

**Porównanie badań tomografii komputerowej z
pozytonową tomografią emisyjną połączoną z tomografią
komputerową (PET-CT) w ocenie stopnia zaawansowania
chłoniaka Hodgkina**

Rozprawa doktorska
Lek.med. Ewa Bednaruk-Młyński

Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny

Promotor
dr hab. Jan Maciej Zaucha prof. nadzw. GUMed

Gdańsk 2012

Spis treści

1. Wstęp.....	4
1.1 Podział histopatologiczny.....	5
1.2 Epidemiologia.....	5
1.3 Etiologia.....	7
1.4 Ocena stopnia zaawansowania.....	8
1.5 Leczenie HL.....	12
1.6 Metody oceny stopnia zaawansowania.....	14
1.7 Badania czynnościowe.....	16
1.8 Uzasadnienie podjęcia badań.....	18
2. Cele pracy i hipotezy badawcze.....	20
2.1 Cele główne.....	20
2.2 Hipotezy badawcze pracy.....	20
2.3 Cele szczegółowe.....	20
3. Materiał i metody.....	22
3.1 Chorzy.....	22
3.2 Badanie TK i badanie PET.....	22
3.3 Ocena badań TK i PET.....	27
3.4 Ocena stopnia zaawansowania choroby.....	28
3.5 Metody statystyczne.....	30
4. Wyniki.....	32
4.1 Chorzy i badania TK i PET.....	32
4.2 Analiza zmian węzłowych.....	33
4.3 Analiza sumaryczna zmian węzłowych za pomocą badań TK i PET w zależności od wielkości.....	47
4.4 Ocena zajęć obszarów pozawęzłowych za pomocą TK i PET.....	50
5. Ocena stopnia zaawansowania.....	57
5.1 Ocena stopnia zaawansowania w badaniu TK.....	57
5.2 Ocena stopnia zaawansowania w badaniu PET.....	58
5.3 Porównanie stopni zaawansowania ustalonych za pomocą TK i PET. Ocena liczby i przyczyn zmian stopnia zaawansowania.....	58
6. Zmiana sposobu leczenia po uwzględnieniu badania PET.....	63
6.1 Zwiększenie zaawansowania choroby po uwzględnieniu PET.....	63

6.2 Obniżenie zaawansowania choroby po uwzględnieniu PET.....	65
7. Dyskusja.....	66
7.1 Wartość dodania badania PET do badania TK niezależnie od wpływu na zaawansowanie.....	66
7.2 Zmiana stopnia zaawansowania.....	78
7.3 Zmiana sposobu leczenia.....	84
7.4 Podsumowanie.....	86
7.5 Wnioski.....	87
8. Piśmiennictwo.....	88
9. Załączniki	
Wykaz stosowanych skrótów.....	100
Spis tabel.....	102
Spis rycin.....	104
10. Streszczenie.....	105

1. Wstęp

Chłoniak Hodgkina (HL) należy do względnie częstych nowotworów układu limfoidalnego, w którym dochodzi do klonalnego rozrostu limfocytów B tworzących unikalne komórki nowotworowe Reed-Sternberga otoczone innymi prawidłowymi komórkami - limfocytami, plazmocytami, makrofagami i granulocytami. Stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów i ok. 12% wszystkich chłoniaków [1]. Po raz pierwszy został opisany w 1832 roku przez zajmującego się patologią dr Thomasa Hodgkina, który przedstawił wyniki sekcji 7 chorych z limfadenopatią i splenomegalią. Hodgkin zauważył znaczące, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, a u 6 chorych także powiększenie śledziony bez cech towarzyszącej infekcji, czy innego procesu zapalnego. Sądził, że zmiany te mogą być objawami choroby pierwotnej, a nie wynikiem zmian reaktywnych [2]. Hodgkin był przekonany, że podobne obserwacje patologiczne musieli wcześniej poczynić także inni lekarze [3]. Po odczycie swojej pracy na forum Towarzystwa Chirurgów w styczniu 1832 roku w Londynie, otrzymał notatkę od przyjaciela, który odnalazł opis powiększenia śledziony i węzłów chłonnych u 18-letniej kobiety w pracy *De Viscerumstructura* opublikowanej w 1666 roku przez Marcello Malpighiego [3]. Sześć lat później pracujący w tym samym co Hodgkin szpitalu Guy's Hospital klinicysta Richard Bright publikuje kolejny artykuł dotyczący patologicznego powiększenia struktur znajdujących się w obrębie jamy brzusznej [4]. W 1856 roku Samuel Wilks powołuje się na artykuł Brighta, w swoim doniesieniu dotyczącym „sądłowatego” powiększenia węzłów chłonnych z często współistniejącym zajęciem śledziony (w późniejszych latach ustalono, że chorobą opisywaną przez Wilksa była amyloidoza) [5]. W 1865 roku, po 33 latach od publikacji Hodgkina, Wilks zebrał i ponownie opisał łącznie 15 podobnych przypadków, tym razem wskazując na pionierską rolę Hodgkina w rozpoznaniu nowej choroby [6]. Obecnie wiadomo, że niektóre z opisanych przypadków nie były chłoniakami Hodgkina. W 1926 roku Herbert Fox przebadał mikroskopowo zachowane fragmenty tkanek przechowywane w Guy's Hospital Museum [7]. W dwóch przypadkach znaleziono komórki Reed i Sternberga, w pozostałych przypadkach kiłę, gruźlicę i chłoniaka nieziarniczego [8]. Zaproponowane przez Wilksa określenie choroba Hodgkina została przez lata zawężona do typowych postaci choroby, podczas gdy inne formy zakwalifikowano do grupy chłoniaków nie-Hodgkina. Nazwa choroba Hodgkina utrzymywała się przez wiele lat. Dopiero w 2001 onkolodzy zrzeszeni w Światowej Organizacji Zdrowia zmienili nazwę choroba Hodgkina na chłoniak Hodgkina (ang. *Hodgkin's Lymphoma*, HL), co wiązało się z udowodnieniem, że komórki nowotworowe w chłoniaku Hodgkina pochodzą z limfocytów B [9].

