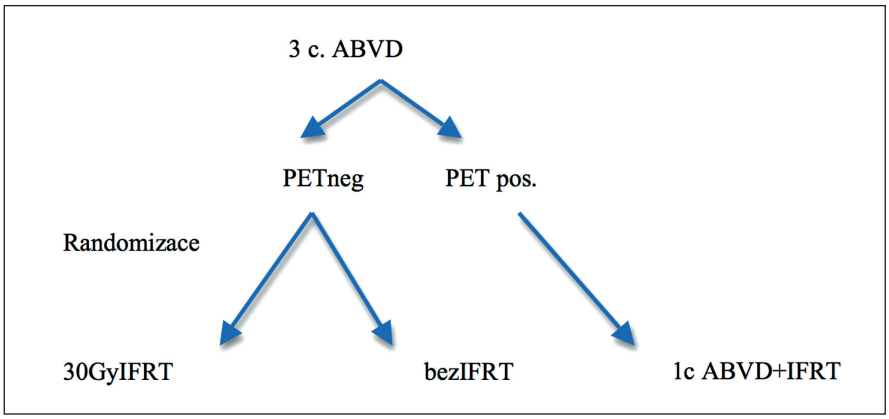
a) Large mediastinal mass (≥ 1/3 of the maximum transverse diameter of the thorax)

b) Extranodal disease

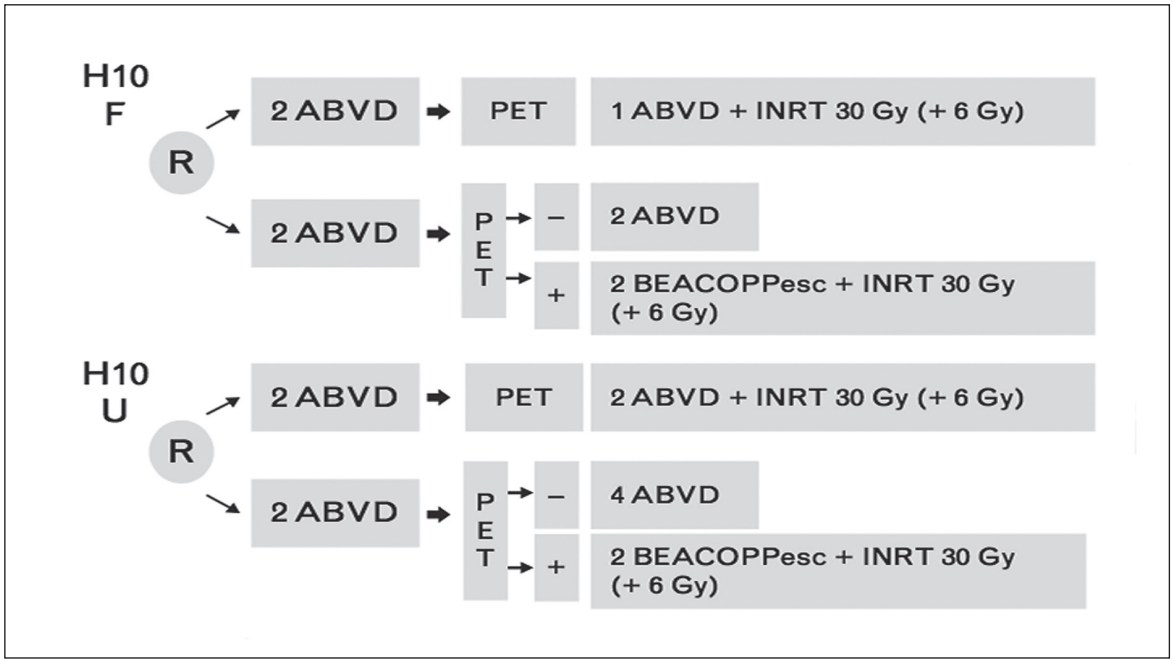
c) High ESR (≥ 50 mm/h with A symptoms, ≥ 30 mm/h with B symptoms)

d) ≥ 3 lymph node areas

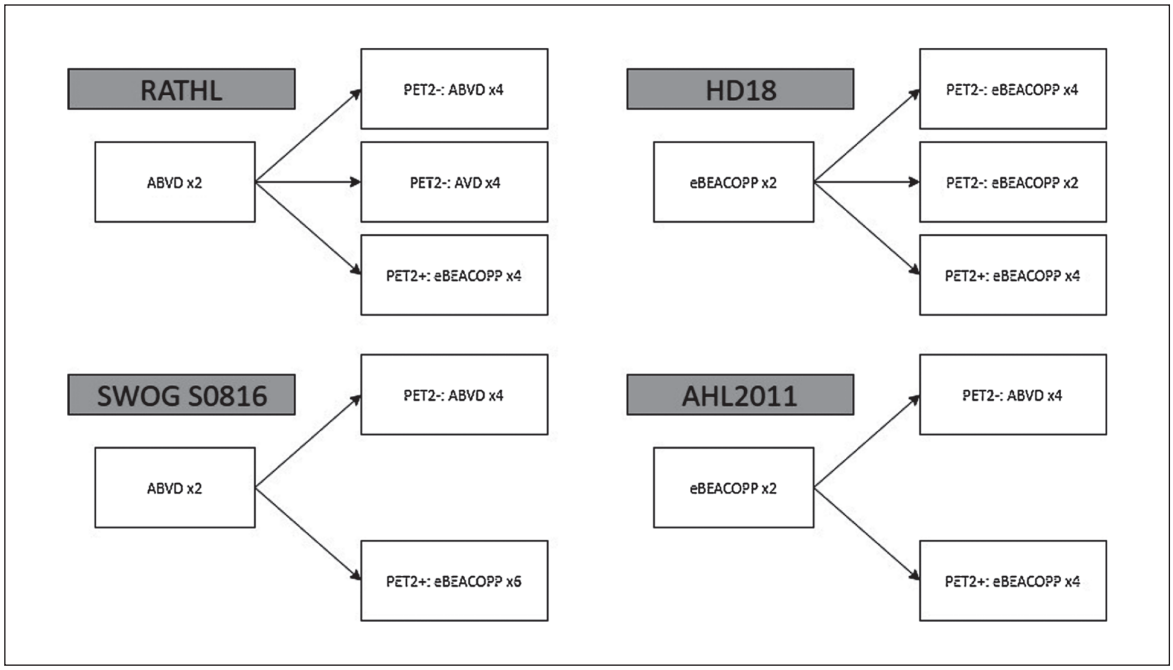
Obrázek č. 2: Schéma studie RAPID u časných stadií Hodgkinova lymfomu



Obrázek č. 3: Schéma studie EORTC/LYSA/FIL H10 u časných stadií Hodgkinova lymfomu bez rizikových faktorů nebo s rizikovými faktory



Obrázek č. 4: Úprava léčby na základě PET po 2 cyklech chemoterapie ve studiích pro pokročilé Hodgkinovy lymfomy



6. PET PO UKONČENÍ PRVNÍ LINIE LÉČBY

Cílem první linie léčby u HL je dosažení kompletní remise a vyléčení. 35 %–72 % pacientů s HL má po první linii léčby zbytkovou masu, kterou lze detekovat pomocí CT, ale toto vyšetření neumožňuje odlišit aktivní nádorovou tkáň od fibrózy (*Terasawa et al., 2008*). PET má schopnost odlišit živé lymfomové buňky od fibrózy ve zbytkové nádorové mase po léčbě. Proto je nejdůležitější indikací PET vyšetření vyhodnocení odpovědi po ukončení první linie léčby. V retrospektivní studii Mociková a spol. srovnávali v souboru 94 pacientů konvenční zobrazovací metody a PET před léčbou a po léčbě, z toho mělo 53 pacientů PET provedeno před léčbou (*Mócíková et al., 2004*), viz *Příloha č. 10*. Po ukončení léčby a v rámci dlouhodobého sledování bylo provedeno 119 PET vyšetření. Shoda nálezů mezi PET a konvenčními zobrazovacími metodami po léčbě byla 94,9 % (77,3 % nálezů bylo negativních 17,6 % pozitivních). Nálezy PET byly ověřeny dlouhodobým sledováním pacientů a ve vybraných případech ověřeny i histologicky. Ve čtyřech případech byly falešně pozitivní konvenční zobrazovací metody (aktivace thymu po chemoterapii u třech pacientů a postradiační pneumonitida u jednoho pacienta). Falešně negativní PET nález byl u jedné pacientky s infiltrací míšního kanálu, která byla diagnostikována pomocí magnetické rezonance. Falešně negativní výsledek konvenčních zobrazovacích metod a pozitivní PET byl zjištěn po léčbě u pacienta s infiltrací jater a postižením podbráničních uzlin. Šest měsíců po ukončení léčby první linie byl u pacienta prokázán časný relaps onemocnění i konvenčními zobrazovacími metodami a ověřen histologicky. Senzitivita PET byla v této skupině vyšší oproti konvenčním zobrazovacím metodám (99,1 % oproti 95,7 %). Při progresi/relapsu HL byla PET pozitivita zjištěna u všech osmi pacientů, ale pomocí konvenčních zobrazovacích metod byla potvrzena jen u sedmi z osmi pacientů. Histologicky byl relaps ověřen u šesti z osmi pacientů. Tato studie konstatovala vyšší citlivost PET oproti konvenčním zobrazovacím metodám po léčbě první linie u HL.

U pacientů, kteří měli zjištěné postižení plic při diagnóze HL, může být hodnocení odpovědi po léčbě obtížné, protože zbytkovou nemoc HL někdy nelze odlišit od sekundární pneumonitidy způsobené chemoterapií, radioterapií nebo infekčním zánětem. V retrospektivní studii Mociková a spol. vyhodnotili 24 pacientů s HL, kteří měli při diagnóze postižené plíce (*Mócíková et al., 2006*), viz *Příloha č. 11*. U 20 z nich nebylo po léčbě při vyšetření pomocí PET plicní postižení prokázáno, ale dva z nich progredovali v jiné oblasti mimo plic. PET pozitivní postradiační změny (postradi-

ační pneumonitidu) měly dva pacienti. Tyto změny byly patrné na kontrolních PET vyšetřeních ještě 6 a 39 měsíců po léčbě. Pacienti byli následně sledováni v kompletní remisi 45 a 63 měsíců. U dalších dvou pacientů byly pozitivní PET nálezy na plicích po léčbě hodnoceny jako změny vzniklé následkem chemoterapie. Tyto změny byly patrné ještě 49 a 53 měsíců po léčbě při trvající kompletní remisi HL. U jednoho pacienta s PET pozitivními změnami na plicích po chemoterapii byla provedena biopsie plic, která potvrdila difuzní poškození alveolů s fibrotizací bez nálezu infiltrace HL. V mediánu sledování 34 (rozsah 7–63) měsíců se v souboru nevyskytl sekundární karcinom plic ani karcinom prsu. Doporučením této retrospektivní studie bylo při PET pozitivních plicních nálezech po léčbě opakování PET vyšetření v dalším sledování (po 3 měsících) a ve vybraných případech doplnění biopsie postižené tkáně.

Terasawa vyhodnotil význam PET po léčbě v systematickém přehledu 19 studií, do kterých bylo zařazeno celkem 474 pacientů s HL a 254 pacientů s nehodgkinskými lymfomy (*Terasawa et al., 2008*). Z 19 studií bylo pouze 5 prospektivních. Většina studií použila při hodnocení kvalitativní kritéria (pozitivní/negativní PET). Dvě studie použily kvantitativní diagnostická kritéria pomocí SUV. Senzitivita PET u HL po léčbě v předpovědi relapsu se pohybovala v rozmezí 50–100 % a specificita v rozmezí 67–100 %. Pro hodnocení samotné reziduální masy u HL po léčbě pomocí PET byla rozmezí senzitivity a specificity podobná (senzitivita 43–100 % a specificita 67–100 %). I přes výše uvedená omezení tato metaanalýza studií potvrdila dostatečnou diagnostickou spolehlivost PET pro hodnocení odpovědi HL na léčbu první linie.

Podle upravených kritérií odpovědi u maligních lymfomů (revised International Working Group response kriteria, rIWG) z roku 2007 má PET po ukončené chemoterapii vysokou negativní prediktivní hodnotu (bez ohledu na existenci reziduální masy na CT) ve vztahu k PFS a OS (*Cheson et al., 2007*). Podle rIWG-PET kritérií odpovědi byla z terminologie vynechána definice nepotvrzená kompletní remise na základě lepší charakteristiky odpovědi na léčbu pomocí PET oproti standardním kritériím CT (*Cheson et al., 2007*). Důležité je dodržovat načasování PET po léčbě: minimálně 3 týdny (optimálně 6–8 týdnů) po ukončení chemoterapie, 8–12 týdnů po radioterapii, dva měsíce po chirurgickém zákroku (*Juweid et al., 2007*). V roce 2014 byla na základě konsenzu v Luganu publikovaná revidovaná kritéria hodnocení klinického stadia a odpovědi na léčbu u lymfomů (*Cheson et al., 2014*). Tato klasifikace byla podrobena diskusi v březnu 2015 na výročním zasedání Kooperativní lymfomové skupiny a bylo přijato stanovisko k jejímu praktickému použití v České republice, které je uvedeno v přehledovém článku (*Sýkorová et al., 2016*), viz *Příloha č. 12*. Pro hodnocení odpovědí po léčbě se používá pětistupňová Deauville škála u FDG–avidních lymfomů. Zavedení nových biologických a imunomodulačních látek (např.

checkpoint inhibitorů) do léčby nejen v relapsu ale již do první linie bylo spojeno s tzv. tumor flare efektem pod obrazem obvykle akutní zánětlivé reakce s aktivací lymfocytů, která si vyžádala další modifikaci hodnocení odpovědi z Lugana: Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria (LYRIC) (*Cheson et al., 2016, Chen et al., 2019*). Tato kritéria modifikují hodnocení progrese lymfomu, aby bylo možné maximálně využít potenciální benefit nových léků, které pro svůj účinek využívají imunologické mechanismy. LYRIC kritéria zavádí novou kategorii – neurčitou odpověď (indeterminate response), která je dočasná a použitelná při atypické odpovědi na imunomodulační léky. Vždy je doporučeno, pokud je to možné, provést biopsii z atypického PET pozitivního ložiska a zopakovat PET vyšetření s odstupem 12 týdnů. Younes a spol. navrhli zjednodušení hodnotících kritérií odpovědi z Lugana, tzv. RECIL, který umožňuje použít součet nejdelších průměrů z maximálně tří cílových ložisek, a zavedli novou dočasnou kategorii minor odpovědi (*Younes et al.2017*). Cílem zavedení minor odpovědi je maximální využití účinku nových imunomodulačních léčiv u pacientů, kteří mají užitek z této léčby, i když formálně nesplňují kritéria odpovědi dle kritérií z Lugana.

