

Gdański Uniwersytet Medyczny

lek. med. Iwona Danielewicz

**Ocena wartości predykcyjnych wczesnego badania PET  
w trakcie leczenia chłoniaka Hodgkina chemioterapią ABVD**

Rozprawa doktorska

Oddział Onkologii Klinicznej, Gdynskie Centrum Onkologii

Promotor: dr hab. n. med. Renata Zaucha

Gdańsk 2015



## SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów .....	5
1. Wstęp .....	9
1.1. Wprowadzenie .....	9
1.2. Podział histopatologiczny .....	12
1.3. Epidemiologia .....	13
1.4. Etiologia .....	14
1.5. Ocena stopnia zaawansowania choroby .....	15
1.6 Współczesne sposoby oceny stopnia zaawansowania klinicznego .....	17
1.7 Czynniki rokownicze i predykcyjne w chłoniaku Hodgkina .....	20
1.8 Leczenie chłoniaka Hodgkina .....	22
1.8.1 Aktualne wytyczne leczenia HL .....	23
1.8.1.1 Leczenie postaci wczesnych o korzystnych czynnikach rokowniczych .....	23
1.8.1.2. Leczenie wczesnej postaci z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi .....	24
1.8.1.3 Leczenie postaci zaawansowanej chłoniaka Hodgkina .....	24
1.8.2 Leczenie zależne od odpowiedzi .....	25
1.9 Uzasadnienie podjęcia badań – przesłanki do realizacji pracy doktorskiej .....	27
1.9.1 Cel pracy .....	28
1.9.2 Hipoteza badawcza pracy .....	28
2. Materiał i metody .....	29
2.1. Populacja badana .....	29
2.2 Ocena chorych przed rozpoczęciem leczenia .....	30
2.3 Ocena chorych w trakcie leczenia .....	31
2.4 Warunki wykonywania badań PET/TK .....	31
2.5 Kryteria oceny wczesnych wyników PET/TK .....	32
2.6 Leczenie .....	33
2.7 Ocena skuteczności terapii po zakończeniu leczenia .....	35
2.8 Postępowanie po zakończonym leczeniu .....	37
2.8.1 W przypadku uzyskania całkowitej remisji .....	37
2.8.2 W przypadku nieuzyskania całkowitej remisji .....	37
2.9 Punkty końcowe badania i metody statystyczne .....	37

3. Wyniki .....	39
3.1 Badana grupa chorych .....	39
3.2 Wyniki badań PET1 i PET2 .....	40
3.2.1 Wyniki badań PET1 .....	40
3.2.2 Wyniki badań wczesnych PET po drugim cyklu ABVD (PET2) .....	41
3.2.3 Ocena dynamiki odpowiedzi w badaniach PET .....	42
3.3 Wyniki leczenia .....	44
3.3.1 Wyniki leczenia chorych z postacią wczesną .....	44
3.3.2 Wyniki leczenia chorych z postacią zaawansowaną .....	44
3.3.3 Wyniki leczenia w zależności od wyniku PET1 u chorych z postacią wczesną .....	45
3.3.4 Wyniki leczenia w zależności od wyniku PET1 u chorych z postacią zaawansowaną .....	46
3.3.5 Wyniki leczenia w zależności od wyniku PET2 u chorych z postacią wczesną .....	47
3.3.6 Wyniki leczenia w zależności od wyniku PET2 u chorych z postacią zaawansowaną .....	48
3.3.7 Wyniki leczenia w zależności od punktacji według klasyfikacji z Deauville oraz dynamiki odpowiedzi w PET1 i PET2 .....	49
3.3.8 Porównanie badań PET1 i PET2 .....	51
3.3.8.1 Wszyscy chorzy .....	51
3.3.8.2 Chorzy z podziałem na postać wczesną i zaawansowaną .....	54
3.3.8.3 Ocena wartości predykcyjnej badań PET/TK .....	57
3.4 Charakterystyka kliniczna wybranych chorych .....	58
3.4.1 Chorzy PET1 negatywni (wszyscy mieli PET2 negatywny) .....	58
3.4.2 Chorzy PET1 dodatni i PET2 ujemni .....	59
3.4.3 Chorzy PET1 i PET2 dodatni .....	60
4. Dyskusja .....	63
4.1 Podsumowanie .....	70
5. Wnioski .....	72
Bibliografia .....	73
Streszczenie .....	81
Abstract .....	84
Spis tabel .....	86
Spis rycin .....	88

## Wykaz skrótów (w kolejności alfabetycznej)

- $^{18}\text{F}$ -FDG – 2-deoxy-2-( $^{18}\text{F}$ )fluoro-D-glucose (dezoksyglukoza znakowana radioizotopem fluoru)
- ABVD – schemat chemioterapii (adriamycyna, bleomycyna, vinblastyna, dakarbazyna)
- ADM – adriamycyna
- bcl2 – onkogen kodujący białko kontrolujące apoptozę
- BEACOPP – schemat chemioterapii (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, procarbazylna, prednizolon)
- BK (BKPyV) – wirus polioma
- BLM – bleomycyna
- BV – Brentuximab Vedotin (chimeryczne ludzkie przeciwciało monoklonalne anty CD30)
- C81 – symbol chłoniaka Hodgkina według klasyfikacji ICD 10
- CD15 – antygen powierzchniowy obecny na granulocytach
- CD20 – antygen powierzchniowy charakterystyczny dla limfocytów
- CD30 – przezłonowy antygen obecny na limfocytach B i T
- CD45 – antygen powierzchniowy obecny na wszystkich leukocytach
- CD57 – antygen powierzchniowy obecny na limfocytach NK
- CD68 – antygen obecny na powierzchni makrofagów
- CD163 – antygen obecny na powierzchni makrofagów
- CI – *ang. confidence interval*, przedział ufności
- CMR – *ang. complete metabolic response*, całkowita remisja metaboliczna
- CMV – *ang. Cytomegalo Virus*, wirus cytomegalii
- CR – *ang. complete response*, całkowita odpowiedź
- CRP – *ang. C-reactive protein*, białko C-reaktywne (tzw. białko ostrej fazy)
- CS – *ang. Clinical stage*, stadium klinicznego zaawansowania
- DFS – *ang. disease-free survival*, czas wolny od choroby
- DLBCL – *ang. diffuse large B-cell lymphoma*, chłoniak rozlany z dużych komórek B
- DTIC – dakarbazyna
- EBV – *ang. Epstein-Barr virus*, wirus Epsteina-Barr
- ECOG – *ang. Eastern Cooperative Oncology Group*, Wschodnioeuropejska Grupa Współpracy Onkologicznej
- EMA – *ang. Epithelial Membrane Antigen*, śródbłonkowy antygen błonowy

EORTC	– <i>ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> , Europejska Organizacja Badania i Leczenia Raka
FN	– <i>ang. false negative</i> , zdarzenia fałszywie negatywne
FOX	– białko aktywujące funkcję supresorową limfocytów T
FP	– <i>ang. false positive</i> , zdarzenia fałszywie dodatnie
Ga167	– izotop promieniotwórczy galu
GELA	– <i>franc. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte</i> , Grupa Leczenia Chłoniaków u Dorosłych
GHSG	– <i>ang. German Hodgkin Study Group</i> , Niemiecka Grupa Leczenia Chłoniaków
HGB	– hemoglobina
HIV	– <i>ang. Human Immunodeficiency Virus</i> , ludzki wirus niedoboru odporności
HL	– <i>ang. Hodgkin Lymphoma</i> , chłoniak Hodgkina
HTLV	– <i>ang. Human T-lymphotropic Virus</i> , wirus z grupy retrowirusów
ICD 10	– <i>ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICE	– schemat chemioterapii (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd)
IHP	– <i>ang. International Harmonization Project</i> , Międzynarodowy Projekt Harmonizacji
IPS	– <i>ang. International Prognostic Score</i> , Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny
JCV	– <i>ang. John Cunningham virus</i> , wirus polioma
K	– kobiety
KRN	– krajowy rejestr nowotworów
LD	– <i>ang. lymphocyte depleted</i> , postać ubogolimfocytarna
LDH	– <i>ang. lactate dehydrogenase</i> , dehydrogenaza mleczanowa
LR	– <i>ang. lymphocyte rich</i> , postać bogatolimfocytarna
M	– mężczyźni
MBPS	– <i>ang. mediastinal blood pool stream</i> , pula krwi krążącej śródpiersia
MC	– <i>ang. mixed cellularity</i> , postać mieszanokomórkowa
MOPP	– schemat chemioterapii (nitrogranulogen, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon)
MPP11	– gen znajdujący się w chromosomach komórek nowotworowych, głównie białaczkowych, nieobecny w komórkach zdrowych, za wyjątkiem jąder
MR	– <i>ang. magnetic resonance</i> , rezonans magnetyczny
MRU	– <i>ang. minimal residual uptake</i> , minimalny wychwyty resztkowy

MTR	– <i>ang. mediastinum-thoracic ratio</i> , współczynnik mówiący o stopniu zajęcia śródpiersia
NCIC	– <i>ang. National Cancer Institute of Canada</i> , nazwa własna instytutu leczenia raka w Kanadzie
NFkB	– <i>ang. Nuclear Factor kappa B</i> , czynnik jądrowy kappa B
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPHL	– <i>ang. nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma</i> , nieklasyczna postać chłoniaka Hodgkina z przewagą limfocytów
NOS	– <i>ang. not other specify</i> , niesklasyfikowany inaczej
NPV	– <i>ang. negative predictive value</i> , negatywna (ujemna) wartość predykcyjna
NS	– <i>ang. nodular sclerosis</i> , postać guzkowa
OB	– odczyn opadania krwinek Biernackiego
OS	– <i>ang. overal survival</i> , przeżycie całkowite
OSEM	– <i>ang. ordered subsets expectation maximization</i> , rodzaj algorytmów rekonstrukcyjnych obrazów skanera PET i TK
p	– <i>ang. p value</i> , poziom istotności
PD	– <i>ang. progressive disease</i> , progresja choroby
PET	– <i>ang. positron emission tomography</i> , pozytonowa tomografia emisyjna
PET/TK	– pozytonowa tomografia emisyjna / tomokomputer
PFS	– <i>ang. progression-free survival</i> , czas wolny od progresji choroby
PPV	– <i>ang. positive predictive value</i> , pozytywna (dodatnia) wartość predykcyjna
PR	– <i>ang. partial response</i> , częściowa odpowiedź
RCHOP	– schemat chemioterapii (rituximab, cyklofosfamid, winkrystyna, adriamycyna, encorton)
RDI	– <i>ang. relative dose intensity</i> , względna intensywność dawki
REAL	– <i>ang. Revised European-American Lymphoid Neoplasm</i> , poprawiona Europejsko--Amerykańska klasyfikacja chłoniaków
ROC	– <i>ang. Receiver Operating Characteristic</i> , krzywe operacyjne odbiornika
ROI	– <i>ang. region of interest</i> , obszar zainteresowania
RS	– komórki Reed-Sternberga
RZS	– reumatoidalne zapalenie stawów
SD	– <i>ang. stable disease</i> , stabilizacja choroby
SEER	– <i>ang. Surviliance Epidemiology and End Results</i> , nazwa własna amerykańskiej agencji epidemiologicznej

SPD	– suma iloczynów dwóch największych wymiarów prostopadłych
SUV	– <i>ang. standardized uptake value</i> , wartość najwyższego wychwytu w obszarze zainteresowania
SV 40	– <i>ang. Simian Virus 40</i>
TAM	– <i>ang. Tumor Associated Macrophage</i> , makrofagi związane z komórkami guza
TH	– <i>łac. thoracis</i> , piersiowy (dotyczy kręgów piersiowych kręgosłupa)
TK	– tomografia komputerowa
TN	– <i>ang. true negative</i> , zdarzenia prawdziwie negatywne
TP	– <i>ang. true positive</i> , zdarzenia prawdziwie pozytywne
VBL	– winblastyna



# 1. Wstęp

## 1.1 Wprowadzenie

Chłoniak Hodgkina należy do rzadkich chorób rozrostowych, stanowiąc około 1% wszystkich nowotworów. Jednak w grupie nowotworów układu limfoidalnego występuje często – rozpoznaje się go u co dziesiątego chorego<sup>1</sup>. Obraz histopatologiczny wyróżnia go spośród innych chłoniaków tym, że w nacieku liczba komórek nowotworowych (komórek Reed-Sternberga [RS])<sup>2</sup> jest niewielka – nie przekracza od 1% do 10%, a główną masę guza tworzą prawidłowe komórki układu odpornościowego (limfocyty, plazmocyty, makrofagi, granulocyty) oraz komórki łącznotkankowego zrębu. Komórki nacieku rekrutowane przez komórki RS wydzielają cytokiny, które z kolei unieśmiertelniają komórki nowotworowe, rozproszone pojedynczo w nacieku zapalnym. Pierwsze wzmianki o chorobie wydają się datować na 1666 rok, w którym Marcello Malpighi opublikował pracę pod tytułem *De viscerum structura exercitatio anatomica*<sup>3</sup>, opisując w niej powiększenie śledziony i węzłów chłonnych u osiemnastoletniej kobiety. Jednak dopiero w 1832 roku choroba została opisana i przedstawiona przez patologa Thomasa Hodgkina, który na spotkaniu Towarzystwa Chirurgów w Londynie upublicznił wyniki sekcji siedmiu chorych z uogólnioną limfadenopatią i powiększeniem śledziony, bez towarzyszących objawów infekcji<sup>4</sup>. W 1865 roku dr Samuel Wilks opisał piętnaście przypadków podobnych chorych, z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych oraz śledziony, oddając laur odkrywcy choroby doktorowi Thomasowi Hodgkinowi i proponując nazwanie nowo opisanej jednostki chorobą Hodgkina. Taka nazwa powszechnie używana była aż do 2001 roku, kiedy to Światowa Organizacja Zdrowia zmieniła ją na chłoniaka Hodgkina (*ang. Hodgkin's lymphoma, HL*). Udowodniono bowiem, że klonalny rozrost nowotworowy komórek RS dotyczy limfocytów B wywodzących się z centrów rozmnażania węzłów chłonnych. Komórki te cechuje szereg zaburzeń molekularnych, dzięki którym unikają one apoptozy.

We wczesnej postaci HL bez niekorzystnych czynników prognostycznych rokowanie jest dobre. Zaleca się w niej leczenie skojarzone – chemioterapię i radioterapię. Każda z tych metod obarczona jest znaczną zarówno wczesną, jak i późną toksycznością. O ile wczesne powikłania leczenia w obu terapiach są zazwyczaj krótkotrwałe i odwracalne, o tyle późne następstwa obu terapii mogą być bardzo poważne, nieodwracalne, a nawet śmiertelne. Późne powikłania to przede wszystkim wtórne nowotwory z szacowanym ryzykiem zgonu po 25

latach obserwacji na poziomie 13,5%. Szacowane ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych wynosi 6,9%. Poważne powikłanie leczenia w postaci niepłodności obarczone jest ryzykiem do 91%, w zależności od intensywności terapii oraz liczby podanych cykli leczenia.<sup>5,6,7,8</sup> W celu ograniczenia toksyczności terapii podejmowane są próby deeskalacji leczenia. Od lat prowadzone są badania mające na celu ustalenie optymalnego sposobu leczenia gwarantującego jak najwyższą wyleczalność choroby, przy minimalnej toksyczności. Niepowodzeniem zakończyły się próby ograniczenia polichemioterapii przez pomijanie poszczególnych składników (Dakarbazyna i Bleomycyna), bez obniżenia skuteczności – badanie GHSB HD13<sup>9</sup>. Za ograniczeniem dawki całkowitej radioterapii oraz objętości napromienianych tkanek przemawia zakończone niedawno badanie HD10<sup>10</sup>, które wykazało równoważność obu dawek 30 i 20 Gy, gdzie przeżycie pięcioletnie wolne od nawrotu choroby wynosiło 93% w obu przypadkach<sup>11</sup>. W badaniach H8U i H9U<sup>12</sup>, prowadzonych przez EORTC/GELA, oraz badaniu grupy niemieckiej GHSB HD 8<sup>13</sup> postaci wczesnej choroby z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi nie wykazano różnic pomiędzy podaniem czterech i sześciu cykli chemioterapii, dlatego też standardem obecnie jest podanie czterech cykli chemioterapii z następową radioterapią obszarów pierwotnie zajętych. Niestety około 20% chorych doświadcza niepowodzenia terapii. Dochodzi u nich do nawrotu bądź progresji choroby, dlatego niektórzy badacze sugerują agresywniejsze postępowanie na początku leczenia – podanie dwóch cykli chemioterapii BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, oncovin, procarbazylna, prednizolon), następnie deeskalację terapii, przez podanie kolejnych dwóch cykli leczenia wg schematu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, vinblastyna, dakarbazyna) – wyniki badania HD14 GHSB<sup>14</sup>. Takie postępowanie nie jest jednak powszechnie uznane, głównie z powodu znacznej toksyczności schematu BEACOPP.

W postaci zaawansowanej obowiązującym postępowaniem jest zastosowanie 6–8 cykli chemioterapii wg schematu ABVD oraz radioterapia na obszar zmian przetrwałych po zakończeniu leczenia systemowego. Takie postępowanie pozwala na uzyskanie pięcioletniego PFS u około 70% chorych. U chorych poniżej 60. roku życia w niektórych ośrodkach stosuje się chemioterapię wg schematu BEACOPP w wersji eskalowanej – sześć cykli. W badaniu HD9<sup>15</sup> wykazano bowiem, że zastosowanie tego schematu daje doskonałe wyniki przeżycia pięcioletniego wolnego od progresji na poziomie 87%. Liczbę cykli BEACOPP eskalowanego początkowo ustaloną na osiem, zmniejszono do sześciu, ponieważ wykazano, że podanie sześciu cykli obarczone jest mniejszą toksycznością niż osiem, przy podobnej skuteczności.

Dążenie do maksymalnego ograniczania toksyczności terapii bez uszczerbku dla skuteczności obowiązuje zarówno w postaci wczesnej, jak i zaawansowanej chłoniaka Hodgkina. Ponieważ ani grupa chorych z wczesną postacią choroby, ani grupa z zaawansowaną chorobą nie jest homogenna, trwają poszukiwania metody selekcji chorych, tak aby stało się możliwe dostosowanie terapii do pojedynczego chorego przy minimalnym ryzyku niepowodzenia i minimalnej toksyczności.

Ocena klasycznych czynników ryzyka pozostaje złotym standardem, jednakże nie pozwala ona na jednoznaczne wyselekcjonowanie grupy o potencjalnie lepszym rokowaniu, w której to grupie należałoby położyć największy nacisk na ograniczenie późnej toksyczności. Według niektórych doniesień, późna toksyczność zbiera większe śmiertelne żniwo, niż sama choroba, głównie za sprawą powikłań sercowo-naczyniowych oraz wtórnych nowotworów.<sup>16,17,18,19</sup> Z drugiej zaś strony, nawet w lepiej rokującej grupie pacjentów z chorobą wczesną, znajduje się pula chorych, u których odnotowujemy niepowodzenie terapii. Ci chorzy wymagają szczególnej uwagi, albowiem zastosowanie u nich intensywnego leczenia już na samym początku terapii, daje im szansę na długotrwałą remisję choroby. Podobnie w chorobie zaawansowanej, u części chorych uzyskuje się bardzo dobrą odpowiedź, ale u 20 do 30% obserwowana jest oporność.

Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS), którym możemy wspomagać się w szacowaniu ryzyka nawrotu u chorych z zaawansowaną chorobą, nie jest wystarczająco wiarygodnym narzędziem, gdyż nawroty występują zarówno u chorych z niską, jak i wysoką wartością wskaźnika IPS. Mała wartość prognostyczna wskaźnika IPS powoduje to, że na jego podstawie nie można podejmować decyzji o intensywności leczenia.

Standardowo oceniana odpowiedź na leczenie opiera się na metodach obrazowych. Klasyczne metody obrazowania, oceniające redukcję masy guza w trakcie trwającego leczenia (najczęściej wykonuje się badania TK klasyczne, po 3–4 cyklach chemioterapii), nie dostarczają precyzyjnych informacji co do aktywności choroby. Oceniają one stopień zmniejszania się guza. W przypadku chłoniaka Hodgkina nie jest to ocena wiarygodna, bowiem w chorobie tej nieliczne komórki nowotworowe otoczone są bardzo licznymi komórkami procesu zapalnego oraz fibroblastami, dlatego też redukcja masy guza, składającego się między innymi z prawidłowych komórek, może zabierać znacznie więcej czasu, niż zniszczenie klonogennych komórek nowotworowych. Dlatego też zdarza się, że klasyczne badanie TK wykazuje niewielką redukcję wielkości guza przy doskonałej odpowiedzi klinicznej albo w badaniach obrazowych widoczna jest pewna regresja zmian, natomiast stan kliniczny chorego pogarsza się, przemawiając za progresją choroby. Badanie

PET/TK jak dotychczas najdokładniej odzwierciedla aktywność choroby. Zostało to udowodnione w publikacji z 2007 roku w JCO autorstwa Andrei Gallaminiego i współpracowników<sup>17</sup>, oceniającej badanie PET/TK jako czynnik predykcyjny w terapii chłoniaka Hodgkina. W pracy włosko-duńskiej grupy badaczy, w populacji 260 pacjentów, nowo zdiagnozowanych, leczonych standardowym schematem terapii ABVD wykazano wysoką, zarówno pozytywną, jak i negatywną wartość predykcyjną badania PET/TK po drugim cyklu chemioterapii.

Średni okres obserwacji chorych w tym badaniu wynosił 2,19 lat. Dwuletni czas wolny od progresji u pacjentów PET dodatnich wynosił 12,8%, natomiast u chorych PET negatywnych – 95%.

## 1.2 Podział histopatologiczny

Chłoniak Hodgkina jest chorobą zróżnicowaną. Jego podział obowiązujący do dziś, oparty o obraz mikroskopowy, po raz pierwszy ujęto w klasyfikacji R.E.A.L. (ang. *Revised European-American Lymphoid Neoplasm*) w 1994 roku.<sup>20</sup> Wyróżniono wówczas dwa typy chłoniaka Hodgkina: klasyczny i nieklasyczny. Typ klasyczny, stanowiący około 95% przypadków, podzielono na cztery podtypy, biorąc pod uwagę zróżnicowanie nacieku otaczającego komórki nowotworowe: stwardnienie guzkowe (ang. *nodular sclerosis*, NS), postać mieszanokomórkowa (ang. *mixed cellularity*, MC), postać bogata w limfocyty (ang. *lymphocyte rich*, LR) i rzadka postać z zanikiem limfocytów (ang. *lymphocyte depletion*, LD).<sup>21</sup> Znacznie rzadziej rozpoznawany jest typ nieklasyczny, zwany guzkowym z przewagą limfocytów (ang. *nodular lymphocyte predominance Hodgkin's Lymphoma*, NLPH).

W typowych postaciach HL występują komórki RS o wspólnych cechach immunofenotypowych. Charakteryzują się one ekspresją antygenów powierzchniowych CD30 i CD15 oraz brakiem antygeny CD20 typowego dla limfocytów B. Zazwyczaj nie wykazują one również obecności antygenów CD45 i śródbłonkowego antygeny błonowego (EMA – *Epithelial Membrane Antigen*). Podtyp NS jest rozpoznawany najczęściej (60–80%) i w szczególności dotyczy młodszych chorych, będących w okresie adolescencji, przebiega często z zajęciem śródpiersia. Podtyp MC występuje rzadziej (15–20%) i zwykle dotyczy starszych chorych, głównie mężczyzn, i oprócz zajęcia węzłów chłonnych często zajmowane są narządy jamy brzusznej (śledziona i wątroba).

Typ LR rozpoznawany jest bardzo rzadko, spotykany jest najczęściej u mężczyzn, ze szczytem zachorowań w czwartej dekadzie życia (70%). Choroba jest zazwyczaj rozpoznawana we wczesnym stadium zaawansowania i dobrze rokuje.

Podtyp LD rozpoznawany jest niezwykle rzadko (1–3%), i trudno go odróżnić od chłoniaka anaplastycznego, z komórek T. Typ nieklasyczny – guzkowy z przewagą limfocytów zazwyczaj ma dodatnie receptory CD20 i CD45, charakterystyczna jest też obecność receptorów CD57. Częściej spotykany jest u mężczyzn. Zwykle objawia się zajęciem węzłów chłonnych szyjnych, bez objawów ogólnych, zdarza się zajęcie węzłów kregkowych. Choroba tym różni się od pozostałych typów, że ma tendencje do późnych nawrotów i do transformacji, głównie do chłoniaków nie Hodgkina, najczęściej agresywnych postaci typu DLBCL.

### 1.3 Epidemiologia

Najnowsze dane dotyczące epidemiologii choroby na terenie Polski są odmienne od dotychczasowych danych statystycznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) i sugerują znacznie wyższą liczbę nowych zachorowań rocznie, bo aż ponad 2000<sup>22</sup>. Dane te pochodzą z analizy przeprowadzonej na podstawie informacji zbieranych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w latach 2004–2010 przy okazji zgłaszania numerów statystycznych ICD 10, konkretnie C81 (chłoniak Hodgkina), w rozliczeniach placówek świadczących usługi dla NFZ. Wynika z nich, że zachorowalność w latach 2004–2010 w populacji polskiej wynosiła 1131 ( $\pm 219$ ) kobiet, a mężczyzn 1210 ( $\pm 223$ ), co dało łączną liczbę zachorowań 2341 ( $\pm 442$ ), natomiast całkowita liczba leczonych (miara chorobowości) wynosiła odpowiednio: dla mężczyzn 4555 ( $\pm 154$ ), a dla kobiet 4504 ( $\pm 221$ ). Liczby te są trzykrotnie większe od dotychczasowych danych z KRN, co przemawiałoby za znacznym niedoszacowaniem danych z rejestru KRN, wynikającym najprawdopodobniej z niepełnej zgłaszalności zachorowań. Za niedoszacowaniem tego rejestru przemawia fakt, iż dane z NFZ są zbieżne z rejestrem amerykańskim dla analogicznej populacji, gromadzonym przez amerykańską agencję Surveillance Epidemiology and End Results (SEER).