1.1 Podział histopatologiczny.

Pierwsza klasyfikacja patologiczna chłoniaka Hodgkina przedstawiona została przez Jacksona i Parkera w roku 1947 [10]. W 1956 Smetana i Cohen opisali postać morfologiczną charakteryzującą się lepszym rokowaniem [11]. Następnie Lukes i Butler wyodrębnili 6 podtypów histologicznych chłoniaka Hodgkina; liczbę tę zredukowano do 4 na sympozjum w Rye w roku 1965. W roku 1994 chłoniak Hodgkina został umieszczony w klasyfikacji REAL (Revised European-American Lymphoma), gdzie zdefiniowano dwa podstawowe typy tej choroby: postać klasyczną i guzkową z przewagą limfocytów. Postać klasyczna zawiera cztery podtypy: stwardnienie guzkowe NS (*ang. nodular sclerosis*), która stanowi 60-80% rozpoznań, postać mieszanokomórkową MC (*ang. mixed cellularity*), którą stwierdza się u 15-20% chorych, zaniku limfocytów LD (*ang. lymphocyte depleted*), rozpoznawaną w 1-3% przypadków oraz postać bogatą w limfocyty LR (*ang. lymphocyte rich*), która występuje bardzo rzadko. Drugi podstawowy typ, postać guzkowa z przewagą limfocytów (*ang. nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma*, NLPHL) stanowi około 5% rozpoznań. Występuje on częściej u mężczyzn i typowo przejawia się jako ograniczona zmiana węzłowa na szyi bez towarzyszących objawów ogólnych. Przebieg kliniczny tego wariantu jest odmienny od postaci klasycznych, dlatego niektórzy uważają, że typ ten powinien stanowić odrębną jednostkę. Przedstawiona klasyfikacja została przyjęta także przez WHO w 2001 roku [12].

1.2 Epidemiologia

Liczbę nowych zachorowań na HL szacuje się w Polsce na około 700-800 rocznie, co stanowi 0,7-0,9% ogółu nowotworów i 12% wszystkich chłoniaków [13]. Najnowsze dane Krajowego Rejestru Nowotworów pochodzące z 2009 roku wskazują, że standaryzowany współczynnik zachorowalności na chłoniaka Hodgkina w Polsce wynosi rocznie około 3,6 na 100 000 mieszkańców, w tym 1,71 na 100 000 u kobiet i 1,93 u mężczyzn. W 2009 roku w Polsce zanotowano 741 nowych zachorowań, w tym 350 u kobiet i 391 u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 0,51% i 0,57% ogółu zachorowań na nowotwory złośliwe. W tym samym roku odnotowano w Polsce 202 zgony z powodu chłoniaka Hodgkina, odpowiednio 80 u kobiet i 122 u mężczyzn, standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł 0,27 u kobiet i 0,48 u mężczyzn [14]. Niska umieralność związana jest z faktem, że współczesne leczenie onkologiczne pozwala na uzyskanie około 80-85% wyleczeń [15].

W krajach rozwijających się notuje się mniej zachorowań niż w uprzemysłowionych. We wczesnych latach 70-tych autorzy Correa i O'Connor zaproponowali trzy wzory

występowania tej choroby. Typ I – w krajach rozwijających się pierwszy szczyt zachorowań występuje u chłopców i młodocianych poniżej 15 roku życia, a kolejny po 50 rż, z przewagą typów MC i LD. Typ II - w obszarach wiejskich krajów rozwiniętych - typ pośredni; występują częstsze zachorowania wśród chłopców i wzrost zachorowań w drugiej dekadzie u kobiet. Typ III - kraje rozwinięte, obszary miejskie - przewaga typu NS, zachorowalność jest dwuszczytowa; pierwszy szczyt zachorowań przypada na 25-30 rok życia; później spada. Drugi szczyt zachorowań występuje między 50-55 rokiem życia [16]. Szczególnie wyraźnie widać to u kobiet; wśród mężczyzn spadek zachorowań pomiędzy szczytami jest słabiej wyrażony, a po drugim szczycie zachorowania utrzymują się na stałym poziomie [17,18]. Dane z lat 90-tych wskazują na wzrost zachorowań w krajach słabiej rozwiniętych przy stałej zachorowalności w krajach zachodnich [19]. Zarówno czynniki genetyczne, środowiskowe jak i związane ze stylem życia są istotne w etiologii chłoniaka Hodgkina, na co wskazują m. in. doniesienia dotyczące amerykańskich imigrantów pochodzących z Chin i Wschodniej Azji dokumentujące wzrost zachorowalności związany ze zmianą stylu życia na prozachodni [20]. Jednym z najważniejszych czynników warunkujących biologię i przebieg chłoniaka Hodgkina jest wiek. Chorzy powyżej 50-60 roku życia rokują gorzej niż młodsi chorzy. Częściej stwierdza się u nich w momencie rozpoznania wysoki odczyn Biernackiego (OB), anemię, obecność objawów B i wyższy stopień zaawansowania [21,22]. W tej grupie chorych rokowanie jest różne, a znaczenie typowych czynników rokowniczych ograniczone, jednak negatywna rola wieku jest zauważalna pomimo ogólnej poprawy wyników leczenia, czego dowodzą obserwacje badaczy ze Szwecji [23,24]. Przyczyny tego zjawiska i mechanizmy leżące u podstaw gorszych wyników leczenia w tej grupie chorych nie zostały dotąd jednoznacznie zdefiniowane, chociaż jedną z przyczyn może być mniejsza intensywność leczenia, czy stosowanie innych schematów niż ABVD [23]. Alternatywą w tej grupie wiekowej u chorych z postacią wczesną może być wyłączna radioterapia [25]. Młodociani chorzy (z reguły definiowani jako chorzy w wieku 15-16 do 21) nie różnią się znacząco przebiegiem klinicznym, częstością występowania poszczególnych podtypów, czy aspektami ogólnymi od chorych do 50 roku życia, stąd więc potencjalnie mogą być leczeni jak dorośli. Młodsi pacjenci pediatryczni stanowią odrębną grupę chorych. Kolejnym czynnikiem prognostycznym jest płeć. Nie jest jasne, dlaczego rokowanie u kobiet jest lepsze. Może to wynikać z faktu, że przeważa u nich typ NS [26], jednak nie jest to jedyne wyjaśnienie [27].