V GHSG studii HD15 u pokročilých stadií HL byli pacienti léčeni šesti až osmi cykly chemoterapie eskalovaného BEACOPP. Po ukončení chemoterapie u pacientů s reziduální nádorovou masou ≥ 2,5 cm hodnocenou podle CT bylo provedeno PET vyšetření s odstupem minimálně dvou týdnů po posledním cyklu chemoterapie. Po chemoterapii bylo 74,1 % pacientů PET negativních a nebyli ozařováni. 192 pacientů (25,9 %) s PET pozitivitou bylo indikováno k radioterapii 30 Gy na PET pozitivní reziduum (*Engert et al., 2012*). Negativní prediktivní hodnota PET po 12 měsících sledování byla vysoká: 94 % (*Kobe et al., 2008*). Statisticky významný rozdíl ve čtyřletém PFS byl zjištěn mezi skupinou PET negativních pacientů po chemoterapii (92,6 %) a PET pozitivními pacienty (86,2 %), P=0,022. Pacienti s reziduem v mediastinu ≥ 2,5 cm hodnoceným podle CT, kteří byli PET negativní po chemoterapii, měli prognózu stejnou jako PET negativní pacienti bez rezidua v mediastinu: čtyřletý PFS byl 92,1 % (*Engert et al., 2012*). Na základě výsledků této studie je možné vynechat radioterapii u PET negativních HL pacientů v pokročilém stádiu po ukončené chemoterapii, kteří byli léčeni eskalovaným BEACOPP bez ohledu na reziduální masu dle CT (*Engert et al., 2012*). Nadále zůstává otázka, jak řešit 25 % pacientů s PET pozitivním reziduem po ukončené chemoterapii. Část PET pozitivních pacientů po ukončené chemoterapii představuje pravděpodobně falešnou PET pozitivitu bez přítomnosti lymfomu (např. hyperplazie thymu po chemoterapii u mladších pacientů). Pozitivní nález lymfomu při biopsii u PET pozitivních pacientů po chemoterapii potvrzuje reziduální nemoc. Pokud je ale nález biopsie negativní, nevyloučí jednoznačně lymfomovou infiltraci,

vzorek nemusí být reprezentativní. V případě přetrvávání PET pozitivní lymfomové infiltrace po ukončené chemoterapii může být u části pacientů samotná radioterapie pro kontrolu lymfomu nedostatečná: čtyřletý PFS u PET pozitivních pacientů i po absolvování radioterapie byl signifikantně nižší oproti PET negativním pacientům (P=0,022). Česká studijní skupina Hodgkinův lymfom implementovala výše uvedené výsledky studie GHSG HD15 do doporučení pro léčbu pokročilého stadia HL a pacienti PET negativní po ukončení chemoterapie nejsou indikováni k radioterapii. Marková a spol. porovnávali na souboru 69 pacientů s pokročilým stadiem HL význam PET po čtyřech cyklech chemoterapie, na konci léčby (po šesti nebo osmi cyklech BEACOPP) a tři měsíce po ukončené léčbě (*Markova et al., 2012*), viz *Příloha č. 13*. Autoři konstatovali, že PET vyšetření provedené tři měsíce po ukončené chemoterapii je zbytečné u pacientů, pokud byl PET po čtyřech cyklech chemoterapie negativní. Negativní prediktivní hodnota PET byla vysoká: po čtyřech cyklech chemoterapie 98 %, po ukončení chemoterapie 95 % a tři měsíce po ukončené léčbě 97 %.

7. PET V DLOUHODOBÉM SLEDOVÁNÍ PO PRVNÍ LINII LÉČBY

I když je časná detekce progrese nebo relapsu atraktivní možností pro PET vyšetření, které umožňuje časnější detekci oproti klinickému vyšetření nebo ostatním zobrazovacím modalitám, není zatím jasné, zda časná detekce progrese nebo relapsu zlepšuje prognózu pacienta. Teoreticky je možné zlepšit výsledky přežití u pacientů v relapsu, pokud by byla záchranná léčba účinnější, když bude podána o několik týdnů dříve a pokud by biopsie u pacientů s falešně pozitivním PET nezhoršovala jejich přežití.

Studie Jerusalema a spol. prokázala pomocí PET časný relaps u 4 z 36 pacientů, ale současně byl zjištěn vysoký výskyt falešně pozitivních PET výsledků u 6 z 36 pacientů (*Jerusalem et al., 2003*).

Mociková a spol. retrospektivně vyhodnotili celkem 327 PET vyšetření u 113 pacientů (medián 3 PET vyšetření/1 pacienta) po léčbě a v dlouhodobém sledování (*Mocikova et al., 2010c*), viz *Příloha č. 14*. Po léčbě 94 pacientů (83,2 %) dosáhlo PET negativní kompletní remisi a 19 pacientů (16,8 %) zůstalo PET pozitivních. Z této studie vyplynulo, že rutinní PET vyšetření u PET negativních pacientů po léčbě není indikované, protože záchyt relapsu pomocí PET vyšetření je nízký, opakované PET vyšetření vede k vysokému počtu falešně PET pozitivních nálezů (*Mocikova et al., 2010c; Mocikova 2011b*).

PET vyšetření v dlouhodobém sledování přineslo další otázky: zda by z opakovaného PET vyšetření měly užitek určité rizikové podskupiny pacientů, intervaly PET vyšetření a celková doba sledování pomocí PET. Petrausch a spol. na základě retrospektivní studie se 134 pacienty doporučili rutinní PET vyšetření u pacientů s klinickými symptomy, u asymptomatických pacientů s morfologickým reziduem prvních 24 měsíců po léčbě a u pacientů v pokročilém stadiu další PET vyšetření i po 24 měsících (*Petrausch et al., 2010*). Zinzani prospektivně vyhodnotil PET vyšetření u 160 pacientů s HL a 261 pacientů s nehodgkinskými lymfomy (*Zinzani et al., 2009*). PET vyšetření bylo provedeno 6, 12, 18 a 24 měsíců po léčbě. Z rizikových podskupin pro časný relaps s doporučením pravidelného PET vyšetření byli identifikování PET pozitivní pacienti po dvou cyklech chemoterapie v první linii léčby a pacienti s trvající pozitivitou PET po první linii léčby. El-Galaly vyhodnotil PET u 161 pacientů s HLv dlouhodobém sledování (*El-Galaly et al., 2011*). PPV PET v dlouhodobém sledování byla pouze 28 % a NPV 100 %. Vzhledem k vysokému podílu falešně pozitivních PET nálezů v diagnostice preklinického relapsu je podle autorů této studie nutná biopsie

pro definitivní potvrzení relapsu. U asymptomatických pacientů je podíl skutečně PET pozitivních výsledků potvrzených biopsií pouze 20 %, naproti tomu 80 % PET pozitivních pacientů podstoupilo biopsii zbytečně (*El-Galaly et al., 2011*).

U pacientů v časném stadiu HL bez bulky nádorové masy, kteří dosáhli PET negativní kompletní remise po chemoterapii ABVD bez radioterapie, je riziko relapsu nízké a použití zobrazovacích metod v dlouhodobém sledování není potřebné (*Hartridge-Lambert et al., 2013*). Tento postup sníží radiační riziko v důsledku opakovaných zobrazovacích vyšetření a sníží náklady na zdravotní péči zejména u mladých lidí.

Nevýhodou PET vyšetření v dlouhodobém sledování je fakt, že zejména mladí pacienti jsou vystaveni riziku sekundárních nádorů v důsledku častého ozařování při vyšetřeních (*Shenoy et al., 2010*). Zvýšenému riziku vzniku sekundárního karcinomu prsu jsou vystaveny zejména mladé ženy s HL ve věku do 20 let.

Rutinní sledování pacientů v kompletní remisi po ukončené první linii léčby pomocí PET/CT je finančně nákladné: Patel a spol. vyhodnotil 78 pacientů s HL ve stadiu I–II, kteří byli sledováni po ukončené léčbě první linie pomocí CT nebo PET/CT, ale pouze u devíti z nich byl prokázán relaps v mediánu sledování 4,6 let, navíc u šesti z devíti relabovaných pacientů byl relaps prokázán klinicky. Cena vyšetření v dlouhodobém sledování byla 12 608 dolarů za pacienta, z této ceny 25 % připadlo na CT vyšetření hrudníku, 41 % na CT břicha a malé pánve a 22 % na PET nebo PET/CT vyšetření (*Patel et al., 2013*).

Upravená kritéria hodnocení odpovědi u lymfomů z roku 2007 a z Lugana 2014 nedoporučují rutinně indikovat PET vyšetření během dlouhodobého sledování po léčbě HL pro nedostatek studií, které by podpořily význam PET vyšetření v této indikaci (*Cheson et al., 2007, Cheson et al., 2014*).

8. PET PŘI TRANSPLANTACI KMENOVÝCH BUNĚK

8.1. Pozitronová emisní tomografie před autologní transplantací kmenových buněk jako prognostický faktor

První linie léčby vede k vyléčení většiny pacientů s HL. Přesto asi 10 % až 20 % pacientů je refrakterních na léčbu a/nebo v dalším průběhu progreduje/relabuje. U pacientů do 65 let je standardem záchranná chemoterapie s následnou autologní transplantací kmenových buněk (ASCT). Po druhé linii léčby s vysokodávkovanou léčbou a ASCT relabuje 40 % až 50 % pacientů (*Linch et al., 1993; Schmitz et al., 2002; Sureda et al., 2005*). Ve skupině pacientů s HL refraktérních na první linii léčby je podíl relapsů ještě vyšší: po ASCT relabuje 60 % až 75% pacientů (*Sureda et al., 2005*). U pacientů s relabovaným/refraktérním HL je nutné definovat rizikové faktory dalšího relapsu/progrese po ASCT a určit strategii jejich léčby. Četné publikace definovaly negativní klinické prognostické faktory relapsu, ze kterých se nejčastěji vyskytovaly: krátké trvání remise po první linii léčby – obvykle od šesti do dvanácti měsíců, pokročilé stadium III/IV v relapsu, extranodální postižení a špatný celkový stav (*Brice et al., 1996; Moskowitz et al., 2001; Josting et al., 2002; Popat et al., 2004; Sureda et al., 2005; Josting et al., 2010, Martinez et al., 2013*).

Kromě klinických faktorů v relapsu má zásadní význam zjištění chemosenzitivity na léčbu hodnocenou pomocí PET před ASCT, která určuje další prognózu pacienta.

V metaanalýze 11 studií s PET po záchranné léčbě před autologní transplantací bylo u 745 pacientů s HL u PET pozitivních pacientů PFS 0–52 % a OS 17–77 %, naproti tomu u PET negativních pacientů bylo PFS 55–85 % a OS 78–100 % (*Adams et al., 2016*). Nevýhodou této metaanalýzy je, že v jednotlivých studiích byla různě definovaná kritéria PET negativity, nejčastěji pomocí Deauville skóre. Důležité je zjištění, že ne všichni PET negativní pacienti jsou vyléčeni, naproti tomu někteří PET pozitivní pacienti vyléčeni jsou. I přes tato omezení upravená kritéria odpovědi lymfomů z roku 2007 doporučují provedení PET vyšetření po záchranné léčbě před ASCT (*Cheson et al., 2007*).

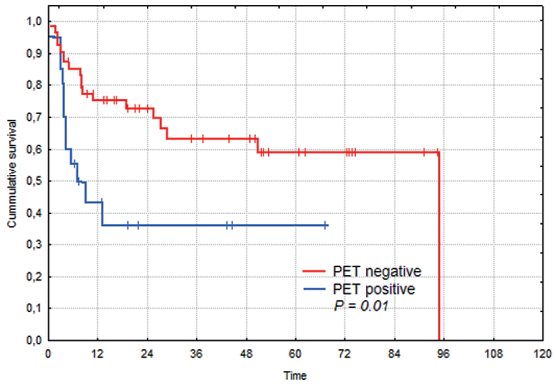
Ve studii z MD Anderson Cancer Center Jabbour a spol. použili u 68 pacientů s relabujícím/refraktérním HL funkční zobrazovací vyšetření PET nebo galiovou scintigrafii před ASCT a definoval výsledek PET vyšetření před ASCT a přípravný režim BEAM jako nezávislé prognostické faktory pro PFS a kompletní remisi před ASCT, použití radioterapie a přípravný režim BEAM jako nezávislé prognostické faktory pro OS (*Jabbour et al., 2007*).

V retrospektivní analýze 76 relabovaných pacientů s HL v České republice Mociková a spol. vyhodnotili předtransplantační PET: v univariační analýze byl prokázán negativní PET nález jako prognosticky signifikantní faktor pro lepší dvouleté přežití bez relapsu/progrese 72,7 % (95 % CI; 60,4–85 %) ve srovnání s PET pozitivním nálezem před ASCT 36,1 % (95 % CI; 13,4–58,8 %), P=0,01, HR=2,68 (*Mociková et al., 2011a*), viz *Obrázek č. 5* a *Příloha č. 15*. Rovněž dvouleté celkové přežití u PET negativních pacientů bylo signifikantně lepší 90,3 % (95 % CI; 82,3–98,3 %) ve srovnání s PET pozitivními pacienty 61,4 % (95% CI; 38,7–84,1 %), P=0,009, HR=3,47, viz *Obrázek č. 5.* Ostatní faktory byly v univariační analýze nesignifikantní pro PFS a OS: primárně refraktérní HL (PFS, P=0,93, hazard ratio[HR]=0,94 a OS, P=0,27, HR=2,31), GHSG sekundární klinické rizikové skóre 2 nebo 3 (PFS, P=0,06, HR=2,09 a OS, P=0,89, HR=1,08), podaná radioterapie před nebo po ASCT (PFS, P=0,966, HR=1,02 a OS, P=0,997, HR=1,01), dosažení kompletní remise před ASCT na základě CT (PFS, P=0,07, HR=0,5 a OS, P=0,1, HR=0,46). V multivariační analýze byl výsledek PET vyšetření signifikantní pro lepší PFS pouze v kombinaci s ostatními faktory (GHSG klinické rizikové skóre a dosažení kompletní remise hodnocené podle CT), P=0,017. Rizikové faktory (GHSG klinické rizikové skóre a dosažení kompletní remise hodnocené podle CT) v multivariační analýze pro OS nedosáhly statistickou významnost, P=0.086 (*Mociková et al., 2011a*). Na základě této studie byla pozitivita PET před transplantací vyhodnocena jako jediný prognostický faktor pro PFS a OS podobně jako v další studii, kde byl předtransplantační PET jediným rizikovým faktorem spojeným s PFS (*Spaepen et al., 2003*). Výsledky studie Mocikové a spol. se liší od ostatních studií (*Spaepen et al., 2003, Jabbour et al., 2007, Seam et al., 2007*) tím, že PET nebyl statisticky signifikantní nezávislý prognostický faktor v multivariační analýze, nejspíš v důsledku retrospektivního charakteru analýzy s možností selekční chyby. U pěti z šest primárně refraktérních pacientů byla před ASCT dosažena PET negativní remise. Po ASCT nebyl prokázán relaps u žádného pacienta. Tento nález souvisí pravděpodobně s faktem, že u těchto pacientů byla rezistence pouze na první linii léčby. Pacienti byli chemosenzitivní na záchrannou léčbu a ASCT, proto nebyl v této studii ani primárně refraktérní HL prokázán jako signifikantní rizikový faktor pro PFS a OS. Svoboda a spol. rovněž prokázali prodloužený PFS u malé skupiny chemorezistentních PET negativních pacientů. Tyto výsledky byly srovnatelné se skupinou chemosenzitivních PET negativních pacientů (*Svoboda et al., 2006*). Z 56 PET negativních pacientů zrelabovalo po ASCT 14 a tento nález poukazuje na fakt, že ani negativní PET nález nevylučuje minimální reziduální nemoc, která může vést k relapsu po ASCT. NPV předtransplantačního PET byla 75% a tato hodnota je nižší ve srovnání s NPV po dvou cyklech chemoterapie v první linii