W krajach wysoko rozwiniętych stwierdza się dwa szczyty zachorowań – pierwszy występuje pomiędzy 15 a 35 rokiem życia, drugi – po pięćdziesiątym roku życia. W oparciu o dane z NFZ, w populacji polskiej rozkład zachorowań w odniesieniu do poszczególnych

płci również ma charakter dwumodalny. Pierwszy szczyt, podobnie jak w wynikach opracowanych przez SEER, stwierdza się pomiędzy 30 a 35 rokiem życia, drugi szczyt – około 70–75 roku życia, z początkiem wzrostu zachorowań od pięćdziesiątego roku życia. Niska umieralność (chłoniak Hodgkina u obu płci jest przyczyną 0,2% wszystkich zgonów), a co za tym idzie, wysoka wyleczalność, związana jest z dostępnością wysoko skutecznych metod leczenia systemowego chemioterapii i radioterapii.

#### 1.4 Etiologia

Etiologia HL nie jest do końca poznana. Z pewnością wykrycie fragmentów genomu wirusa Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) w komórkach nowotworowych sugeruje rolę tego wirusa w indukcji choroby<sup>23</sup>. Przemawia za tym fakt, że jednym z najbardziej charakterystycznych mechanizmów patogenetycznych komórek RS jest niepoddająca się fizjologicznej regulacji, konstytutywna ekspresja czynnika transkrypcyjnego NFkB (*Nuclear Factor kappa B*). Badania transfekcyjne wskazują, że mechanizmy prowadzące do jego zwiększonej ekspresji są odpowiedzialne za pierwotną transformację nowotworową w przebiegu HL<sup>24,25</sup>, a z kolei do najlepiej znanych mechanizmów odpowiedzialnych za to zjawisko zalicza się właśnie zakażenie EBV. Związek zachorowania na HL z obecnością wirusa EBV najlepiej widoczny jest u chorych, których układ immunologiczny nie jest w pełni sprawny, czyli u dzieci, osób w podeszłym wieku oraz chorych z zakażeniem HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). Uważa się, że udział wirusa u chorych, u których nie stwierdza się jego genomu w komórkach RS, może ograniczać się do zainicjowania zaburzeń genetycznych, które wymykają się spod nadzoru immunologicznego i szerząc się, prowadzą do rozwoju choroby. Zakażenie innymi wirusami, choć brak jest na to jednoznacznych dowodów,<sup>26,27</sup> może mieć również znaczenie w patogenezie HL. Wśród wirusów potencjalnie odpowiedzialnych za zwiększone ryzyko zachorowania wymienia się: CMV (*Cytomegalo Virus*), wirusy Herpes HTLV (*Human T-lymphotropic Virus*), trzy wirusy polioma: BK (BKPyV), JC (JCV) i SV 40 (*Simian Virus 40*), adenowirusy, wirusa odry oraz wirusa HIV. Wśród pacjentów zakażonych wirusem HIV dziesięciokrotnie częściej notuje się zachorowania na chłoniaka Hodgkina w porównaniu do niezakażonych. U chorych tych częściej stwierdza się podtypy MC i LD i niemal u wszystkich genom wirusa HIV jest wykrywalny w materiale z guza. Innymi czynnikami predysponującymi do zachorowania na HL są immunosupresja (w grupie pacjentów po przeszczepach alogenicznych odnotowuje się

więcej zachorowań na chłoniaka Hodgkina) i aktywnie toczące się procesy autoimmunologiczne, np.: toczeń układowy, sarkoidoza, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), samoistna plamica płytkowa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Do czynników ryzyka tak zwanych środowiskowych zaliczyć należy status socjoekonomiczny (im wyższy, tym częstsze zachorowania), narażenie na promieniowanie jonizujące, pracę w przemyśle drzewnym, przy produkcji nawozów sztucznych (herbicydy), narażenie na obecność pochodnych fenoli, choć bezpośredni wpływ tych czynników nie został bezspornie potwierdzony, dane bowiem są niejednoznaczne i dotyczą małych grup chorych<sup>28</sup>. Jeśli chodzi o uwarunkowania rodzinne – wiadomo, że jeśli zachoruje jedno z bliźniąt jednojajowych, ryzyko zachorowania drugiego z nich jest stukrotnie wyższe, niż w całej populacji, co sugeruje podłoże genetyczne. Rodzeństwo tej samej płci ma dwukrotnie wyższe ryzyko zachorowania w porównaniu do rodzeństwa różnej płci<sup>29,30</sup>.

### **1.5 Ocena stopnia zaawansowania choroby**

Podobnie jak w innych nowotworach, kluczową rolę w wyborze sposobu leczenia oraz ocenie ryzyka nawrotu choroby odgrywa ocena stopnia zaawansowania choroby przed rozpoczęciem terapii. W chłoniaku Hodgkina, od 1971 roku, stosowana jest klasyfikacja opracowana w Ann Arbor (USA), której głównym celem było wyodrębnienie chorych wymagających leczenia systemowego (chemioterapii) oraz chorych odnoszących korzyść z leczenia miejscowego (radioterapii). Klasyfikacja oparta była o ocenę lokalizacji zmian węzłowych i pozawęzłowych, liczby zajętych okolic oraz umiejscowienia zmian nad i/lub pod przeponą. Niedoskonałość tego podziału polegała na tym, że nie uwzględniał on oceny stanu ogólnego chorego oraz symptomów choroby, opierając się jedynie na zmianach patologicznych widocznych w badaniach obrazowych. Dlatego w 1989 roku wprowadzono do klasyfikacji choroby modyfikację z Cotswolds<sup>31, 21</sup>. Narzuciła ona konieczność oceny obecności tak zwanych objawów ogólnych – zlewnych potów nocnych, niewyjaśnionej utraty masy ciała o więcej niż 10% w ciągu sześciu miesięcy, gorączki 38 stopni Celsjusza lub więcej, utrzymującej się powyżej dwóch tygodni z niewyjaśnionej przyczyny. Obecność któregośkolwiek z objawów oznaczono symbolem B, ich brak symbolem A. Dodatkowo, uznając, że wielkość stwierdzanych zmian wpływa na rokowanie, symbolem X oznaczono obecność zmian masywnych, to jest takich, które przekraczają 10 cm w największym wymiarze, choć niektórzy tę granicę obniżają do 7,5 cm<sup>32</sup>. W śródpiersiu zmiana masywna

nie musi przekraczać 10 cm, wystarczy, aby wskaźnik szerokości śródpiersia w stosunku do wymiaru poprzecznego klatki piersiowej (mierzonego na wysokości krążka międzykręgowego TH5-TH6) był wyższy niż 0,33 na zdjęciu rentgenowskim tylnoprzodnym (łac. *posterior-anterior*, PA).

Co prawda w czerwcu 2013 roku na konferencji w Lugano, dotyczącej leczenia chłoniaków, przedstawiono nową klasyfikację<sup>33</sup> oceny zaawansowania chłoniaków, opierającą się na badaniach TK oraz PET/TK, w której symbol X zastąpiono podawaniem największego wymiaru poprzecznego zmiany na jakimkolwiek poziomie w klatce piersiowej, jednak w mojej pracy opierałam się na dotychczas stosowanej klasyfikacji z modyfikacją z Cotswolds, która obowiązywała w czasie oceny stopnia zaawansowania klinicznego choroby u pacjentów objętych moją obserwacją.

Na podstawie oceny stopnia zaawansowania klinicznego przyporządkowuje się indywidualnego chorego do jednej z grup rokowniczych. Do grupy wczesnej, o niskim zaawansowaniu choroby, zaliczeni są chorzy z I i II stopniem zaawansowania. Grupa ta, w zależności od towarzyszących czynników ryzyka lub ich braku, podzielona jest na dwie podgrupy: o niekorzystnym i o korzystnym rokowaniu. Z uwagi na różnice między czynnikami ryzyka brany pod uwagę przez różne organizacje badawcze, grupy te nie są tożsame, choć różnice nie są duże.

Większość badaczy do cech wskazujących na niekorzystne rokowanie zalicza:

- masywne zajęcie śródpiersia  $MTR > 1/3$ ,
- wiek powyżej 40 (EORTC/GELA) lub 50 lat (NCIC/ECOG),
- dużą liczbę zajętych obszarów węzłowych – trzy i więcej obszarów (GHSG), cztery i więcej obszarów (GELA),
- wysokie OB – powyżej 50.

Szczegółową klasyfikację dotyczącą grup rokowniczych przedstawiono w tabeli [Tab. 1]

Pozostali chorzy, to jest w III i IV stopniu zaawansowania, należą do grupy zaawansowanej, bez względu na obecność lub brak objawów ogólnych.



Tabela 1. Podział chorych na chłoniaka Hodgkina na grupy ryzyka

Grupa chorych	EORTC/GELA	GHSB	NCIC/ECOG
Z wczesną postacią o korzystnym rokowaniu bez czynników ryzyka	CS I–II bez czynników ryzyka (nadprzeponowa)	CS I–II bez czynników ryzyka	Standardowa grupa, korzystne CS I–II (obciążenie czynnikami ryzyka)
Z wczesną postacią o niekorzystnym rokowaniu, obciążonych czynnikami ryzyka (pośrednia)	CS I–II z $\geq 1$ czynnikiem ryzyka (nadprzeponowa)	CS I, IIA z $\geq 1$ czynnikiem ryzyka CS IIB z C/D, ale bez A/B	Standardowa grupa niekorzystne CS I–II (obciążenie czynnikami ryzyka)
Z zaawansowaną postacią	CS III–IV	CS IIB z A/B, CS III–IV	CS I–II ze zmianami masywnymi, zmiany w jamie brzusznej, CS III–IV
Czynniki ryzyka	A. Duże śródpiersie B. Wiek $\geq 50$ lat C. Podwyższony OB* D. Zajęcie $\geq 4$ regionów	A. Duże śródpiersie B. Lokalizacja pozawęzłowa C. Podwyższony OB* D. Zajęcie $\geq 3$ regionów	A. Wiek $\geq 40$ lat B. Inny podtyp histopatologiczny niż NS i NLPHL C. OB $> 50$ mm/h D. Zajęcie $\geq 4$ grup węzłowych
*Według National Cancer Institute of Canada OB $\geq 50$ mm bez objawów B lub OB $\geq 30$ mm z objawami B			

## 1.6 Współczesne sposoby oceny stopnia zaawansowania klinicznego

Przed erą badań obrazowych klinicysta dysponował jedynie danymi dotyczącymi zasięgu choroby, zdobytymi podczas badania fizykalnego oraz informacjami dotyczącymi objawów, które chory bądź jego rodzina przekazywali w trakcie zbierania wywiadu. Początkowo, aby ocenić zasięg choroby poniżej przepony, wykonywano laparotomię zwiadowczą z pobraniem wycinków z wątroby, usunięciem śledziony i pobraniem węzłów chłonnych paraaortalnych. Był to zabieg niosący ryzyko znacznych powikłań (ocenianych na około 17%)<sup>34</sup>, dlatego wraz z rozwojem technik obrazowania, przede wszystkim zastosowania tomografii komputerowej z kontrastem, odstąpiono od niego. W badaniach HD5 i HD6 prowadzonych przez Niemiecką Grupę Leczenia Chłoniaków (GHSB) udowodniono bowiem, że laparotomia zwiadowcza nie poprawia wyników leczenia, przy stwarzaniu istotnego ryzyka poważnych powikłań<sup>35</sup>.

Najprostsze z badań obrazowych – klasyczne badanie rentgenowskie – dobrze uwidacznia kości, niewiele mówiąc o tkankach miękkich. Badanie ultrasonograficzne

dostępne od lat siedemdziesiątych XX wieku<sup>36</sup> nie znalazło zastosowania w przypadku chorób rozrostowych układu chłonnego, z uwagi na zbyt małą czułość. Tomografia komputerowa z kontrastem (TK, CT) ma znacznie wyższą czułość, ale ograniczoną swoistość, z uwagi na fakt, że rozpoznanie zmian patologicznych węzłowych opiera się na ocenie jedynie ich wielkości. Za zmiany świadczące o obecności aktywnej choroby uznawane są węzły chłonne, których największy wymiar wynosi powyżej 15 mm. Zmiany o wymiarach 10–15 mm uważane są za niejednoznaczne. Największą wadą TK jest zbyt niska czułość tego badania w wykrywaniu zmian pozawęzłowych. Badanie MR nie znalazło szerokiego zastosowania w obrazowaniu HL ze względu na jego czasochłonność. Zaletą MR jest lepsze obrazowanie zmian pozawęzłowych, a przede wszystkim wyeliminowanie narażenia chorych na promieniowanie jonizujące. Obecnie nowsze techniki obrazowania MR, w szczególności zastosowanie techniki dyfuzyjnej w MR całego ciała, znajduje coraz większe zastosowanie, choć na razie metoda nie jest zaliczana do badań rutynowych.

Znacznie szersze zastosowanie do oceny stopnia zaawansowania choroby znalazło badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Jego rola wzrastała systematycznie od 1978 roku, kiedy to po raz pierwszy wykorzystano skaner PET do zobrazowania zmian patologicznych regionu głowy i szyi, aż do 2014 roku, kiedy stało się najważniejszym badaniem w ocenie wyjściowej stopnia zaawansowania choroby<sup>33</sup>. Początkowo wykonywano tylko samo badanie PET. Uwidaczniało ono ogniska wzmożonego wychwytu radioznacznika, jednak na podstawie takiego obrazu nie było możliwe precyzyjne podanie lokalizacji obszaru wzmożonego wychwytu. Dopiero zastosowanie badania PET w połączeniu z jednoczasową tomografią komputerową (PET/TK) pozwoliło na uzyskanie precyzyjnych informacji na temat lokalizacji i obszaru wzmożonego wychwytu oraz jego intensywności. Wykonanie jednoczesowe badań pozwoliło na fuzję obrazów z obu skanerów, dzięki czemu obraz stał się znacznie łatwiejszy do interpretacji. Czułość badania PET/TK została określona w piśmiennictwie na 90–94% a jego swoistość na 91–100%<sup>37</sup>.

Zasada działania badania PET polega na rejestrowaniu promieniowania powstającego podczas anihilacji pozytonów. Źródłem pozytonów jest podawana pacjentom substancja promieniotwórcza ulegająca szybkiemu rozpadowi. Najczęściej używa się znakowanej radioizotopem fluoru dezoksyglukozy (<sup>18</sup>F-FDG). Jest ona transportowana przez te same mechanizmy transportujące, co glukoza i wewnątrz komórki ulega fosforylacji, czego produktem jest 6-fosforodezoksyglukoza, nieulegająca dalej przemianom, tym samym gromadząca się w komórce<sup>38</sup>. Tak więc radioaktywność gromadzącego się 18Fluoru, rejestrowana przez skaner PET, odzwierciedla intensywność metabolizmu glukozy

w komórkach. Metabolizm ten jest znacząco wyższy między innymi w komórkach nowotworów szybko dzielących się oraz komórkach stanu zapalnego, w porównaniu do komórek otaczających tkanek.

Najprostszą oceną wychwytu znacznika jest ocena jakościowa, której dokonuje się wizualnie. W metodzie wizualnej za patologiczny uznaje się wychwyty znacznika wyższe, niż w otaczających tkankach. W metodzie wizualnej półilościowej wykorzystuje się wartość maksymalną wystandaryzowanej wielkości wychwyty (ang. *standardized uptake value*, SUV). Jest to wartość odpowiadająca maksymalnej wartości piksela w obszarze zainteresowania (ang. *region of interest*, ROI), uwzględniająca powierzchnię ciała oraz procent tak zwanej suchej masy ciała (ang. *Lean Body Mass*). Wielkość SUV<sub>max</sub> zależy również od wielkości obszaru, w którym wykonywany jest pomiar. Zastosowanie oceny półilościowej umożliwia bardziej obiektywne określenie aktywności metabolicznej zmiany oraz śledzenie odpowiedzi na leczenie. Największą zaletą badania PET/TK jest analiza czynnościowa badanego obszaru. Dzięki temu możliwe jest wykrycie obszarów o wysokiej aktywności metabolicznej sugerujących obecność aktywnej choroby, bez widocznych jeszcze zmian strukturalnych, co ma ogromne znaczenie w wykrywaniu obszarów pozawęzłowych<sup>39</sup>. Specyficzna budowa guza w chłoniaku Hodgkina, w którym większość jego masy stanowi nacieki zdrowych komórek, sprzyja jego obrazowaniu w badaniu PET, bowiem zarówno komórki nowotworowe, jak i komórki otaczającego je mikrośrodowiska, wykazują wysoki metabolizm glukozy, co czyni chłoniaka Hodgkina niemal w 100% PET awidnym.

Oczywiście, jak każde z badań, badanie PET/TK niesie ze sobą ryzyko błędów interpretacji lub błędów w technice wykonania badania. Po pierwsze, trzeba pamiętać, że nie każdy obszar o wzmożonym wychwycie znacznika świadczy o obecności tam choroby nowotworowej. W przypadku każdej wzmożonej proliferacji, np. w stanach zapalnych będzie widoczny wzmożony wychwyty, choć o wartościach SUV<sub>max</sub> zwykle niższych, niż te obserwowane w chorobie nowotworowej. Po drugie, istnieje możliwość popełnienia błędów w wykonaniu badania. Rodzaje błędów można podzielić na zależne od pacjenta, zależne od sprzętu oraz zależne od personelu wykonującego badanie. Czynniki zależne od pacjenta to przede wszystkim stężenie glukozy w surowicy – aby badanie było miarodajne, stężenie glukozy powinno być równe lub niższe niż 120 mg%<sup>40</sup>. Ważne jest, aby na 24 godziny przed badaniem wyeliminować nadmierny wysiłek fizyczny, ponieważ mięśnie prężone po wysiłku kumulują znaczne ilości znacznika, zaburzając interpretację badania. Interpretację badania może również utrudnić obecność tkanki tłuszczowej brunatnej, która aktywnie metabolizuje <sup>18</sup>F-FDG, dlatego o ile nie ma przeciwwskazań, zaleca się podawanie diazepam,

który hamuje aktywność metaboliczną tkanki tłuszczowej i działa relaksacyjnie na mięśnie prężkowane. Czynniki wpływające na błędną interpretację badania zależne od sprzętu są wielorakie: rozdzielczość systemu, normalizacja i kalibracja detektora, jak również sposobu rekonstrukcji obrazu. Wpływają one np. na wyliczenie wartości SUVmax. Niezwykle ważny jest czas skanowania po podaniu radioznacznika. Skanowanie musi się odbyć w godzinę  $\pm 10$  minut od czasu iniekcji  $^{18}\text{F-FDG}$  <sup>40</sup>. Nie można pominąć również rygorystycznej kontroli jakości systemu oraz doświadczenia operatora urządzenia. Dlatego zaleca się, aby badania u jednego pacjenta wykonywane były w jednym ośrodku, na tym samym aparacie, co daje możliwość lepszej analizy porównawczej tych badań<sup>41</sup>.

### **1.7 Czynniki rokownicze i predykcyjne w chłoniaku Hodgkina**

W chłoniaku Hodgkina najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest stopień zaawansowania klinicznego (ang. *clinical stage*, CS). Jak wspomniano wcześniej, uwzględnienie czynników ryzyka w postaci wczesnej dzieli chorych na dwie grupy – o korzystnym i niekorzystnym rokowaniu. Pięcioletnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease free survival*, DFS) w grupie o korzystnym rokowaniu wynosi około 90%<sup>42</sup> a w grupie o niekorzystnym rokowaniu – około 84%<sup>43</sup>.

U chorych z postacią zaawansowaną prawdopodobieństwo pięcioletniego DFS, po zastosowaniu klasycznej chemioterapii wg schematu ABVD, wynosi od 60 do 70%. U tych chorych rokowanie można uściślić, określając wartość punktacji IPS – Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego opracowanego w 1998 roku przez Volkera Diehla i Dirka Hasenclevera na podstawie danych 5141 chorych leczonych standardowym schematem ABVD do 1992 roku [Tab. 2].

Tabela 2. Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny

Parametr	Tak	Nie
Stężenie albuminy < 40 g/l	1	0
Stężenie hemoglobiny < 105 g/l	1	0
Płeć męska	1	0
Wiek ≥ 45 lat	1	0
IV stopień kliniczny	1	0
WBC > 15 G/l	1	0
Limfocytopenia < 0,6 G/l	1	0

Każdy z czynników branych pod uwagę w IPS zwiększa ryzyko niepowodzenia leczenia o 8%. Niepowodzenie definiowano jako skrócenie czasu do progresji oraz skrócenie czasu całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS). W zależności od liczby niekorzystnych punktów chorych podzielono na grupy o niskim i wysokim ryzyku, odpowiednio: z obecnością nie więcej niż dwóch lub więcej niż dwóch niekorzystnych czynników. Wysoką wartość prognostyczną IPS potwierdza niedawno przeprowadzona analiza 740 chorych leczonych w latach 1980–2010. DFS dla całej grupy wyniósł 78% ( $p < 0,001$ ), a OS 90% ( $p < 0,001$ ). W publikacji tej wykazano, że chorzy z małą liczbą niekorzystnych czynników ryzyka (0-3) rokują znamienne lepiej (DFS w pięcioletnim okresie obserwacji wynosi 93%), niż chorzy z dużą liczbą (>4) niekorzystnych czynników (DFS w pięcioletnim okresie obserwacji 78%)<sup>44</sup>. IPS opiera się na cechach klinicznych choroby w momencie rozpoznania, nie uwzględnia jednak zróżnicowanej biologii HL. Uzasadnia to poszukiwania czynników biologicznych mogących mieć wpływ na rokowanie wykorzystujące nowoczesne techniki biologii molekularnej.

Christian Steidel i współpracownicy oceniali profile genowe w materiale tkankowym pobranym przed rozpoczęciem leczenia zarówno od chorych, u których doszło do wyleczenia, jak i chorych z progresją lub wznową choroby. Przeprowadzona analiza sugerowała korelację pomiędzy obecnością makrofagów w środowisku, brakiem komórek B oraz nadekspresją genów matrixmetylopeptydaz a niepowodzeniem leczenia. Obserwację tę potwierdzono, wykonując ocenę immunohistochemiczną antygenów charakterystycznych dla makrofagów (CD68), limfocytów (CD20) oraz MPP11 w kolejnej niezależnej grupie 166 chorych. Wykazano bowiem, że pacjenci, u których liczba komórek CD68 była niska (w ocenie immunohistochemicznej wartość 1 lub 2), mieli znamienne lepsze rokowanie, odnotowano

u nich znamienne dłuższy czas wolny od progresji oraz znamienne dłuższe przeżycia całkowite. Chorzy o niewielkim zaawansowaniu choroby oraz z niewielką liczbą komórek CD68 (+) w nacieku otaczającym komórki nowotworowe mieli prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby 100%<sup>45</sup>. Znaczenie liczby makrofagów w środowisku otaczającym komórki nowotworowe (ang. *Tumor Associated Macrophage*, TAM) sugerowane było już wcześniej, jednak dopiero przedstawione powyżej wyniki zdają się potwierdzać ich niekorzystne znaczenie rokownicze. Wreszcie zbliżone wyniki opublikowała grupa amerykańsko-kanadyjska w ramach badania E2496 Intergroup, w którym przeanalizowano materiał pochodzący od 287 pacjentów, przydzielonych losowo do dwóch grup – kontrolnej i weryfikowanej. Wykazano, że podwyższona ekspresja CD68 i CD163 koreluje z krótszym czasem przeżycia do progresji choroby oraz krótszym całkowitym przeżyciem<sup>46</sup>. Jednak nie wszyscy potwierdzają związek między obecnością makrofagów a niekorzystnymi wynikami leczenia. W 2012 roku przedstawiono pracę, w której przeanalizowano materiał tkankowy 266 pacjentów pod kątem nadekspresji CD68 i CD163, nie potwierdzając dodatkowo korelacji pomiędzy nadekspresją tych markerów i gorszym rokowaniem<sup>47</sup>. Dlatego też rola markerów mikrośrodowiska jako czynnika prognostycznego nie została jednoznacznie ustalona.

## 1.8 Leczenie chłoniaka Hodgkina

Chłoniak Hodgkina to choroba o dobrym rokowaniu, w której odsetek długotrwałych remisji wynosi 80–85%<sup>48</sup>. Sposób leczenia i jego długość zależy od stopnia zaawansowania choroby. Jednak wcześniej, w latach czterdziestych XX wieku, choroba uznawana była za nieuleczalną. Postęp w leczeniu HD związany był z wprowadzeniem do leczenia najpierw radioterapii, następnie cytostatyków i wreszcie umiejętnego kojarzenia tych dwóch metod. Początkowo postaci ograniczone choroby leczono jedynie dostępną radioterapią, używając dużych pól płaszczowych. Technika ta powodowała wiele powikłań, przy czym aż 30% pacjentów pozostawało niewyleczonych.<sup>49</sup> Wraz z erą wprowadzenia cytostatyków podejmowano próby leczenia postaci ograniczonych metodami skojarzonymi. Przełomem w leczeniu było wprowadzenie w 1965 roku przez Vincenta DeVita polichemioterapii według schematu MOPP.<sup>50</sup> W skład tego schematu wchodziły następujące leki: nitrogranulogen, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon. Dzięki tej chemioterapii po raz pierwszy w historii udało się uzyskać niewielki odsetek przeżyć pięcioletnich u pacjentów z zaawansowaną

postaci choroby. Schemat ten był niezwykle toksyczny, powodował niepłodność u prawie 100% mężczyzn i kobiet po 30. roku życia oraz powodował około 3–5% wtórnych białaczek<sup>51,52</sup>. Ponadto wyniki leczenia wciąż nie były zadowalające. Jedna trzecia chorych nie uzyskiwała całkowitej remisji choroby, a na wyleczenie mogło liczyć zaledwie 50% chorych. Dlatego wciąż poszukiwano nowych sposobów leczenia. W 1975 roku prof. Gianni Bonadonna wprowadził do leczenia nowy schemat ABVD (adriamycyna, bleomycyna, vinblastyna, dakarbazyna). Początkowo używano go jako terapii ratunkowej po niepowodzeniu leczenia schematem MOPP, w niedługim czasie stał się elementem schematu hybrydowego MOPP/ABV i MOPP/ABVD w pierwszej linii leczenia,<sup>53,54</sup> a następnie stał się podstawą leczenia, obowiązującą do dziś we wszystkich stopniach zaawansowania choroby. W nielicznych krajach ABVD zostało zastąpione schematem BEACOPP eskalowany, opracowanym przez prof. Volkera Diehla dla chorych z postacią zaawansowaną HL po wykazaniu dziesięcioletniego przeżycia bez objawów choroby u 86% chorych oraz dziesięcioletniego całkowitego przeżycia u ponad 92% chorych z zaawansowanym HL. Schemat ten jest jednak obciążony dużą toksycznością wczesną i późną.