1.3 Etiologia.

Etiologia chłoniaka Hodgkina pozostaje niejasna. Badania sugerują udział zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV) w rozwoju tej choroby, ponieważ o osób, które w przeszłości chorowały na mononukleozę zakaźną ryzyko zachorowania na chłoniaka Hodgkina jest podwyższone [28]. Ryzyko jest szczególnie widoczne, gdy mononukleozę stwierdzono w późniejszym wieku, a maleje ono wraz z upływem czasu od przebytej infekcji. U krewnych osób, które chorowały na mononukleozę, nie stwierdza się podwyższonego ryzyka zachorowania na chłoniaka Hodgkina, co sugeruje, że sama infekcja, a nie czynniki socjoekonomiczne mają w tym przypadku związek z ryzykiem zachorowania na chłoniaka. Obecność genomu wirusa w komórkach Reed-Sternberga stwierdza się w około 30-40% przypadków [29-31]. W większości badań wykazano silniejszy związek genomu wirusa z typem MC niż NS. Związek wirusa z chłoniakiem Hodgkina jest najsilniejszy u dzieci, osób starszych, mężczyzn i osób mieszkających w złych warunkach socjalnych. Częstość związku z infekcją EBV jest wyższa w Azji i Ameryce Środkowej niż w Stanach Zjednoczonych i Europie. Istnieje też teoria zakładająca, że w przypadkach, w których nie stwierdzono obecności genomu EBV w materiale guza, potencjalna rola wirusa w etiologii może sprowadzać się do wywołania uszkodzeń genetycznych, które następnie ewoluują samoistnie (co określa się mechanizmem „hit-and-run”), chociaż inne badania tego nie potwierdziły [32,33]. Inne potencjalne wirusowe czynniki etiologiczne to HTLV (ang. *Human T-lymphotropic Virus*), CMV (ang. *Cytomegalovirus*), trzy wirusy polioma: BK (BKPyV), JC (JCV) i SV40 (ang. *Simian Virus 40*), adenowirusy, wirus odry i *Herpes 6, 7 i 8*. Choć brak jednoznacznych dowodów naukowych, dane epidemiologiczne wskazują na istotny związek tych zakażeń z występowaniem chłoniaka Hodgkina. U osób z infekcją HIV (ang. *Human Immunodeficiency Virus*) ryzyko zachorowania na chłoniaka Hodgkina jest 10-krotnie większe niż u osób nie zakażonych. Chłoniak Hodgkina związany z HIV częściej występuje pod postacią MC i LD, a w 80-100% przypadków genom wirusa jest wykrywany w materiale guza. Wprowadzenie terapii antyretrowirusowej spowodowało w tej grupie chorych znaczny spadek zachorowań na chłoniaki nieziarnicze przy wzroście zachorowań na chłoniaka Hodgkina [34,35]. Przyczyna tej ciekawej obserwacji nie jest znana. Wśród innych czynników ryzyka zachorowania na chłoniaka Hodgkina wymieniane są także: promieniowanie jonizujące, immunosupresja i pierwotne zaburzenia immunologiczne. Wśród osób z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów, tocznia rumieniowatego, sarkoidozy, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i samoistnej plamicy małopłytkowej występuje podwyższone ryzyko zachorowania na chłoniaka Hodgkina. Niewielki wzrost zachorowań odnotowano także u pacjentów

poddanych alogenicznemu przeszczepieniu szpiku [36]. Częstsze zachorowania występują wśród osób o wyższym statusie socjoekonomicznym i u żyjących w małych liczebnie rodzinach [32].