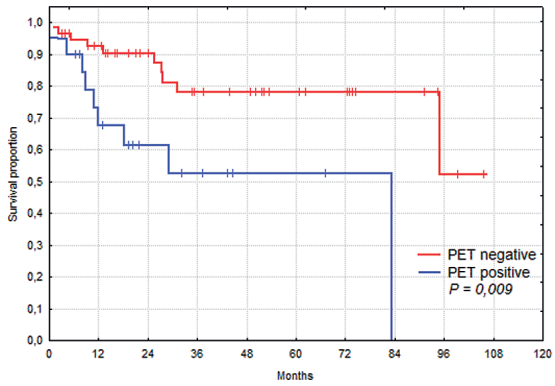
(96 %) a ve srovnání s NPV PET po ukončení první linie léčby (*Hutchings et al., 2006c, Kobe et al., 2008*). PPV předtransplantačního PET vyšetření byla 55 %. Pacienti ve studii Mocikové a spol. měli jedno PET vyšetření před ASCT, i když se lišil počet a typ záchranné léčby před ASCT. Počet záchranných cyklů chemoterapie (2–3 vs víc než 3) nebyl signifikantní pro nález na PET (P=0,29). Schot a spol. analyzovali PET nálezy u 39 pacientů s relabovaným lymfomem (28 s agresivním NHL a 11 s HL) po dvou cyklech druhé linie chemoterapie a po třetím cyklu chemoterapie před ASCT v případech, kdy byl PET pozitivní po dvou cyklech. PET nález po třech cyklech byl víc prediktivní než PET po dvou cyklech, a to zejména ve skupině se špatnou prognózou (*Schot et al., 2006*). Ve studii Mocikové a spol. 11 (55 %) z 20 PET pozitivních pacientů progredovalo nebo relabovalo po ASCT. Riziko úmrtí bylo 3,5x vyšší u PET pozitivních pacientů ve srovnání s PET negativními (*Mocikova et al., 2011a*). Podle metaanalýzy PET nálezů před transplantací u lymfomů je riziko progrese 3x vyšší a riziko úmrtí je 4x vyšší u pacientů, kteří nedosáhnou PET negativity (*Poulou et al., 2010*). Na základě výsledků studie Mocikové a spol. autoři nepovažují pozitivní PET po záchranné léčbě za absolutní kontraindikaci pro ASCT, protože u devíti z dvaceti PET pozitivních pacientů byla ASCT účinná a tito pacienti nerelabovali (*Mocikova et al., 2011a*). Na druhé straně pacienti s pozitivním předtransplantačním PET mají vysoké riziko relapsu nebo progrese po ASCT a je potřeba u nich zvážit další léčbu. 32 pacientů absolvovalo po ASCT radioterapii, ale 11 z nich následně relabovalo včetně šest relapsů v ozářených oblastech. Proto je samotná radioterapie po ASCT pro tuto skupinu vysoce rizikových pacientů nedostatečná.

Signifikantně horší dlouhodobý PFS u PET pozitivních pacientů (23–41 %) oproti PET negativním pacientům (70,6–82 %) po záchranné léčbě před ASCT prokázaly i další studie (*Moskowitz A.J. et al., 2010, Moskowitz CH. et al., 2010, Smeltzer et al., 2011, Sucak et al., 2011, Devillier et al., 2012*). Ve většině těchto studií bylo PET vyšetření před ASCT podle univariačních a multivariačních analýz hodnoceno jako jediný prognostický faktor, který ovlivnil PFS po ASCT.

Obrázek č. 5: Univariační analýza: pozitivní předtransplantační PET je spojený se špatným 2letým PFS a OS (*Mocikova et al., Leuk Lymphoma 2011a*)



Progression-free survival



Overall survival

8.2 Změna léčby na základě PET před autologní transplantací kmenových buněk

V prospektivní studii Moskowitz a spol. použili PET k úpravě dalšího postupu léčby: pacientům s relabovaným/refraktérním HL s 0–2 rizikovými faktory (B symptomy, entranodálním postižením v relapsu a kompletní remise trvající po první linii léčby <12 měsíců) podali dva cykly chemoterapie ICE ve standardní nebo zvýšené dávce podle výše uvedených rizikových faktorů (*Moskowitz et al., 2012*). Pacienti následně podstoupili restagingové PET/CT vyšetření. PET negativní pacienti dostali vysokodávkovanou léčbu a ASCT. PET pozitivní pacienti dostali druhou linii záchranné léčby: čtyři dávky gemcitabinu, vinorelbinu a liposomálního doxorubicinu. PET negativní pacienti po druhé linii záchranné léčby pokračovali vysokodávkovanou léčbou a ASCT. Pacienti s progresí choroby po druhé linii záchranné léčby byli hodnoceni jako selhání studiové léčby. Pacienti transplantovaní s negativním předtransplantačním PET (po 1. nebo 2. linii záchranné léčby) dosáhli čtyřletý event-free survival (EFS) 80 %. Naproti tomu PET pozitivní pacienti dosáhli signifikantně nižší čtyřletý EFS 28,6 % (P <0,001). Na základě těchto výsledků autoři této publikace zdůraznili, že cílem jakékoliv záchranné léčby u relabovaných/refraktérních pacientů s HL má být dosažení PET negativity před ASCT (*Moskowitz et al., 2012*).

V retrospektivní analýze Devillier a spol. vyhodnotili 111 pacientů, kteří dostali jednu nebo tandemovou ASCT v závislosti na kombinaci tří klinických prognostických faktorů (doba do relapsu <12měsíců, klinické stadium III/IV, relaps v již ozářených oblastech) a na základě předtransplantačního PET nálezu (*Devillier et al., 2012*). Autoři prokázali, že PET před ASCT je silnější prognostický faktor přežití oproti

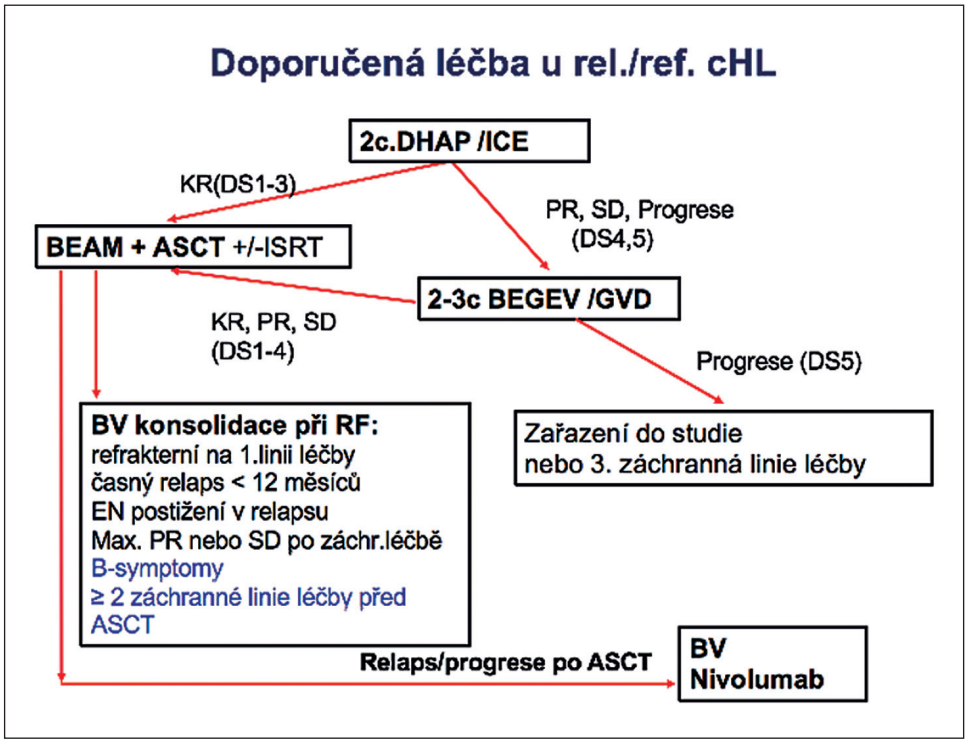
klinickým rizikovým faktorům v relapsu a tandemová ASCT dosahuje lepší výsledky oproti jedné ASCT (pětiletý PFS 74 % vs 48 %, P=0,002). V PET pozitivní skupině tandemová ASCT signifikantně zlepšila pětiletý PFS z 0 % (u jedné ASCT) na 43 % (u tandemové ASCT), P=0,034. Zlepšení pětiletého PFS po tandemové ASCT se ale nepromítlo do lepšího celkového přežití u PET pozitivních pacientů (pětiletý OS po tandemové ASCT 58 % vs pětiletý OS po jedné ASCT 47 %, P=0,838). Tandemová ASCT představuje možnou alternativu účinné léčby pro relabované/refraktérní pacienty se špatnou prognózou.

Skupina Lymphoma Study Association (LYSA) rovněž navrhla doporučení pro léčebný postup u relabovaných/refraktérních pacientů s HL na základě klinických rizikových faktorů a PET (*Van Den Neste, et al., 2013*). Na základě klinických rizikových faktorů LYSA rozdělila pacienty do tří skupin: 1. pacienti s vysokým rizikem (primárně refraktérní HL nebo relaps se dvěma rizikovými faktory – časný relaps a klinické stadium III/IV v relapsu), 2. pacienti s intermediárním rizikem (v relapsu přítomen jeden klinický rizikový faktor, viz výše), 3. pacienti se standardním rizikem (v relapsu bez přítomnosti klinických rizikových faktorů, viz výše). Po podání 2–3 cyklů záchranné terapie jsou pacienti dále rozděleni podle výsledků PET/CT: do skupiny chemosenzitivních pacientů jsou zařazeni pacienti v kompletní remisi (PET dle Deauville kritérií 1–3) a do skupiny chemorezistentních pacienti s PET pozitivním reziduem dle Deauville kritérií 4–5. Vysoce rizikoví pacienti, kteří jsou chemosenzitivní po 2-3 cyklech záchranné léčby, by měli být léčeni tandemovou transplantací (1. BEAM + ASCT, 2. celotělové ozáření 12 Gy + cytarabin + melfalan + ASCT, pokud byli již pacienti ozáření, tak místo celotělového ozáření se podává busulfan). Vysoce rizikoví pacienti, kteří zůstali chemorezistentní na 2. nebo 3. linii léčby, by měli být léčeni 4. linií léčby (s rizikem toxicity). Nebo se jako lepší varianta jeví podání brentuximab vedotinu nebo podání checkpint inhibitorů. Pacienti s intermediárním rizikem, kteří jsou chemosenzitivní po 2. linii léčby, by měli dostat BEAM a ASCT s eventuálním následným ozářením „involved field“. Pacienti s intermediárním rizikem, kteří jsou chemorezistentní po 2. linii záchranné léčby by měli dostat 3. linii záchranné léčby. Pokud jsou následně chemosenzitivní, tak by měli být léčeni tandemovou transplantací. Pokud ani po 3. linii záchranné léčby nejsou pacienti chemosenzitivní, indikováno je podání brentuximab vedotinu nebo podání checkpoint inhibitorů. U pacientů se standardním rizikem a lokalizovaným relapsem bez bulku, kteří jsou chemosenzitivní po 2. linii záchranné léčby, je dostačující radioterapie „involved field“, pokud relaps nebyl v již ozářené oblasti. U pacientů se standardním rizikem a jinými rizikovými faktory (bulky relaps, relaps v již ozářené oblasti, B symptomy v relapsu), kteří jsou chemosenzitivní po 2. linii

záchranné léčby, je indikována chemoterapie BEAM a ASCT. U pacientů se standardním rizikem, kteří jsou chemorezistentní po 2. linii léčby, je indikována 3. linie záchranné léčby. Pokud je dosažena chemosenzitivita po 3. linii léčby, pacienti dostanou BEAM a ASCT. Pokud ani po 3. linii záchranné léčby nejsou pacienti chemosenzitivní, indikováno je podání brentuximab vedotinu nebo podání checkpoint inhibitorů.

Česká studijní skupina Hodgkinův lymfom doporučuje v prvním relapsu dva cykly záchranné léčby DHAP nebo ICE a další postup je určen podle výsledku PET: PET negativní pacienti s Deauville skóre 1–3 pokračují vysokodávkovanou chemoterapií BEAM s ASCT (*Mociková et al., 2016*), viz *Obrázek č. 6* a *Příloha č. 16*. Pacienti v parciální remisi, se stabilní nemocí nebo v progresi (Deauville skóre 4–5) by měli dostat druhou linii léčby, např. BEGEV, IGEV nebo GVD. Pokud dosáhnou remise, pokračují vysokodávkovanou léčbou BEAM + ASCT a podle rizikových faktorů konsolidační léčbou brentuximab vedotinem po ASCT (*Moskovitz et al., 2015, Moskowitz et al., 2018*). Použití tandemové transplantace je možné, ale tento postup je nadále považován za experimentální a není standardem. Pacienti, kteří progredují po dvou liniích záchranné léčby, jsou hodnoceni jako chemorezistentní a jsou indikováni k léčbě brentuximab vedotinem nebo k léčbě nivolumabem (*Younes et al., 2010, Younes et al., 2014, Ansell et al., 2015, Mociková et al., 2020*), viz *Příloha č. 17*.

Obrázek č. 6: Schéma léčby relabovaného/refrakterního Hodgkinova lymfomu



8.3 Význam PET po autologní transplantaci kmenových buněk

Kapke a spol. pomocí PET rutinně sledovali možný vznik relapsu po ASCT a zjistili, že medián doby do relapsu a medián přežití po relapsu se signifikantně neliší mezi pacienty sledovanými klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod (*Kapke et al., 2017*). Z laboratorních prognostických markrů se potvrdil vliv rychlosti úpravy počtu lymfocytů, respektive poměr lymfocytů a monocytů v podaném štěpu autologních kmenových buněk na celkové přežití (*Mociková et al., 2010b, Porrata et al., 2015*), viz *Příloha č. 4*.