## **1.8.1 Aktualne wytyczne leczenia HL**

### **1.8.1.1 Leczenie postaci wczesnych o korzystnych czynnikach rokowniczych**

Obowiązującym standardem leczenia postaci wczesnej bez czynników ryzyka jest podanie dwóch cykli chemioterapii ABVD z uzupełniającym napromienianiem obszarów pierwotnie zajętych (ang. *involved fields*). Badanie HD10 przeprowadzone przez GHSG wykazało, że nie ma różnic w kontroli choroby pomiędzy grupami chorych otrzymującymi cztery i dwa cykle chemioterapii ABVD, za to profil toksyczności okazał się korzystniejszy w grupie chorych leczonych mniej intensywnie. To samo badanie wykazało, że zmniejszenie dawki radioterapii z 30 do 20 Gy na obszar pierwotnie zajęty przez chorobę nie pogarsza wyników leczenia, a wiąże się z mniejszą toksycznością<sup>11</sup>. Niektórzy kwestionują zasadność stosowania leczenia skojarzonego, twierdząc, że nie ma bezpiecznej dawki radioterapii. Argumentów potwierdzających taki sposób rozumowania dostarczyło niedawno opublikowane kanadyjskie badanie HD6, w którym porównywano leczenie skojarzone (chemioterapia ABVD z następową radioterapią wielkopoolową) z samodzielną chemioterapią

ABVD u chorych we wczesnych stopniach zaawansowania chłoniaka Hodgkina (I i IIA), bez niekorzystnych czynników rokowniczych.

Odsetek długoletnich całkowitych przeżyć był wyższy wśród pacjentów leczonych samą chemioterapią w porównaniu do osób leczonych w sposób skojarzony (12 lat obserwacji, 94% vs 87%, z przedziałem ufności od 0,25 do 0,99,  $P = 0,04$ ). Należy jednak pamiętać, że analizowani pacjenci byli rekrutowani do badania w latach 1994–2002, kiedy standardem radioterapii była radioterapia wielkopolowa, która obecnie zastąpiona jest bezpieczniejszym napromienianiem okolic pierwotnie zajętych przez chorobę. Badanie pokazuje jednak, że poprawa długoterminowego przeżycia mniej zależy od nawrotu lub progresji chłoniaka a bardziej od dalszej redukcji zgonów związanych z powikłaniami leczenia. To wskazuje na konieczność dalszych badań zakładających deeskalację leczenia tej grupy chorych.<sup>55</sup>

### **1.8.1.2 Leczenie wczesnej postaci z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi**

Standardem postępowania jest podanie czterech cykli chemioterapii według schematu ABVD z uzupełniającą radioterapią obszarów pierwotnie zajętych w dawce 30 Gy. Do ustalenia tego sposobu postępowania przyczyniły się liczne badania kliniczne: kanadyjskie HD6, EORTC H8U i GHSG HD8. Grupa GHSG uzyskała poprawę wyników leczenia (6,2%) dotyczącą PFS, stosując na początku leczenia dwa cykle BEACOPP eskalowany, a następnie dwa standardowe cykle ABVD z napromienianiem obszarów pierwotnie zajętych w dawce 30 Gy w porównaniu do standardowego ramienia składającego się z czterech cykli ABVD i radioterapii. Sekwencyjny sposób leczenia BEACOPPesc/ABVD nie został jednak powszechnie zaakceptowany jako nowy standard postępowania w tej grupie chorych.<sup>14</sup>

### **1.8.1.3 Leczenie postaci zaawansowanej chłoniaka Hodgkina**

Obowiązującym standardem leczenia jest podanie sześć do ośmiu cykli ABVD z radioterapią zmian przetrwałych. Podanie sześć do ośmiu cykli tego leczenia z gęstością dawki przekraczającą 80% pozwala na wyleczenie około 70% chorych. Wyniki te nie są do końca satysfakcjonujące, ponieważ u około 25% chorych dochodzi do wznowy choroby



lub progresji już w trakcie leczenia. Z tego względu niemiecka grupa leczenia chłoniaków (GHSG) zaleca na podstawie wyników badania HD9 leczenie bardziej intensywnym schematem BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, procarbazylna, prednizolon) w wersji eskalowanej, poprawiającym odsetek odpowiedzi do 80% i dziesięcioletniego przeżycia bez objawów choroby do 86%. Jednak znaczna toksyczność hematologiczna, późne powikłania w postaci wtórnych nowotworów i niepłodność stanowią dużą przeszkodę w rutynowym zastosowaniu tego schematu w codziennej lekarskiej praktyce w odniesieniu do wszystkich chorych<sup>15</sup>. Wprawdzie badanie HD15 wykazało, że skuteczność leczenia sześcioma cyklami schematu BEACOPP eskalowany nie jest gorsza od leczenia ośmioma cyklami, to jednak nadal toksyczność leczenia schematem BEACOPP nie jest akceptowalna i nie zachęca do szerokiego stosowania tej metody w codziennej praktyce klinicznej<sup>56</sup>. Tym bardziej, że badanie przeprowadzone przez grupę włoską, porównujące bezpośrednio BEACOPP eskalowany do ABVD, które potwierdziło różnicę w czasie wolnym od progresji na korzyść schematu BEACOPP w siedmioletnim okresie obserwacji (85% vs 73%), jednak nie wykazało statystycznie znamiennej różnicy w przeżyciu wolnym od zdarzeń z powodu większej toksyczności schematu BEACOPP<sup>57</sup>. Również doniesienia opisujące wielośrodkowe badanie 20012 Intergroup koordynowane przez EORTC, dotyczące pacjentów z zaawansowaną postacią choroby (III i IV CS), przy prawie czteroletniej medianie obserwacji, nie wykazały istotnie znamiennej różnicy w przeżyciach całkowitych pomiędzy grupami pacjentów leczonych schematem ABVD (275 chorych) w porównaniu ze schematem BEACOPP 4x eskalowany + 4x podstawowy (274 chorych)<sup>58</sup>. W grupie leczonej ABVD odnotowano znamiennej więcej nawrotów choroby, natomiast w grupie otrzymującej BEACOPP eskalowany odnotowano więcej przypadków wczesnego przerwania leczenia, głównie z powodu toksyczności. Dotychczas nie został ustalony jednoznaczny standard postępowania w przypadku zaawansowanej postaci choroby. Decyzja na podstawie znajomości powyższych danych, profilu toksyczności obu schematów leczenia, jak również stanu klinicznego pacjenta powinna być podejmowana indywidualnie przez lekarza w porozumieniu z pacjentem.

### **1.8.2 Leczenie zależne od odpowiedzi**

Zróznicowana odpowiedź chorych na standardowe leczenie ABVD spowodowała opracowanie strategii leczenia dostosowanego do reakcji na terapię (ang. *risk adaptive*

*therapy*). Zgodnie z tą koncepcją, intensywność leczenia ma być uzależniona od wstępnej odpowiedzi na leczenie. Tylko chorzy, którzy nie odpowiadają na standardowe leczenie, wymagają zastosowania bardziej intensywnej chemioterapii, co może w istotny sposób zwiększyć ich szanse na wyleczenie. Sumarycznie wyniki leczenia powinny ulec poprawie bez konieczności intensyfikacji leczenia u wszystkich chorych.

Idealnym narzędziem oceny odpowiedzi na leczenie jest badanie, które ocenia nie tylko odpowiedź pod postacią zmniejszenia wymiarów zmian w badaniu obrazowym, ale również ocenia te zmiany pod względem aktywności metabolicznej. Idea wczesnej oceny odpowiedzi na leczenie za pomocą badań obrazowych nie jest nowa. Potencjalnie może ona służyć identyfikacji chorych opornych na stosowane leczenie, a więc wymagających szybko jego zmiany, oraz ograniczaniu narażenia na niepotrzebną toksyczność w przypadku możliwości deeskalacji leczenia. Początkowo w tym celu stosowano scyntyografię galem, która wykorzystywała izotop promieniotwórczy ( $^{67}\text{Ga}$ ) do zobrazowania funkcji narządu poprzez łączenie się izotopu galu z receptorem dla transferryny<sup>59</sup>. Metoda ta nie znalazła szerokiego zastosowania w diagnostyce chłoniaka Hodgkina z uwagi na małą precyzję w lokalizacji obszarów wychwytu oraz fakt, że wzmożony wychwyt znacznika w warunkach fizjologii występuje w jelitach, co sprawia, że jest to metoda niediagnostyczna dla oceny zasięgu choroby w obszarach pod przeponą<sup>60,61</sup>. Znacznie skuteczniejszą metodą w ocenie wczesnej odpowiedzi na leczenie<sup>62,63</sup> okazało się TK skojarzone z badaniem PET wykonywane tuż przed trzecim cyklem chemioterapii ABVD. Niemal 80% pacjentów z HL wykazuje normalizację metaboliczną zmian chorobowych w PET już po dwóch cyklach ABVD. We włosko-duńskim badaniu, u chorych z zaawansowanym HL, dwuletnie wskaźniki przeżycia bez nawrotu choroby (PFS) pacjentów z negatywnym i pozytywnym wynikiem wczesnego badania PET wyniosły odpowiednio: 95% i 12%<sup>17</sup>. Należy podkreślić, że różnice te były widoczne zarówno u chorych z niskim (0–2), jak i wysokim (3–7) Międzynarodowym Wskaźnikiem Progностycznym. Problemem w szerokim wykorzystaniu badania PET/TK do wczesnej oceny odpowiedzi były trudności w interpretacji wyniku badania i powtarzalności ocen. W związku z tym opracowano kryteria pozwalające na prostą ocenę badania jako pozytywnego lub negatywnego. Początkowo stosowano kryteria takie, jak w ocenie badań po zakończeniu leczenia, porównując wychwyt znacznika w zmianie do wychwytu znacznika w otaczających go tkankach. Kryteria te okazały się zbyt restrykcyjne, co skutkowało dużym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich. Opracowane przez dr Sally Barrington kryteria, zwane kryteriami z Deauville [Tab. 3], gdzie zostały po raz pierwszy zaproponowane w 2009 roku, okazały się znacznie lepsze do interpretacji wczesnych badań

PET. Wykorzystują one ocenę wychwyty znacznika w zmianie w porównaniu do wychwyty znacznika w narządach referencyjnych: w wątrobie i puli krwi krążącej w śródpiersiu (ang. *mediastinal blood pool stream*, MBPS). Jeżeli intensywność wychwyty znacznika jest wyższa niż w wątrobie (zwykle SUV wątroby wynosi ok. 4), wynik badania interpretuje się jako dodatni (punktacja 4 i 5)<sup>62</sup>. Wynik jednoznacznie ujemny (punktacja 1 i 2) to taki, w którym wychwyty ogniskowy lub rozlany jest poniżej poziomu wychwyty MBPS (zwykle SUV MBPS równy jest 2,5-3) lub brak jest jakiegokolwiek wychwyty. Wychwyty mieszczący się w przedziale między wychwytem w wątrobie a MBPS spełnia kryteria minimalnego wychwyty rezydualnego (MRU). Pojęcie MRU po raz pierwszy zaproponował Martin Hutchings<sup>63</sup>. Definicja MRU opierała się początkowo na subiektywnej ocenie specjalisty medycyny nuklearnej, który określał jako MRU wychwyty nieznacznie przewyższający intensywnością wychwyty tła w obszarach pierwotnie zajętych przez nowotwór<sup>64</sup>. W 2007 roku Andrea Gallamini i współpracownicy zaproponowali nową definicję MRU, jako wychwyty utrzymującego się na poziomie minimalnie wyższym, niż wychwyty w puli krwi krążącej śródpiersia (MBPS). Ostateczna definicja MRU została zaproponowana w 2008 roku przez dr Sally Barrington<sup>65</sup> – MRU to wychwyty odpowiadający intensywności wychwyty w wątrobie lub nieco niższy. Ewolucja pojęcia MRU związana była z tym, że pacjenci z resztkowym wychwytem mają tak samo dobre rokowanie, jak pacjenci PET negatywni (bez patologicznego wychwyty znacznika)<sup>63</sup>.

## 1.9 Uzasadnienie podjęcia badań – przesłanki do realizacji pracy doktorskiej

Jak już wcześniej wspomniano, istotą terapii dostosowanej do odpowiedzi (ang. *risk adaptive therapy*) jest wyselekcjonowanie na wczesnym etapie leczenia chorych, dla których leczenie to nie jest skuteczne. Szacuje się, że dotyczy to około 10–15% chorych z postacią wczesną i około 30% chorych z postacią zaawansowaną, przy zastosowaniu standardowej, stosunkowo mało toksycznej chemioterapii ABVD. Dotychczas wykazano, że badanie PET/TK wykonane po drugim cyklu ABVD identyfikuje takich chorych ze stosunkowo dużą czułością i akceptowalną specyficznością. Wydaje się, że w przypadku suboptymalnej odpowiedzi ewentualna zmiana leczenia powinna nastąpić jak najszybciej, aby zapobiec ewentualnemu rozwojowi chemiooporności. Pomimo licznych prac poświęconych temu zagadnieniu problem ten nie został jednoznacznie zdefiniowany.

Było to powodem rozpoczęcia badania prospektywnego, które miało na celu ustalenie optymalnego momentu oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu PET/TK.

### **1.9.1 Cel pracy**

Cel główny.

Ocena dynamiki zmian odpowiedzi na leczenie poprzez ocenę wczesnego badania PET wykonywanego po pierwszym i po drugim cyklu ABVD oraz ustalenie optymalnego czasu wykonywania wczesnego badania PET – po pierwszym, czy po drugim cyklu chemioterapii.

Aby osiągnąć cel główny wyznaczono następujące cele szczegółowe:

1. Określenie odsetka dodatnich badań PET po pierwszym (PET1) i po drugim (PET2) cyklu ABVD
2. Określenie prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od choroby (DFS) u chorych z dodatnim i ujemnym wynikiem wczesnego badania PET1 i PET2
3. Określenie na tej podstawie pozytywnej (PPV) i negatywnej (NPV) wartości predykcyjnej wczesnego badania PET1 i PET2
4. Ocena przebiegu choroby u chorych wolniej odpowiadających na leczenia, to jest chorych z dodatnim wynikiem badania PET1 i negatywnym badania PET2, czyli PET1(+)/PET2(-)

### **1.9.2 Hipoteza badawcza pracy**

Negatywna wartość predykcyjna wczesnego badania PET po pierwszym cyklu ABVD będzie istotnie wyższa od uzyskanej po drugim cyklu ABVD, przy zachowaniu wysokiej pozytywnej wartości predykcyjnej, akceptowalnej dla podjęcia decyzji o intensyfikacji leczenia.

## 2. Materiał i metody

### 2.1 Populacja badana

Grupę badaną stanowili chorzy z nowo rozpoznaną, klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina, leczeni w Gdyńskim Centrum Onkologii od stycznia 2008 do grudnia 2011 roku (71 chorych, 63%), oraz chorzy leczeni w Rigshospitalet w Kopenhadze (Dania) w okresie od czerwca 2008 do grudnia 2011 roku (42 chorych, 37%). Dane chorych z Danii zostały udostępnione przez doktora Martina Hutchingsa i za jego zgodą użyte w mojej pracy. Badanie duńskie zostało rozpoczęte niezależnie od prowadzonego przeze mnie badania.

Kryteria włączenia do badania obejmowały:

- Rozpoznanie klasycznego typu chłoniaka Hodgkina
- Wiek >18 lat
- Sprawność według skali Karnofsky'ego >50% lub punktacja według skali ECOG  $\leq 3$
- Chorzy dotychczas nieleczeni
- Stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych u pacjentek w wieku rozrodczym

Do badania nie kwalifikowano chorych:

- z rozpoznaniem nieklasycznego typu chłoniaka Hodgkina
- z oczekiwanym okresem przeżycia <12 tygodni
- ze złym stanem ogólnym (sprawność wg skali Karnofsky'ego <50% lub punktacja wg skali ECOG  $\geq 3$ )
- ze współwystępowaniem schorzeń lub innych okoliczności, które zakłócałyby prowadzenie leczenia oraz wykonywanie wczesnych badań PET/TK zgodnie z protokołem:
  - niewyrównana niewydolność serca, frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 50%
  - kardiomiopatia rozstrzeniowa
  - niezwiązana z chłoniakiem niewydolność nerek (stężenie kreatyniny przekraczające trzykrotnie górną granicę normy)
  - niezwiązana z chłoniakiem niewydolność wątroby, przy aktywności transaminaz ponad trzykrotnie przekraczającej wartości prawidłowe i/lub stężeniu bilirubiny >3,0 mg/dl.
  - zajęcie ośrodkowego układu nerwowego

- ciężka choroba psychiczna
- nosicielstwo wirusa HIV
- karmienie piersią, ciąża lub w przypadku chorych o potencjale rozrodczym brak zgody na stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej

W pracy wykorzystano dane chorych, którzy ukończyli chemioterapię pomiędzy 1 stycznia 2008 a 31 grudnia 2011 roku. Obserwacje chorych leczonych w ośrodku gdyńskim, których wyniki posłużyły jako dane w niniejszej pracy, zakończono w styczniu 2014 roku. Ostatnia weryfikacja danych z ośrodka duńskiego pochodzi z grudnia 2013 roku.

## **2.2 Ocena chorych przed rozpoczęciem leczenia**

Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli 18. rok życia, zgłaszający się do obu ośrodków, ze świeżo rozpoznaną, klasyczną postacią choroby Hodgkina, w dobrym stanie ogólnym (sprawność według skali Karnofsky'ego >50%), byli obejmowani standardową opieką. Rozpoznanie histopatologiczne opierało się na materiale z pobranego chirurgicznie węzła chłonnego. U chorych wykonywano panel podstawowych badań określający zaawansowanie choroby, stan wydolności organizmu i obecność schorzeń towarzyszących. Rutynowo wykonywano morfologię krwi oraz badania oceniające funkcję wątroby i nerek. Ponadto oceniano stężenie albuminy w surowicy, CRP (białka ostrej fazy), aktywność LDH (dehydrogenazy mleczanowej) i wartość OB (Odczyn Biernackiego).

Wszyscy chorzy mieli standardowo wykonywane TK klatki piersiowej i jamy brzusznej z kontrastem, w ocenie wstępnej. Wskazaniem do wykonania badania PET/TK przed rozpoczęciem terapii, w ośrodku gdyńskim, były wątpliwości diagnostyczne lub trudności w określeniu wyjściowego stopnia zaawansowania choroby. U części chorych wstępne badanie PET/TK było wykonywane w ramach badania obserwacyjnego Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków.

Na potrzeby pracy stopień zaawansowania klinicznego został określony oddzielnie na podstawie badań TK i dla badania PET, dla każdego chorego. W przypadku rozbieżności pomiędzy oceną stopnia zaawansowania za pomocą badania TK oraz TK w połączeniu z PET (PET/TK) przypadek chorego ponownie poddawano dyskusji w obecności radiologa oraz specjalisty medycyny nuklearnej, ustalając ostateczny stopień zaawansowania klinicznego. Analiza różnic w stopniu zaawansowania większości chorych włączonych do badania była

przedmiotem odrębnej pracy<sup>39</sup>. Najczęściej dotyczyło to wyższego zaawansowania w badaniu PET. Głównym obszarem, w którym występowały niezgodności pomiędzy oceną TK i PET było zajęcie szpiku oraz śledziony widoczne w badaniu PET. W ośrodku duńskim badanie PET/TK przed leczeniem było wykonywane rutynowo. Stopień zaawansowania choroby oceniano według klasyfikacji Ann Arbor z modyfikacją z Cotswolds. Dodatkowo u pacjentów z zaawansowaną chorobą oceniano wartość wskaźnika IPS. U wszystkich pacjentów, poza chorymi w stopniu 1 i 2, bez objawów ogólnych wykonywano biopsję szpiku wraz z trepanobiopsją.

### **2.3 Ocena chorych w trakcie leczenia**

W trakcie leczenia u wszystkich chorych wykonywano badanie PET/TK po pierwszym cyklu chemioterapii (PET1), w przedziale od -5 do +1 dni (mediana 3) przed cyklem IIA ABVD. W ośrodku duńskim wszyscy chorzy, niezależnie od wyniku badania PET/TK po pierwszym cyklu ABVD, mieli wykonywane to badanie również po drugim cyklu ABVD (PET2). W naszym ośrodku badanie PET2 wykonywano tylko w przypadku wątpliwości, co do interpretacji wyniku lub w przypadku badania, którego wynik uznano za dodatni. W przypadku dodatniego badania PET/TK po pierwszym i drugim cyklu ABVD chorego poddawano skrupulatnej ocenie klinicznej, celem oceny zasadności kontynuowania leczenia schematem ABVD. Badanie PET2 było wykonane w przedziale od -7 do +1 dni (mediana 2) przed cyklem IIIA ABVD.

### **2.4 Warunki wykonywania badań PET/TK**

Badania PET wykonywane były w dwóch ośrodkach – Zakładzie Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii w Bydgoszczy (przy użyciu skanerów Biograph 6 i Biograph mCT128 firmy Siemens) oraz w Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuclearmedicin og PET w Rigshospitalet (Siemens Biograph TrueV 40-slice CT, Siemens Biograph TrueV 64-slice CT oraz Siemens mCT-S 64). Pacjenci byli poinformowani o konieczności unikania wysiłku fizycznego na 4–6 godzin przed badaniem, jak również o konieczności pozostania na czczo przed wykonaniem badania. Niektórzy z chorych otrzymywali diazepam lub inny lek o działaniu relaksacyjnym na mięśnie prężkowane, w celu zmniejszenia wychwytu

mięśniowego radioznacznika. Stężenie glukozy we krwi oznaczane było bezpośrednio przed badaniem i jego wartość nie mogła przekraczać 120–150 mg/dl. Do badania używano znakowanej 2-deoxy-2-(<sup>18</sup>F)fluoro-D-glucose (<sup>18</sup>F-FDG) w dawce 5–7 MBq/kg. Akwizycję przeprowadzano po jednej godzinie od podania <sup>18</sup>F-FDG, z tolerancją  $\pm$  10 minut.

Rekonstrukcję obrazów przeprowadzano za pomocą algorytmów rekonstrukcyjnych OSEM (ang. *ordered subsets expectation maximization*), następnie archiwizując je na nośnikach elektronicznych.

## 2.5 Kryteria oceny wczesnych wyników PET/TK

Do oceny badania PET używano skali zaproponowanej przez doktor Sally Barrington na konferencji w Deauville (Francja) w 2009 roku. Wyróżniono w niej, jak wspomniano we wstępie, pięć stopni, porównując intensywność wychwytu radioznacznika w zmianie, z wychwytem w narządach referencyjnych: w puli krwi krążącej śródpiersia oraz w wątrobie [Tab. 3]. Punktacja od 1 do 3 uznana została za wynik negatywny (brak aktywnej choroby nowotworowej), zaś 4 i 5 za wynik badania dodatni (świadczący o obecności aktywnej choroby nowotworowej).

Tabela 3. Kryteria oceny i interpretacja badań PET/TK według pięciostopniowej skali z Deauville

Pięciostopniowa skala Deauville	Interpretacja
(1) brak wychwytu	Badanie negatywne
(2) wychwyty $\leq$ śródpiersie	Badanie negatywne
(3) wychwyty $>$ śródpiersie $\leq$ wątroba; tzw. minimalny wychwyty rezydualny	Badanie negatywne
(4) wychwyty nieznacznie większy niż wychwyty wątroby, w dowolnej lokalizacji	Badanie dodatnie
(5) znaczący wzrost wychwyty w dowolnej lokalizacji powyżej wychwyty w wątrobie i/lub nowa lokalizacja wychwyty	Badanie dodatnie

Każde z badań zostało ocenione przez dwóch niezależnych ekspertów. Żaden z ekspertów nie dysponował danymi dotyczącymi ostatecznego statusu choroby po zakończeniu leczenia. Dla polskiej grupy chorych ekspertami byli dr n. med. Bogdan Małkowski (Polska) oraz pochodzący z Włoch dr Alberto Biggi, dla grupy duńskiej



dr Martin Hutchings (Dania) oraz prof. dr Lale Kostakoglu (USA). W sytuacji, w której oceny ekspertów różniły się od siebie znacząco, to znaczy jeden z nich oceniał badanie jako negatywne, a drugi jako pozytywne, byli oni o tym informowani i proszeni o ustalenie konsensusu, przy czym otrzymywali dane kliniczne pacjenta w momencie wykonywania badania, wciąż nie mając informacji na temat statusu choroby u pacjenta po zakończeniu leczenia.

## 2.6 Leczenie

Plan leczenia ustalano w oparciu o stopień zaawansowania choroby, zgodnie z ogólnie przyjętymi standardami. Referencyjnym schematem chemioterapii był schemat ABVD – adriamycyna, bleomycyna, vinblastyna, dakarbazyna [Tab. 4], z radioterapią wyjściowo zajętych zmian w postaciach wczesnych oraz z radioterapią zmian przetrwałych w postaciach zaawansowanych, niezależnie od ich aktywności metabolicznej w badaniu PET/TK na zakończenie leczenia. Chemioterapia podawana była w rytmie czterotygodniowym (podanie leków odbywało się w 1. i 15. dobie leczenia). Założono utrzymanie wysokiej gęstości dawki (RDI powyżej 90%), podając kolejne cykle przy bezwzględnej liczbie neutrocytów powyżej 500 w mikrolitrze, w miarę możliwości unikając podawania czynników stymulujących szpik kostny, w profilaktyce pierwotnej. Rutynowo stosowano leki przeciwwymiotne dożylnie i doustnie. Chemioterapię odraczano w przypadku wystąpienia toksyczności innej niż hematologiczna w stopniu 2 (wyłączając alopecję) lub wyższym oraz w przypadku, gdy w opinii lekarza prowadzącego kontynuacja leczenia zagrażałaby życiu lub zdrowiu pacjenta.