Okolo 4,5% zachorowań pojawia się rodzinie, co jest zdefiniowane jako zachorowalność na chłoniaka Hodgkina u co najmniej dwóch członków rodziny [37]. Wśród tych chorych genom wirusa wykryto w okolo 27-28% przypadków [38,39]. Zwiększone ryzyko zachorowania na chłoniaka Hodgkina u rodzeństwa tej samej płci (2-krotnie wyższe w porównaniu do rodzeństwa różnej płci) [40] i bliźniąt jednojajowych (100 razy większe niż spodziewane w populacji) również sugerują rolę czynników genetycznych [41]. Krewni osób zapadających na chłoniaka Hodgkina w młodym wieku mają większe ryzyko zachorowania zarówno na chłoniaka Hodgkina, jak i na inne choroby limfoproliferacyjne, a także są narażeni na zachorowanie we wcześniejszym wieku. Obecnie nie wiadomo, czy i w jaki sposób czynniki zewnętrzne wchodzą w interakcję z czynnikami genetycznymi. Poszukuje się genów związanych z zachorowaniami na chłoniaka Hodgkina zarówno w odniesieniu do zachorowań rodzinnych, jak i sporadycznych. Do tej pory zauważono związek z antygenami HLA klasy I [42,43] i II [37]. Według niektórych doniesień ekspresja antygeny HLA klasy I A*01 wydaje się zwiększać, a HLA-A*02 zmniejszać ryzyko zachorowania na HL związanego z EBV [44]. Sekwencjonowanie genomu chorych na klasyczne typy HL wykazało częstsze występowanie polimorfizmu rs2395185 w locus genu HLA-DRA, co sugeruje jego rolę w etiopatogenezie HL niezwiązaną z EBV [45]. U podstaw immunopatologii chłoniaków (i wielu innych chorób) może także leżeć polimorfizm genów wpływających na działanie cytokin. Wstępne doniesienia wskazują na związek polimorfizmu genów receptorowych dla interleukin IL6, IL4R i IL18 z zachorowalnością na HL [32,46]. Część doniesień wskazywała na ochronną rolę diety w etiologii chłoniaka Hodgkina [47-49], co nie znalazło potwierdzenia w badaniach z innych krajów [50]. Związek podwyższonego ryzyka zachorowania z pracą w przemyśle drzewnym, ekspozycją na herbicydy, chlorofenole i inne środki chemiczne jest niejednoznaczny, ostatecznie nieudowodniony, a badania dotyczą małej liczby chorych.

1.4 Ocena stopnia zaawansowania.

Ocena klinicznego stopnia zaawansowania (ang. *clinical stage*, CS) opiera się na klasyfikacji ustalonej w 1971 roku w Ann Arbor, opracowanej celem wyodrębnienia chorych odnoszących korzyść z radioterapii oraz wymagających leczenia systemowego [51]. Uwzględniała ona liczbę lokalizacji węzłowych, zajęcie narządów pozawęzłowych i sposób rozmieszczenia zmian patologicznych w odniesieniu do przepony. Klasyfikacja z Ann Arbor

została oficjalnie włączona do systemu TNM (ang. *Tumor Node Metastasis*), utworzonego przez Międzynarodową Unię przeciwko Rakowi (ang. *Union for International Cancer Control, UICC*) [52].

Tabela 1. Klasyfikacja zaawansowania chłoniaka Hodgkina (Ann Arbor, 1971)

Stopień	Definicja
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych czy struktury limfatycznej (tj. śledziony, grasicy, pierścienia Waldeyera) lub jednego narządu pozawęzłowego (IE)
II/IIIE	Zajęcie dwu lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub umiejscowione (jednoogniskowe) zajęcie narządu pozalimfatycznego i jednej lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIE	Zajęcie grup węzłów lub narządów chłonnych po obu stronach przepony (III), z zajęciem śledziony lub bez czemu towarzyszyć może zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE)
IV	Rozsiane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów i narządów chłonnych

Zajęcie szpiku, wątroby, opłucnej i płuca (guzkowe) oraz szpiku jest równoznaczne z rozpoznaniem IV stopnia zaawansowania [53].

W roku 1989 klasyfikację uzupełniono o dodatkowe parametry - zmiany te określa się mianem modyfikacji z Cotswolds. Dotyczy ona m.in. występowania objawów ogólnych, których obecność lub brak określa się poprzez oznaczenie literowe, gdzie A oznacza brak objawów ogólnych, a B ich obecność, tj. występowanie gorączki (>38stopni) trwającej bez uchwytnego przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub niewyjaśnionej utraty powyżej 10% należnej wagi w okresie 6 miesięcy poprzedzających rozpoznanie. Za niezwykle istotne dla rokowania uznano występowanie masywnych zmian węzłowych (ang. *bulky disease*), które oznaczane są symbolem "X". Definiuje się je jako obecność masy węzłowej, która w największym wymiarze przekracza 10 cm (w niektórych badaniach przyjmuje się inne wartości, np. 7,5 cm [54]) bądź jako masywne zajęcie śródpiersia, tj. gdy wskaźnik szerokości śródpiersia do wymiaru poprzecznego klatki piersiowej przekracza 0,33 na poziomie krążka międzykręgowego w odcinku Th5-6 kręgosłupa na klasycznym zdjęciu RTG klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodnej, oraz w każdym przypadku, gdy wymiar poprzeczny zmian w śródpiersiu przekracza 10 cm.

Stopień klinicznego zaawansowania choroby według zmodyfikowanej klasyfikacji Ann Arbor jest głównym parametrem rokowniczym w chłoniaku Hodgkina [51,53]. W grupie o wczesnym zaawansowaniu znajdują się chorzy w stopniu I i II. Jest ona podzielona na dwie podgrupy - o korzystnym i niekorzystnym rokowaniu - w zależności od współistnienia dodatkowych czynników ryzyka, różnie definiowanych. Do grupy chorych z wczesną postacią chłoniaka Hodgkina o korzystnym rokowaniu zaliczono chorych w CS I lub II bez czynników ryzyka. Chorych w stopniu I i II z obecnością czynników ryzyka klasyfikuje się jako chorych z postacią wczesną, ale o niekorzystnym rokowaniu. Jednak definicje czynników ryzyka zaproponowane przez grupy badawcze European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA), German Hodgkin Study Group (GHSG) i National Comprehensive Cancer Network (NCCN) choć podobne nie są tożsame, co powoduje istotne różnice w kwalifikacji chorych do grupy wczesnej o niekorzystnym rokowaniu i do grupy zaawansowanej (tabela 2). W grupie z postacią zaawansowaną znajdują się chorzy w CS III i IV niezależnie od obecności objawów ogólnych, a także - według grupy GHSG - chorzy w stopniu I i II u których stwierdzono obecność masywnych zmian w śródpiersiu, czy lokalizację pozawęzłową.