8.4 PET před a po alogenní transplantaci kmenových buněk

Alogenní transplantace je jednou z léčebných možností u pacientů s relapsem HL po ASCT. Část těchto pacientů má šanci dlouhodobě přežívat v kompletní remisi po alogenní transplantaci (*Sureda et al., 2008*). Chemosenzitivita a dosažení remise jsou důležité pro úspěch alogenní transplantace. Léčba v relapsu po ASCT se zaměřuje na dosažení remise ještě před alogenní transplantací. Brentuximab vedotin a checkpoint inhibitory (nivolumab, pembrolizumab) jsou schopny navodit remisi i u významně předléčených pacientů, kteří následně mohou absolvovat alogenní transplantaci (*Chen et al., 2012, Král et al., 2019*), viz *Příloha č. 18*. PET vyšetření u alogenní transplantace vychází z retrospektivních studií na malém počtu pacientů a jeho význam je v této indikaci nejasný. Marani a spol. provedli retrospektivní analýzu 41 pacientů s relabovaným/refrakterním HL, kteří podstoupili haploidentickou alogenní transplantaci a zjistili, že predtransplantační PET s Deauville skóre ≥4 a index komorbidity HCT-CI ≥3 identifikoval pacienty s vysokým rizikem relapsu (*Marani et al., 2018*). Bouard a spol. retrospektivně vyhodnotili význam PET u 103 pacientů s lymfomem, z toho 16 s HL před alogenní transplantací a 3, 6 a 9 měsíců po ní (*Bouard et al., 2019*). Tříletý OS v celé skupině pacientů s lymfomy bylo 81 % (71–87 %) a přežití bez lymfomu (lymphoma free survival, LFS) bylo 65 % (54–74 %). V multivariační analýze bylo pozitivní PET vyšetření po třech měsících od alogenní transplantace vyhodnoceno jako nejsilnější prognostický faktor spojený s horším LFS (HR, 9.22; 95 % CI, 1,88-645,2; P = 0,006).

9. ZÁVĚRY

Význam PET/CT při diagnóze před zahájením léčby. PET integrovaný s CT je indikovaný k určení velikosti nádorové masy a vyhodnocení vstupního klinického stadia. Umožňuje vynechat vstupní biopsii kostní dřeně a je nejdůležitějším faktorem pro naplánování léčby první linie. Měření TMTV přináší další upřesnění celkového objemu nádorové masy a má i prognostický význam.

Význam PET/CT v průběhu první linie léčby**.** Prognostický význam interim PET/CT vyšetření po dvou cyklech léčby byl potvrzen v prospektivních studiích. Úprava léčby (zvýšení nebo snížení intenzity) na základě interim PET/CT je v současnosti standardním postupem u pacientů s HL ve všech stadiích.

Význam PET/CT po ukončené první linie léčby. Pro vyhodnocení účinnosti první linie léčby u HL má PET/CT vyšetření zásadní význam. Pozitivita PET po léčbě je nejvýznamnější nepříznivý prognostický faktor u pacientů s HL. Na základě výsledku pozitivního PET/CT nálezu po ukončené chemoterapii první linie je indikována buď radioterapie, nebo záchranná léčba.

Významn PET/CT v dlouhodobém sledování po první linii léčby. V dlouhodobém sledování po ukončení první linie léčby PET/CT vyšetření není rutinně indikováno vzhledem k vysokému počtu falešně pozitivních nálezů.

Význam PET/CT p**ři transplantaci kmenových buněk.** Chemosenzitivita a dosažení PET negativity před autologní transplantací kmenových buněk je prognostický faktor pro další PFS a OS. Úpravou léčby (přidáním druhé záchranné léčby před ASCT a konsolidační léčby po ASCT) u PET pozitivních pacientů po první linii záchranné léčby se dosahuje dalšího zlepšení PFS a OS. Význam PET u alogenní transplantace je nejasný, i když retrospektivní studie s menším počtem pacientů potvrzují jeho prognostický význam v této indikaci.

V průběhu posledních let PET/CT vyšetření překonalo dosavadní diagnostické techniky a prognostické faktory. Skutečná hodnota PET/CT závisí na způsobu využití v klinické v praxi a na tom, v jakém rozsahu je součástí standardních postupů.

10. LITERATURA

Adams, H.J., Kwee, T.C., de Keizer, B., Fijnheer, R., de Klerk, J.M., Littooij, A.S., Nievelstein, R.A. (2013). *Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary*? Ann Oncol 00:1–7, 2013 Dec 18. [Epub ahead of print] doi: 10.1093/annonc/mdt533.

Adams, H.J., Kwee, T.C. (2016). *Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis.* Ann Hematol 95, 695–706.

Aldin, A., Umlauff, L., Estcourt, L.J., Collins, G., Moons, K.G., Engert, A., Kobe, C., von Tresckow, B., Haque, M., Foroutan, F., Kreuzberger, N., Trivella, M., Skoetz, N. (2019). *Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies.* Cochrane Database Syst Rev Sep 16; 9: CD 012643. doi: 10.1002/14651858.CD012643.pub2.

André, M.P.E., Girinsky, T., Federico, M., Reman, O., Fortpied, C., Gotti, M., Casasnovas, O., Brice, P., van der Maazen, R., Re, A., Edeline, V., Fermé, C., van Imhoff, G., Merli, F., Bouabdallah, R., Sebban, C., Specht, L., Stamatoullas, A., Delarue, R., Fiaccadori, V., Bellei, M., Raveloarivahy, T., Versari, A., Hutchings, M., Meignan, M., Raemaekers, J. (2017). *Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial*. J Clin Oncol 35, 1786–1794.

Ansell, S.M., Lesokhin, A.M., Borrello, I., Halwani, A., Scott, E.C., Gutierrez, M., Schuster, S.J., Millenson, M.M., Cattry, D., Freeman, G.J., Rodig, S.J., Chapuy, B., Ligon, A.H., Zhu, L., Grosso, J.F., Kim, S.Y., Timmerman, J.M., Shipp, M.A., Armand, P. (2015). *PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med 372, 311–319.

Barber, N.A., Loberiza, F.R. Jr., Perry, A.M., Bast, M., Holdeman, K.P., Esfahane, A.B., Weisenburger, D.D., Vose, J., Bierman, P., Armitage, J.O., Bociek, R.G. (2013). *Does functional imaging distinguish nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma from T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma?* Clin Lymphoma Myeloma Leuk 13, 392–397.

Barrington, S.F., Mackewn, J.E., Schleyer, P., Marsden, P.K., Mikhaeel, N.G., Qian, W., Mouncey, P., Patrick, P., Popova, B., Johnson, P., Radford, J., O'Doherty, M.J. (2011). *Establishment of a UK-wide network to facilitate the acquisition of quality assured FDG-PET data for clinical trials in lymphoma.* Ann Oncol 22, 739–745.

Barrington, S.F., Phillips, E.H., Counsell, N., Hancock, B., Pettengell, R., Johnson, P., Townsend, W., Culligan, D., Popova, B., Clifton-Hadley, L., McMillan, A., Hoskin, P., O'Doherty, M.J., Illidge, T., Radford, J. (2019). *Positron Emission Tomography Score Has Greater Prognostic Significance Than Pretreatment Risk Stratification in Early-Stage Hodgkin Lymphoma in the UK RAPID Study*. J Clin Oncol 37, 1732–1741.

Bendini, M., Zuiani, C., Bazzocchi, M., Dalpiaz, G., Zaja, F., Englaro, E. (1996). *Magnetic resonance imaging and 67Ga scan versus computed tomography in the staging and in the monitoring of mediastinal malignang lymphoma: a prospective pilot study.* MAGMA 4, 213–224.

Borchmann, P., Goergen, H., Kobe, C., Lohri, A., Greil, R., Eichenauer, D.A., Zijlstra, J.M., Markova, J., Meissner, J., Feuring-Buske, M., Hüttmann, A., Dierlamm, J., Soekler, M., Beck, H.J., Willenbacher, W., Ludwig, W.D., Pabst, T., Topp, M.S., Hitz, F., Bentz, M., Keller, U.B., Kühnhardt, D., Ostermann, H., Schmitz, N., Hertenstein, B., Aulitzky, W., Maschmeyer, G., Vieler, T., Eich, H., Baues, C., Stein, H., Fuchs, M., Kuhnert, G., Diehl, V., Dietlein, M., Engert, A. (2018) *PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group.* Lancet 390, 2790–2802.

Bouard, L., Bodet-Milin, C., Bailly, C., Guillaume, T., Peterlin, P., Garnier, A., Bourgeois, A.L., Mahé, B., Dubruille, V., Blin, N., Touzeau, C., Gastinne, T., Lok, A., Bonnet, A., Béné, M.C., Gouill, S.L., Moreau, P., Kraeber-Bodéré, F., Chevallier, P. (2019). *Deauville Scores 4 or 5 Assessed by Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron emission tomography/computed tomography early post--allotransplant is highly predictive of relapse in lymphoma patients.* Biol Blood Marrow Transplant 25, 906–911.

Brice, P., Bastion, Y., Divine, M., Nedellec, G., Ferrant, A., Gabarre, J., Reman, O., Lepage, E., Fermé, C. (1996). *Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients.* Cancer 78, 1293–1299.

Brix, G., Lechel, U., Glatting, G., Ziegler, S.I., Münzing, W., Müller, S.P., Beyer, T. (2005) *Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations*. J Nucl Med 46, 608-613.

Buchmann, I., Reinhardt, M., Elsner, K., Bunjes, D., Altehoefer, C., Finke, J., Moser, E., Glatting, G., Kotzerke, J., Guhlmann, C.A., Schirrmeister, H., Reske, S.N. (2001). *2-(fluorine-18) fluoro-2-deoxy--D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial*. Cancer 91, 889–899.

Carr, R., Barrington, S.F., Madan, B., O'Doherty, M.J., Saunders, C.A., van der Walt, J., Timothy, A.R. (1998). *Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography*. Blood 91, 3340-3346.

Casasnovas, R.O., Bouabdallah, R., Brice, P., Lazarovici, J., Ghesquieres, H., Stamatoullas, A., Dupuis, J., Gac, A.C., Gastinne, T., Joly, B., Bouabdallah, K., Nicolas-Virelizier, E., Feugier, P., Morschhauser, F., Delarue, R., Farhat, H., Quittet, P., Berriolo-Riedinger, A., Tempescul, A., Edeline, V., Maisonneuve, H., Fornecker, L.M., Lamy, T., Delmer, A., Dartigues, P., Martin, L., André, M., Mounier, N., Traverse-Glehen, A., Meignan, M. (2019). *PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study*. Lancet Oncol 20, 202–215.

Chen, R., Palmer, J.M., Thomas, S.H., Tsai, N.C., Farol, L., Nademanee, A., Forman, S.J., Gopal, A.K. (2012). *Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma*. Blood 119, 6379–6381.

Chen, A., Mokrane, F.Z., Schwartz, L., Morschhauser, F., Stamatoullas, A., Schiano de Colella, J.M., Vercellino, L., Casasnovas, O., Chauchet, A., Delmer, A., Nicolas-Virelizier, E., Ghesquières, H., Moles-Moreau, M.P., Schmitt, A., Dulery, R., Bouabdallah, K., Borel, C., Touati, M., Deau-Fischer, B., Peyrade, F., Seban, R.D., Manson, G., Armand, P., Houot, R., Dercle, L. (2019). *Early 18F-FDG PET/CT response predicts survival in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma treated with nivolumab*. Nucl Med Oct 18. pii: jnumed.119.232827. doi: 10.2967/jnumed.119.232827. [Epub ahead of print]

Cheson, B.D., Pfistner, B., Juweid, M.E., Gascoyne, R.D., Specht, L., Horning, S.J., Coiffier, B., Fisher, R.I., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, S.T., Stroobants, S., Lister, T.A., Hoppe, R.T., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, J.M., Connors, J.M., Federico, M., Diehl, V.; *International Harmonization Project on Lymphoma. (2007). International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma*. J Clin Oncol 25, 579–586.

Cheson, B.D., Fisher, R.I., Barrington, S.F., Cavalli, F., Schwartz, L.H., Zucca, E., Lister, T.A.; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphorra Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. (2014). *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification*. J Clin Oncol 32, 3059–3068.

Cheson, B.D., Ansell, S., Schwartz, L., Gordon, L.I., Advani, R., Jacene, H.A., Hoos, A., Barrington, S.F., Armand, P. (2016). *Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy*. Blood 128, 2489–2496.

Cook, G.J., Maisey, M.N., Fogelman, I. (1999). *Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine*. Review. Eur J Nucl Med 26, 1363–1378.

Cottereau, A.S., Versari, A., Loft, A., Casasnovas, O., Bellei, M., Ricci, R., Bardet, S., Castagnoli, A., Brice, P., Raemaekers, J., Deau, B., Fortpied, C., Raveloarivahy, T., Van Zele, E., Chartier, L., Vander Borght, T., Federico, M., Hutchings, M., Ricardi, U., Andre, M., Meignan M. (2018). *Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial*. Blood 131, 1456–1463.

Delcambre, C., Reman, O., Henry-Amar, M., Peny, A.M., Macro, M., Cheze, S., Génot, J.Y., Tanguy, A., Switsers, O., Van, H.L., Couëtte, J.E., Leporrier, M., Bardet, S. (2000). *Clinical relevance of gallium-67 scintigraphy in lymphoma before and after therapy*. Eur J Nucl Med. 27, 176–184.

Devillier, R., Coso, D., Castagna, L., Brenot Rossi, I., Anastasia, A., Chiti, A., Ivanov, V., Schiano, J.M., Santoro, A., Chabannon, C., Balzarotti, M., Blaise, D., Bouabdallah, R. (2012). *Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy*. Haematologica 97, 1073–1079.

Diefenbach, C.S., Li, H., Hong, F., Gordon, L.I., Fisher, R.I., Bartlett, N.L., Crump, M., Gascoyne, R.D., Wagner, H.Jr., Stiff, P.J., Cheson, B.D., Stewart, D.A., Kahl, B.S., Friedberg, J.W., Blum, K.A., Habermann, T.M., Tuscano, J.M., Hoppe, R.T., Horning, S.J., Advani, R.H. (2015). *Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era*. Br J Haematol 171, 530–538.

El-Galaly, T., Prakash, V., Christiansen, I., Madsen, J., Johansen, P., Boegsted, M., Johnsen, H.E., Bukh, A. (2011). *Efficacy of routine surveillance with positron emission tomography/computed tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma in complete remission: status in a single center*. Leuk Lymphoma 52, 597–603

El-Galaly, T.C., d'Amore, F., Mylam, K.J., de Nully Brown, P., Bøgsted, M., Bukh, A., Specht, L., Loft, A., Iyer, V., Hjorthaug, K., Nielsen, A.L., Christiansen, I., Madsen, C., Johnsen, H.E., Hutchings, M. (2012). *Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma*. J Clin Oncol 30, 4508–4514.