Tabela 4. Schemat ABVD

Lek	Pełna dawka	
Doxorubicyna (ADM)	25 mg/m <sup>2</sup>	1,15 doba
Bleomycyna (BLM)	10 IU/m <sup>2</sup>	1,15 doba
Vinblastyna (VBL)	6 mg/m <sup>2</sup>	1,15 doba
Dakarbazyna (DTIC)	375 mg/m <sup>2</sup>	1,15 doba

Pacjenci, którzy nie mieli zadowalającej odpowiedzi na leczenie, czyli zmniejszenia największego wymiaru węzłów chłonnych o więcej niż 50% w badaniu fizykalnym lub badaniach obrazowych lub progresję po drugim cyklu chemioterapii, informowani byli o możliwości zmiany schematu leczenia na intensywniejszy – BEACOPP w dawkach eskalowanych. Pierwszy cykl podawany był zawsze w pełnych dawkach należnych. W przypadku toksyczności hematologicznej (neutropenii 3. stopnia lub trombocytopenii 2. stopnia w 22. dniu cyklu), podanie chemioterapii odraczano do czasu regeneracji neutrofilii do 2. stopnia, a płytek krwi do 1. stopnia toksyczności. Jeżeli wystąpiła długotrwała neutropenia 4. stopnia, trombocytopenia 3. stopnia lub jakakolwiek inna toksyczność niehematologiczna zagrażająca życiu, kolejne cykle modyfikowano według przyjętego schematu, przedstawionego w tabeli [Tab. 5]. W sumie podawano sześć cykli BEACOPP eskalowanego. Dodatkowo w trakcie terapii podawano codziennie Allopurinol 100 mg, Heviran 800 mg, Flukonazol 100 mg, Polprazol 20 mg oraz dwa razy w tygodniu Biseptol 960 mg, jako postępowanie profilaktyczne.

Tabela 5. Schemat BEACOPP eskalowany i sposoby redukcji dawek poszczególnych leków

Lek	Pełna dawka BEACOPP eskalowany	Redukcja dawki o 1 poziom	Redukcja dawki o 2 poziomy
Bleomycyna	10 mg/m <sup>2</sup>	10 mg/m <sup>2</sup>	10 mg/m <sup>2</sup>
Etopozyd	200 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>
Doxorubicyna	35 mg/m <sup>2</sup>	30 mg/m <sup>2</sup>	25 mg/m <sup>2</sup>
Cyclofosfamid	1250 mg/m <sup>2</sup>	950 mg/m <sup>2</sup>	650 mg/m <sup>2</sup>
Vinkrystyna	1,4 mg/m <sup>2</sup>	1,4 mg/m <sup>2</sup>	1,4 mg/m <sup>2</sup>
Procarbazyna	100 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>
Prednizolon	40 mg/m <sup>2</sup>	40 mg/m <sup>2</sup>	40 mg/m <sup>2</sup>
Dexametazon	5 mg/m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup>

Protokół postępowania był zaaprobowany przez lokalne komisje bioetyczne w Kopenhadze i w Gdańsku (przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym), a badanie było przeprowadzone zgodnie z wymogami Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy.

## **2.7 Ocena skuteczności terapii po zakończeniu leczenia**

W celu oceny skuteczności terapii po zakończeniu leczenia stosowano kryteria oceny według Chesona opublikowane w 2007 roku, które uwzględniają wyniki końcowego badania PET/TK [Tab. 6].

W interpretacji końcowego badania PET/TK stosowano pięciostopniową skalę z Deauville. Za negatywne badania przyjmowano te, w których wartość punktacji wynosiła 1, 2, 3. U chorych z postacią wczesną końcowe badanie PET wykonywano trzy miesiące po zakończeniu radioterapii uzupełniającej, u chorych z postacią zaawansowaną 4–6 tygodni od podania ostatniej dawki chemioterapeutyków.

Tabela 6. Kryteria według Chesona z 2007 roku oceny odpowiedzi na leczenie chorych na chłoniaki

Odpowiedź	Określenie	Zmiany węzłowe	Śledziona, wątroba	Szpik
Całkowita remisja (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian chorobowych	Badanie PET ujemne niezależnie od wielkości zmian przetrwałych	Niepowiększone, ustąpienie zmian ogniskowych	Ustąpienie nacieków w powtórnej biopsji, immunohistochemia negatywna, jeżeli morfologia niejednoznaczna
Częściowa remisja (PR)	Regresja zmian mierzalnych i niewystąpienie nowych	≥50% zmniejszenie wymiarów SPD sześciu lub mniej największych zmian, w tym śródpiersia i zaotrzewnowych, jeżeli były zajęte oraz brak wzrostu innych zmian. Badanie PET+ w jednym lub więcej miejscu uprzednio zajęтым.	≥50% zmniejszenie wymiarów SPD zmian ogniskowych lub największego wymiaru zmiany pojedynczej, bez wzrostu wielkości narządów	Szpik zajęty przy spełnionych innych kryteriach CR. Nie ocenia się stopnia regresji zmian w szpiku, jeżeli przetrwały po leczeniu.
Choroba stabilna (SD)	Bez regresji i bez progresji	Bez regresji i bez progresji	Badanie PET+ w miejscach uprzednio zajętych, bez nowych zmian w PET lub TK i bez wzrostu zmian w TK	Bez regresji i bez progresji
Nawrót lub progresja (PD)	Nowa zmiana lub wzrost uprzednio obecnej o ≥50% w stosunku do najmniejszej wielkości	Wystąpienie nowej zmiany lub zmian >1,5 cm w dowolnej osi, wzrost wymiarów SPD o ≥50% więcej niż jednego węzła lub wzrost o ≥50% najdłuższego wymiaru węzła o uprzednim wymiarze > 1cm w osi krótkiej. PET+	Wzrost wymiarów SPD o >50% uprzednio obecnych zmian w stosunku do najmniejszej wielkości	Wystąpienie lub nawrót zajęcia szpiku

\* SPD – suma iloczynów dwóch największych wymiarów

## 2.8 Postępowanie po zakończonym leczeniu

### 2.8.1 W przypadku uzyskania całkowitej remisji

Przez pierwsze dwa lata po zakończeniu leczenia, wizyty kontrolne, w trakcie których wykonywano badania laboratoryjne (morfologię, LDH, CRP) oraz przeprowadzano badanie przedmiotowe, odbywały się co 3–4 miesiące. W Gdyńskim Centrum Onkologii badania obrazowe wykonywano tylko w sytuacji podejrzenia nawrotu choroby. W ośrodku duńskim wszyscy chorzy mieli wykonywane badania obrazowe (najczęściej TK) w odstępach sześciomiesięcznych.

### 2.8.2 W przypadku niezyskania całkowitej remisji

W sytuacji obecności przetrwałej choroby stosowano chemioterapię ratunkową z następową autologiczną transplantacją komórek układu krwiotwórczego lub radioterapię, jeżeli choroba przetrwała zlokalizowana była na niewielkim obszarze. W przypadku wątpliwości co do obecności przetrwałej choroby dążono do weryfikacji histopatologicznej.

## 2.9 Punkty końcowe badania i metody statystyczne

Do oceny wartości prognostycznej wczesnego badania PET/TK jako punkty końcowe badania zostały przyjęte następujące parametry: całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS) oraz czas wolny od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS). Za całkowite przeżycie przyjęto czas od postawienia diagnozy do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. DFS zdefiniowano jako czas mierzony od zakończenia leczenia do nawrotu choroby lub czas do zgonu z powodu powikłań po leczeniu (zgon toksyczny).

Do analizy badanych zmiennych zastosowano statystykę opisową. Zmienne ciągłe opisano za pomocą mediany, zakresu i odchylenia standardowego. Zmienne kategoryzowane – za pomocą liczebności i odsetka w poszczególnych grupach.

Do określenia wartości PPV i NPV korzystano z następujących formuł<sup>66</sup>:

$$PPV = TP / (TP + FP)$$

PPV – wartość predykcyjna dodatnia dodatniego badania PET

TP – wartość zdarzeń prawdziwie dodatnich (progresji przy dodatnim badaniu PET)

FP – wartość zdarzeń fałszywie dodatnich (braku progresji przy dodatnim badaniu PET)

$NPV = TN / (TN + FN)$

NPV – wartość predykcyjna ujemna ujemnego badania PET

TN – wartość zdarzeń prawdziwie ujemnych (braku wznowy przy negatywnym badaniu PET)

FN – wartość zdarzeń fałszywie ujemnych (wznowy przy negatywnym badaniu PET)

Prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od choroby estymowano metodą Kaplana-Meiera. Wskaźniki PPV i NPV porównywano między sobą za pomocą testu log-rank. Wartość predykcyjną badań PET1 i PET2 oceniano na podstawie krzywych operacyjnych odbiornika (ang. *Receiver Operating Characteristic*, ROC). Różnice między polami pod krzywymi ROC oceniano za pomocą testu Z. Wnioskowanie statystyczne przeprowadzono na poziomie istotności mniejszym bądź równym 0,05. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu Statistica 12.

### 3. Wyniki

#### 3.1. Badana grupa chorych

Charakterystykę kliniczną 113 chorych włączonych do badania przedstawiono w tabeli [Tab. 7]. Do badania włączono 36 osób (32%) z postacią wczesną (I i IIA), w tym w stopniu I – 10 (9%), w stopniu IIA – 26 (23%) i 77 (68%) z postacią zaawansowaną – IIB 25 (22%), w stopniach IIIA–B – 21 (19%), IVA–B – 31 (27%). Wśród wszystkich chorych 68 (60%) prezentowało objawy ogólne (B), u 35 (31%) chorych stwierdzono obecność zmiany masywnej (bulky), a u 44 chorych (39%) stwierdzono obecność choroby w obszarach pozawęzłowych. W większości przypadków histopatologicznie rozpoznano podtyp NS – 83 (73,5%), rzadziej rozpoznawano podtyp MC – 20 (17,7%). Natomiast podtyp LR stwierdzono jedynie u dwóch (1,8%) chorych, podobnie jak podtyp LD – również u dwóch (1,8%) chorych. U sześciu (5,3%) chorych typ histopatologiczny oceniono jako chłoniak Hodgkina bliżej nieokreślony (Hodgkin Lymphoma NOS). Wszyscy pacjenci, u których rozpoznano HL NOS pochodzili z ośrodka duńskiego. Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny w zakresie 0–2 stwierdzono u 50 chorych (65%), a powyżej 2 – u 27 (35%) chorych.

Tabela 7. Charakterystyka analizowanej grupy 113 chorych oraz rozkład chorych z podziałem na stopnie zaawansowania klinicznego

Cecha	Postać wczesna (I-IIA)	Postać zaawansowana (IIB-IVB)
Liczba chorych (%)	36 (31,86%)	77 (68,14%)
Wiek (lata+SD)	37,8 + 13,9	38,5 + 16,0
Płeć K/M	20/15	36/41
Podtyp histopatologiczny		
NS	24 (66,6%)	59 (76,6%)
MC	8 (22,2%)	12 (15,6%)
LR	2 (5,6%)	0 (0,0%)
LD	1 (2,8%)	1 (1,3%)
NOS	1 (2,8%)	5 (6,5%)

### 3.2 Wyniki badań PET1 i PET2

Stu pięciu chorych spośród całej grupy miało wykonane badanie PET/TK po pierwszym cyklu chemioterapii. U ośmiu chorych (wszyscy z Polski) badania PET1 nie wykonano z przyczyn albo zależnych od chorego albo z przyczyn logistycznych. Spośród 113 chorych dwunastu nie miało wykonanego badania PET2 – pięciu z nich pochodziło z Polski. Głównym powodem niewykonania badania PET2 były: negatywny wynik badania PET1 + niski stopień zaawansowania choroby wyjściowo – prowadzący nie widział potrzeby wykonania badania ze względu na brak potencjalnych korzyści dla pacjenta (dziewięciu chorych). U jednego z chorych stwierdzono w badaniach obrazowych wysokie prawdopodobieństwo współistnienia nowotworu łitego (raka płuca) i skierowano chorego na diagnostykę w tym kierunku.

#### 3.2.1 Wyniki badań PET1

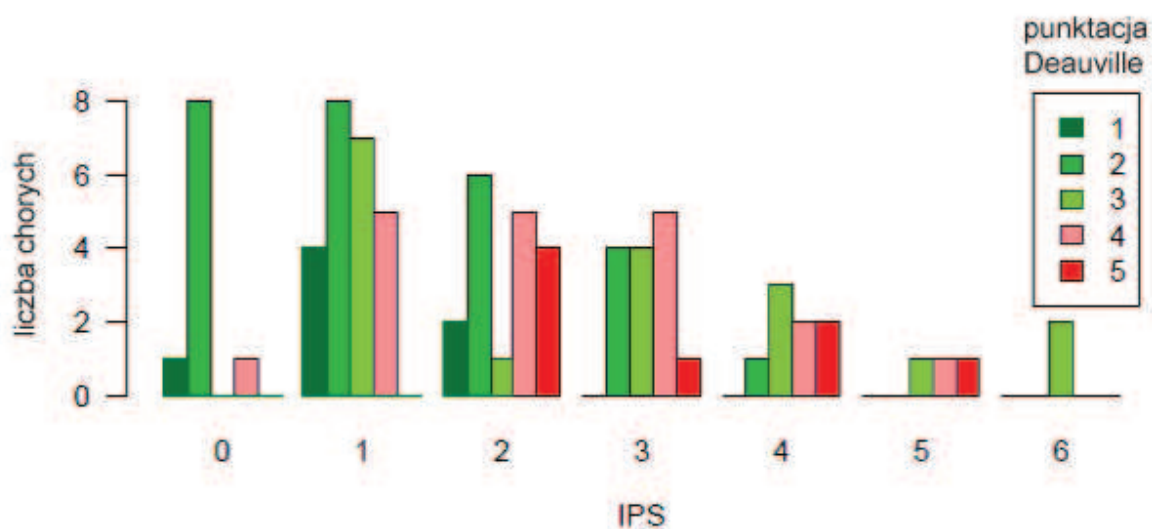
Badanie PET po pierwszym cyklu ABVD wykonano u 105 (93%) chorych. U ośmiu chorych badania PET1 nie wykonano z następujących powodów: zły stan ogólny pacjenta, uniemożliwiający dotarcie do odległego ośrodka wykonującego badania PET/TK, brak możliwości uzgodnienia terminu badania w zakładanym przedziale czasowym – przed pierwszą częścią drugiego cyklu chemioterapii, brak zgody na odbycie podróży do odległego ośrodka, w którym wykonywano badania. Dodatkowo badanie PET1 (Deauville 4 i 5) opisano u 33 (29%), a negatywne (Deauville 1–3) – u 72 (71%) chorych. Wyniki badania PET1, z uwzględnieniem punktacji z Deauville, u chorych z postacią wczesną i zaawansowaną choroby przedstawiono w tabeli [Tab. 8].

Tabela 8. Wyniki badania PET/TK po pierwszym cyklu ABVD według klasyfikacji z Deauville

Punktacja	1	2	3	Suma	4	5	Suma
Postać							
Wczesna – liczba (%)	9	14	3	26 (76%)	5	3	8 (24%)
Zaawansowana – liczba (%)	6	21	19	46 (65%)	18	7	25 (35%)



Rycina 1. Rozkład wartości punktacji oceny odpowiedzi na leczenie według punktacji z Deauville względem wartości IPS u chorych z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina (w stopniu od IIB do IVB), po pierwszym cyklu chemioterapii ABVD



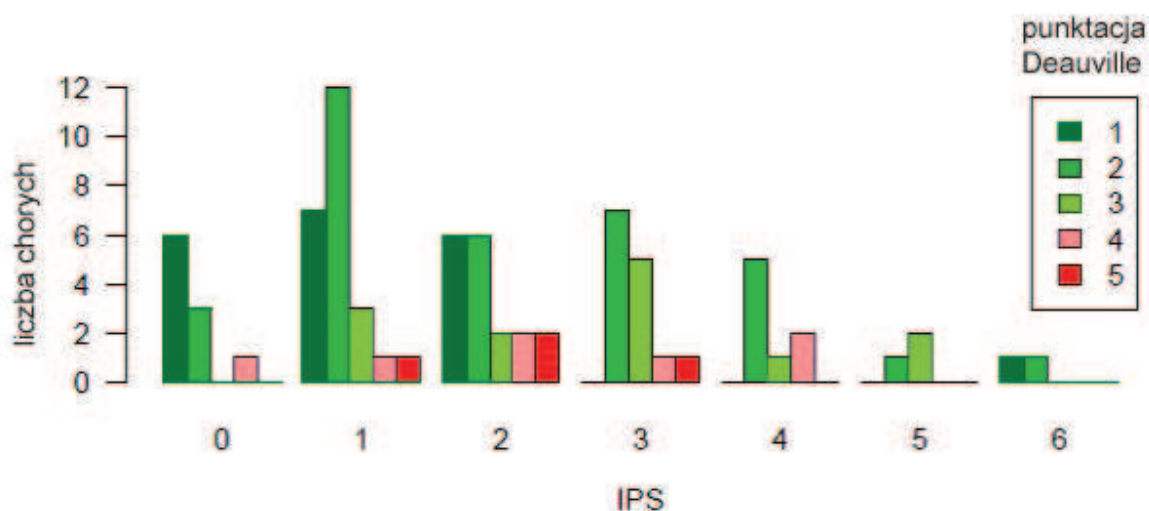
### 3.2.2 Wyniki badań wczesnych PET po drugim cyklu ABVD (PET2)

U 101 chorych wykonano badanie PET przed 3 cyklem ABVD. Dodatni PET2 (Deauville 4,5) stwierdzono u 16 chorych (15,8%). Troje spośród tych 16 chorych nie miało wykonanego badania PET1, pozostali mieli dodatni wynik PET1 [Tab. 9].

Tabela 9. Wyniki badania PET/TK po drugim cyklu ABVD według klasyfikacji z Deauville

Postać \ Punktacja	Punktacja			Suma	4	5	Suma
	1	2	3				
Wczesna – liczba (%)	15	11	2	28 (83%)	4	2	6 (17%)
Zaawansowana – liczba (%)	13	29	15	57 (85%)	7	3	10 (15%)

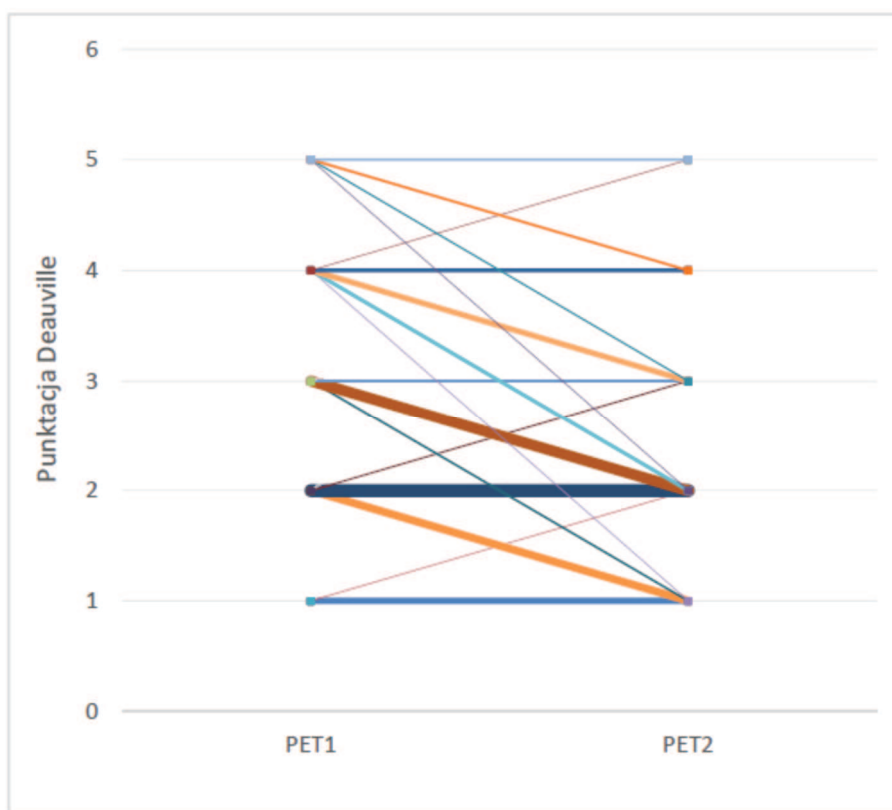
Rycina 2. Rozkład wartości punktacji oceny odpowiedzi na leczenie według punktacji z Deauville względem wartości IPS u chorych z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina (w stopniu od IIB do IVB), po drugim cyklu chemioterapii ABVD



### 3.2.3 Ocena dynamiki odpowiedzi w badaniach PET

Oceny takiej dokonano u 93 chorych, u których wykonano zarówno badanie PET1, jak i PET2. Schemat odpowiedzi na leczenie ocenianej w badaniach PET1 i PET2 przedstawiono na wykresie [Ryc. 3]. W przypadku stwierdzenia w badaniu PET1 punktacji według Deauville 1,2,3 (badania negatywne), również w badaniu PET2 punktacja mieściła się w tym zakresie liczbowym, choć dynamika zmian w indywidualnych przypadkach była różna. U części chorych dochodziło do dalszej regresji metabolicznej, u pozostałych metabolizm  $^{18}\text{F}$ -FDG nie zmieniał się. Wartość punktacji według klasyfikacji z Deauville wzrosła u czterech chorych, u 49 zmalała, a u 40 chorych pozostała bez zmian.

Rycina 3. Dynamika zmian punktacji z Deauville w odpowiedzi na leczenie według schematu ABVD. Grubości linii odzwierciedlają liczebności grup.



Dynamika zmian PET miała trojaki charakter: przypadek 1. – obydwie wczesne badania PET negatywne, przypadek 2. – badanie PET1 dodatnie i badanie PET2 dodatnie oraz przypadek 3. – badanie PET1 dodatnie, badanie PET2 negatywne. W całej grupie chorych nie odnotowano takich, którzy mieli PET1 negatywny, a PET 2 pozytywny. Przebieg zmian przedstawiono w tabeli [Tab. 10].

Tabela 10. Dynamika zmian wyniku badania PET/TK w odpowiedzi na leczenie według schematu ABVD

PET1 → PET2	liczba chorych	w tym „progresja lub nawrót choroby”
negatywny → negatywny	63	3 (UPN 643866, 692285, 190491-2553)
pozytywny → pozytywny	13	11
negatywny → pozytywny	0	0
pozytywny → negatywny	17	7

### 3.3 Wyniki leczenia

W grupie 63 chorych z obydwoma negatywnymi badaniami PET do wznowy choroby doszło u trzech chorych. Prawdopodobieństwo DFS po trzech latach w tej grupie wynosiło 89% (CI 86–95).

Trzynastu chorych miało obydwa badania PET pozytywne, z czego u jedenastu odnotowano progresję lub nawrót choroby. DFS dla całej grupy chorych po trzech latach wynosił 15%. Siedemnastu chorych miało badanie PET1 dodatnie a PET2 ujemne, jednak u siedmiu z nich odnotowano progresję lub nawrót choroby. Prawdopodobieństwo DFS po 3 latach dla tej grupy chorych wynosi 57% i jest statystycznie istotnie gorsze, niż chorych z obydwoma badaniami PET negatywnymi.

#### 3.3.1 Wyniki leczenia chorych z postacią wczesną

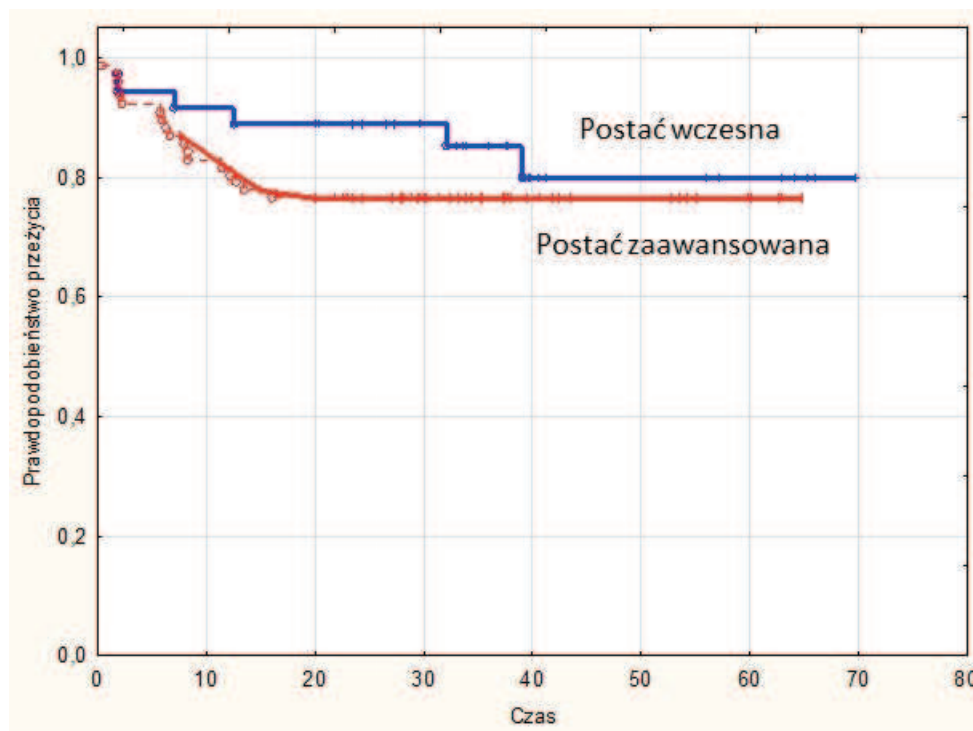
Spośród 36 chorych z postacią wczesną całkowitą remisję metaboliczną (ang. *complete metabolic response*, CMR) po zakończeniu chemioterapii uzyskano u 30 chorych (83,3%). Po zakończonej radioterapii liczba chorych, u których uzyskano CMR, wzrosła do 33 (30+3) (91,6%). Przy medianie obserwacji 37,8 (zakres 20,32–55) miesięcy do wznowy choroby doszło u trzech chorych. W sumie brak odpowiedzi na leczenie lub progresję choroby w tej grupie chorych stwierdzono u sześciu (20%) chorych. Prawdopodobieństwo DFS po trzech latach wynosi 0,80 (CI 0,65–0,95) W tej grupie chorych nie doszło do żadnego zgonu.