U chorych z zaawansowaną postacią HL dodatkowym czynnikiem rokowniczym jest Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny zaproponowany przez Diehla i Hasenclevera, (IPS, International Prognostic Score), opracowany w 1998 roku na podstawie oceny wyników leczenia 5141 chorych leczonych schematem ABVD do 1992 roku, w którym za niekorzystne dla rokowania uznano występowanie:

- stężenia albuminy poniżej 4 mg/dL
- stężenia hemoglobiny poniżej 10,5 mg/dL
- płci męskiej
- zaawansowania w stopniu IV
- wieku ≥ 45 lat
- leukocytozy 15 000 / μ L lub powyżej
- limfocytopenii poniżej 600/ μ L lub poniżej 8%

Obecność każdego z tych czynników niezależnie wiąże się z krótszym o około 8% czasem wolnym od progresji choroby i całkowitym czasem przeżycia. IPS umożliwia podział chorych na dwie grup rokownicze: niskiego (w przypadku obecności ≤ 2 niekorzystnych czynników) oraz wysokiego ryzyka (> 2 niekorzystnych czynników) różniących się przeżyciem [55]. Ważne jest, że IPS nie jest przydatny w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie indywidualnie u danego chorego.

Tabela 2. Czynniki ryzyka oraz podział chorych na chłoniaka Hodgkina na grupy lecznicze według EORTC/GELA i GHSG

Grupa chorych	EORTC/GELA	GHSG	NCCN
Niekorzystne czynniki rokownicze (RF)	1 - śródpiersie >1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej 2 - wiek \geq 50 lat 3 - OB* \geq 50 gdy „A” \geq 30 gdy „B” 4 - Zajęcie \geq 4 okolic	1 - śródpiersie >1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej 2-„E”(postać pozawęzłowa) 3 - OB \geq 50 gdy „A” \geq 30 gdy „B” 4 – zajęcie \geq 3 okolic	1 - śródpiersie >1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej 2 – objawy „B” 3 – OB > 50 4 – zajęcie > 3 okolic
postać wczesna o korzystnym rokowaniu bez czynników ryzyka	CS I-II, powyżej przepony, RF nieobecne	CS I-II RF nieobecne	CS I-II A RF nieobecne
postać wczesna o niekorzystnym rokowaniu z czynnikami ryzyka	CS I-II, powyżej przepony RF \geq 1	CS I, IIA, RF \geq 1 CS II B, RF: C i D	CS I-II RF \geq 1
Postać zaawansowana	CS III-IV	CS II B, + RF: A i B CS III-IV	CS III-IV

* OB - odczyn Biernackiego

W ostatnich latach rośnie zainteresowanie reaktywnymi składowymi mikrośrodowiska nacieku nowotworowego jako potencjalnymi czynnikami prognostycznymi. Obecność makrofagów w nacieku wokół komórek nowotworowych - (ang. *tumor associated macrophages, TAM*) jest jednym z takich proponowanych markerów prognostycznych. Potencjalną rolę TAM sugerowano już wcześniej [56,57]. Ostatnio zainteresowanie TAM powróciło w związku z profilowaniem ekspresji genów. Steidl opisał grupę 130 chorych z rozpoznaniem klasycznej postaci chłoniaka Hodgkina, u których analizował reprezentatywny materiał uzyskany z diagnostycznego pobrania węzłów chłonnych przy wyjściowej ocenie stopnia zaawansowania. Materiał RNA uzyskany z próbek poddano analizie profilu genowego. Następnie dokonano stratyfikacji chorych zależnie od efektu terapeutycznego –

wyleczenia lub niepowodzenia. Porównano geny o różnej ekspresji w obu grupach. Wyniki analizy sugerowały, że obecność nacieku makrofagów w otoczeniu guza, brak małych komórek B i nadekspresja genów dla matrixmetyloproteinaz korelowały z niepowodzeniem leczenia. Na tej podstawie zaproponowano badania immunohistochemiczne antygenów CD68 (jako markera makrofagów), CD20 (jako markera komórek B) i MMP11 w niezależnej grupie 166 chorych. W analizie IHC badanej grupy chorych wykazano, że chorzy, u których znaleziono poniżej 5% CD68+ TAM mieli znamienne niższe ryzyko niepowodzenia leczenia pierwszej linii, dłuższy czas wolny od nawrotu i niższe ryzyko nawrotu po transplantacji szpiku, co w konsekwencji powodowało poprawę czasu przeżycia [58]. W analizie wieloczynnikowej zwiększona liczba komórek CD68+ trafniej korelowała z czasem przeżycia niż IPS. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby chorych z postacią ograniczoną bez zwiększonej liczby komórek CD68+ wynosiło 100%. Podobne wyniki wykazali inni autorzy [59,60]. Istnieją jednak doniesienia, które nie potwierdzają wartości prognostycznej CD68, stąd wynika konieczność dalszych badań tego interesującego zagadnienia [61].

1.5 Leczenie HL

Chłoniak Hodgkina jest jedną z niewielu chorób nowotworowych, w których w ciągu ostatnich dziesięcioleci wyniki leczenia uległy tak znacznej poprawie. W latach 40-tych XX wieku chorobę tę uważano za nieuleczalną, a całkowity odsetek przeżyć 5-cio letnich nie przekraczał 5%. Aktualnie wyleczalność tego nowotworu wynosi 80-85% [15]. Poprawa wyników leczenia związana jest przede wszystkim z powstaniem nowych, aktywnych schematów chemioterapii, bardziej precyzyjnych technik radioterapii oraz wyważonego połączenia obu tych metod w leczeniu skojarzonym.