Engert, A., Haverkamp, H., Kobe, C., Markova, J., Renner, C., Ho, A., Zijlstra, J., Král, Z., Fuchs, M., Hallek, M., Kanz, L., Döhner, H., Dörken, B., Engel, N., Topp, M., Klutmann, S., Amthauer, H., Bockisch, A., Kluge, R., Kratochwil, C., Schober, O., Greil, R., Andreesen, R., Kneba, M., Pfreundschuh, M., Stein, H., Eich, H.T., Müller, R.P., Dietlein, M., Borchmann, P., Diehl, V.; German Hodgkin Study Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie (2012). *Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial*. Lancet 379, 1791–1799.

Feltl, D., Markova, J., Mocikova, H., Dedeckova, K., Kozak, T. (2008). *Prognostic impact of bone involvement in Hodgkin lymphoma*. Neoplasma 55, 96–100.

Fuchs, M., Goergen, H., Kobe, C., Kuhnert, G., Lohri, A., Greil, R., Sasse, S., Topp, M.S., Schäfer, E., Hertenstein, B., Soekler, M., Vogelhuber, M., Zijlstra, J.M., Keller, U.B., Krause, S.W., Wilhelm, M., Maschmeyer, G., Thiemer, J., Dührsen, U., Meissner, J., Viardot, A., Eich, H., Baues, C., Diehl, V., Rosenwald, A., von Tresckow, B., Dietlein, M., Borchmann, P., Engert, A. (2019). *Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group*. J Clin Oncol 37, 2835–2845.

Gaiolla, R.D., Domingues, M.A., Niéro-Mělo, L., de Oliveira, D.E. (2011). *Serum levels of interleukins 6, 10, and 13 before and after treatment of classic Hodgkin lymphoma*. Arch Pathol Lab Med 135, 483–489.

Girinsky, T., Ghalibafian, M., Bonniaud, G., Bayla, A., Magne, N., Ferreira, I., Lumbroso, J. (2007). *Is FDG-PET scan in patients with early stage Hodgkin lymphoma of any value in the implementation of the involved-node radiotherapy concept and dose painting?* Radiother Oncol 85, 178–186.

Hartridge-Lambert, S.K., Schöder, H., Lim, R.C., Maragulia, J.C., Portlock, C.S. (2013). *ABVD alone and a PET scan complete remission negates the need for radiologic surveillance in early-stage, nonbulky Hodgkin lymphoma*. Cancer 119, 1203–1209.

Hasenclever, D., Diehl, V. (1998). *A prognostic score for advanced Hodgkin´s disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin´s Disease*. N Engl J Med 339, 1506–1514.

Havranek, O., Spacek, M., Hubacek, P., Mocikova, H., Markova, J., Trneny, M., Kleibl, Z. (2011a). *Alterations of CHEK2 forkhead-associated domain increase the risk of Hodgkin lymphoma*. Neoplasma 58, 392–395.

Havranek, O., Spacek, M., Hubacek, P., Mocikova, H., Benesova, K., Soucek, P., Trneny, M., Kleibl, Z. (2011b). *No association between the TP53 codon 72 polymorphism and risk or prognosis of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma*. Leuk Res 35, 1117–1119.

Hohaus, S., Santangelo, R., Giachelia, M., Vannata, B., Massini, G., Cuccaro, A., Martini, M., Cesarini, V., Cenci, T., D'Alo, F., Voso, M.T., Fadda, G., Leone, G., Larocca, L.M. (2011). *The viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma*. Clin Cancer Res 17, 2885–2892.

Hnatkova, M., Mocikova, H., Trneny, M., Zivny, J. (2009). *The biological environment of Hodgkin's lymphoma and the role of the chemokine CCL17/TARC*. Prague Med Rep 110, 35-41. Review.

Hutchings, M., Loft, A., Hansen, M., Ralfkiaer, E., Specht, L. (2006a). *Different histopathological subtypes of Hodgkin lymphoma show significantly different levels of FDG uptake*. Hematol Oncol 24, 146–150.

Hutchings, M., Loft, A., Hansen, M., Pedersen, L.M., Berthelsen, A.K., Keiding, S., D'Amore, F., Boesen, A.M., Roemer, L., Specht, L. (2006b). *Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma*. Haematologica 91, 482–489.

Hutchings, M., Loft, A., Hansen, M., Pedersen, L.M., Buhl, T., Jurlander, J., Buus, S., Keiding, S., D'Amore, F., Boesen, A.M., Berthelsen, A.K., Specht, L.(2006c). *FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphom*a. Blood 107, 52–59.

Hutchings, M. (2014). FDG-PET response-adapted therapy. *Is18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography a safe predátor for chase of therapy?* Hematol Oncol Clin N Am 28, 87-103.

Jabbour, E., Hosing, C., Ayers, G., Nunez, R., Anderlini, P., Pro, B., Khouri, I., Younes, A., Hagemeister, F., Kwak, L., Fayad, L. (2007). *Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma*. Cancer 109, 2481–2489.

Jagadeesh, D., Diefenbach, C., Evens, A.M. (2013). *XII. Hodgkin lymphoma in older patients: challenges and opportunities to improve outcomes*. Hematol Oncol. 31, Suppl 1:69-75. doi: 10.1002/hon.2070.

Jerusalem, G., Beguin, Y., Fassotte, M.F., Najjar, F., Paulus, P., Rigo, P., Fillet, G. (2001). *Whole-body positron emission tomography using 18-F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease*. Haematologica 86, 266–273.

Jerusalem, G., Beguin, Y., Fassotte, M.F., Belhocine, T., Hustinx, R., Rigo, P., Fillet, G. (2003). *Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease*. Ann Oncol 14, 123–130.

Johnson, P., Federico, M., Kirkwood, A., Fosså, A., Berkahn, L., Carella, A., d'Amore, F., Enblad, G., Franceschetto, A., Fulham, M., Luminari, S., O'Doherty, M., Patrick, P., Roberts, T., Sidra, G., Stevens, L., Smith, P., Trotman, J., Viney, Z., Radford, J., Barrington, S. (2016). *Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med 374, 2419–2429.

Josting, A., Franklin, J., May, M., Koch, P., Beykirch, M.K., Heinz, J., Rudolph, C., Diehl, V., Engert, A (2002). *New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's*

lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 20, 221–230.

Josting, A., Müller, H., Borchmann, P., Baars, J.W., Metzner, B., Döhner, H., Aurer, I., Smardova, L., Fischer, T., Niederwieser, D., Schäfer-Eckart, K., Schmitz, N., Sureda, A., Glossmann, J., Diehl, V., DeJong, D., Hansmann, M.L., Raemaekers, J., Engert, A. (2010). *Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol 28, 5074–5080.

Juweid, M.E., Stroobants, S., Hoekstra, O.S., Mottaghy, F.M., Dietlein, M., Guermazi, A., Wiseman, G.A., Kostakoglu, L., Scheidhauer, K., Buck, A., Naumann, R., Spaepen, K., Hicks, R.J., Weber, W.A., Reske, S.N., Schwaiger, M., Schwartz, L.H., Zijlstra, J.M., Siegel, B.A., Cheson, B.D.; *Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. (2007). Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma*. J Clin Oncol 25, 571–578.

Kamper, P., Ludvigsen, M., Bendix, K., Hamilton-Dutoit, S., Rabinovich, G.A., Møller, M.B., Nyengaard, J.R., Honoré, B., d'Amore, F. (2011). *Proteomic analysis identifies galectin-1 as a predictive biomarker for relapsed/refractory disease in classical Hodgkin lymphoma*. Blood 117, 6638–6649.

Kanoun, S., Rossi, C., Berriolo-Riedinger, A., Dygai-Cochet, I., Cochet, A., Humbert, O., Toubeau, M., Ferrant, E., Brunotte, F., Casasnovas, R.O. (2014). *Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 41, 1735–1743.

Kapke, J.T., Epperla, N., Shah, N., Richardson, K., Carrum, G., Hari, PN., Pingali, S.R., Hamadani, M., Karmali, R., Fenske, T.S. (2017). *Effect of routine surveillance imaging on the outcomes of patients with classical Hodgkin lymphoma after autologous hematopoietic cell transplantation*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 17, 408–414.

Kobe, C., Dietlein, M., Franklin, J., Markova, J., Lohri, A., Amthauer, H., Klutmann, S., Knapp, W.H., Zijlstra, J.M., Bockisch, A., Weckesser, M., Lorenz, R., Schreckenberger, M., Bares, R., Eich, H.T., Mueller, R.P., Fuchs, M., Borchmann, P., Schicha, H., Diehl, V., Engert, A. (2008). *Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma*. Blood 112, 3989–3994.

Kostakoglu, L., Leonard, J.P., Coleman, M., Goldsmith, S.J. (2004). *The role of FDG-PET imaging in the management of lymphoma*. Clin Adv Hematol Oncol 2, 115–121.

Kostakoglu, L., Cheson, B.D. (2013). *State-of-the-Art Research on „Lymphomas: Role of Molecular Imaging for Staging, Prognostic Evaluation, and Treatment Response" Front* Oncol 3, 1–9.

Kowalska, M., Tajer, J., Chechlinska, M., Fuksiewicz, M., Kotowicz, B., Kaminska, J., Walewski, J. (2012). *Serum macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) in patients with Hodgkin lymphoma*. Med Oncol 29, 2143–2147.

Kral, Z., Michalka, J., Mocikova, H., Markova, J., Sykorova, A., Belada, D., Jungova, A., Vokurka, S, Lukasova, M., Prochazka, V., Duras, J., Hajek, R., Dusek, L., Drgona, L., Ladicka, M., Ballova, V., Vranovsky, A. (2019). *Treatment of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: real-world data from the Czech Republic and Slovakia*. J Cancer 10, 5041–5048.

Linch, D.C., Winfield, D., Goldstone, A. H., Moir, D., Hancock, B., McMillan, A., Chopra, R., Milligan, D., Hudson, G. V. (1993). *Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease, results of a BNLI randomised trial*. Lancet 341, 1051-1054.

Lister, T.A., Crowther, D., Sutcliffe, S.B., Glatstein, E., Canellos, G.P., Young, R.C., Rosenberg, S.A., Coltman, C.A., Tubiana, M. (1989). *Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin´s disease: Cotswolds meeting*. J Clin Oncol 7, 1630–1636.

Marani, C., Raiola, A.M., Morbelli, S., Dominietto, A., Ferrarazzo, G., Avenoso, D., Giannoni, L., Varaldo, R., Gualandi, F., Grazia, D., Lamparelli, T., Bregante, S., Van Lint, M.T., Ibatici, A., Bovis, F., Lemoli, R.M., Gobbi, M., Bacigalupo, A., Angelucci, E. (2018). *Haploidentical transplants with post-transplant cyclophosphamide for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the role of comorbidity index and pretransplant positron emission tomography*. Biol Blood Marrow Transplant 24, 2501–2508.

Markova, J., Kahraman, D., Kobe, C., Skopalova, M., Mocikova, H., Klaskova K., Dedeckova, K., Eich, H.T., Böll, B., Dietlein, M., Kozak, T. (2012). *Role of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone*. Leuk Lymphoma 53, 64–70.

Marri, P.R., Hodge, L.S., Maurer, M.J., Ziesmer, S.C., Slager, S.L., Habermann, T.M., Link, B.K., Cerhan, J.R., Novak, A.J., Ansell, S.M. (2013). *Prognostic significance of pretreatment serum cytokines in classical Hodgkin lymphoma*. Clin Cancer Res 19, 6812–6819.

Martínez, C., Canals, C., Sarina, B., Alessandrino, E.P., Karakasis, D., Pulsoni, A., Sica, S., Trneny, M., Snowden, J.A., Kanfer, E., Milpied, N., Bosi, A., Guidi, S., de Souza, C.A., Willemze, R., Arranz, R., Jebavy, L., Hellmann, A., Sibon, D., Oneto, R., Luan, J.J., Dreger, P., Castagna, L., Sureda, A.; *Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). (2013). Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation*. Ann Oncol 24, 2430–2434.

Meignan, M., Gallamini, A., Haioun, C. (2009). *Report on the first international workshop on interim--PET scan in lymphoma*. Leuk Lymphoma 50, 1257–1260.

Meignan, M., Barrington, S., Itti, E., Gallamini, A., Haioun, C., Polliack, A. (2014a). *Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 3-5 October 2012*. Leuk Lymphoma 55, 31–37.

Meignan, M., Sasanelli, M., Casasnovas, R.O., Luminari, S., Fioroni, F., Coriani, C., Masset, H., Itti, E., Gobbi, P.G., Merli, F., Versari, A. (2014b). *Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 41, 1113–1122.

Menzel, C., Döbert, N., Mitrou, P., Mose, S., Diehl, M., Berner, U., Grünwald, F. (2002). *Positron emission tomography for the staging of Hodgkin's lymphoma-increasing the body of evidence in favor of the method*. Acta Oncol 41, 430–436.

Móciková, H., Marková, J., B lohlávek, O., Čáp, F., Čermák, F., Feltl, D., Kozák, T. (2004). *Srovnání konvenčních zobrazovacích metod a pozitronové emisní tomografie v léčbě Hodgkinova lymfomu*. Cas Lek Cesk 143, 476–479.

Móciková, H., Marková, J., Skopalová, M., Čáp, F., Čermák, F., Feltl D., Klásková, K., Kozák, T. (2006). *Hodnocení FDG-PET nálezů na plicích po léčbě Hodgkinova lymfomu*. Klin Onkol 3, 183-185.

Mociková, H. (2010a). *Prognostic significance of absolute lymphocyte count and lymphocyte subsets in lymphomas*. Prague Med Rep 111, 5–11. Review.

Mociková, H., Vacková, B., Pytlík, R., Obrtlíková, P., Trněný, M. (2010b). *Analýza absolutního počtu lymfocytů a dalších faktorů ovlivňujících přežívání pacientů s Hodgkinovým lymfomem po autologní transplantaci periferních kmenových buněk*. Transfuze Hematol. dnes 16, 25–29.

Mocikova, H., Obrtlikova, P., Vackova, B., Trneny, M. (2010c). *Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study*. Ann Oncol 21, 1222–1227.

Mocikova, H., Pytlik, R., Markova, J., Steinerova, K., Kral, Z., Belada, D., Trnkova, M., Trneny, M., Koza, V., Mayer, J., Zak, P., Kozak, T. (2011a). *Positive pre-transplantation positron emission tomography indicates poor prognosis in relapsed Hodgkin lymphoma patients.* Leuk Lymphoma 52, 1668–1674.