#### 3.3.2. Wyniki leczenia chorych z postacią zaawansowaną

Spośród 77 chorych z postacią zaawansowaną całkowitą remisję metaboliczną po zakończeniu chemioterapii uzyskano u 66 chorych (86%). Przy medianie obserwacji 31,94 (zakres 7,7–44,5) miesięcy, do wznowy choroby doszło u 11 chorych. W sumie brak odpowiedzi na leczenie lub progresję choroby w tej grupie chorych stwierdzono u 18 (23,4%). Prawdopodobieństwo DFS po trzech latach wynosi 0,76 (CI 0,67–0,86). Pięciu chorych zmarło (dwóch polskich i trzech duńskich), jeden z powodu progresji

choroby, jeden z powodu posocznicy w przebiegu eskalacji leczenia schematem BEACOPP, jeden z powodu toksyczności Bleomycyny w trakcie leczenia schematem ABVD, dwóch chorych zmarło z powodu innych nowotworów (zaawansowanego raka jelita grubego i zaawansowanego raka nerki).

Rycina 4. Przeżycie wolne od choroby u chorych z postacią wczesną i zaawansowaną



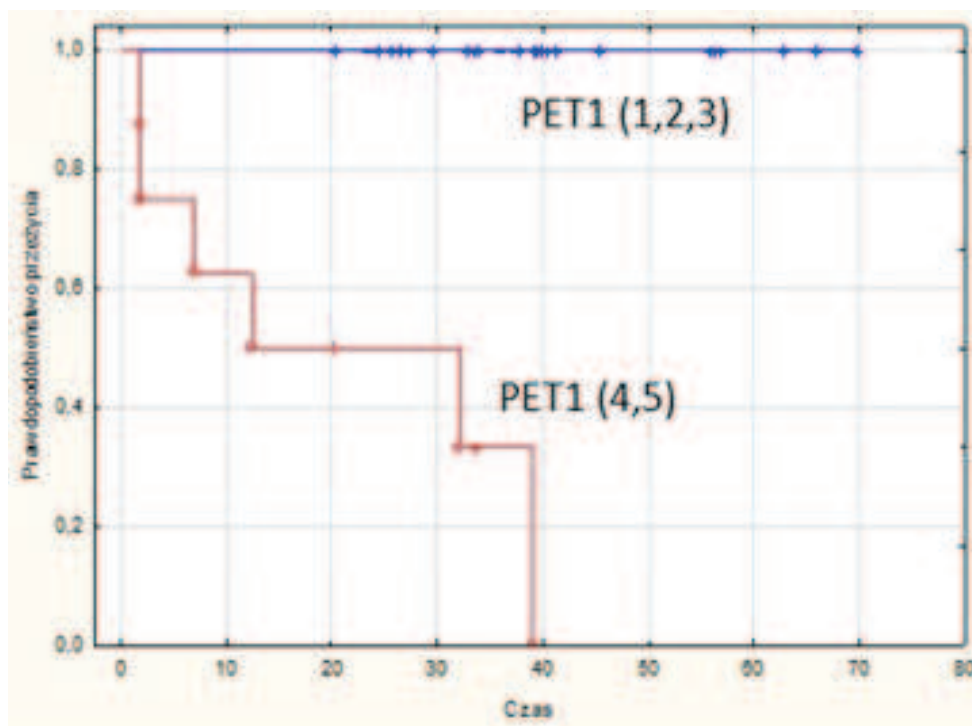
### 3.3.3 Wyniki leczenia w zależności od wyniku PET1 u chorych z postacią wczesną

Przy medianie obserwacji wynoszącej 40,23 (zakres 21,8-72) miesięcy wszyscy chorzy z negatywnym wynikiem badania PET1 (26 osób) utrzymali całkowitą odpowiedź metaboliczną po zakończeniu leczenia (chemio- i radioterapii). Negatywna wartość predykcyjna negatywnego badania PET1 w tej grupie chorych wynosi 1.

Spośród ośmiu chorych z dodatnim wynikiem badania PET1, CMR po zakończeniu chemioterapii uzyskało trzech chorych, a po zakończonej radioterapii kolejnych dwóch chorych. U pozostałych trzech chorych z dodatnim wynikiem badania PET1 nie uzyskano CMR (chorzy pierwotnie oporni). Z pięciu chorych, którzy uzyskali CMR po zakończeniu chemio- i radioterapii, do wznowy choroby doszło u trzech chorych 12,5, 32 i 39 miesięcy

po zakończeniu leczenia. Prawdopodobieństwo osiągnięcia DFS po trzech latach u chorych z postacią wczesną i dodatnim wynikiem PET1 wynosiło tylko 0,33 (CI 0–0,68). Pozytywna wartość predykcyjna dodatniego badania PET1 w tej grupie chorych wynosi 0,75.

Rycina 5. Przeżycie wolne od choroby u chorych z postacią wczesną, w zależności od wyniku badania PET1



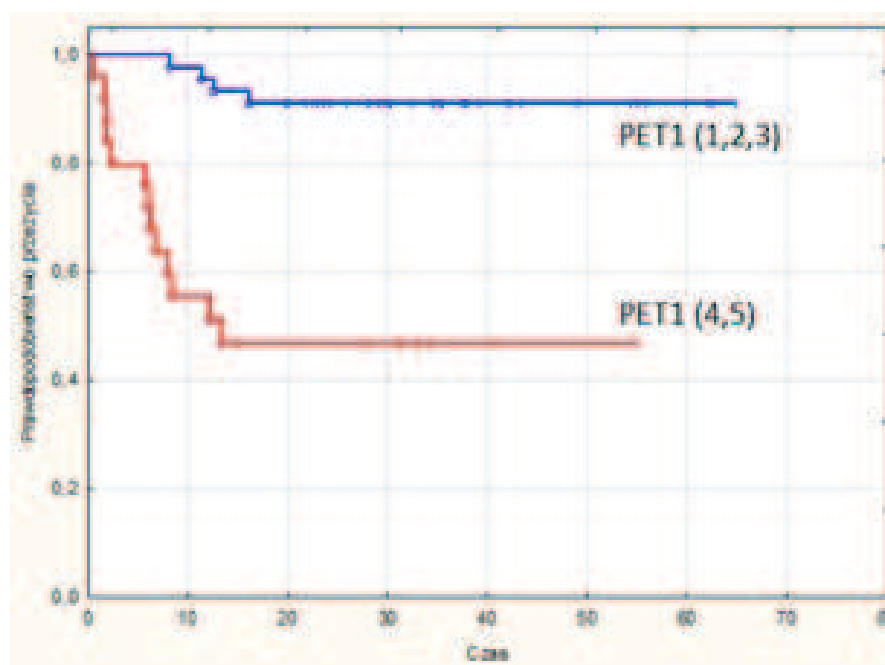
### 3.3.4 Wyniki leczenia w zależności od wyniku PET1 u chorych z postacią zaawansowaną

Spśród 46 chorych z negatywnym wynikiem badania PET1, 43 utrzymało całkowitą odpowiedź metaboliczną po zakończeniu planowanego leczenia. Przy medianie obserwacji wynoszącej 36,23 (zakres 17,5–66,9) miesięcy, u jednego chorego doszło do wznowy choroby po zakończeniu zaplanowanego leczenia. W sumie więc u czterech chorych doszło do progresji choroby. Trzech chorych zmarło. Prawdopodobieństwo DFS po 3 latach wynosi 91% (CI 0,83–0,99). Negatywna wartość predykcyjna negatywnego badania PET1 wynosi 0,91.

Z 25 chorych z dodatnim wynikiem badania PET1, CMR po zakończeniu chemioterapii uzyskano u 17 chorych. Po zastosowaniu radioterapii uzupełniającej,

negatywizację badania PET uzyskano dodatkowo u jednego chorego. W sumie więc po zakończeniu całego leczenia do negatywizacji badania PET doszło u 18 chorych. U pozostałych siedmiu chorych z dodatnim wynikiem badania PET1 nie uzyskano odpowiedzi metabolicznej. Przy medianie obserwacji 32,9 (zakres 7,1–57,2) miesięcy do wznowy choroby doszło u sześciu chorych po medianie 2,1 (zakres 1,7–13,41) miesięcy od zakończeniu leczenia. Jeden chory zmarł. Sumarycznie prawdopodobieństwo osiągnięcia DFS po trzech latach w tej grupie chorych wynosiło 0,54 (CI 0,36–0,71). Wartość predykcyjna dodatniego badania PET1 wynosiła 0,52.

Rycina 6. Przeżycie wolne od choroby u chorych z postacią zaawansowaną, w zależności od wyniku badania PET1

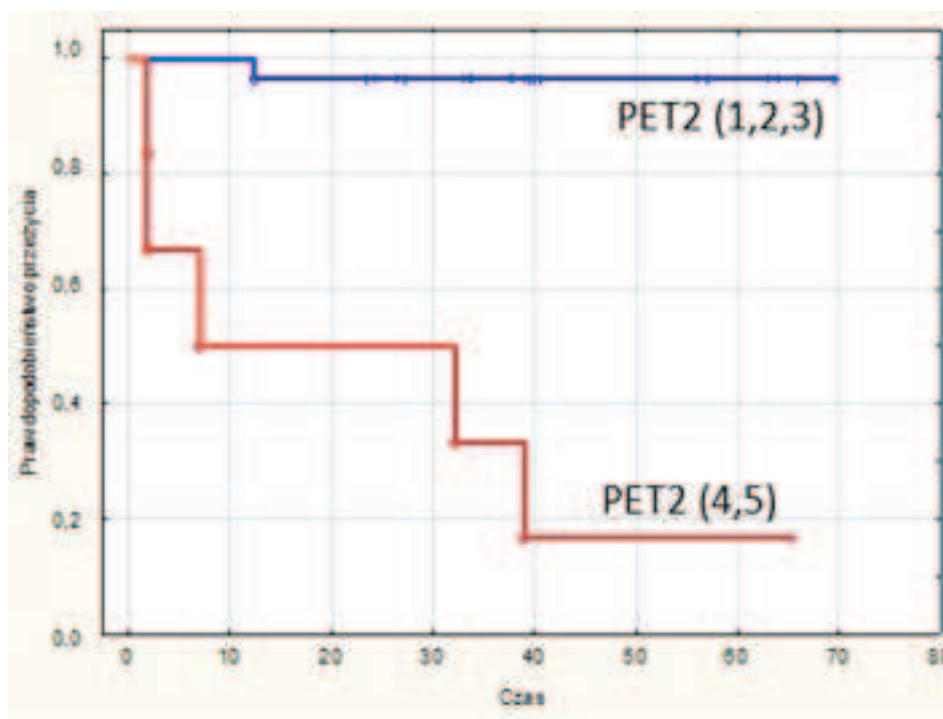


### 3.3.5 Wyniki leczenia w zależności od wyniku PET2 u chorych z postacią wczesną

Spośród 34 chorych z wczesną postacią choroby, wynik PET2 negatywny uzyskało 28 chorych. Wszyscy chorzy z negatywnym wynikiem badania PET2 utrzymali całkowitą odpowiedź metaboliczną po zakończeniu planowanego leczenia (chemio- i radioterapii). Do wznowy choroby doszło u jednego chorego. Przy medianie obserwacji wynoszącej 39,3 (zakres 21,8–72) miesięcy prawdopodobieństwo osiągnięcia DFS trzy lata w tej grupie chorych wynosiło 0,96 (CI 0,9–1,0) podobnie NPV – 0,96.

Z sześciu chorych z dodatnim wynikiem badania PET2, CMR po zakończeniu terapii pierwszej linii uzyskano u dwóch chorych. U pozostałych czterech chorych uznano chorobę za pierwotnie oporną i zastosowano leczenie konsolidujące w postaci radioterapii lub intensyfikację leczenia w postaci zmiany schematu chemioterapii. U jednego chorego doszło do progresji 32 miesiące po zakończeniu leczenia. Żaden z chorych PET2 dodatnich, w okresie obserwacji nie zmarł. Prawdopodobieństwo DFS po trzech latach wynosiło 0,20 (CI 0–0,56) zaś PPV – 0,83.

Rycina 7. Przeżycie wolne od choroby u chorych z postacią wczesną, w zależności od wyniku badania PET2



### 3.3.6. Wyniki leczenia w zależności od wyniku PET2 u chorych z postacią zaawansowaną

Spośród 67 chorych z postacią zaawansowaną choroby wynik PET2 negatywny miało 57 chorych.

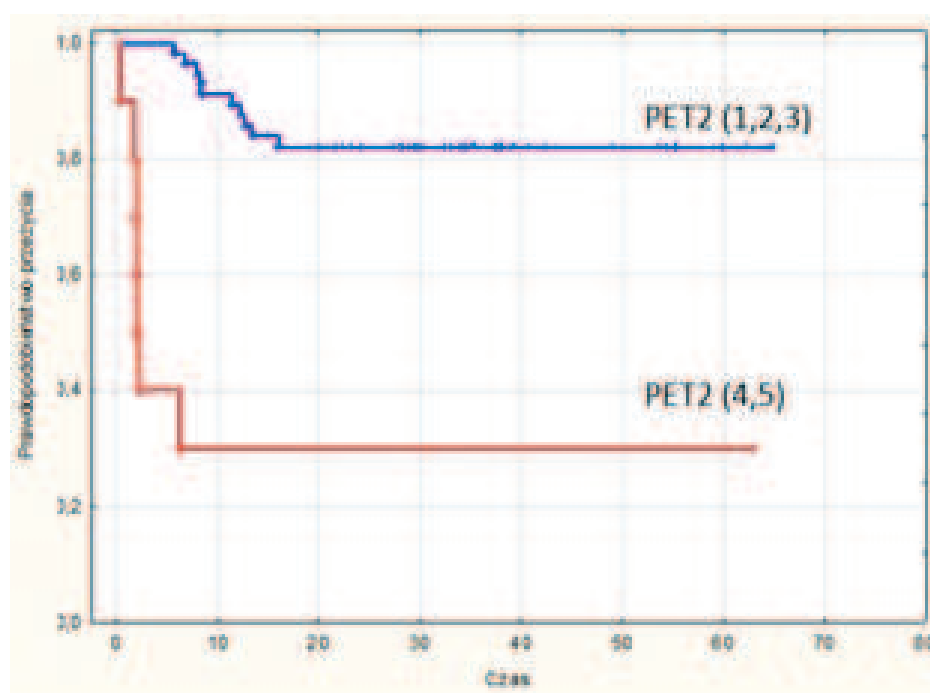
Przy medianie obserwacji wynoszącej 36,2 (zakres 7,1–66,9) miesięcy, do niepowodzenia leczenia doszło u 10 chorych. Prawdopodobieństwo DFS po trzech latach w tej grupie chorych wynosiło 0,83 (CI 0,72–0,91) a NPV – 83%.



Spośród 10 chorych z dodatnim wynikiem badania PET2 u dwóch nie stwierdzono pełnej odpowiedzi metabolicznej po zakończonej chemioterapii i zastosowano uzupełniającą radioterapię, uzyskując CMR. U pięciu chorych dodatni wynik badania PET2 potraktowano jako wznowę choroby, intensyfikując leczenie do BEACOPP eskalowany.

Prawdopodobieństwo DFS po trzech latach w tej grupie chorych wyniosło 0,3 (CI 0,02–0,58), a PPV – 70%.

Rycina 8. Przeżycie wolne od choroby (DFS) u chorych z postacią zaawansowaną, w zależności od wyniku badania PET2



### 3.3.7 Wyniki leczenia w zależności od punktacji według klasyfikacji z Deauville oraz dynamiki odpowiedzi w PET1 i PET2

Częstość wznów choroby w zależności od punktacji w skali Deauville badania PET1 i badania PET2 przedstawiono w tabeli [Tab. 11].

Tabela 11. Wznowy choroby w zależności od punktacji według klasyfikacji z Deauville, w zależności od wyniku PET1 i PET2

Badanie PET	PET1		PET2	
	Liczba chorych	Liczba wznów (%)	Liczba chorych	Liczba wznów (%)
1	15	0 (0,0)	28	0 (0,0)
2	35	1 (2,9)	40	6 (15,0)
3	22	3 (13,7)	17	5 (29,4)
4	23	11 (47,8)	11	7 (63,6)
5	10	8 (80,0)	5	5 (100,0)
Suma	105	23	101	23

Oceniono również częstość wznów i prawdopodobieństwo DFS przy uwzględnieniu dynamiki odpowiedzi w badaniach PET1 i PET2 (analizę przeprowadzono tylko u chorych, u których wykonano dwa badania PET). W tabeli [Tab. 12] przedstawiono liczbę i odsetek wznów w zależności od wyników badań PET1 i PET2.

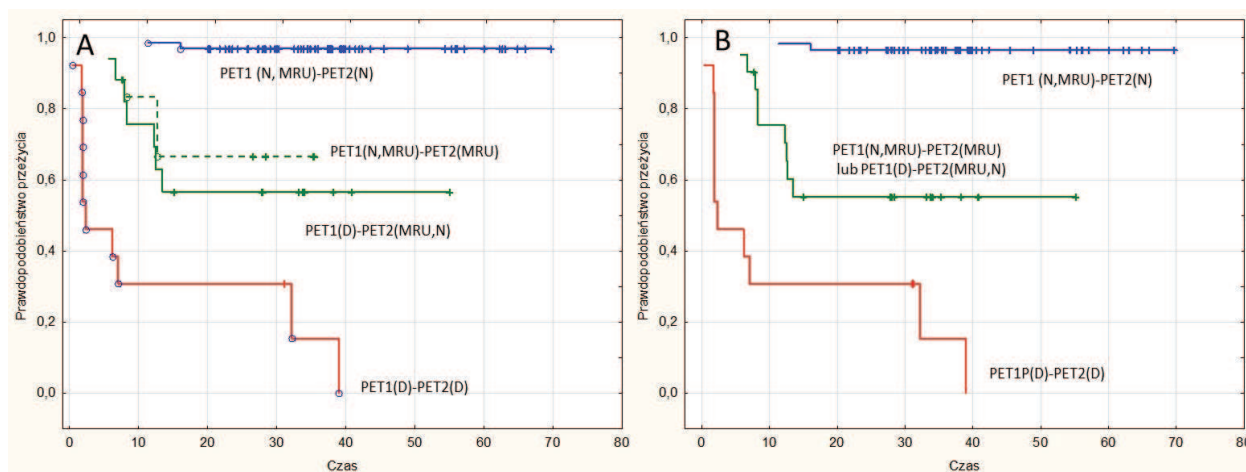
Tabela 12. Częstość wznów w zależności od dynamiki odpowiedzi ocenianej w badaniu PET1 i PET2. W poniższej tabeli badania z punktacją Deauville 1 i 2 oznaczono sumarycznie symbolem N (negatywne), badanie z punktacją 3 symbolem MRU (minimalny wychwyty resztkowy), badania z punktacją 4 i 5 symbolem D (dodatnie).

Dynamika zmian PET	Brak progresji (%)		Progresja (%)		Suma	DFS@ 3 lata
PET1 (N,MRU) – PET2 (N)	57	(97%)	2	(3%)	59	0,97
PET1 (N,MRU) – PET2 (MRU)	2	(50%)	2	(50%)	4	0,66
PET1 (D) – PET2 (N,MRU)	10	(59%)	7	(41%)	17	0,57
PET1 (D) – PET2 (D)	2	(15%)	11	(85%)	13	0,15
SUMA	71	(76%)	22	(24%)	93	

Jako że prawdopodobieństwo DFS w grupie PET1(MRU)→PET2(MRU) (dwa badania z minimalnym wychwytem resztkowym) było podobne jak w grupie PET1(D)→PET2(N,MRU), do obliczeń różnic w DFS obie grupy połączono. Za pomocą testu log-rank wykazano, że prawdopodobieństwo DFS w tej połączonej grupie chorych jest istotnie gorsze ( $p=0,0001$ ) od grupy chorych z dwoma badaniami negatywnymi, ale istotnie

lepsze ( $p=0,0065$ ), niż u chorych z obydwoa badaniami dodatnimi. Krzywe przeżycia wolnego od choroby przedstawiono na wykresie [Ryc. 9].

Rycina 9. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby w zależności od dynamiki odpowiedzi w badaniach PET. Na tych wykresach badania z punktacją Deauville 1 i 2 oznaczono sumarycznie symbolem N (negatywne), badanie z punktacją 3 symbolem MRU (minimalny wychwyty resztkowy), badania z punktacją 4 i 5 symbolem D (dodatnie).



panel A przedstawia podział na 4 grupy:

- PET1(N,MRU)→PET2(N);
- PET1(N,MRU)→PET2(MRU);
- PET1(D)→PET2(MRU,N);
- PET1(D)→PET2(D)

panel B przedstawia podział na 3 grupy:

- PET1(N,MRU)→PET2(N);
- PET1(N,MRU)→PET2(MRU)
- lub PET1(D)→PET2(MRU,N);
- PET1(D)→PET2(D)

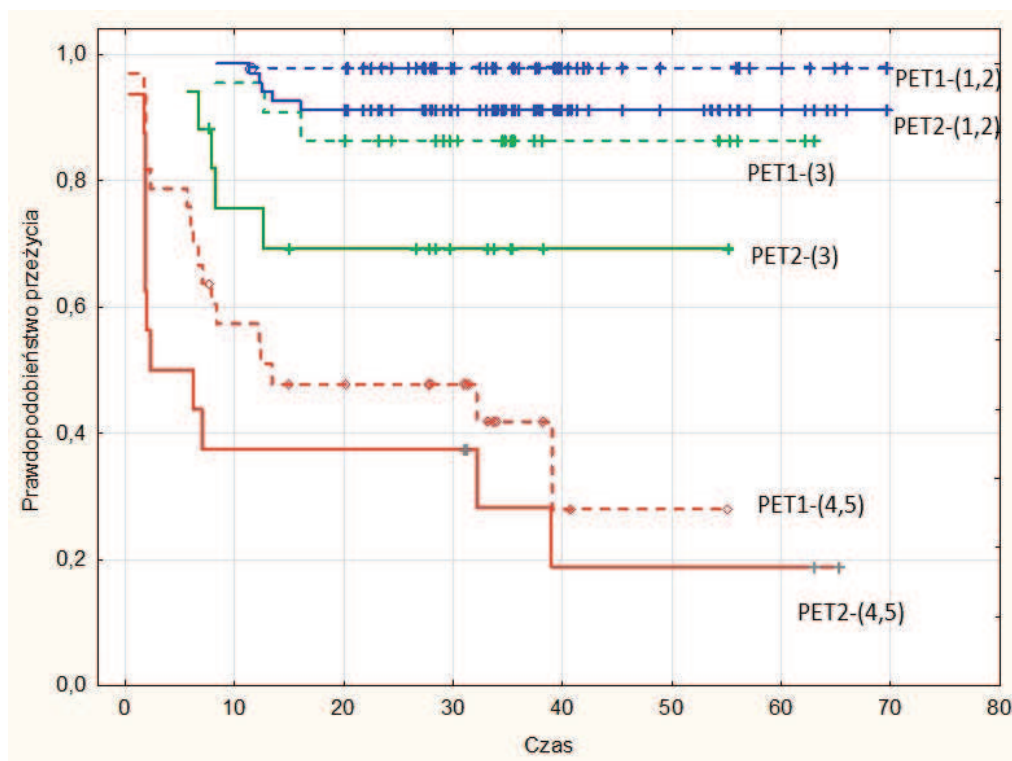
### 3.3.8 Porównanie badań PET1 i PET2

#### 3.3.8.1 Wszyscy chorzy

Celem porównania użyteczności klinicznej badania PET1 i PET2 porównano prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od choroby (DFS) w zależności od wyników badania PET1 i PET2. W tej analizie, oprócz chorych z negatywnym badaniem PET (punktacją 1 i 2) oraz dodatnim badaniem PET (punktacją 4 i 5), wyodrębniono chorych z punktacją Deauville 3, czyli chorych z minimalnym wychwytem resztkowym.

Poniższy wykres [Ryc. 10] przedstawia prawdopodobieństwa DFS we wszystkich wyodrębnionych grupach.

Rycina 10. Prawdopodobieństwo DFS w zależności od wyników badania PET1 i PET2



Porównanie DFS między poszczególnymi grupami chorych w ramach badania PET1 i osobno w ramach badania PET2, dokonane za pomocą testu log-rank, przedstawiono w tabeli [Tab. 13].

Tabela 13. Porównanie prawdopodobieństw DFS pomiędzy grupami chorych klasyfikowanych w zależności od wyniku badań PET1 i PET2, ocenianych według skali z Deauville w ramach badania PET1 lub PET2

Grupy według punktacji z Deauville	Badanie PET1		Badanie PET2	
	Wartość testu	P*	Wartość testu	P*
(1,2) vs (3)	1,96	0,049	2,43	0,015
(3) vs (4,5)	3,48	0,00044	2,576	0,0099
(1,2) vs (4,5)	5,87	<0,000001	5,93	<0,000001

\*test log-rank

Następnie porównano prawdopodobieństwo DFS w zależności od wyniku badania PET1 i PET2 dla wszystkich chorych, ocenianych według skali z Deauville. Wyniki przedstawiono w tabeli [Tab. 14].

Tabela 14. Prawdopodobieństwo DFS w zależności od wyniku badania PET1 i PET2 dla wszystkich chorych, ocenianych według skali z Deauville

Badanie PET	PET1	PET2	Wartość testu	P*
Punktacja Deauville	1,2	1,2	1,53	0,124
	<b>1,2</b>	<b>3</b>	<b>3,46</b>	<b>0,00054</b>
	3	1,2	0,643	0,519
	3	3	1,40	0,16
	4,5	4,5	1,14	0,25

\*test log-rank

Tę samą analizę porównawczą prawdopodobieństwa DFS przeprowadzono ponownie dla wszystkich chorych, przy uwzględnieniu badania z punktacją 3 według skali z Deauville jako badania negatywnego.