Era leczenia systemowego HL rozpoczęła się w roku 1963, kiedy DeVita z National Cancer Institute w USA (NCI) rozpoczął badanie nad schematem MOPP (mechloramina, vinkrystyna, prokarbazyna, prednizolon) [62], który stał się wkrótce schematem referencyjnym. Był to pierwszy schemat, za pomocą którego udało się uzyskać trwałe odpowiedzi w postaci zaawansowanej, która wcześniej była nieuleczalna [63]. Jednak charakteryzował się on dużą toksycznością: powodował niepłodność u niemal wszystkich leczonych mężczyzn [64] i kobiet >30rz [65], a ryzyko białaczki wtórnej wynosiło 2-3% [66,67]. Fakt, że 15-30% chorych nie osiągało całkowitej remisji, a tylko około 50% mogło zostać wyleczonych, skłaniało do poszukiwań bardziej efektywnego schematu i zaowocowało wprowadzeniem w latach 80-tych schematu ABVD (składającego się z doxorubicyny, bleomycyny, vinblastyny i dacarbazyny) jako pierwszej linii leczenia. W latach 70-tych

ABVD, wprowadzony przez Bonadonnę, był stosowany jako leczenie ratujące w nawrocie po MOPP [68]. Choć badania randomizowane bezpośrednio porównujące oba schematy nie były przeprowadzane, na podstawie analizy wyników istniejących badań stwierdzono wyższą skuteczność schematów hybrydowych MOPP/ABV i MOPP/ABVD nad MOPP. Schematy hybrydowe uważa się za równie skuteczne co ABVD. Różnica między schematami hybrydowymi i ABVD związana jest z występowaniem powikłań. Badanie Duggana z 2003 roku wykazało, że ABVD powoduje mniej powikłań wczesnych, a także późnych w postaci zespołu mielodysplastycznego i białaczek [69]. Późniejsze badania ugruntowały rolę ABVD w leczeniu chłoniaka Hodgkina [70-72].

Historycznie, w latach 1950-70, postać ograniczona początkowo leczona była radioterapią polami płaszczowymi. Ze względu na dużą liczbę nawrotów (20-30%) [17] i ich skuteczne leczenie systemowe, do leczenia postaci wczesnej wprowadzono leczenie skojarzone – chemioterapię z radioterapią. Badania GHSG HD7, EORTC/GELA H7F i H8F wykazały wyższość leczenia skojarzonego nad wyłączną radioterapią w postaci wczesnej o korzystnym rokowaniu [73-75]. Opublikowane w sierpniu 2010 roku wyniki badania HD10 przeprowadzonego przez grupę GHSG wskazują na równoważną skuteczność czterech cykli ABVD w połączeniu z radioterapią do 30Gy z podaniem dwóch cykli ABVD i napromienianiem do dawki całkowitej 30 lub 20Gy. Aktualnym standardem postępowania we wczesnej postaci chłoniaka Hodgkina bez obecności niekorzystnych czynników rokowniczych jest podanie 2 cykli ABVD z uzupełniającą radioterapią obszarów zajętych wyjściowo do dawki całkowitej 20-30Gy [76].

W postaci wczesnej z obecnością czynników ryzyka w badaniach EORTC/GELA H8U, H9U i GHSG HD8 wykazano równorzędną skuteczność czterech i sześciu cykli chemioterapii oraz równoważność radioterapii obszarów wyjściowo zajętych w porównaniu do pól płaszczowych (STNI, *subtotal nodal irradiation*) [75,77,78]. Obecnie standardem jest podanie czterech cykli ABVD i radioterapia obszarów zajętych wyjściowo do dawki całkowitej 30Gy. Ponieważ około 5% chorych doświadcza niepowodzenia w trakcie leczenia, a u około 15% dochodzi do wczesnych nawrotów, powstały bardziej intensywne schematy, jak Stanford V i BEACOPP w wersji podstawowej i eskalowanej, stosowany zwłaszcza przez grupę niemiecką i francuską. Wyniki badania HD14 grupy GHSG wykazały poprawę wyników leczenia po zastosowaniu dwóch cykli eskalowanych BEACOPP w połączeniu ze schematem ABVD (kolejne 2 cykle) w porównaniu do leczenia standardowego [79]. Natomiast w leczeniu postaci zaawansowanej w większości krajów obowiązującym standardem jest podanie 6-8 cykli ABVD z radioterapią na obszar masy przetrwałej widocznej w badaniu TK [80,81], chociaż nie ma pełnej

zgodności co do rutynowego zastosowania radioterapii w tej grupie chorych. We Francji i Niemczech rutynowo stosuje się 6 cykli BEACOPPesk w związku z poprawą przeżyć wykazaną w badaniu Engerta [82] oraz wykazaniu mniejszej toksyczności a podobnej skuteczności 6 cykli BEACOPP w porównaniu do 8 cykli [83]. Nie wszyscy badacze akceptują rutynowe stosowanie schematu BEACOPP z uwagi na jego wyższą wczesną i późną toksyczność w porównaniu do ABVD [80]. Efektywność obu schematów była przedmiotem metaanalizy 4 badań i wykazała brak różnic w przeżyciu całkowitym przy poprawie przeżyć wolnych od nawrotu [84]. Obecnie badanie randomizowane porównujące bezpośrednio oba schematy prowadzone jest przez EORTC. Wstępne wyniki przedstawione na konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w Chicago w czerwcu 2012 roku wskazują na równoważność obu schematów w odniesieniu do przeżyć całkowitych i przeżyć wolnych od zdarzeń przy nieco częstszych nawrotach w ramieniu z ABVD. W ramieniu BEACOPP występowało nieco więcej przypadków przedwczesnego zakończenia leczenia. Kierunek trwających obecnie badań to przede wszystkim wykorzystanie badania PET-TK do szeroko pojętej optymalizacji chemio- i radioterapii zarówno w postaci wczesnej, jak i zaawansowanej.