Móciková, H. (2011b). *Vyšetření pozitronovou emisní tomografií u nemocných s Hodgkinovým lymfomem.* Transfuze Hematol. dnes 17, 20–24.

Móciková, H., Marková, J., Gahérová, L., Král, Z., Sýkorová, A., Belada, D., Procházka, V., Martinková, L., Papajík, T., Kozák, T. (2016). *Léčba relabovaného a refrakterního Hodgkinova lymfomu. Doporučení české studijní skupiny Hodgkinův lymfom.* Klin Onkol 29, 342–346.

Mocikova, H., Malikova, H., Holesta, M., Elturki, A., Campr, V., Kozak, T., *On behalf of the Czech Hodgkin Lymphoma Study Group (2020). Durable Response to Brentuximab Vedotin-Based*

Chemotherapy in Refractory Hodgkin Lymphoma with Central Nervous System (CNS) Involvement. Am J Case Rep, 2020; 21: e921657 DOI: 10.12659/AJCR.921657

Moskowitz, A.J., Yahalom, J., Kewalramani, T., Maragulia, J.C., Vanak, J.M., Zelenetz, A.D., Moskowitz, C.H. (2010). *Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma*. Blood 116, 4934–4937.

Moskowitz, C.H., Nimer, S.D., Zelenetz, A.D., Trippett, T., Hedrick, E.E., Filippa, D.A., Louie, D., Gonzales, M., Walits, J., Coady-Lyons, N., Qin, J., Frank, R., Bertino, J.R., Goy, A., Noy, A., O'Brien, J.P., Straus, D., Portlock, C.S., Yahalom, J. (2001). *A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model*. Blood 97, 616–623.

Moskowitz, C.H., Yahalom, J., Zelenetz, A.D., Zhang, Z., Filippa, D., Teruya-Feldstein, J., Kewalramani, T., Moskowitz, A.J., Rice, R.D., Maragulia, J., Vanak, J., Trippett, T., Hamlin, P., Horowitz, S., Noy, A., O'Connor, O.A., Portlock, C., Straus, D., Nimer, S.D. (2010). *High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging*. Br J Haematol 148, 890–897.

Moskowitz, C.H., Matasar, M.J., Zelenetz, A.D., Nimer, S.D., Gerecitano, J., Hamlin, P., Horwitz, S., Moskowitz, A.J., Noy, A., Palomba, L., Perales, M.A., Portlock, C., Straus, D., Maragulia, J.C., Schoder, H., Yahalom, J. (2012). *Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non--cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma*. Blood 119, 1665–1670.

Moskowitz, C.H., Nademanee, A., Masszi, T., Agura, E., Holowiecki, J., Abidi, M.H., Chen, A.I., Stiff, P., Gianni, A.M., Carella, A., Osmanov, D., Bachanova, V., Sweetenham, J., Sureda, A., Huebner, D., Sievers, E.L., Chi, A., Larsen, E.K., Hunder, N.N., Walewski, J.; AETHERA Study Group. (2015). *Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet 385, 1853–1862.

Moskowitz, C.H., Walewski, J., Nademanee, A., Masszi, T., Agura, E., Holowiecki, J., Abidi, M.H., Chen, A.I., Stiff, P., Viviani, S., Bachanova, V., Sureda, A., McClendon, T., Lee, C., Lisano, J., Sweetenham, J. (2018). *Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse*. Blood 132, 2639–2642.

Mulder, T.A., Wahlin, B.E., Österborg, A., Palma, M. (2019). Targeting the Immune Microenvironment in Lymphomas of B-Cell Origin: *From Biology to Clinical Application*. Cancers (Basel). 2019 Jun 29;11(7). pii: E915. doi: 10.3390/cancers11070915.

Nakajima, Y., Tomita, N., Watanabe, R., Ishiyama, Y., Yamamoto, E., Ishibashi, D., Itabashi, M., Koyama, S., Takahashi, H., Numata, A., Takasaki, H., Kawasaki, R., Kuwabara, H., Tanaka, M., Hashimoto, C., Fujimaki, K., Sakai, R., Motomura, S., Ishigatsubo, Y. (2014). *Prognostic significance of serum beta-2 microglobulin level in Hodgkin lymphoma treated with ABVD-based therapy*. Med Oncol 31,185. doi: 10.1007/s12032-014-0185-3. Epub 2014 Aug 21.

Palickova, M., Mocikova, H., Vernerova, Z., Campr, V., Kozak, T. (2013). *BEACOPP escalated and rituximab in the treatment of Hodgkin lymphoma occurring concurrently with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma*. Leuk Lymphoma 54, 2081–2082.

Patel, V., Buckstein, M., Perini, R., Hill-Kayser, C., Svoboda, J., Plastaras, J.P. (2013). *Computed tomography and positron emission tomography/computed tomography surveillance after combined modality treatment of supradiaphragmatic Hodgkin lymphoma: a clinical and economic perspective.* Leuk Lymphoma 54, 2168–2176.

Petrausch, U., Samaras, P., Veit-Haibach, P., Tschopp, A., Soyka, J. D., Knuth, A., Hany, T. F., Mischo, A., Renner, C., Schaefer, N. G. (2010). *Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up?* Ann Oncol 21, 1053–1057.

Popat, U., Hosing, C., Saliba, R.M., Anderlini, P., van Besien, K., Przepiorka, D., Khouri, I.F., Gajewski, J., Claxton, D., Giralt, S., Rodriguez, M., Romaguera, J., Hagemeister, F., Ha, C., Cox, J., Cabanillas, F., Andersson, B.S., Champlin, R.E.(2004). *Prognostic factors for disease progression after*

high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 33,1015–1123.

Porrata, L.F., Ristow, K., Colgan, J.P., Habermann, T.M., Witzig, T.E., Inwards, D.J., Ansell, S.M., Micallef, I.N., Johnston, P.B., Nowakowski, G.S., Thompson, C., Markovic, S.N. (2012). *Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphom*a. Haematologica 97: 262–269.

Porrata, L.F., Inwards, D.J., Ansell, S.M., Micallef, I.N., Johnston, P.B., Hogan, W.J., Markovic, S.N. (2015). *Infused autograft lymphocyte to monocyte ratio predicts survival in classical Hodgkin lymphoma.* J Blood Med 6, 45–53.

Poulou, L.S., Thanos, L., Ziakas, P.D. (2010). *Unifying the predictive value of pretransplant FDG PET in patients with lymphoma: a review and meta-analysis of published trials*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37, 156–162.

Quarles van Ufford, H., Hoekstra, O., de Haas, M., Fijnheer, R., Wittebol, S., Tieks, B., Kramer, M., de Klerk, J. (2010). *On the added value of baseline FDG-PET in malignant lymphoma.* Mol Imaging Biol 12, 225–232.

Radford, J., Illidge, T., Counsell, N., Hancock, B., Pettengell, R., Johnson, P., Wimperis, J., Culligan, D., Popova, B., Smith, P., McMillan, A., Brownell, A., Kruger, A., Lister, A., Hoskin, P., O'Doherty, M., Barrington, S. (2015). *Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med 372: 1598–607.

Raemaekers, J.M., André, M.P., Federico, M., Girinsky, T., Oumedaly, R., Brusamolino, E., Brice, P., Fermé, C., van der Maazen, R., Gotti, M., Bouabdallah, R., Sebban, C.J., Lievens, Y., Re, A., Stamatoullas, A., Morschhauser, F., Lugtenburg, P.J., Abruzzese, E., Olivier, P., Casasnovas, R.O., van Imhoff, G., Raveloarivahy, T., Bellei, M., van der Borght, T., Bardet, S., Versari, A., Hutchings, M., Meignan, M., Fortpied, C. (2014). *Omitting radiotherapy in early positron emission tomography--negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial*. J Clin Oncol 32: 1188–1194.

Richardson, S.E., Sudak, J., Warbey, V., Ramsay, A., McNamara, C.J. (2012). *Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with classical Hodgkin lymphoma in the 18F-fluoro--2-deoxyglucose positron emission tomography era.* Leuk Lymphoma 53: 381–385.

Rigacci, L., Vitolo, U., Nassi, L., Merli, F., Gallamini A, Pregno P, Alvarez I, Salvi F, Sancetta R, Castagnoli A, Versari, A., Biggi, A., Gregianin, M., Pelosi, E., Chisesi, T., Bosi, A., Levis, A.; Intergruppo Italiano Linfomi. (2007). *Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi.* Ann Hematol 86, 897–903.

Rodríguez-Vigil, B., Gómez-León, N., Pinilla, I., Hernández-Maraver, D., Coya, J., Martín-Curto, L., Madero, R. (2006). *PET/CT in lymphoma: prospective study of enhanced full-dose PET/CT versus unenhanced low-dose PET/CT.* J Nucl Med 47, 1643–1648.

Salau, P.Y., Gastinne, T., Bodet-Milin, C., Campion, L., Cambefort, P., Moreau, A., Le Gouill, S., Berthou, C., Moreau, P., Kraeber-Bodéré, F. (2009). *Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation?* Eur J Nucl Med Mol Imaging 36:1813–1821.

Sasaki, M., Kuwabara, Y., Koga, H., Nakagawa, M., Chen, T., Kaneko, K., Hayashi, K., Nakamura, K., Masuda, K. (2002). *Clinical impact of whole body FDG-PET on the staging and therapeutic decision making for malignant lymphoma*. Ann Nucl Med 16, 337–345.

Sato, K., Ozaki, K., Fujiwara, S., Oh, I., Matsuyama, T., Ohmine, K., Suzuki, T., Mori, M., Nagai T., Muroi, K., Ozawa, K. (2010). *Incidental carcinomas detected by PET/CT scans in patients with malignant lymphoma*. Int J Hematol 92, 647–650.

Sauer, M., Plütschow, A., Jachimowicz, R.D., Kleefisch, D., Reiners, K.S., Ponader, S., Engert, A., von Strandmann, E.P. (2013). *Baseline serum TARC levels predict therapy outcome in patients with Hodgkin lymphoma*. Am J Hematol 88, 113–115.

Seam, P., Juweid, M.E., Cheson, B.D. (2007). *The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma*. Blood 110, 3507–3516.

Scott, D.W., Chan, F.C., Hong, F., Rogic, S., Tan, K.L., Meissner, B., Ben-Neriah, S., Boyle, M., Kridel, R., Telenius, A., Woolcock, B.W., Farinha, P., Fisher, R.I., Rimsza, L.M., Bartlett, N.L., Cheson, B.D., Shepherd, L.E., Advani, R.H., Connors, J.M., Kahl, B.S., Gordon, L.I., Horning, S.J., Steidl, C., Gascoyne, R.D. (2013). *Gene expression-based model using formalin-fixed paraffin-embedded biopsies predicts overall survival in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma*. J Clin Oncol 31, 692–700.

Schaefer, N.G., Hany, T.F., Taverna, C., Seifert, B., Stumpe, K.D., von Schulthess, G.K., Goerres, G.W. (2004). *Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging-do we need contrast-enhanced CT?* Radiology 232, 823–829.

Schmitz, N., Pfistner, B., Sextro, M., Sieber, M., Carella, A.M., Haenel, M., Boissevain, F., Zschaber, R., Müller, P., Kirchner, H., *et al.* (2002). *Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial*. Lancet 359, 2065–2071.

Schot, B.W., Pruim, J., van Imhoff, G.W., Sluiter, W.J., Vaalburg, W., Vellenga, E. (2006). *The role of serial pre-transplantation positron emission tomography in predicting progressive disease in relapsed lymphoma*. Haematologica 91, 490–495.

Schöder, H., Meta, J., Yap, C., Ariannejad, M., Rao, J., Phelps, M.E., Valk, P.E., Sayre, J., Czernin J.(2001). *Effect of whole-body (18)F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma.* J Nucl Med. 2001 Aug;42(8):1139–43.

Shenoy, P., Sinha, R., Tumeh, J.W., Lechowicz, M.J., Flowers, C.R. (2010). *Surveillance computed tomography scans for patients with lymphoma: is the risk worth the benefits?* Clin Lymphoma Myeloma Leuk 10, 270–277.

Smeltzer, J.P., Cashen, A.F., Zhang, Q., Homb, A., Dehdashti, F., Abboud, C.N., Dipersio, J.F., Stockerl-Goldstein, K.E., Uy, G.L., Vij, R., Westervelt, P., Bartlett, N.L., Fehniger, T.A. (2011). *Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation.* Biol Blood Marrow Transplant 17, 1646–1652.

Spaepen, K., Stroobants, S., Dupot, P., Vandenberghe, P., Maertens, J., Bormans, G., Thomas, J., Balzarini, J., De Wolf-Peeters, C., Mortelmans, L., Verhoef, G. (2003). *Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation*. Blood 102, 53–59.

Specht, L., Yahalom, J., Illidge, T., Berthelsen, A.K., Constine, L.S., Eich, H.T., Girinsky, T., Hoppe, R.T., Mauch, P., Mikhaeel, N.G., Ng, A.; ILROG. (2013). *Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.005. [Epub ahead of print].

Spina, V., Bruscaggin, A., Cuccaro, A., Martini, M., Di Trani, M., Forestieri, G., Manzoni, M., Condoluci, A., Arribas, A., Terzi-Di-Bergamo, L., Locatelli, S.L., Cupelli, E., Ceriani, L., Moccia, A.A., Stathis, A., Nassi, L., Deambrogi, C., Diop, F., Guidetti, F., Cocomazzi, A., Annunziata, S., Rufini, V., Giordano, A., Neri, A., Boldorini, R., Gerber, B., Bertoni, F., Ghielmini, M., Stüssi, G., Santoro, A., Cavalli, F., Zucca, E., Larocca, L.M., Gaidano, G., Hohaus, S., Carlo-Stella, C., Rossi, D. (2018). *Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma*. Blood 131, 2413–2425.

Steidl, C., Lee, T., Shah, S.P., Farinha, P., Han, G., Nayar, T., Delaney, A., Jones, S.J., Iqbal, J., Weisenburger, D.D., Bast, M.A., Rosenwald, A., Muller-Hermelink, H.K., Rimsza, L.M., Campo, E., Delabie, J., Braziel, R.M., Cook, J.R., Tubbs, R.R., Jaffe, E.S., Lenz, G., Connors, J.M., Staudt, L.M., Chan, W.C., Gascoyne, R.D. (2010). *Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med 362, 875–885.

Stephens, D.M., Li, H., Schöder, H., Straus, D.J., Moskowitz, C.H., LeBlanc, M., Rimsza, L.M., Bartlett, N.L., Evens, A.M., LaCasce, A.S., Barr, P.M., Knopp, M.V., Hsi, E.D., Leonard, J.P., Kahl, B.S., Smith, S.M., Friedberg, J.W. (2019). *Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma*. Blood 134, 1238–1246.