Rycina 11. Porównanie krzywych prawdopodobieństwa DFS u wszystkich chorych, z uwzględnieniem badań z punktacją 3 (Minimalny Wychwył Reszkowy) jako badań negatywnych

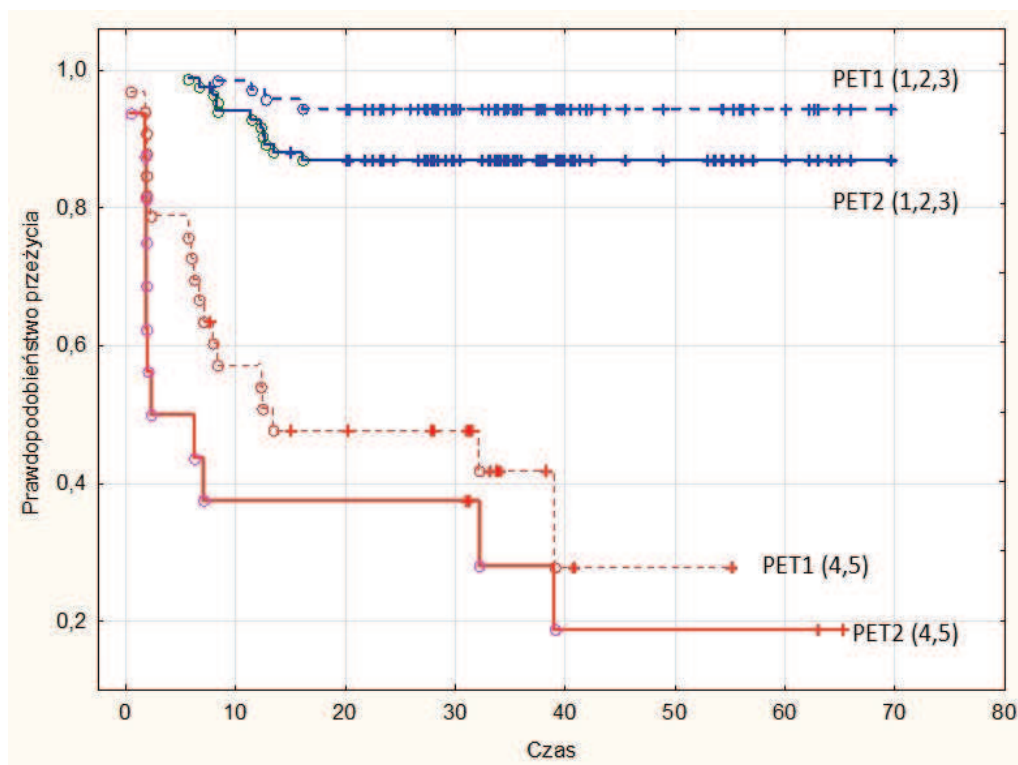


Tabela 15. Analiza porównawcza prawdopodobieństwa DFS dla wszystkich chorych, przy uwzględnieniu badania z punktacją 3 według skali z Deauville jako badania negatywnego

Badanie PET	PET1	PET2	Wartość testu	p*
Punktacja Deauville	1,2,3	1,2,3	1,61	0,1
	4,5	4,5	1,144	0,25

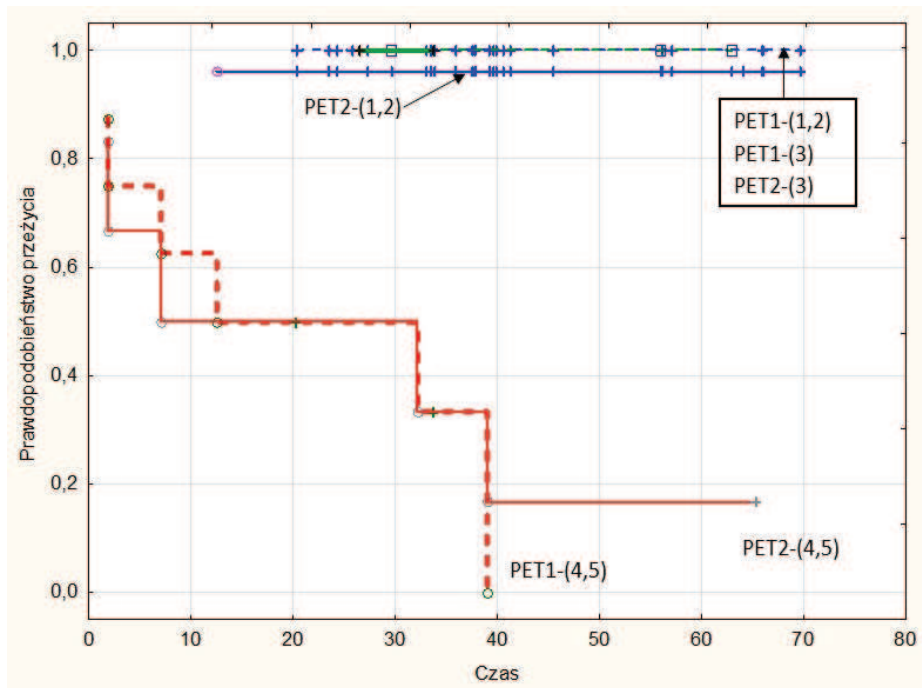
\*test log-rank

### 3.3.8.2 Chorzy z podziałem na postać wczesną i zaawansowaną

Tę samą analizę porównawczą prawdopodobieństwa DFS przeprowadzono w grupie chorych z postacią wczesną (CS I–IIA) i w grupie chorych z postacią zaawansowaną choroby (CS IIB–IVB).

U chorych z postacią wczesną, przy podziale wyników badań PET z wyodrębnieniem badania MRU, krzywe PET1(1,2), PET1(3), PET2(1,2) i PET2(3) niemal pokrywają się. Podobnie krzywe DFS PET1 (4,5) oraz PET2 (4,5).

Rycina 12. Prawdopodobieństwo DFS w zależności od wyniku badania PET1 i PET2 dla chorych z postacią wczesną, ocenianych według skali z Deauville



Rycina 13. Prawdopodobieństwo DFS w zależności od wyniku badania PET1 i PET2 dla chorych z postacią zaawansowaną, ocenianych według skali z Deauville

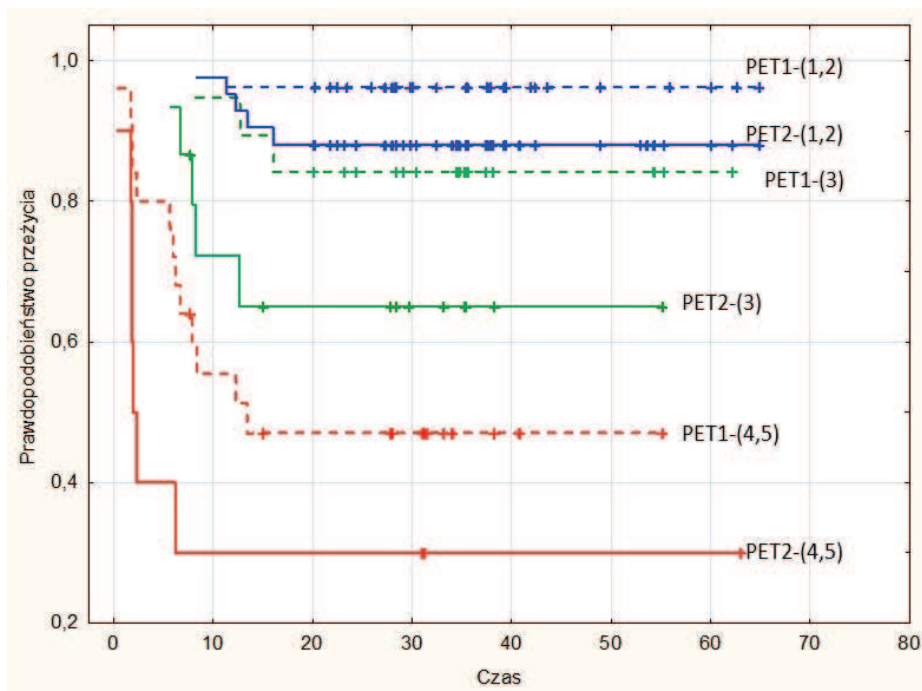


Tabela 16. Analiza porównawcza prawdopodobieństwa DFS chorych z postacią zaawansowaną choroby

Badanie PET	PET1	PET2	Wartość testu	p*
Punktacja Deauville	1,2	1,2	1,16	0,245
	<b>1,2</b>	<b>3</b>	<b>2,69</b>	<b>0,071</b>
	3	1,2	0,41	0,681
	3	3	1,42	0,15
	4,5	4,5	1,35	0,174

\*test log-rank

Tę samą analizę porównawczą prawdopodobieństwa DFS przeprowadzono przy uwzględnieniu badania z punktacją 3 według skali z Deauville jako badania negatywnego dla chorych z postacią zaawansowaną.

Rycina 14. Analiza porównawcza prawdopodobieństwa DFS dla chorych z postacią zaawansowaną choroby (IIB–IVB), przy uwzględnieniu badania z punktacją 3 według skali z Deauville jako badania negatywnego

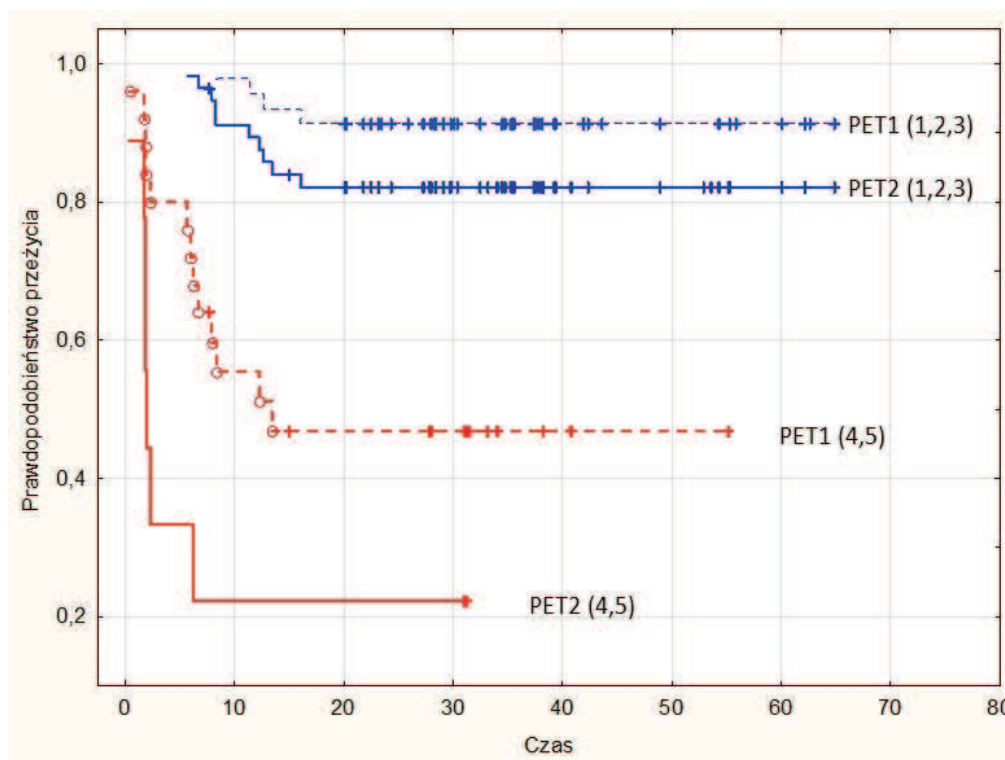




Tabela 17. Analiza porównawcza prawdopodobieństwa DFS dla chorych z postacią zaawansowaną choroby (IIB–IVB), przy uwzględnieniu badania z punktacją 3 według skali z Deauville jako badania negatywnego

Badanie PET	PET1	PET2	Wartość testu	P*
Punktacja Deauville	1,2,3	1,2,3	1,37	0,17
	4,5	4,5	1,74	0,08

\*test log-rank

### 3.3.8.3 Ocena wartości predykcyjnej badań PET/TK

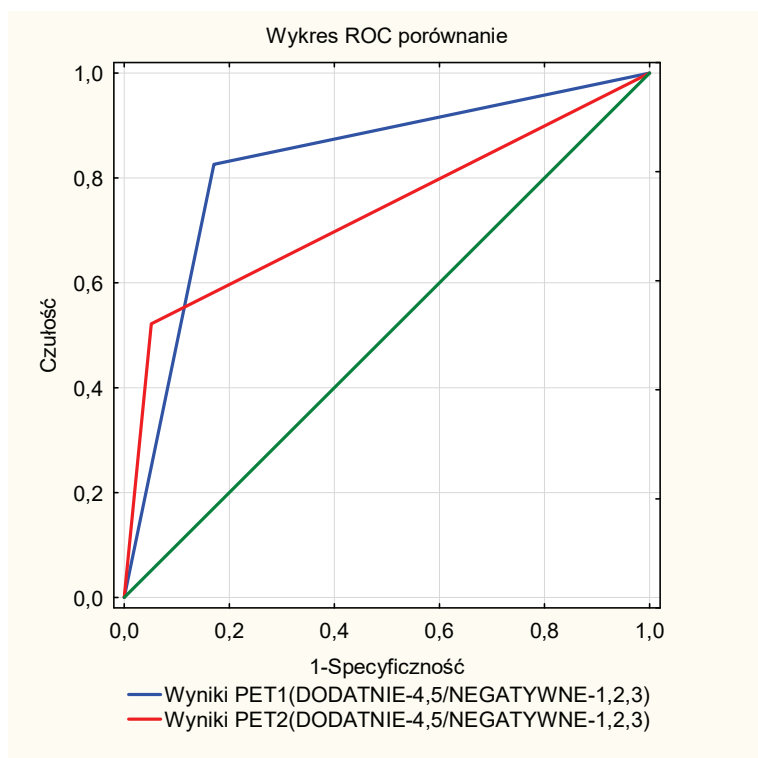
W celu oceny, które z badań PET/TK lepiej koreluje z wynikami przeżycia całkowitego oraz prawdopodobieństwa nawrotu choroby, przeprowadzono analizę porównawczą wartości predykcyjnych ujemnych i dodatnich dla obu punktów czasowych wykonania badania, w grupie chorych z wykonanymi obydwoma badaniami PET/TK, to jest po pierwszym i po drugim cyklu chemioterapii.

W tabeli [Tab. 18] przedstawiono wartości NPV i PPV badań PET1 i PET2 z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby. Za badania negatywne przyjęto punktację 1, 2 i 3, a za dodatnie 4 i 5 w skali Deauville.

Tabela 18. NPV i PPV w zależności od wyniku PET/TK po 1. i po 2. cyklu chemioterapii ABVD

Wskaźnik	Badanie Chorzy	PET1		PET2	
		wartość	95%CI	wartość	95%CI
NPV	Wczesna	1	0,84-1	0,96	0,78-0,99
	Zaawansowana	0,91	0,78-0,97	0,82	0,7-0,91
	Wszyscy	<b>0,94</b>	0,86-0,98	<b>0,87</b>	0,78-0,93
PPV	Wczesna	0,75	0,36-0,95	0,83	0,36-0,91
	Zaawansowana	0,52	0,32-0,72	0,7	0,35-0,91
	Wszyscy	<b>0,58</b>	0,39-0,74	<b>0,75</b>	0,44-0,92

Rycina 15. Porównanie wartości predykcyjnych badania PET1 i PET2



Celem porównania użyteczności klinicznej badania PET1 i PET2 wykreślono krzywe ROC. Analiza wizualna tych krzywych pokazuje, że specyficzność badania PET2 jest większa niż badania PET1. Wprawdzie pole pod krzywą ROC badania PET1 jest większe (AUC=0,8190 w porównaniu do pola pod krzywą ROC badania PET2 (AUC=0,72310), ale różnica między tymi polami nie jest statystycznie istotna (wartość testu  $Z=-1,7111$ ,  $p=0,08$ ).

### 3.4 Charakterystyka kliniczna wybranych chorych

#### 3.4.1 Chorzy PET1 negatywni (wszyscy mieli PET2 negatywny)

Jak wspomniano wcześniej, spośród 93 chorych, u których wykonano zarówno PET1, jak i PET2, 63 miało wynik badania PET1 negatywny i tylko trzech (4,8%) spośród nich doświadczyło wznowy choroby w okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji chorych PET1 negatywnych to 37,3 miesiąca – zakres od 17,5 do 72 miesięcy).

Charakterystykę kliniczną chorych, u których doszło do wznowy, przedstawiono w tabeli [Tab. 19].

Tabela 19. Charakterystyka kliniczna chorych PET1 ujemnych, u których doszło do wznowy choroby

UPN	płeć	wiek diagnozy	data rozpoznania	Zaawanso- wanie (Ann Arbor)	zmiana masywna	objawy B	zmiany pozawę- złowe	Typ hist pat	IPS
643866	M	38	2010-05-31	IVBXE	tak	tak	tak	NS	3
692285	M	35	2011-05-06	IIBXE	tak	tak	tak	NS	3
190491- 2553	M	18	2009-03-10	IIIB	nie	tak	nie	MC	1

Do niepowodzenia leczenia pierwszej linii doszło jedynie u tych chorych, którzy mieli pierwotnie zaawansowaną postać choroby. U dwóch pacjentów wynik badania PET1 oceniono na 3 punkty w skali Deauville, czyli MRU. Jeden chory miał PET1 ujemny – 2 punkty w skali Deauville. Możliwe, że nie bez znaczenia jest fakt, iż chorzy z MRU mieli stosunkowo wysoką wartość SUV dla wątroby, co powodowało u nich szeroki przedział dla wartości SUV pomiędzy SUV dla MBPS i SUV dla wątroby. Jest to niestety wada skali Deauville. U żadnego z chorych z postacią wczesną choroby nie doszło do niepowodzenia leczenia, jeśli wynik badania PET1 był ujemny.

### 3.4.2 Chorzy PET1 dodatni i PET2 ujemni

Trzydziestu jeden chorych miało badanie PET1 dodatnie (33%), u 17 chorych drugie badanie PET (PET2) uległo negatywizacji. Czyli u ponad połowy chorych pierwsze dodatnie badanie ulega negatywizacji po kolejnym cyklu chemioterapii.

Trzech spośród tych 17 chorych zmarło, pomimo negatywnego wyniku badania PET2 – dwóch z powodu innych nowotworów (zaawansowanego raka nerki oraz zaawansowanego raka jelita grubego), jeden z powodu toksyczności Bleomycyny w trakcie siódmego cyklu chemioterapii ABVD, pozostałych czternastu chorych żyje. U sześciu chorych konieczne było

zastosowanie radioterapii uzupełniającej, u czterech chorych w ramach terapii ratunkowej wykonano autologiczny przeszczep szpiku, jeden chory otrzymał inną chemioterapię ratunkową. W całej siedemnastoosobowej grupie chorych odnotowano tylko jeden późny nawrót choroby.

Tabela 20. Charakterystyka chorych, u których nastąpiła negatywizacja wyniku w badaniu PET2

UPN	płeć	wiek diagnozy	data rozpoznania	Zaawansowanie (Ann Arbor)	zmiana masywna	objawy B	Typ histopat
444296	mężczyzna	55	2008-01-17	IIIB	nie	tak	NS
568424	mężczyzna	54	2009-04-21	IIBX	tak	tak	NS
571958	mężczyzna	29	2009-04-09	IIB	nie	tak	MC
581295	kobieta	30	2009-09-20	IVB	nie	tak	MC
583188	kobieta	24	2009-10-19	IIA	nie	nie	NS
609053	mężczyzna	33	2009-11-20	IIB	nie	tak	NS
636912	kobieta	56	2010-01-27	IIB	nie	tak	NS
642728	kobieta	24	2010-05-11	IIIAE	nie	nie	NS
643865	kobieta	51	2010-05-19	IIB	nie	tak	NS
655304	kobieta	38	2010-09-21	IIAX	tak	nie	NS
689305	mężczyzna	49	2011-02-09	IIBX	tak	tak	NS
695383	kobieta	74	2011-06-14	IVB	nie	tak	NS
080454-0784	kobieta	55	2008-09-29	IIIB	nie	tak	NOS
100847-2323	mężczyzna	62	2009-06-24	IVB	nie	tak	NOS
170340-2395	mężczyzna	69	2008-12-07	IVA	nie	nie	NS
220439-0455	mężczyzna	70	2008-10-31	IVA	nie	nie	NS
230343-0981	mężczyzna	66	2009-03-13	IA	nie	nie	NOS

### 3.4.3 Chorzy PET1 i PET2 dodatni

Obydwa badania PET były dodatnie u 13 spośród 93 ocenianych chorych. U dwóch chorych wykonano autologiczny przeszczep szpiku jako terapię ratunkową. Dwaj chorzy otrzymali terapię ratunkową inną niż BEACOPP. U dwóch chorych, pomimo dodatnich obu

badan, nie doszło do progresji choroby, otrzymali oni jedynie standardow¹ chemioterapi¹ pierwszej linii ABVD oraz radioterapi¹ uzupe³niaj¹c¹. Pozosta³ych siedmiu chorych by³o leczonych schematem BEACOPP eskalowany.

W o³rodku polskim, w grupie chorych z progresj¹ choroby i dodatnim wynikiem obu badan PET (PET1iPET2), po dwu³ech cyklach standardowego leczenia wg schematu ABVD, proponowano intensyfikacj¹ leczenia schematem BEACOPP eskalowany. W³ród siedmiu chorych, ktorzy wyrazili zgod¹ na takie leczenie, znalaz³y si¹ dwie kobiety i pi¹ciu m¹zczyzn. Œrednia wieku wynosi³a 35 lat (zakres od 21 do 61 lat). Pi¹ciu chorych mia³o postac³ zaawansowan¹ choroby (CSIIB-IVB), u pi¹ciu chorych odnotowano obecnoœc³ objawu³ ogu³nych (cecha B), u czterech chorych zmiany nowotworowe by³y masywne (ang. *bulky*).

Tabela 21. Charakterystyka chorych leczonych schematem BEACOPP eskalowany

UPN	p³eæ	wiek diagnozy	data rozpoznania	Zaawansowanie (Ann Arbor)	zmiana masywna	objawy B	Typ histopat
567622	kobieta	21	2009-04-10	IIBX	tak	tak	NS
577994	m¹zczyzna	53	2009-08-07	IVB	nie	nie	NS
634236	m¹zczyzna	21	2010-01-14	IVBES	tak	tak	NS
640054	m¹zczyzna	35	2010-03-22	IVBXES	tak	tak	NS
658855	m¹zczyzna	30	2010-11-18	IIAX	tak	tak	NS
661748	kobieta	61	2010-11-17	IIIB	nie	nie	LD
688826	m¹zczyzna	21	2011-03-14	IIAX	tak	tak	NS

Szeœciu chorych otrzyma³o szeœc³ zaplanowanych cykli eskalowanej chemioterapii i po zakoñczeniu leczenia pozostawa³o w remisji choroby do czasu analizy danych (33,3 miesi¹ca). Jedna chora, niestety, zmar³a w trakcie trzeciego cyklu chemioterapii z powodu posocznicy w przebiegu pancytopenii (szczegu³owa analiza tej grupy chorych jest przedmiotem publikacji *Acta Oncologica*<sup>67</sup>, ktor¹ jestem autork¹).

Wyniki badan PET1 i PET2 chorych, ktorzy nie mieli nawrotu choroby pomimo dodatniego wyniku badania PET1, przedstawia tabela [Tab. 22]. W grupie tej znalaz³o si¹ dwu³ech chorych, ktorzy mieli dodatnie obydw¹ badania PET/TK, a nie dosz³o u nich nigdy do progresji choroby po zakoñczeniu pierwszej linii leczenia. Byli to m¹zczyzna i kobieta w wieku 43 i 45 lat w momencie rozpoznania choroby, obydwu³e z zaawansowan¹ postaci¹

(IIIB i IVB). U kobiety po ośmiu cyklach chemioterapii zastosowano uzupełniającą radioterapię na obszar zmian resztkowych. DFS u tych chorych wynosi 31,5 miesiąca.

Tabela 22. Chorzy z wynikiem PET1 dodatnim u których nie doszło do nawrotu choroby

<b>UPN</b>	<b>wynik PET1 (punktacja w skali Deauville)</b>	<b>wynik PET2 (punktacja w skali Deauville)</b>
13255	5	4
568424	4	2
571958	4	3
581295	4	3
583188	4	3
609053	5	3
642728	4	3
643865	4	3
655304	4	1
689305	4	3
150267-0855	4	4
170340-2395	4	2
250668-2838	4	ND
291176-2733	4	ND

## 4. Dyskusja

Populacja chorych na chłoniaka Hodgkina jest grupą niehomogenną zarówno pod względem przebiegu klinicznego, rokowania jak i sposobu leczenia, które uzależnione jest przede wszystkim od zaawansowania wyjściowego choroby oraz obecności innych niekorzystnych czynników rokowniczych w momencie pierwotnej diagnozy. Uznany standardem postępowania jest stosowanie kompilacji polichemioterapii i radioterapii w różnych konfiguracjach i wariantach, uzależnionych od sytuacji klinicznej chorego. Przy niewielkim ryzyku nawrotu choroby, w postaciach wczesnych o korzystnym rokowaniu, ryzyko zgonu z powodu aktywnego HL jest niewielkie, a kilkudziesięcioletnie przeżycie wysoce prawdopodobne. W takiej sytuacji, szczególnego znaczenia nabiera fakt toksyczności zastosowanej terapii. O ile toksyczność wczesna leczenia jest krótkotrwała i zazwyczaj odwracalna, o tyle późna toksyczność, często występująca po kilku, kilkudziesięciu latach, może prowadzić do poważnych zaburzeń w funkcjonowaniu organizmu, czasem stając się nawet przyczyną zgonu. Stąd wciąż trwające próby niwelowania późnych działań niepożądanych przy pomocy ograniczania dawek, zastępowania poszczególnych składników polichemioterapii mniej toksycznymi, ograniczania obszarów poddawanych radioterapii lub całkowitej rezygnacji z napromienian<sup>9,10,11,13</sup>. W przypadku chorych z zaawansowaną chorobą, istotą postępowania jest maksymalizacja efektu terapii pod postacią jej intensyfikacji, kosztem nasilenia ciężkich działań niepożądanych.