Niestety ryzyko powikłań związanych z leczeniem jest nadal istotne [85]. Obecnie wysiłek badaczy zmierza do osiągnięcia jak najwyższej wyleczalności przy jednoczesnej minimalizacji powikłań, zwłaszcza w grupie chorych dobrze rokujących. Podział chorych na grupy rokownicze pozwolił na porównywanie wyników leczenia chorych rokujących podobnie. Bardziej precyzyjna diagnostyka i dokładna ocena czynników prognostycznych umożliwiła dostosowanie leczenia odpowiednio do ryzyka ocenionego w momencie rozpoznania - czyli leczenia zaadaptowanego do ryzyka (tzw. *risk adaptive therapy*).

1.6 Metody oceny stopnia zaawansowania.

Klasycznie ocena stopnia zaawansowania chłoniaka Hodgkina opiera się na badaniu fizykalnym, ocenie występowania objawów ogólnych, badaniach obrazowych w postaci tomografii komputerowej szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z kontrastem oraz ocenie cytologicznej i histopatologicznej szpiku. Celem określenia czynników ryzyka oraz IPS należy wykonać również badania biochemiczne (morfologia krwi z rozmazem, OB, stężenie albuminy). Przed erą TK ocena zajęć śledziony, wątroby i węzłów chłonnych podprzeponowych dokonywano za pomocą laparotomii zwiadowczej – klasycznie ze splenektomią, klinowym wycinkiem z wątroby i pobraniem węzłów paraaortalnych [86]. Metoda ta jako procedura inwazyjna, wiązała się ze znacznym obciążeniem chorego i

ryzykiem typowych powikłań pooperacyjnych w postaci krwawienia do jamy brzusznej, zapalenia płuc, zapalenia trzustki, rozejścia się czy zakażenia rany pooperacyjnej, a także ciągłego podwyższonego ryzyka infekcji w następstwie splenektomii. Z danych z piśmiennictwa wiadomo, że u chorych w stopniu I i II bez czynników ryzyka, w wyniku splenektomii w 18-30% przypadków dochodziło do podwyższenia stopnia zaawansowania z uwagi na zajęcie podprzeponowe [87,88], natomiast patologiczne zajęcie wątroby w wyniku jej biopsji stwierdzano u 5-10% chorych [89]. Sumarycznie powodowało to zmianę sposobu leczenia u 18% chorych [90]. Jednak ryzyko ciężkich powikłań związanych z tą procedurą (17% wczesnych, 5% późnych) było wysokie [90]. Z tych względów oraz w związku z rozwojem diagnostyki obrazowej w postaci ultrasonografii i tomografii komputerowej oraz skutecznym leczeniem systemowym w ciągu następnych lat powoli odstępowano od laparotomii. Na podstawie analizy wyników badań EORTC H5 i H6 ustalono, że chorzy leczeni systemowo nie odnoszą dodatkowej korzyści z laparotomii zwiadowczej [91]. Obecnie standardem w diagnostyce jest badanie TK. Za zmiany patologiczne w śledzionie uważa się obecność drobnych zmian ogniskowych [89]. Rozlane zajęcie śledziony jest trudne do wykrycia klasycznymi metodami obrazowania. Kryterium wielkości narządu nie jest pomocne w ocenie zajęcia śledziony. W około 30-50% przypadków splenomegalia może występować nawet mimo braku nacieku patologicznego, a rozlane zajęcie patologiczne może przebiegać bez powiększenia narządu. Wadą tomografii jest praktycznie brak możliwości detekcji rozlanego nacieku śledziony, słaba jakość badania u chorych z przeciwwskazaniami do podania kontrastu jak również ryzyko reakcji alergicznej na środek kontrastowy. Zajęcie wątroby w HL również może przyjmować obraz drobnych zmian ogniskowych, zwłaszcza przy współistnieniu zmian w śledzionie. Komplementarna w ocenie wątroby i śledziony jest ocena ultrasonograficzna, ale pomimo zastosowania obu tych badań nadal część zmian jest nie wykrywalna, co stwierdzono w badaniu Munkera porównującym wyniki badań radiologicznych z wynikami histopatologicznymi materiału z laparotomii diagnostycznej [87]. Kryterium wielkości, stosowane w ocenie zmian węzłowych, jest obarczone ryzykiem błędu. Rezonans magnetyczny nie jest szeroko stosowany, ponadto nie wykazano istotnej przewagi tego badania w stosunku do tomografii komputerowej w ocenie morfologicznej zmian węzłowych [92,93]. Ocena zajęcia węzłów chłonnych jest nadal oparta o kryterium wielkości, a badanie jest bardziej czasochłonne i mniej dostępne niż tomografia komputerowa [94]. Zastosowanie rezonansu jest ograniczone do szczególnych sytuacji klinicznych, jak zajęcie kości czy kompresja rdzenia kręgowego. Nowe możliwości w badaniach metodą rezonansu magnetycznego stwarza zastosowanie sekwencji obrazowania dyfuzyjnego, opartej o ocenę

dyfuzji molekuł wody w tkance (ang. *DWI – diffusion-weighted imaging*). Metoda ta pozwala na ocenę funkcjonalną zmian węzłowych i narządowych, a pierwsze doniesienia wskazują, że MRI całego ciała z wykorzystaniem sekwencji DWI może być niezwykle interesującą opcją diagnostyczną łączącą zalety badania obrazowego i czynnościowego [95]. Węzły chłonne wielkości $\leq 15\text{mm}$ mogą być zajęte przez chłoniaka, natomiast te o wielkości przyjętej za patologiczną ($>15\text{mm}$), mogą mieć charakter odczynowy. Z tego powodu badania czynnościowe mogą stanowić cenne uzupełnienie w diagnostyce HL.