Sucak, G.T., Özkurt, Z.N., Suyani, E., Yaşar, D.G., Akdemir, Ö.Ü., Aki, Z., Yeğin, Z.A., Yağci, M., Kapucu, Ö.L. (2011). *Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival*. Ann Hematol 90, 1329–1336.

Sureda, A., Constans, M., Iriondo, A., Arranz, R., Caballero, M.D., Vidal, M.J., Petit, J., López, A., Lahuerta, J.J., Carreras, E., García-Conde, J., García-Laraña, J., Cabrera, R., Jarque, I., Carrera, D., García-Ruiz, J.C., Pascual, M.J., Rifón, J., Moraleda, J.M., Pérez-Equiza, K., Albó, C., Díaz-Mediavilla, J., Torres, A., Torres, P., Besalduch, J., Marín, J., Mateos, M.V., Fernández-Rañada, J.M., Sierra, J., Conde, E.; Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea Cooperative Group. (2005). *Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse*. Ann Oncol 16, 625–633.

Sureda, A., Robinson, S., Canals, C., Carella, A.M., Boogaerts, M.A., Caballero, D., Hunter, A.E., Kanz, L., Slavin, S., Cornelissen, J.J., Gramatzki, M., Niederwieser, D., Russell, N.H., Schmitz, N. (2008). *Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. J Clin Oncol 26, 455–462.

Svoboda, J., Andreadis, C., Elstrom, R., Chong, E.A., Downs, L.H., Berkowitz, A., Luger, S.M., Porter, D.L., Nasta, S., Tsai, D., Loren, A.W., Siegel, D.L., Glatstein, E., Alavi, A., Stadtmauer, E.A., Schuster, S.J. (2006). *Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 38, 211–216.

Sýkorová, A., Pytlík, R., Móciková, H., Belada, D., Benešová, K., Papajík, T., Janíková, A., Šálek, D., Procházka, V., Vokurka, S., Campr, V., Klener, P., Kubáčková, K., Trněný, M. (2016). *Hodnocení klinického stadia a léčebné odpovědi u maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny na základě revidovaných kritérií z roku 2014 (Luganská klasifikace)*. Klin Onkol 29, 295–302.

Sykorova, A., Mocikova, H., Lukasova, M., Koren, J., Stepankova, P., Prochazka, V., Belada, D., Klaskova, K., Gaherova, L., Chroust, K., Buresova, L., Markova, J., *Czech Hodgkin's Lymphoma Study Group (2020). Outcome of elderly patients with classical Hodgkin's lymphoma*. Leuk Res 2020 Mar; 90:106311. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106311. Epub 2020 Jan 24.

Terasawa, T., Nihashi, T., Hotta, T., Nagai, H. (2008). *18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review*. J Nucl Med 49, 13–21.

Tsukamoto, N., Kojima, M., Hasegawa, M., Oriuchi, N., Matsushima, T., Yokohama, A., Saitoh, T., Handa, H., Endo, K., Murakami, H. (2007). *The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67) gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification.* Cancer 110, 652–659.

Van Den Neste, E., Casasnovas, O., André, M., Touati, M., Senecal, D., Edeline, V., Stamatoullas, A., Fornecker, L., Deau, B., Gastinne, T., Reman, O., Gaillard, I., Borel, C., Brice, P., Fermé, C. (2013). *Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant*. Haematologica 98, 1185–1195.

Weihrauch, M.R., Re, D., Bischoff, S., Dietlein, M., Scheidhauer, K., Krug, B., Textoris, F., Ansén, S., Franklin, J., Bohlen, H., Wolf, J., Schicha, H., Diehl, V., Tesch, H. (2002). *Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease*. Ann Hematol 81, 20–25.

Wirth, A., Seymour, J.F., Hicks, R.J., Ware, R., Fisher, R., Prince, M., MacManus, M.P., Ryan, G., Januszewicz, H., Wolf, M.(2002). *Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma*. Am J Med. 2002 Mar;112(4):262–8.

Wong, C.Y., Thie, J., Parling-Lynch, K.J., Zakalik, D., Margolis, J.H., Gaskill, M., Hill, J., Qing, F., Fink-Bennett, D., Nagle, C. (2005). *Glucose-normalized standardized uptake value from (18)F-FDG PET in classifying lymphomas.* J Nucl Med 46, 1659–1663.

Younes, A., Bartlett, N.L., Leonard, J.P., Kennedy, D.A., Lynch, C.M., Sievers, E.L., Forero-Torres, A. (2010). *Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas.* N Engl J Med 363, 1812–1821.

Younes, A. (2014). *Brentuximab vedotin for the treatment of patients with Hodgkin lymphoma.* Hematol Oncol Clin North Am 28, 27–32.

Younes, A., Hilden, P., Coiffier, B., Hagenbeek, A., Salles, G., Wilson, W., Seymour, J.F., Kelly, K., Gribben, J., Pfreunschuh, M., Morschhauser, F., Schoder, H., Zelenetz, A.D., Rademaker, J., Advani, R., Valente, N., Fortpied, C., Witzig, T.E., Sehn, L.H., Engert, A., Fisher, R.I., Zinzani, P.L., Federico, M., Hutchings, M., Bollard, C., Trneny, M., Elsayed, Y.A., Tobinai, K., Abramson, J.S., Fowler, N., Goy, A., Smith, M., Ansell, S., Kuruvilla, J., Dreyling, M., Thieblemont, C., Little, R.F., Aurer, I., Van Oers, M.H.J., Takeshita, K., Gopal, A., Rule, S., de Vos, S., Kloos, I., Kaminski, M.S., Meignan, M., Schwartz, L.H., Leonard, J.P., Schuster, S.J., Seshan, V.E. (2017). *International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017).* Ann Oncol 28,1436–1447.

Zinzani, P.L., Stefoni, V., Tani, M., Fanti, S., Musuraca, G., Castellucci, P., Marchi, E., Fina, M., Ambrosini, V., Pellegrini, C., Alinari, L., Derenzini, E., Montini, G., Broccoli, A., Bacci, F., Pileri, S., Baccarani, M. (2009). *Role of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma*. J Clin Oncol 27, 1781–1787.

11. PUBLIKACE

11a Publikace, které souvisí s tématem práce a jsou uvedeny v práci

Feltl, D., Markova, J., Mocikova, H., Dedeckova, K., Kozak, T. (2008). *Prognostic impact of bone involvement in Hodgkin lymphoma*. Neoplasma 55, 96–100.

Sykorova, A., Mocikova, H., Lukasova, M., Koren, J., Stepankova, P., Prochazka, V., Belada, D., Klaskova, K., Gaherova, L., Chroust, K., Buresova, L., Markova, J., *Czech Hodgkin's Lymphoma Study Group (2020). Outcome of elderly patients with classical Hodgkin's lymphoma*. Leuk Res 2020 Mar; 90:106311. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106311. Epub 2020 Jan 24.

Mociková, H. (2010a). *Prognostic significance of absolute lymphocyte count and lymphocyte subsets in lymphomas*. Prague Med Rep 111, 5–11. Review.

Mociková, H., Vacková, B., Pytlík, R., Obrtlíková, P., Trněný, M. (2010b). *Analýza absolutního počtu lymfocytů a dalších faktorů ovlivňujících přežívání pacientů s Hodgkinovým lymfomem po autologní transplantaci periferních kmenových buněk.* Transfuze Hematol. dnes 16, 25–29.

Havranek, O., Spacek, M., Hubacek, P., Mocikova, H., Markova, J., Trneny, M., Kleibl, Z. (2011a). *Alterations of CHEK2 forkhead-associated domain increase the risk of Hodgkin lymphoma*. Neoplasma 58, 392–395.

Havranek, O., Spacek, M., Hubacek, P., Mocikova, H., Benesova, K., Soucek, P., Trneny, M., Kleibl, Z. (2011b). *No association between the TP53 codon 72 polymorphism and risk or prognosis of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma*. Leuk Res 35, 1117–1119.

Hnátková, M., Mociková, H., Trněný, M., Živný, J. (2009). *The biological environment of Hodgkin's lymphoma and the role of the chemokine CCL17/TARC*. Prague Med Rep 110, 35–41. Review.

Palickova, M., Mocikova, H., Vernerova, Z., Campr, V., Kozak, T. (2013). *BEACOPP escalated and rituximab in the treatment of Hodgkin lymphoma occurring concurrently with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma*. Leuk Lymphoma 54, 2081–2082.

Móciková, H. (2011b). *Vyšetření pozitronovou emisní tomografií u nemocných s Hodgkinovým lymfomem*. Transfuze Hematol. dnes 17, 20–24.

Móciková, H., Marková, J., Bělohlávek, O., Čáp, F., Čermák, F., Feltl, D., Kozák, T. (2004). *Srovnání konvenčních zobrazovacích metod a pozitronové emisní tomografie v léčbě Hodgkinova lymfomu*. Cas Lek Cesk 143, 476–479.

Mociková, H., Marková, J., Skopalová, M., Čáp, F., Čermák, F., Feltl, D., Klásková, K., Kozák, T. (2006). *Hodnocení FDG-PET nálezů na plicích po léčbě Hodgkinova lymfomu.* Klin.Onkol 3, 183–185.

Sýkorová, A., Pytlík, R., Móciková, H., Belada, D., Benešová, K., Papajík, T., Janíková, A., Šálek, D., Procházka, V., Vokurka, S., Campr, V., Klener, P., Kubáčková, K., Trněný, M. (2016). *Hodnocení klinického stadia a léčebné odpovědi u maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny na základě revidovaných kritérií z roku 2014 (Luganská klasifikace)*. Klin Onkol 29, 295–302.

Markova, J., Kahraman, D., Kobe, C., Skopalova, M., Mocikova, H., Klaskova K., Dedeckova, K., Eich, H.T., Böll, B., Dietlein, M., Kozak, T. (2012). *Role of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone*. Leuk Lymphoma 53, 64–70.

Mocikova, H., Obrtlikova, P., Vackova, B., Trneny, M. (2010c). *Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study.* Ann Oncol 21, 1222–1227.

Mocikova, H., Pytlik, R., Markova, J., Steinerova, K., Kral, Z., Belada, D., Trnkova, M., Trneny, M., Koza, V., Mayer, J., Zak, P., Kozak, T. (2011a). *Positive pre-transplantation positron emission tomography indicates poor prognosis in relapsed Hodgkin lymphoma patients.* Leuk Lymphoma 52, 1668–1674.

Mociková, H., Marková, J., Gahérová, Ľ., Král, Z., Sýkorová, A., Belada, D., Procházka, V., Martinková, L., Papajík, T., Kozák, T. (2016). *Léčba relabovaného a refrakterního Hodgkinova lymfomu. Doporučení české studijní skupiny Hodgkinův lymfom.* Klin Onkol 29, 342–346.

Mocikova, H., Malikova, H., Holesta, M., Elturki, A., Campr, V., Kozak, T., On behalf of the Czech Hodgkin Lymphoma Study Group (2020). *Durable Response to Brentuximab Vedotin-Based Chemotherapy in Refractory Hodgkin Lymphoma with Central Nervous System (CNS) Involvement*. Am J Case Rep, 2020; 21: e921657 DOI: 10.12659/AJCR.921657

Kral, Z., Michalka, J., Mocikova, H., Markova, J., Sykorova, A., Belada, D., Jungova, A., Vokurka, S, Lukasova, M., Prochazka, V., Duras, J., Hajek, R., Dusek, L., Drgona, L., Ladicka, M., Ballova, V., Vranovsky, A. (2019). *Treatment of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: real-world data from the Czech Republic and Slovakia*. J Cancer 10, 5041–5048.

11b Publikace, které souvisí s tématem práce a nejsou uvedeny v základním textu

Fayette, D., Gahérová, Ľ., Mócíková, H., Marková, J., Kozák, T., Horáček, J. (2017). *Poškození kognitivních funkcí po chemoterapii u pacientů s Hodgkinovým lymfomem – patofyziologie a rizikové faktory.* Klin Onkol 30, 93–99.

Mocikova, H., Pytlik, R., Stepankova, P., Michalka, J., Markova, J., Koren, J., Buresova, L., Raida, L., Kral, Z. (2015). *Can Rituximab Improve the Outcome of Patients with Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma?* Acta Haematol 134, 187–192.

Mociková, H., Sýkorová, A., Štěpánková, P., Marková, J., Michalka, J., Král, Z., Burešová, L., Belada, D. (2014). *Léčba a prognóza pacientů s relabovaným nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem nevhodných k transplantaci kmenových buněk.* Klin Onkol 27, 424–428.

Mociková, H. (2014). *Epidemiologie a rizikové faktory spojené s Hodgkinovým lymfomem*. Transfuze a hematologie dnes 20, 81–86.

Dědečková, K., Mócíková, H., Belada, D., Janíková, A., Dolečková, M., Malinová, B., Feltl, D., Vošmik, M., Svoboda, T., Marková, J., Trněný, M.; *Czech Lymphoma Study Group. (2013). Postavení radioterapie v léčbě maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny.* Klin Onkol 26, 99–109.

Mociková, H., Pytlík, R., Raida, L., Sýkorová, A., Marková, J., Král, Z., Jindra, P., Steinerová, K., Válková, V., Trnková, M., Vacková, B., Trnený, M., Indrák, K., Belada, D., Mayer, J., Koza, V., Kozák, T. (2011). *Léčba pacientů s relabovaným/refraktérním Hodgkinovým lymfomem.* Klin Onkol 24, 121–125.

Mociková, H. (2010). *Léčba relabovaného a refrakterního Hodgkinova lymfomu.* Transfuze a hematologie dnes 16, 82–88.

Mociková, H., Konířová, E., Stříteský, J. (2009). *Závažná kožní toxicita po léčbě ifosfamidem, gemcitabinem a vinorelbinem u pacienta s relapsem Hodgkinova lymfomu a ichtyózou.* Cas Lek Cesk 148, 434–437.

11c Ostatní publikace

Janikova, A., Chloupkova, R., Campr, V., Klener, P., Hamouzova, J., Belada, D., Prochazka, V., Pytlik, R., Pirnos, J., Duras, J., Mocikova, H., Bortlicek, Z., Kopalova ,N., Mayer, J., Trneny, M.(2019). *First-line therapy for T cell lymphomas: a retrospective population-based analysis of 906 T cell lymphoma patients.* Ann Hematol 98, 1961–1972

Špaček, M., Obrtlíková, P., Hrobková, S., Cmunt, E., Karban, J., Molinský, J., Šimkovič, M., Mociková, H., Mohammadová, L., Panovská, A., Novák, J., Trněný, M., Smolej, L., Doubek, M. (2019). *Prospective observational study in comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia receiving first-line bendamustine with rituximab.* Leuk Res 79,17–21.