Celem nadrzędnym, niezależnie od zaawansowania HL, jest wyleczenie lub uzyskanie wieloletniej remisji choroby, przy akceptowalnym profilu toksyczności, możliwie jak najmniejszym, zastosowanej terapii. Mając dość ograniczony arsenał środków (zaledwie kilka schematów chemioterapii i radioterapię), trudno jest na podstawie klasycznych czynników rokowniczych osiągnąć optymalny efekt u wszystkich poddanych terapii. Zawsze wśród chorych pozostanie grupa leczona suboptymalnie, która wymagać będzie terapii ratunkowej oraz grupa leczona zbyt intensywnie, narażona na zbędną toksyczność. Dlatego też implementowanie do praktyki klinicznej możliwości faktycznej oceny aktywności metabolicznej choroby, otwiera nowe perspektywy optymalizacji leczenia.

Badanie PET/TK jest uznawane za najbardziej czułą i swoistą metodę oceny skuteczności terapii po zakończonym leczeniu systemowym w chłoniaku Hodgkina<sup>68</sup>. Chorzy, u których masa resztkowa widoczna w klasycznym TK jest nieaktywna metabolicznie w badaniu PET, rokują znacznie lepiej od tych, u których masa resztkowa

wykazuje patologicznie wzmożony wychwyt radioznacznika<sup>69,70,71</sup>. Dlatego badanie PET/TK uznano za standard postępowania u chorych na HL, po zakończonym leczeniu<sup>72</sup>.

Zastosowanie badania PET/TK we wczesnej ocenie do niedawna nie było rekomendowane ze względu na trudności interpretacyjne. Dopiero wprowadzenie pięciostopniowej skali z Deauville pozwoliło na większą obiektywizację ocen wczesnych badań PET.

Rola wczesnego badania PET w ostatnim czasie znacznie wzrosła za sprawą koncepcji *risk adaptive therapy* – terapii dostosowanej nie tylko do znanych czynników ryzyka, na przykład tych, które uwzględniono w Międzynarodowym Wskaźniku Prognostycznym, ale także do wczesnej odpowiedzi, która ma nie mniejsze znaczenie rokownicze. Większość autorów wykonywała wczesne badanie PET/TK po drugim cyklu ABVD. Nie było jednak jednoznacznych wytycznych co do optymalnego czasu wykonywania tego badania.

W wyniku przeprowadzonych obserwacji w niniejszej pracy, wyodrębniono trzy grupy chorych: szybko odpowiadających na leczenie, wolno odpowiadających i tych, którzy nie odpowiedzieli wcale. Za grupę szybko odpowiadających uznano tę, w której negatywizacja badania PET/TK występowała już po pierwszym cyklu chemioterapii. Grupa wolno reagująca to ta, w której negatywizacja badania wystąpiła po drugim cyklu chemioterapii. W trzeciej grupie znaleźli się chorzy, u których nigdy nie doszło do negatywizacji badania.

Grupa szybko odpowiadająca na leczenie rokuje bardzo dobrze. Wśród chorych z tej grupy, a było ich 63 (67%), do wznowy choroby doszło tylko u trzech, z których każdy miał zaawansowaną postać choroby.

W grupie odpowiadających na leczenie wolno znalazło się 17 (18,3%) chorych. Mieli oni PET1 dodatni a PET2 ujemny. Większość z tych chorych miała wyjściowo zaawansowaną postać choroby (15 chorych). Dziesięciu miało wysoką wartość Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (3 lub więcej). Sześciu miało zaawansowaną postać choroby. Siedmiu doświadczyło niepowodzenia leczenia. W tej grupie znaleźli się chorzy, u których wykryto współistniejący drugi nowotwór (rak nerki, rak płuca) oraz chory, który zmarł z powodu toksyczności bleomycyny.

W całej analizowanej grupie 93 chorych było 13 osób (14% chorych) z obydwooma badaniami PET dodatnimi. Mieli oni najgorszy przebieg choroby. Wszyscy wymagali zmiany schematu leczenia na intensywniejszy. Siedmiu chorych otrzymało leczenie schematem BEACOPP eskalowany, dwóch inną intensywną chemioterapię (ICE), dwóch miało autologiczny przeszczep. U dwóch chorych nigdy nie doszło do negatywizacji wyniku PET po zakończeniu standardowego leczenia (ABVD), jednak w czasie 32 miesięcy obserwacji



nie stwierdzono u nich wznowy, bądź progresji choroby. Co ciekawe, żaden z chorych nie zmarł z powodu progresji choroby. Jedyne zgon odnotowano u chorej z pancytopenią powikłaną posocznicą w trakcie terapii BEACOPP eskalowany.

Badania PET, wykonywane w początkowych etapach leczenia, charakteryzują się wysoką wartością predykcyjną ujemną, co czyni je doskonałą metodą oceny wczesnej odpowiedzi na leczenie. Wartość predykcyjna dodatniego badania PET jest niestety niska, co spowodowane jest dużym odsetkiem badań fałszywie dodatnich (wynika to wprost ze wzoru, według którego liczona jest PPV).

Celem pracy było określenie optymalnego czasu wykonania wczesnego badania PET, po pierwszym czy po drugim cyklu chemioterapii, przy założeniu wysokiej wartości predykcyjnej ujemnej (NPV) oraz jak najwyższej wartości predykcyjnej dodatniej (PPV), tak aby zminimalizować ryzyko zafałszowania wyników badaniami fałszywie dodatnimi. Porównanie wartości predykcyjnych obu badań wykazało, że wartość predykcyjna negatywnego badania PET jest wyższa w badaniu PET1 w porównaniu z PET 2 (0,94 vs 0,87). Natomiast wartość predykcyjna dodatnia dla PET1 jest niższa w porównaniu z PET2 (0,58 vs 0,75). Na podstawie takich wyników można stwierdzić, że odpowiedniejszym momentem na wykonanie badania oceniającego wczesną odpowiedź na leczenie jest czas po drugim cyklu chemioterapii. Wynik badania PET2 lepiej koreluje z czasem wolnym od progresji (PFS). NPV dla PET1 wynosi 0,94, co gwarantuje minimalne ryzyko zafałszowania wynikami fałszywie ujemnymi. Niestety, PPV dla PET1 wynosi 0,58. Wartość NPV PET2 jest wprawdzie niższa, ale za to istotnie wyższe PPV dla PET2. Badanie PET2 należy uznać za wiarygodne i dokładne narzędzie predykcyjne odpowiedzi na leczenie pierwszej linii w chłoniaku Hodgkina. Możliwość wykonania dwóch badań, PET1 i PET2, u wszystkich chorych, u których nie uzyskano negatywizacji badania po pierwszym cyklu chemioterapii, pozwoliłaby lepiej zidentyfikować grupę chorych, u których konieczna jest intensyfikacja leczenia. Pacjenci z pozytywnymi obydwoma badaniami PET rokują źle. Trzyletni DFS w tej grupie chorych wynosi zaledwie 20–30%, w zależności od zaawansowania choroby. Jest to grupa, u której najczęściej stosuje się eskalację terapii. W przypadku podejmowania decyzji o intensyfikacji terapii u chorych z zaawansowaną postacią choroby bezpieczniej jest opierać się na wyniku badania PET2. Przeprowadzona analiza wykazała, że część chorych odpowiadających wolno na leczenie uzyskuje negatywny wynik badania PET po drugim cyklu leczenia, a pomimo to ich rokowanie pozostaje znacząco gorsze. Trzyletni DFS w tej grupie wynosi zaledwie 57%.

Pacjenci szybko odpowiadający, z negatywizacją PET po pierwszym cyklu leczenia, niezależnie od zaawansowania choroby, mają bardzo dobre rokowanie. W analizowanym materiale, u żadnego chorego nie doszło do zmiany statusu z PET1 negatywnego na PET2 pozytywny. Decyzję o deeskalacji terapii można więc oprzeć na badaniu PET1.

Największym wyzwaniem wczesnej oceny PET są kryteria interpretacji wyników badań PET/TK, które ulegały zmianom w trakcie pisania niniejszej pracy. W kluczowym badaniu Andrei Gallaminiego i współpracowników<sup>17</sup>, za dodatnie badanie PET przyjmowano wynik przekraczający wartość SUV 3,5. Za wynik ujemny przyjmowano brak patologicznego wychwytu radioznacznika we wszystkich okolicach uprzednio zajętych. Do wyników ujemnych włączono również chorych z pośrednim patologicznym wychwytem radioznacznika, to znaczy pomiędzy SUV 2 a 3,5, przez Martina Hutchingsa zdefiniowaną jako MRU<sup>73</sup>. Andrea Gallamini i współpracownicy wykazali znamienne różnicę krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych z dodatnim, w porównaniu z chorymi z ujemnym, wynikiem badania PET. W żadnym z innych badań nie potwierdzono takich wyników. Być może wiązało się to z subiektywnością w interpretacji badań PET. Zjawisku temu miało zapobiec wprowadzenie do praktyki klinicznej standaryzacji interpretacji w postaci pięciostopniowej skali Deauville. Dzięki zastosowaniu tej skali zmniejszyła się w znacznym stopniu dowolność interpretacji wyniku, co znacznie poprawiło przydatność badania PET w rutynowej praktyce klinicznej. Jakkolwiek badanie PET jest świetnym narzędziem oceny odpowiedzi na leczenie, jednak nadal nie do końca doskonałym. Niedoskonałość tkwi w skali Deauville. Kryteria punktacji tej skali opierają się na porównaniu patologicznego wychwytu radioznacznika z narządami referencyjnymi, którymi są wątroba i strumień krwi krążącej w śródpiersiu. Taka definicja zakłada możliwość wystąpienia błędów w interpretacji – wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych. Wynik badania PET za negatywny uznajemy w przypadku, gdy wartość wychwytu radioznacznika w obszarze zainteresowania jest jednoznacznie niższa, niż wartość wychwytu w narządach referencyjnych. Jednak uznanie wyniku PET za dodatni nie jest już tak jednoznacznie zdefiniowane. Wśród wyników dodatnich znajdują się takie, w których wartość wychwytu radioznacznika wielokrotnie przewyższa wartość wychwytu w narządach referencyjnych, jak również takie, których wartość wychwytu nieznacznie przekracza wartość wychwytu przez wątrobę. Ponieważ wartości 4 i 5 (uznawane za dodatnie) określane są arbitralnie przez oceniającego badanie specjalistę medycyny nuklearnej i brak jest jednoznacznych kryteriów przyporządkowujących wartości wychwytu do jednej spośród dwóch grup, zachodzi możliwość błędnej interpretacji wyniku. Podobnie jest w sytuacji,

w której mamy do czynienia z wysokim wychwytem radioznacznika w narządach referencyjnych, w szczególności w wątrobie. Wartość wychwytu patologicznego radioznacznika może być na tyle niska, że zmieści się w zakresie wyniku ujemnego, ze względu na wysoką wartość wychwytu narządu referencyjnego. Wynik badania zostanie wówczas oceniony jako negatywny. Najtrudniejsza w interpretacji jest pośrednia wartość wychwytu radioznacznika (3 punkty w skali Deauville), określana jako MRU, czyli minimalny wychwyty resztkowy. Przyjmuje się, że MRU wywołany jest przez obecność komponenty zapalnej, dlatego też klasyfikowany jest zazwyczaj jako wynik ujemny. Zmniejsza to liczbę wyników fałszywie dodatnich<sup>17, 63,74</sup>. W niniejszej pracy wynik badania PET1 określono jak MRU u 22 chorych, z czego u trzech odnotowano niepowodzenie leczenia. Żaden z nich nie zmarł. Badanie PET2 zostało opisane jako MRU u 16 chorych, z czego dwóch miało niepowodzenie leczenia, a jeden chory zmarł z powodu toksyczności bleomycyny. Jak przedstawiono w wynikach, pacjenci uzyskujący wynik MRU po pierwszym cyklu chemioterapii, mają nieznacznie lepsze rokowanie, niż wolniej odpowiadający na leczenie, którzy taki wynik uzyskali dopiero po drugim cyklu chemioterapii. Podobny trend zaobserwowano w grupach chorych odpowiadających na leczenie negatywizacją wyników badań (1,2 w skali Deauville). Pacjenci, u których nastąpiła negatywizacja PET1, mają nieznacznie lepsze rokowanie od chorych, u których negatywizacja PET nastąpiła dopiero po drugim cyklu chemioterapii, jednak różnica jest nieistotna statystycznie. Najgorsze rokowanie ma grupa chorych z dodatnim wynikiem badania PET2 (4,5 w skali Deauville), istotnie gorsze od chorych PET1 dodatnich, u których PET2 uległo negatywizacji. Najwyraźniej im szybsza metaboliczna odpowiedź na zastosowaną terapię, tym większa szansa na całkowite wyleczenie, lub co najmniej późniejszą wznowę choroby. Oczywiście, aby jednoznacznie potwierdzić tę tezę, wymagany jest dłuższy okres obserwacji – 10–15 letni, gdyż – co prawda bardzo rzadko – ale zdarzają się również późne wznowy chłoniaka Hodgkina. Ryzyko nawrotu spada wraz z upływem czasu od zakończenia leczenia<sup>75</sup>.

Również czas wykonania badania ma wpływ na zmniejszenie liczby wyników fałszywie dodatnich. W doświadczeniach przeprowadzonych na modelach mysich wykazano, że największy udział komponenty zapalnej jest pomiędzy 10. a 15. dniem od podania chemioterapii, dlatego zaleca się wykonanie badań PET/TK w trzecim tygodniu od podania chemioterapii.<sup>76</sup>

Przy wykonaniu wczesnych badań PET/TK w leczeniu chłoniaka Hodgkina ten wymóg nie może być spełniony z racji rytmu podawania chemioterapii. Niemniej w szeregu

badaniach wykazano wysoką wartość wczesnego badania PET/TK, wykonywanego głównie po 2–3 cyklach chemioterapii<sup>77,74,78,63</sup>. W dwóch różnych badaniach, dotyczących chłoniaka Hodgkina i DLBCL, Lale Kostakoglu wraz ze współautorami, wykazała bardzo wysoką wartość prognostyczną ujemnego wczesnego badania PET/TK wykonanego po pierwszym cyklu ABVD (w przypadku leczenia chłoniaka Hodgkina) oraz po pierwszym cyklu RCHOP w przypadku leczenia chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL)<sup>63,79</sup>. Badania kliniczne dotyczące wczesnej analizy chemiowrażliwości chłoniaka Hodgkina, na podstawie PET/TK, opierają się na dwóch różnych strategiach postępowania. Pierwsza z nich zakłada wyselekcjonowanie grupy PET negatywnych pacjentów, u których możliwe jest mniej intensywne leczenie. Ocenie takiego schematu postępowania poświęcono badanie HD18 dla chorych z postacią zaawansowaną choroby<sup>80</sup>, badania HD16<sup>81</sup> oraz HD17<sup>82</sup> dla chorych z postacią wczesną dobrze rokującą oraz badania RAPID i EORTC/GELA/FIL H10 dla chorych z wczesną postacią choroby. Opublikowane niedawno wyniki badania RAPID wykazały, że zastosowanie trzech cykli chemioterapii ABVD, nie jest gorsze niż leczenie skojarzone trzema cyklami chemioterapii ABVD i napromienianiem zmian resztkowych. W grupie chorych z wczesną postacią choroby trzyletni czas wolny od progresji choroby wynosił 94,6% (95% przedział ufności 91,5–97,7%) w grupie chorych leczonych metodą skojarzoną, wobec 90,8% (95% przedział ufności 86,9–94,8) w grupie chorych leczonych wyłącznie chemioterapią.<sup>83</sup>

Odtwarzalność i przydatność pięciostopniowej skali Deauville została niedawno potwierdzona w międzynarodowym retrospektywnym badaniu kohorty 260 chorych z zaawansowaną postacią chłoniaka Hodgkina, u których ocenę PET/TK wykonywano po drugim cyklu standardowej chemioterapii ABVD, kontynuując leczenie bez względu na wynik badania. Wartość NPV wynosiła 94%, a PPV 73%. Średni okres obserwacji wynosił 27,4 miesiąca. Trzyletni czas wolny od progresji wynosił 28% u chorych PET dodatnich i 95% u chorych PET negatywnych.<sup>69,70</sup> Wyniki te są porównywalne z uzyskanymi w niniejszej pracy.

Badanie PET jest bardzo pomocnym narzędziem prognostycznym, znacznie lepszym niż dotychczasowe rutynowo stosowane narzędzia, takie jak IPS czy stopień klinicznego zaawansowania, jednak nadal nie dość doskonałym. Wciąż bowiem pozostaje grupa chorych, u których pomimo negatywnego wczesnego badania PET/TK, dochodzi do nawrotu choroby. Ale również odwrotnie – nieliczni pacjenci z dodatnim wynikiem PET/TK po zakończeniu terapii pierwszą linią leczenia nigdy nie doświadczają progresji choroby. Ostatnio wysunięto hipotezę, że istotną rolę w rokowaniu odgrywa ocena mikrośrodowiska guza

nowotworowego. W chłoniaku Hodgkina pojedyncze komórki Reed-Sternberga otoczone są naciekiem zapalnym. Wydaje się, że istnieje korelacja pomiędzy ilością poszczególnych elementów mikrośrodowiska otaczającego komórki nowotworowe a rokowaniem co do prawdopodobieństwa progresji lub nawrotu choroby. Gdyby do rutynowej praktyki klinicznej wprowadzono konieczność podjęcia decyzji o eskalacji bądź deeskalacji terapii na podstawie wyniku badania PET, biorąc pod uwagę wyniki tej pracy, należałoby podzielić chorych na grupę tych, u których rozważamy ewentualną deeskalację leczenia i tych, u których spodziewamy się eskalacji terapii. W grupie chorych z planowaną deeskalacją, proponowaliby ocenę skuteczności terapii po pierwszym cyklu chemioterapii i na tej podstawie podejmowanie decyzji o dalszym postępowaniu, natomiast u chorych w grupie z planowaną ewentualną intensyfikacją terapii, decyzję o postępowaniu podejmowaliby na podstawie badania po drugim cyklu chemioterapii.

Aktualnie trwają poszukiwania niekorzystnych czynników biologicznych, takich jak CD68, bcl2, FOX, czy CD163, które silnie korelowałyby z wysokim ryzykiem niepowodzenia leczenia<sup>84</sup>. Na jednoznaczne wyniki trzeba będzie jeszcze poczekać, jednak wstępne doniesienia wydają się być interesujące. Być może w przyszłości koncepcja terapii dostosowanej do odpowiedzi na leczenie, realizowana będzie dzięki połączeniu kilku narzędzi prognostycznych – PET i badania komórek mikrośrodowiska, jednak takie randomizowane badania, wykorzystujące obie metody łącznie, są dopiero w fazie projektów.

Najbliższe lata przyniosą zapewne także inne zmiany w sposobie leczenia chłoniaka Hodgkina, ponieważ w zaawansowanych fazach badań klinicznych znajdują się nowe, bardzo obiecujące leki: przeciwciała monoklonalne Brentuximab Vedotin i anty PDL-1. Brentuximab Vedotin (BV) jest chimerycznym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anty CD30, o udowodnionej wysokiej skuteczności w nawrotowym i opornym chłoniaku Hodgkina i o stosunkowo niewielkiej toksyczności. Punktem uchwytu dla BV jest błonowy antygen CD30 występujący na komórkach Reed-Sternberga. Dzięki przyłączeniu przeciwciała do antygeny dochodzi do jego endocytozy i uwolnienia wewnątrz komórki substancji powodującej dezintegrację mikrotubul w jądrze, czego wynikiem jest zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptoza.<sup>85,86</sup> BV obecnie badany jest w różnych sytuacjach klinicznych w monoterapii oraz jako składnik wielolekowych schematów, zarówno u pacjentów po wielu liniach leczenia, przed i po przeszczepach auto- i allogenicznych, ale też w indukcji remisji przed przeszczepem.

Innymi przeciwciałami w trakcie badań są ludzkie przeciwciała monoklonalne anty PDL-1. Dzięki ich obecności dochodzi do wyłączenia supresji odpowiedzi

limfocytów T, wskutek czego komórki R-S są rozpoznawane i niszczone przez limfocyty. Uzasadnieniem dla podejmowania takich badań jest wykryta niedawno nadmierna ekspresja PD-L1 i PD-L2 wynikająca z mutacji na chromosomie 9p24.1 charakterystycznej dla komórek Reed-Sternberga. Nivolumab i Pembrolizumab wykazały dużą aktywność i skuteczność w czerniaku złośliwym skóry oraz niedrobnokomórkowym raku płuca, gdzie zostały już zarejestrowane. Obecnie są badane w wielu innych nowotworach litych. Ze względu na uniwersalny mechanizm oddziaływania na aktywność limfocytów T próby implementacji ich do terapii opornego i nawrotowego chłoniaka Hodgkina wydają się być bardzo obiecujące.<sup>87,88</sup>

#### 4.1 Podsumowanie

Badanie PET/TK jest powszechnie uznanym narzędziem diagnostycznym w ocenie skuteczności leczenia, ale wyłącznie jako badanie podsumowujące, już po zakończonym leczeniu pierwszej linii. Wraz ze wzrostem dostępności metody, wzrosła jego rola jako metody pozwalającej rozpoznać wznowę choroby, kiedy klasycznymi metodami nie udaje się jej potwierdzić. Znacząco wzrosła też rola modyfikacji intensywności terapii pierwszej linii w zależności od wczesnej odpowiedzi na leczenie, szczególnie po ukazaniu się wstępnych doniesień na ten temat. Wysoka skuteczność powszechnie przyjętych metod leczenia skojarzonego HL, wiąże się, niestety, ze wzrostem ryzyka poważnych powikłań późnych terapii, głównie w postaci zaburzeń sercowo-naczyniowych oraz wtórnych nowotworów. Szacowane ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu wzrasta o 1% rocznie w okresie 30 lat obserwacji po zakończonej terapii, natomiast ryzyko wystąpienia raka piersi u pacjentek, które w młodości przeszły radioterapię na obszar śródpiersia wynosi około 30–40%, po 25 latach obserwacji<sup>89</sup>. Stąd poszukiwanie sposobów na zmniejszenie odsetka niepowodzeń terapii z powodu późnej toksyczności. Upowszechnienie koncepcji *risk adaptive therapy*, zakładającej indywidualizację leczenia w zależności od odpowiedzi, spowodowało znaczący wzrost roli PET jako narzędzia prognostycznego. Jak wynika z przedstawionej analizy, a także opublikowanych wyników innych autorów, PET jest bardzo czułym i wystarczająco specyficznym narzędziem prognostycznym. Także zdobyte doświadczenia w sposobie interpretacji wyników badań i ujednolicenie oceny za pomocą skali Deauville dają podstawy do zaakceptowania tego badania jako rozstrzygającego w kwestii indywidualizacji leczenia pacjentów w trakcie terapii pierwszej linii. Dyskusyjny

jest wybór czasu, w którym należy wykonać wczesne badanie PET – po pierwszym cyklu leczenia, czy po drugim. Wartość predykcyjna negatywna (NPV) ujemnego badania PET po pierwszym cyklu leczenia jest wyższa, niż po drugim (94% vs 87%). Ponadto, dodatnia wartość dodatniego badania PET (PPV) po pierwszym cyklu chemioterapii jest niższa, niż po drugim (58% vs 75%). Można więc na tej podstawie stwierdzić, że badanie PET po drugim cyklu leczenia jest optymalniejsze i obarczone mniejszym błędem wyników fałszywie dodatnich, tym bardziej, że część chorych mających dodatni wynik badania PET1 ma PET/TK ujemny w drugim badaniu, a ich rokowanie nie jest statystycznie istotnie gorsze od tych, u których negatywizacja badania wystąpiła już po pierwszym cyklu leczenia. Najgorszym rokowaniem obarczeni są chorzy z dodatnimi wynikami obydwu badań PET/TK.

Jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, który z przedziałów czasowych jest bardziej optymalny na wykonanie badania PET nie da się aktualnie udzielić, ani obiektywnie ocenić poprawności idących za tym decyzji terapeutycznych, gdyż pomimo zachęcających dotychczasowych wyników badań, czas obserwacji jest stosunkowo krótki (maksymalnie 5–7 lat).

Pomimo tego, że zaprojektowano duże badania wykorzystujące badanie PET/TK do wczesnej oceny skuteczności terapii, kryteria oceny badania nie są jednoznacznie ustalone. Dlatego mimo potwierdzenia wyniku badania PET/TK jako surogatu chemiowrażliwości, zastosowanie go nie jest obecnie uznane za standard postępowania.

Pojawienie się nowej klasy leków, przeciwciał monoklonalnych, może już wkrótce zmienić podejście do tradycyjnego leczenia chłoniaka Hodgkina, zastępując w różnych konfiguracjach tradycyjne cytostatyki, w celu ograniczenia toksyczności terapii przy zachowaniu podobnej lub wyższej skuteczności. Oczywiście, zanim terapia przeciwciałami monoklonalnymi stanie się standardową terapią chłoniaka Hodgkina, konieczne są dobrze zaplanowane, wielośrodkowe i wieloletnie badania kliniczne.<sup>85,86,87,88</sup>

## 5. Wnioski

1. Badanie PET jest negatywne (punktacja Deauville 1–3) u większości chorych (71%) już po pierwszym cyklu chemioterapii ABVD.
2. Trzyletnie przeżycie wolne od choroby (DFS) jest lepsze u chorych z negatywnym wynikiem badania PET1, niż u chorych z negatywnym wynikiem PET2 (w przedstawionym materiale 94% vs 88%).
3. Wynik badania PET2 ma wyższą wartość predykcyjną dodatnią (PPV) (75%) niż wynik badania PET1 (58%), natomiast niższą wartość predykcyjną ujemną (87%) niż wynik badania PET1 (94%).
4. Wykonanie dwóch badań – PET1 i PET2 umożliwia wyodrębnienie trzech grup rokowniczych: grupy szybko odpowiadającej (negatywizacja PET/TK po pierwszym cyklu), grupy o pośredniej odpowiedzi (PET1 dodatni, PET2 ujemny) i grupy nieodpowiadającej na leczenie (obydwa badania PET/TK dodatnie), o znacznie różniących się wynikach leczenia (trzyletni DFS odpowiednio 97%, 57%, 15%).