Klener, P., Salek, D., Pytlik, R., Mocikova, H., Forsterova, K., Blahovcova, P., Campr, V., Prochazka, V., Obr, A., Jaksa, R., Kuntscherova, J., Boudová, L., Kodet, R., Janikova, A., Trneny, M. (2019). *Rituximab maintenance significantly prolongs progression-free survival of patients with newly diagnosed*

mantle cell lymphoma treated with the Nordic MCL2 protocol and autologous stem cell transplantation. Am J Hematol 94: E50-E53. doi: 10.1002/ajh.25362. Epub 2018 Dec 13.

Musilova, K., Devan, J., Cerna, K., Seda, V., Pavlasova, G., Sharma, S., Oppelt, J., Pytlik, R., Prochazka, V., Prouzova, Z., Trbusek, M., Zlamalikova, L., Liskova, K., Kruzova, L., Jarosova, M., Mareckova, A., Kornauth, C., Simonitsch-Klupp, I., Schiefer, A.I., Merkel, O., Mocikova, H., Burda, P., Machova-Polakova, K., Kren, L., Mayer, J., Zent, C.S., Trneny, M., Evans, A.G., Janikova, A., Mraz, M. (2018). *miR-150 downregulation contributes to the high-grade transformation of follicular lymphoma by upregulating FOXP1 levels*. Blood 132, 2389–2400.

Belada, D., Prochazka, V., Janikova, A., Campr, V., Blahovcova, P., Pytlik, R., Sykorova, A., Klener, P., Benesova, K., Pirnos, J., Duras, J., Mocikova, H., Trneny, M. (2018). *The influence of maintenance therapy of rituximab on the survival of elderly patients with follicular lymphoma. A retrospective analysis from the database of the Czech Lymphoma Study Group*. Leuk Res 73, 29–38.

Obr, A., Prochazka, V., Papajik, T., Klener, P. Jr, Janikova, A., Salek, D., Belada, D., Pytlík, R., Sykorova, A., Mocikova, H., Simkovic, M., Campr, V., Dlouha, J., Furst, T., Trněný, M. (2019). *Maintenance rituximab in newly diagnosed mantle cell lymphoma patients: a real world analysis from the Czech lymphoma study group registry.* Leuk Lymphoma 60, 748–755.

Klener, P., Fronkova, E., Kalinova, M., Belada, D., Forsterova, K., Pytlik, R., Blahovcova, P., Simkovic, M., Salek, D., Mocikova, H., Prochazka, V., Janikova, A., Vaskova, M., Mejstrikova, E., Kodet, R., Trka, J., Trneny, M. (2018). *Potential loss of prognostic significance of minimal residual disease assessment after R-CHOP-based induction in elderly patients with mantle cell lymphoma in the era of rituximab maintenance.* Hematol Oncol 36, 773–778.

Janikova, A., Bortlicek, Z., Campr, V., Kopalova, N., Benesova, K., Hamouzova, M., Belada, D., Prochazka, V., Pytlik, R., Vokurka, S., Pirnos, J., Duras, J., Mocikova, H., Mayer, J., Trneny, M. (2018). *The incidence of biopsy-proven transformation in follicular lymphoma in the rituximab era. A retrospective analysis from the Czech Lymphoma Study Group (CLSG) database.* Ann Hematol 97, 669–678.

Klener, P., Fronkova, E., Belada, D., Forsterova, K., Pytlik, R., Kalinova, M., Simkovic, M., Salek, D., Mocikova, H., Prochazka, V., Blahovcova, P., Janikova, A., Markova, J., Obr, A., Berkova, A., Kubinyi, J., Vaskova, M., Mejstrikova, E., Campr, V., Jaksa, R., Kodet, R., Michalova, K., Trka, J., Trneny, M. (2018). *Alternating R-CHOP and R-cytarabine is a safe and effective regimen for transplant-ineligible patients with a newly diagnosed mantle cell lymphoma.* Hematol Oncol 36, 110–115.

Jurczak, W., Ramanathan, S., Giri, P., Romano, A., Mocikova, H., Clancy, J., Lechuga, M., Casey, M., Boni, J., Giza, A., Hess, G. (2018). *Comparison of two doses of intravenous temsirolimus in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma.* Leuk Lymphoma 59, 670–678.

Procházka, V., Papajík, T., Janíková, A., Belada, D., Kozák, T., Šálek, D., Sýkorová, A., Móciková, H., Campr, V., Dlouhá, J., Langová, K., Fürst, T., Trněný M. (2017). *Frontline intensive chemotherapy improves outcome in young, high-risk patients with follicular lymphoma: pair-matched analysis from the Czech Lymphoma Study Group Database*. Leuk Lymphoma 58, 601–613.

Musilová, K., Deván, J., Zlámalíková, L., Křen, L., Móciková, H., Procházka, V., Mayer, J., Trněný, M., Janíková, A., Mráz, M. (2017). *Význam deregulace microRNA v molekulární patogenezi a histologické transformaci folikulárního lymfomu.* Klin Onkol 30(Suppl. 1): S163–S165.

Mocikova, H., Pytlik, R., Sykorova, A., Janikova, A., Prochazka, V., Vokurka, S., Berkova, A., Belada, D., Campr, V., Buresova, L., Trneny, M.; Czech Lymphoma Study Group. (2016). *Role of rituximab in treatment of patients with primary central nervous system lymphoma: a retrospective analysis of the Czech lymphoma study group registry.* Leuk Lymphoma 57, 2777–2783.

Janikova, A., Bortlicek, Z., Campr, V., Kopalova, N., Benesova, K., Hamouzova, J., Belada, D., Prochazka, V., Pytlik, R., Vokurka, S., Pirnos, J., Duras, J., Mocikova, H., Mayer, J., Trneny, M. (2016). *Impact of rituximab maintenance and maintenance schedule on prognosis in first-line treatment of follicular lymphoma. Retrospective analysis from Czech Lymphoma Study Group (CLSG) database*. Leuk Lymphoma 57, 1094–103.

Janikova, A., Bortlicek, Z., Campr, V., Kopalova, N., Benesova, K., Belada, D., Prochazka, V., Pytlik, R., Vokurka, S., Pirnos, J., Duras, J., Mocikova, H., Mayer, J., Trneny, M. (2015). *Radiotherapy with ritu-*

ximab may be better than radiotherapy alone in first-line treatment of early-stage follicular lymphoma: is it time to change the standard strategy? Leuk Lymphoma 56, 2350–6.

Kalinova, M., Fronkova, E., Klener, P., Forsterova, K., Lokvenc, M., Mejstrikova, E., Belada, D., Mocikova, H., Trneny, M., Kodet, R., Trka, J. (2015). *The use of formalin-fixed, paraffin-embedded lymph node samples for the detection of minimal residual disease in mantle cell lymphoma*. Br J Haematol 169, 145–148.

Cheah, C.Y., George, A., Giné, E., Chiappella, A., Kluin-Nelemans, H.C., Jurczak, W., Krawczyk, K., Mocikova, H., Klener, P., Salek, D., Walewski, J., Szymczyk, M., Smolej, L., Auer, R.L., Ritchie, D.S., Arcaini, L., Williams, M.E., Dreyling, M., Seymour, J.F.; European Mantle Cell Lymphoma Network. (2013). *Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network*. Ann Oncol 24, 119–123.

Novak, J., Mocikova, H., Pavlicek, P., Gaherova, L., Kozak, T. (2012). *Rituximab-induced coagulopathy*. Leuk Lymphoma 53, 2299–2301.

Karban, J., Móciková, H. Pytlík, R., Klener, P., Trněný, M. (2010). *Expression of CD66 in non-Hodgkin lymphomas and multiple myeloma.* Eur J Haematol 85, 496–501.

Sýkorová, A., Belada, D., Smolej, L., Pytlík, R., Benešová, K., Vášová I., Papajík, T., Šálek, D., Procházka, V., Matuska, M., Brejcha, M., Kubáčková, K., Kabíčková, E., Móciková, H., Campr, V., Trnený, M; Czech Lymphoma Study Group. (2010). *Určování rozsahu onemocnění u non-Hodgkinových lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny.* Klin Onkol 23, 146–154.

Bednar, F., Osmancik, P., Vanek, T., Mocikova, H., Jares, M., Straka, Z., Widimsky, P. (2008). *Platelet activity and aspirin efficacy after off-pump compared with on-pump coronary artery bypass surgery: results from the prospective randomized trial PRAGUE 11-Coronary Artery Bypass and REactivity of Thrombocytes (CABARET)*. J Thorac Cardiovasc Surg 136, 1054–1060.

Osmancik, P., Bednar, F., Móciková, H. (2007). *Glycemia, triglycerides and disease severity are best associated with higher platelet activity in patients with stable coronary artery disease.* J Thromb Thrombolysis 24, 105–107.

Osmancik, P., Bednar, F., Móciková, H., Stros, P., Jirasek, K., Straka, Z., Widimsky, P. (2007). *The comparison of platelet activity between patients with patent vs. occluded coronary artery bypass grafts*. Thromb Res 120, 523–529.

Grandtnerová, B., Gregová, H., Mociková, H., Zacharová, M., Zarnovicanová, M. (1999). *Anticardiolipin antibodies after kidney transplantation in patients without connective tissue disease.* Transplant Proc 31, 228–229.

Grandtnerova, B., Mocikova, H., Kohutova, M. (1997). *CD2+, CD3+, and CD19+ depletion after a course of antithymocyte globulin for a steroid-resistant rejection.* Transplant Proc 29, 2958–2959.

12. PŘÍLOHY

1. Feltl, D., Markova, J., Mocikova, H., Dedeckova, K., Kozak, T. (2008). *Prognostic impact of bone involvement in Hodgkin lymphoma*. Neoplasma 55, 96–100.
2. Sykorova, A., Mocikova, H., Lukasova, M., Koren, J., Stepankova, P., Prochazka, V., Belada, D., Klaskova, K., Gaherova, L., Chroust, K., Buresova, L., Markova, J., *Czech Hodgkin's Lymphoma Study Group (2020). Outcome of elderly patients with classical Hodgkin's lymphoma*. Leuk Res 2020 Mar; 90:106311. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106311. Epub 2020 Jan 24.
3. Mociková, H. (2010a). *Prognostic significance of absolute lymphocyte count and lymphocyte subsets in lymphomas*. Prague Med Rep 111, 5–11. Review.
4. Mociková, H., Vacková, B., Pytlík, R., Obrtlíková, P., Trněný, M. (2010b). *Analýza absolutního počtu lymfocytů a dalších faktorů ovlivňujících přežívání pacientů s Hodgkinovým lymfomem po autologní transplantaci periferních kmenových buněk*. Transfuze Hematol. dnes 16, 25–29.
5. Havranek, O., Spacek, M., Hubacek, P., Mocikova, H., Markova, J., Trneny, M., Kleibl, Z. (2011a). *Alterations of CHEK2 forkhead-associated domain increase the risk of Hodgkin lymphoma*. Neoplasma 58, 392–395.
6. Havranek, O., Spacek, M., Hubacek, P., Mocikova, H., Benesova, K., Soucek, P., Trneny, M., Kleibl, Z. (2011b). *No association between the TP53 codon 72 polymorphism and risk or prognosis of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma*. Leuk Res 35, 1117–1119.
7. Hnátková, M., Mociková, H., Trněný, M., Živný, J. (2009). *The biological environment of Hodgkin's lymphoma and the role of the chemokine CCL17/TARC*. Prague Med Rep 110, 35–41. Review.
8. Palickova, M., Mocikova, H., Vernerova, Z., Campr, V., Kozak, T. (2013). *BEACOPP escalated and rituximab in the treatment of Hodgkin lymphoma occurring concurrently with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma*. Leuk Lymphoma 54, 2081–2082.
9. Móciková, H. (2011b). *Vyšetření pozitronovou emisní tomografií u nemocných s Hodgkinovým lymfomem*. Transfuze Hematol. dnes 17, 20–24.
10. Móciková, H., Marková, J., Bělohlávek, O., Čáp, F., Čermák, F., Feltl, D., Kozák, T. (2004). *Srovnání konvenčních zobrazovacích metod a pozitronové emisní tomografie v léčbě Hodgkinova lymfomu*. Cas Lek Cesk 143, 476–479.

11. Mociková, H., Marková, J., Skopalová, M., Čáp, F., Čermák, F., Feltl, D., Kláskoová, K., Kozák, T. (2006). *Hodnocení FDG-PET nálezů na plicích po léčbě Hodgkinova lymfomu*. Klin.Onkol 3, 183–185.
12. Sýkorová, A., Pytlík, R., Móciková, H., Belada, D., Benešová, K., Papajík, T., Janíková, A., Šálek, D., Procházka, V., Vokurka, S., Campr, V., Klener, P., Kubáčková, K., Trněný, M. (2016). *Hodnocení klinického stadia a léčebné odpovědi u maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny na základě revidovaných kritérií z roku 2014 (Luganská klasifikace)*. Klin Onkol 29, 295–302.
13. Markova, J., Kahraman, D., Kobe, C., Skopalova, M., Mocikova, H., Klaskova K., Dedeckova, K., Eich, H.T., Böll, B., Dietlein, M., Kozak, T. (2012). *Role of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone*. Leuk Lymphoma 53, 64–70.
14. Mocikova, H., Obrtlikova, P., Vackova, B., Trneny, M. (2010c). *Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study*. Ann Oncol 21, 1222–1227.
15. Mocikova, H., Pytlik, R., Markova, J., Steinerova, K., Kral, Z., Belada, D., Trnkova, M., Trneny, M., Koza, V., Mayer, J., Zak, P., Kozak, T. (2011a). *Positive pre-transplantation positron emission tomography indicates poor prognosis in relapsed Hodgkin lymphoma patients.* Leuk Lymphoma 52, 1668–1674.
16. Móciková, H., Marková, J., Gahérová, Ľ., Král, Z., Sýkorová, A., Belada, D., Procházka, V., Martinková, L., Papajík, T., Kozák, T. (2016). *Léčba relabovaného a refrakterního Hodgkinova lymfomu. Doporučení české studijní skupiny Hodgkinův lymfom*. Klin Onkol 29, 342–346.
17. Mocikova, H., Malikova, H., Holesta, M., Elturki, A., Campr, V., Kozak, T., *On behalf of the Czech Hodgkin Lymphoma Study Group (2020). Durable Response to Brentuximab Vedotin-Based Chemotherapy in Refractory Hodgkin Lymphoma with Central Nervous System (CNS) Involvement*. Am J Case Rep, 2020; 21: e921657 DOI: 10.12659/AJCR.921657
18. Kral, Z., Michalka, J., Mocikova, H., Markova, J., Sykorova, A., Belada, D., Jungova, A., Vokurka, S, Lukasova, M., Prochazka, V., Duras, J., Hajek, R., Dusek, L., Drgona, L., Ladicka, M., Ballova, V., Vranovsky, A. (2019). *Treatment of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: real-world data from the Czech Republic and Slovakia.* J Cancer 10, 5041–5048.