## Bibliografia:

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. *Cent Onkol Warszawa*. 2012;1-108.
2. Kupperts R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Hematology*. 2009;2009(1):491-496. doi:10.1182/asheducation-2009.1.491.
3. Rosenfeld L. Thomas Hodgkin (1798-1866): morbid anatomist and social activist. *Bull N Y Acad Med*. 1986;62(2):193-205.
4. Hodgkin T. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Med Chir Trans*. 1832;17:68-114. doi:10.3322/canjclin.23.1.54.
5. Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, et al. Secondary Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Patients Treated for Hodgkin's Disease: A Report From the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* . 2003;21 (18 ):3440-3446. doi:10.1200/JCO.2003.07.160.
6. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2003;21(18):3431-3439.
7. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):2101-2108.
8. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*. 2008;111(1):71-76.
9. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385(9976):1418-1427. doi:10.1016/S0140-6736(14)61469-0.
10. Eichenauer DA, Fuchs M, Borchmann P, Engert A. Hodgkin's lymphoma: current treatment strategies and novel approaches. 2008.
11. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363(7):640-652.
12. Sasse S, Diehl V, Engert A. Combined modality treatment for early-stage Hodgkin's lymphoma: the GHSG experience. In: *Hematology Meeting Reports (formerly Haematologica Reports)*. Vol 2.; 2009.
13. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of

chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymph. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3601-3608.

14. Von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012;JCO - 2011.
15. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4548-4554.
16. Van Leeuwen FE, Swerdlow AJ, Valagussa P, Tucker MA. Second cancers after treatment of Hodgkin's disease. *Hodgkin's Dis Ed by Mauch PM al Publ by Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia*. 1999:607.
17. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3746-3752.
18. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *Jama*. 2003;290(21):2831-2837.
19. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, et al. Late Effects Study Group: High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the late effects study group. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4386-4394.
20. Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood*. 2007;110(2):695-708.
21. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification – from controversy to consensus: the REAL and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol*. 2000;11(suppl 1):S3-S10.
22. Śliwczyński A, Tkacz A, Charliński G, et al. Zachorowalność i chorobowość na chłoniaka Hodgkina w Polsce na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2004 – 2010. *Nowotw J Oncol*. 2012;62(3):175-183.
23. Johansson B, Klein G, Henle W, Henle G. Epstein-Barr virus (EBV)-associated antibody patterns in malignant lymphoma and leukemia. I. Hodgkin's disease. *Int J Cancer*. 1970;6(3):450-462.
24. Bargou RC, Leng C, Krappmann D, et al. High-level nuclear NF-kappa B and Oct-2 is a common feature of cultured Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *Blood*. 1996;87(10):4340-4347. <http://www.bloodjournal.org/content/87/10/4340.abstract>.

25. Jungnickel B, Staratschek-Jox A, Bräuninger A, et al. Clonal deleterious mutations in the I $\kappa$ B $\alpha$  gene in the malignant cells in Hodgkin's lymphoma. *J Exp Med*. 2000;191(2):395-402.
26. Gallagher A, Perry J, Freeland J, et al. Hodgkin lymphoma and Epstein-Barr virus (EBV): no evidence to support hit-and-run mechanism in cases classified as non-EBV-associated. *Int J cancer*. 2003;104(5):624-630.
27. Martis N, Mounier N. Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection: a review. *Curr Hematol Malig Rep*. 2012;7(3):228-234.
28. Caporaso NE, Goldin LR, Anderson WF, Landgren O. Current insight on trends, causes, and mechanisms of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J*. 2009;15(2):117-123.
29. Grufferman S, Delzell E. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev*. 1983;6:76-106.
30. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med*. 1995;332(7):413-419.
31. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1630-1636.
32. Anderson H, Jenkins JPR, Brigg DJ, et al. The prognostic significance of mediastinal bulk in patients with stage IA-IVB Hodgkin's disease: A report from the Manchester Lymphoma Group. *Clin Radiol*. 1985;36(5):449-454.
33. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* . 2014;32 (27 ):3059-3067. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.
34. Muskat PC, Johnson RA, Bowers GJ. Staging laparotomy in Hodgkin's lymphoma: 1979 to 1988. *Am J Surg*. 1991;162(6):603-607.
35. Multani PS, Grossbard ML. Staging Laparotomy in the Management of Hodgkin's Disease: Is it Still Necessary? *Oncologist*. 1996;1(1 & 2):41-55.
36. Leszczyński S. *Historia Radiologii Polskiej Na Tle Radiologii Światowej*. Medycyna Praktyczna; 2000. <http://books.google.pl/books?id=NkZtAAAACAAJ>.
37. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer*. 2005;104(5):1066-1074. doi:10.1002/cncr.21253.
38. Chung J-K, Lee YJ, Kim C, et al. Mechanisms related to [18F] fluorodeoxyglucose uptake of human colon cancers transplanted in nude mice. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1999;40(2):339-346.

39. Bednaruk-Mlynski E, Pienkowska J, Skórzak A, et al. Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014;(0):1-6.
40. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):181-200. doi:10.1007/s00259-009-1297-4.
41. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med*. 2013;54(5):683-690.
42. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3128-3135.
43. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-Field Radiotherapy Is Equally Effective and Less Toxic Compared With Extended-Field Radiotherapy After Four Cycles of Chemotherapy in Patients With Early-Stage Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Results of the HD8 Trial of the German Hodgkin's Lymph. *J Clin Oncol* . 2003;21 (19 ):3601-3608. doi:10.1200/JCO.2003.03.023.
44. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):3383-3388.
45. Jakovic LR, Mihaljevic BS, Perunicic Jovanovic MD, Bogdanovic AD, Andjelic BM, Bumbasirevic VZ. The prognostic relevance of tumor associated macrophages in advanced stage classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(10):1913-1919.
46. Tan KL, Scott DW, Hong F, et al. Tumor-associated macrophages predict inferior outcomes in classic Hodgkin lymphoma: a correlative study from the E2496 Intergroup trial. *Blood*. 2012;120(16):3280-3287.  
<http://www.bloodjournal.org/content/120/16/3280.abstract>.
47. Sánchez-Espiridión B, Martín-Moreno AM, Montalbán C, et al. Immunohistochemical markers for tumor associated macrophages and survival in advanced classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2012;97(7):1080-1084.
48. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(26):6400-6408.
49. Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet*. 2003;361(9361):943-951.
50. DeVita VT, Carbone PP. Treatment of Hodgkin's disease. *Med Ann Dist Columbia*. 1967;36:232-234.

51. Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, Wesley MN, Young RC, DeVita VT. Long-term follow-up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med.* 1981;71(4):552-556.
52. Longo DL. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1986;4:1295-1306.
53. Bonadonna G. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease: a report of 8-year results. *Ann Intern Med.* 1986;104:739-746.
54. Bonadonna G. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer.* 1975;36:252-259. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197507\)36:1<252::AID-CNCR2820360128>3.0.CO](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197507)36:1<252::AID-CNCR2820360128>3.0.CO).
55. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;366(5):399-408.
56. Borchmann P, Kreissl S, Diehl V, Engert A. Treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma: Let us face the facts. *J Clin Oncol.* 2013;31(24):3045-3046.
57. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011;365(3):203-212.
58. Carde PP, Karrasch M, Fortpied C, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles=> 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial. In: *ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol 30.; 2012:8002.
59. Bombardieri E, Aktolun C, Baum R, et al. 67Ga scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(12):B125-B131. doi:10.1007/s00259-003-1356-1.
60. Silva J, Harvey WC. Detection of infections with gallium-67 and scintigraphic imaging. *J Infect Dis.* 1974;130(2):125-131.
61. Seabold JE, Palestro CJ, Brown ML, et al. Procedure guideline for gallium scintigraphy in inflammation. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med.* 1997;38(6):994-997.
62. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048-3058.
63. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16(7):1160-1168.

64. Zaucha JM, Małkowski B. Rola badania PET w indywidualizacji leczenia chłoniaka Hodgkina. *Acta Haematol Pol.* 2011;42(4):601-608.
65. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(10):1824-1833.
66. Robinson D. The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction by M. Sullivan Pepe. *J R Stat Soc Ser A (Statistics Soc.* 2006;169(3):656. doi:10.1111/j.1467-985X.2006.00430\_9.x.
67. Danielewicz I, Małkowski B, Zaucha R, Zalewska M, Leśniewski-Kmak K, Zaucha JM. Early treatment intensification with escalated BEACOPP in patients with Hodgkins lymphoma not responding to ABVD therapy. *Acta Oncol (Madr).* 2014;53(2):286-288. doi:10.3109/0284186X.2013.862344.
68. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med.* 2008;49(3):480-508. doi:10.2967/jnumed.107.047787.
69. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-Body Positron Emission Tomography Using 18F-Fluorodeoxyglucose for Posttreatment Evaluation in Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma Has Higher Diagnostic and Prognostic Value Than Classical Computed Tomography Scan Imaging. *Blood.* 1999;94(2):429-433. <http://www.bloodjournal.org/content/94/2/429.abstract>.
70. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2001;115(4):793-800.
71. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F] FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F] FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol.* 2001;19(2):414-419.
72. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-586.
73. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma.* 2000;39(5-6):543-553.
74. Zinzani PL. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol.* 2006;17:1296-1300. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdl122>.
75. Gaudio F, Giordano A, Pavone V, et al. Outcome of very late relapse in patients with Hodgkin's Lymphomas. *Adv Hematol.* 2010;2011.

76. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. [18F] FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [18F] FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(5):682-688.
77. Hutchings M. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107:52-59. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-06-2252>.
78. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CCG, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*. 2010;51(9):1337-1343.
79. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer*. 2006;107(11):2678-2687.
80. Engert A. HD18 for Advanced Stages in Hodgkins Lymphoma. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00515554>.
81. Engert A. HD16 for Early Stage Hodgkin Lymphoma. [https://clinicaltrials.gov/show/NCT00736320?link\\_type=CLINTRIALGOV&access\\_num=NCT00736320](https://clinicaltrials.gov/show/NCT00736320?link_type=CLINTRIALGOV&access_num=NCT00736320).
82. Engert A. HD17 for Intermediate Stage Hodgkin Lymphoma. [https://clinicaltrials.gov/show/NCT01356680?link\\_type=CLINTRIALGOV&access\\_num=NCT01356680](https://clinicaltrials.gov/show/NCT01356680?link_type=CLINTRIALGOV&access_num=NCT01356680).
83. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1598-1607. doi:10.1056/NEJMoa1408648.
84. Steidl C, Farinha P, Gascoyne RD. Macrophages predict treatment outcome in Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2011;96(2):186-189.
85. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30–monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood*. 2003;102(4):1458-1465. <http://www.bloodjournal.org/content/102/4/1458.abstract>.
86. Hamblett KJ, Senter PD, Chace DF, et al. Effects of drug loading on the antitumor activity of a monoclonal antibody drug conjugate. *Clin Cancer Res*. 2004;10(20):7063-7070.
87. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311-319.
88. Moskowitz CH, Ribrag V, Michot J-M, et al. PD-1 blockade with the monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: preliminary results from a phase 1b study (KEYNOTE-013). *Blood*. 2014;124(21):290.

89. Armitage JO. Early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;363(7):653-662.



## Streszczenie

Chłoniak Hodgkina należy do grupy nowotworów o dobrym rokowaniu. Dzięki zastosowaniu standardowego leczenia chemioterapią wg schematu ABVD oraz uzupełniającej radioterapii udaje się uzyskać trwałą remisję choroby u około 80% pacjentów. Zastosowanie chemioterapii wg schematu BEACOPP w wersji eskalowanej, pozwala na uzyskanie około 90-95% trwałych remisji choroby. Jednak ze względu na znacznie większą toksyczność zarówno wczesną jak i późną tego schematu, nie jest on powszechnie stosowany. Dążenie do maksymalnego ograniczania toksyczności terapii bez uszczerbku dla skuteczności obowiązuje zarówno w postaci wczesnej, jak i zaawansowanej chłoniaka Hodgkina. Ponieważ ani grupa chorych ze wczesną postacią choroby, ani grupa z zaawansowaną chorobą nie jest homogenna, trwają poszukiwania metody selekcji chorych, tak aby stało się możliwe dostosowanie terapii do pojedynczego chorego przy minimalnym ryzyku niepowodzenia i minimalnej toksyczności.

Zróznicowana odpowiedź chorych na standardowe leczenie ABVD spowodowała opracowanie strategii leczenia dostosowanego do reakcji na terapię (ang. *risk adaptive therapy*). Zgodnie z tą koncepcją, intensywność leczenia ma być uzależniona od wstępnej odpowiedzi na leczenie. Tylko chorzy, którzy nie odpowiadają na standardową terapię, wymagają zastosowania bardziej intensywnej, co może w istotny sposób zwiększyć ich szanse na wyleczenie. Sumarycznie wyniki powinny ulec poprawie bez konieczności intensyfikacji leczenia u wszystkich chorych, dzięki czemu ograniczone zostanie narażenie na niepotrzebne powikłania grupy, która uniknie intensyfikacji terapii.

Idealnym narzędziem oceny odpowiedzi na leczenie jest badanie, które ocenia nie tylko odpowiedź pod postacią zmniejszenia wymiarów zmian w badaniu obrazowym, ale również ocenia te zmiany pod względem aktywności metabolicznej. Niemal 80% pacjentów z HL wykazuje normalizację metaboliczną zmian chorobowych w PET już po dwóch cyklach ABVD. Dotychczas wykazano, że badanie PET/TK wykonane po drugim cyklu ABVD identyfikuje chorych ze stosunkowo dużą czułością i akceptowalną specyficznością. Wydaje się, że w przypadku suboptymalnej odpowiedzi ewentualna zmiana leczenia powinna nastąpić jak najszybciej, aby zapobiec ewentualnemu rozwojowi chemiooporności. Pomimo licznych prac poświęconych temu zagadnieniu problem ten nie został jednoznacznie zdefiniowany.

Było to powodem rozpoczęcia badania prospektywnego, które miało na celu ocenę dynamiki odpowiedzi na leczenie, poprzez wykonanie wczesnego badania PET/TK po pierwszym i po drugim cyklu chemioterapii oraz ustalenie optymalnego czasu wykonywania tego badania. Punktami końcowymi powyższej pracy, było określenie odsetka badań dodatnich po pierwszym cyklu i po drugim cyklu chemioterapii, określenie prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji choroby (DFS) w zależności od wyniku badania PET1 i PET2 oraz określenie na tej podstawie wartości predykcyjnych – pozytywnej (PPV) i negatywnej (NPV). Oceniono również przebieg choroby w poszczególnych grupach chorych: odpowiadających szybko, wolno i nie odpowiadających w ogóle na zastosowaną terapię.

Założono, że negatywna wartość predykcyjna wczesnego badania PET po pierwszym cyklu leczenia będzie istotnie wyższa od uzyskanej po drugim cyklu, przy zachowaniu wysokiej pozytywnej wartości predykcyjnej, akceptowanej przy podejmowaniu decyzji o ewentualnej eskalacji leczenia.

Populację badaną stanowili chorzy z nowo rozpoznaną klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina, leczeni w Gdyńskim Centrum Onkologii od stycznia 2008 do grudnia 2011 roku (71 chorych, 63%), oraz chorzy leczeni w Rigshospitalet w Kopenhadze (Dania) w okresie od czerwca 2008 do grudnia 2011 roku (42 chorych, 37%). U wszystkich chorych wykonywano badanie PET/TK po pierwszym cyklu chemioterapii (PET1), w przedziale od -5 do +1 dni przed cyklem IIA ABVD, u większości chorych wykonano również badanie PET/TK po drugim cyklu chemioterapii, w przedziale od -7 do +1 dni przed IIIA ABVD. Do interpretacji badania PET używano pięciostopniowej skali zaproponowanej przez doktor Sally Barrington w 2009 roku.

U większości chorych (68%) badanie PET ulega negatywizacji już po pierwszym cyklu chemioterapii, co koreluje z bardzo dobrym rokowaniem – prawdopodobieństwo trzyletniego DFS dla tej grupy chorych wynosi 94%. Pozostali chorzy dzielą się na dwie grupy. Pierwsza (18%), to chorzy odpowiadających na leczenie wolniej, u których negatywizacja badania PET następuje po drugim cyklu chemioterapii. Prawdopodobieństwo trzyletniego DFS w tej grupie wynosi 88%. Druga grupa, najmniej liczna (14%), to chorzy, którzy mają dodatnie obydwa wyniki PET. Prawdopodobieństwo trzyletniego DFS w tej grupie wynosi zaledwie 15%.

Wartość predykcyjna negatywna (NPV) ujemnego badania PET po pierwszym cyklu leczenia jest wyższa, niż po drugim (94% vs 87%). Natomiast, wartość dodatnia dodatniego badania PET (PPV) po pierwszym cyklu chemioterapii jest niższa, niż po drugim (57% vs

75%). Wyodrębniono trzy typy odpowiedzi na leczenie: szybka negatywizacja badania PET (po pierwszym cyklu chemioterapii), wolna negatywizacja (po drugim cyklu chemioterapii), brak negatywizacji badania PET po dwóch cyklach chemioterapii. Sposób reakcji na terapię w postaci wyniku badania PET ściśle koreluje z rokowaniem pacjentów. Im szybsza negatywizacja badania PET, tym niższe prawdopodobieństwo nawrotu choroby.

## Abstract

Hodgkin's lymphoma belongs to the group of tumours with a good prognosis. By using a standard chemotherapy ABVD regimen and adjuvant radiotherapy, permanent remission can be achieved in approximately 80% of patients. Application by the escalated BEACOPP chemotherapy regimen can achieve approximately 90-95% of the permanent remission. However, due to much higher toxicity of both early and late part of this scheme, it is not widely used. Striving for a maximum reduction of toxicity of the therapy without compromising effectiveness applies to both early and late stage of Hodgkin's lymphoma. Since neither a group of patients with early stage nor a group with advanced stage of the disease is homogenous, methods of patients' selection are searched in order to make adjusting the therapy to each patient with a minimum risk of failure and minimal toxicity achievable.

Differentiated responses of patients to standard ABVD treatment resulted in the development of treatment strategies adequate to the response to therapy, called risk adaptive therapy. According to this concept, the intensity of treatment is dependent on the initial response to therapy. Only patients who do not respond to standard therapy require more intensive one, which might significantly increase their chances of recovery. In total, the results should be improved without intensification of therapy for all patients, thereby reducing the exposure to unnecessary complications of a group avoiding the intensification of therapy.

The ideal tool to evaluate response to the treatment is a study that evaluates not only an answer in a form of reducing the size of lesion in imaging examination, but also evaluates these changes in terms of metabolic activity. Nearly 80% of patients with HL shows a metabolic normalization of lesions in PET after two ABVD cycles. So far, it has been shown that PET/CT scan performed after the second cycle of ABVD identifies patients with relatively high sensitivity and acceptable specificity. It seems that in case of a suboptimal response, treatment should be changed as soon as possible in order to prevent the possible development of chemoresistance. Despite numerous studies concerning this issue, it has not been clearly defined. This was the reason of starting a prospective study which was to assess the dynamics of the response to treatment by making early PET/CT scan after the first and the second cycle of chemotherapy and to determine the optimal time of performing this test. The study group consisted of patients with newly diagnosed, classic form of Hodgkin's

lymphoma, treated in Gdynia Oncology Center (Poland) from January 2008 to December 2011 (71 patients, 63%) and patients treated at Rigshospitalet in Copenhagen (Denmark) from June 2008 to December 2011 (42 patients, 37%). PET/CT was performed on all patients after the first cycle of chemotherapy (PET1), from 5 days before to 1 day after the initiation of cycle IIA ABVD. Most patients also performed PET/CT after the second cycle from 7 days before to 1 day after the initiation of cycle IIIA ABVD. In order to interpret PET there was used a five-point scale proposed by Dr Sally Barrington in 2009.

With a majority of patients (68%) PET is negativized just after the first cycle of chemotherapy, which correlates with a very good prognosis - the likelihood of a three-year DFS for these patients is 94%. Other patients are divided into two groups. The first one (18%) consists of the patients that respond slower to treatment whose negativization of PET occurs after the second cycle of chemotherapy. The probability of a three-year DFS in this group is 88%. The second group, the least numerous (14%), consists of patients who have positive results in both PET scans. The probability of a three-year DFS in this group is only 15%.

Negative predictive value (NPV) of a negative PET scan after the first treatment cycle is higher than after the second one (94% vs 87%). In addition, the positive predictive value (PPV) of the PET positive after the first cycle of chemotherapy is lower than the second one (58% vs 75%). There were three types of response to treatment identified: rapid negativization of PET scan result (after the first cycle of chemotherapy), slow negativization (after the second cycle of chemotherapy) and no negativization of PET scan result after two cycles of chemotherapy. Response to treatment as result of PET scan correlates with patients' prognoses. The faster negativization of PET scan, the lower the likelihood of relapse.

## Spis tabel

Tabela 1. Podział chorych na chłoniaka Hodgkina na grupy ryzyka

Tabela 2. Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny

Tabela 3. Kryteria oceny i interpretacja badań PET/TK według pięciostopniowej skali z Deauville

Tabela 4. Schemat ABVD

Tabela 5. Schemat BEACOPP eskalowany i sposoby redukcji dawek poszczególnych leków

Tabela 6. Kryteria według Chesona z 2007 roku oceny odpowiedzi na leczenie chorych na chłoniaki

Tabela 7. Charakterystyka analizowanej grupy 113 chorych oraz rozkład chorych z podziałem na stopnie zaawansowania klinicznego

Tabela 8. Wyniki badania PET/TK po pierwszym cyklu ABVD według klasyfikacji z Deauville

Tabela 9. Wyniki badania PET/TK po drugim cyklu ABVD według klasyfikacji z Deauville

Tabela 10. Dynamika zmian wyniku badania PET/TK w odpowiedzi na leczenie według schematu ABVD

Tabela 11. Wznowy choroby w zależności od punktacji wg klasyfikacji z Deauville, w zależności od wyniku PET1 i PET2

Tabela 12. Częstość wznów w zależności od dynamiki odpowiedzi ocenianej w badaniu PET1 i PET2. W poniższej tabeli badania z punktacją Deauville 1 i 2 oznaczono sumarycznie symbolem N (negatywne), badanie z punktacją 3 symbolem MRU (minimalny wychwyty resztkowy), badania z punktacją 4 i 5 symbolem D (dodatnie).

Tabela 13. Porównanie prawdopodobieństw DFS pomiędzy grupami chorych klasyfikowanych w zależności od wyniku badań PET1 i PET2, ocenianych według skali z Deauville w ramach badania PET1 lub PET2

Tabela 14. Prawdopodobieństwo DFS w zależności od wyniku badania PET1 i PET2 dla wszystkich chorych, ocenianych według skali z Deauville

Tabela 15. Analiza porównawcza prawdopodobieństwa DFS dla wszystkich chorych, przy uwzględnieniu badania z punktacją 3 według skali z Deauville jako badania negatywnego

Tabela 16. Analiza porównawcza prawdopodobieństwa DFS chorych z postacią zaawansowaną choroby

Tabela 17. Analiza porównawcza prawdopodobieństwa DFS dla chorych z postacią zaawansowaną choroby (IIB–IVB), przy uwzględnieniu badania z punktacją 3 według skali z Deauville jako badania negatywnego

Tabela 18. NPV i PPV w zależności od wyniku PET/TK po 1. i po 2. cyklu chemioterapii ABVD

Tabela 19. Charakterystyka kliniczna chorych PET1 ujemnych, u których doszło do wznowy choroby

Tabela 20. Charakterystyka chorych, u których nastąpiła negatywizacja wyniku w badaniu PET2

Tabela 21. Charakterystyka chorych leczonych schematem BEACOPP eskalowany

Tabela 22. Chorzy z wynikiem PET1 dodatnim u których nie doszło do nawrotu choroby

## Spis rycin

Rycina 1. Rozkład wartości punktacji oceny odpowiedzi na leczenie według punktacji Deauville względem wartości IPS u chorych z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina (w stopniu od IIB do IVB), po pierwszym cyklu chemioterapii ABVD

Rycina 2. Rozkład wartości punktacji oceny odpowiedzi na leczenie według punktacji Deauville względem wartości IPS u chorych z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina (w stopniu od IIB do IVB), po drugim cyklu chemioterapii ABVD

Rycina 3. Dynamika zmian punktacji Deauville w odpowiedzi na leczenie według schematu ABVD. Grubości linii odzwierciedlają liczebności grup.

Rycina 4. Przeżycie wolne od choroby u chorych z postacią wczesną i zaawansowaną

Rycina 5. Przeżycie wolne od choroby u chorych z postacią wczesną, w zależności od wyniku badania PET1

Rycina 6. Przeżycie wolne od choroby u chorych z postacią zaawansowaną, w zależności od wyniku badania PET1

Rycina 7. Przeżycie wolne od choroby u chorych z postacią wczesną, w zależności od wyniku badania PET2

Rycina 8. Przeżycie wolne od choroby (DFS) u chorych z postacią zaawansowaną, w zależności od wyniku badania PET2

Rycina 9. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby w zależności od dynamiki odpowiedzi w badaniach PET. Na tych wykresach badania z punktacją Deauville 1 i 2 oznaczono sumarycznie symbolem N (negatywne), badanie z punktacją 3 symbolem MRU (minimalny wychwyty resztkowy), badania z punktacją 4 i 5 symbolem D (dodatnie).

Rycina 10. Prawdopodobieństwo DFS w zależności od wyników badania PET1 i PET2

Rycina 11. Porównanie krzywych prawdopodobieństwa DFS u wszystkich chorych, z uwzględnieniem badań z punktacją 3 (Minimalny Wychwyty Resztkowy) jako badań negatywnych

Rycina 12. Prawdopodobieństwo DFS w zależności od wyniku badania PET1 i PET2 dla chorych z postacią wczesną, ocenianych według skali z Deauville

Rycina 13. Prawdopodobieństwo DFS w zależności od wyniku badania PET1 i PET2 dla chorych z postacią zaawansowaną, ocenianych według skali z Deauville



Rycina 14. Analiza porównawcza prawdopodobieństwa DFS dla chorych z postacią zaawansowaną choroby (IIB–IVB), przy uwzględnieniu badania z punktacją 3 według skali z Deauville jako badania negatywnego

Rycina 15. Porównanie wartości predycyjnych badania PET1 i PET2