1.7 Badania czynnościowe.

Najwcześniej stosowanym badaniem czynnościowym sugerującym zajęcie przez proces rozrostowy w chłoniakach była scyntygrafia galem. Jest to badanie metaboliczne, polegające na akumulacji izotopu galu w komórkach chłoniaka poprzez wiązanie z receptorem transferyny. Metoda ta nie znalazła szerokiego zastosowania z uwagi na zbyt małą rozdzielczość oraz trudności w obrazowaniu zmian pod przeponą związane z fizjologiczną kumulacją znacznika w jelitach. Przeciwnie upowszechnieniu się badania przemawiały też względy praktyczne - czas od podania znacznika do wykonania badania wynosił 1-5 dni, a dawka izotopu - około 5 mCi była dla chorego obciążająca. Obecnie najbardziej rozpowszechnionym badaniem czynnościowe to pozytonowa tomografia emisyjna (PET). Sama koncepcja tomografii emisyjnej powstała w latach 50-tych XX wieku. W roku 1953 w MIT (Massachusetts Institute of Technology) Gordon Brownell skonstruował pierwszy detektor wykrywający kwant promieniowania będący skutkiem zderzenia elektron-pozyton [96]. W tym czasie Michael Ter-Pogossian i William Powers rozpoczęli badania nad radiofarmaceutykami o krótkim okresie półtrwania. Pierwszy skaner, PETT III, skonstruowany został przez zespół Michaela Phelps'a w 1974. Aparat ten przeznaczony był do obrazowania regionu głowy i szyi, a rozdzielczość wynosiła około 20mm. Pierwsze badania przeprowadzono w roku 1978. W latach 80-tych stworzono skaner o wyższej rozdzielczości, równolegle rozwijał się też rynek radiofarmaceutyków. W roku 1992 rozpoczęto badania PET całego ciała. Początkowo produkowano wyłącznie skanery PET, co nie pozwalało na dokładną korelację stwierdzanego wychwytu w odniesieniu do morfologicznych zmian radiologicznych. W 2000 roku David Townsend z Uniwersytetu w Genewie i Roland Nutt stworzyli w Pittsburgu prototyp pierwszego skanera PET-TK [96]. Jako że obraz widoczny w skanerach PET nie pozwalał na precyzyjną ocenę zajęcia poszczególnych grup węzłowych szybko skanery PET zastąpiono urządzeniami

wykonywanymi jednocześnie badaniem PET i TK czyli PET-TK pozwalające na fuzję uzyskanych obrazów.

PET-TK jest obecnie najszerzej i najbardziej intensywnie badaną metodą w diagnostyce i leczeniu HL. Największą zaletą badania PET-TK jest możliwość oceny aktywności metabolicznej procesu rozrostowego w węzłach chłonnych i obszarach pozawęzłowych. Podstawowym ograniczeniem tomografii komputerowej jest brak możliwości detekcji patologicznych zmian w węzłach chłonnych o prawidłowej wielkości i zmian słabo odróżniających się od tkanek otaczających oraz brak możliwości oceny zmian w szpiku. Problem stanowią również niejednoznaczne w ocenie TK zmiany ogniskowe. W ocenie odpowiedzi na leczenie badanie TK nie jest w stanie odróżnić aktywnej choroby nowotworowej od zwłóknienia. Badanie PET-TK z uwagi na jego czynnościową komponentę jest w stanie dostarczyć dodatkowych, klinicznie istotnych informacji we wszystkich powyższych sytuacjach. Jego czułość i swoistość w wykrywaniu zmian patologicznych określa się w piśmiennictwie na odpowiednio około 90-94% i 91-100% [97-99]. Najczęściej stosowanym radioznacznikiem jest 18-fluorodezoksyglukoza (18-FDG), a podstawą jego zastosowania jest odmienny w chorobie nowotworowej szlak metaboliczny dla glukozy. W komórkach nowotworowych obserwuje się aktywację mechanizmu transportowego dla glukozy typu Glut-1 oraz beztlenowy przebieg przemian metabolicznych tego związku chemicznego. Zjawisko to zostało odkryte przez niemieckiego biochemika Otto Warburga w 1924 roku [100]. 18-FDG jest transportowana przez te same, co glukoza mechanizmy transportujące, następnie ulega fosforylacji w pierwszej reakcji cyklu Krebsa (w wyniku reakcji katalizowanej przez heksokinazę). Produkt tej reakcji (6-fosforodeoksyglukoza) nie ulega jednak dalszym przemianom i gromadzi się w komórce. Rejestrowana radioaktywność jest więc odzwierciedleniem stopnia metabolizmu dla glukozy. Izotop ^{18}F emituje pozyton, który anihilując z elektronem wysyła dwa fotony o energii 511 keV, rejestrowane przez skaner PET. Skaner PET-TK posiada dodatkowo zintegrowany spiralny tomograf komputerowy. Pozwala to na precyzyjną lokalizację zmian. Część tomograficzną badania PET-TK przeprowadza się zwykle jako tomografię niskodawkową (40-80mAs) bez kontrastu. Niektóre ośrodki stosują do PET-TK badanie tomografii wysokodawkowej z kontrastem. Do tej pory nie osiągnięto konsensusu w ocenie, czy podanie dożylnych lub doustnych środków kontrastowych skutkuje poprawą detekcji [94].

Za zmiany patologiczne w badaniu PET-TK przyjmuje się zmiany charakteryzujące się ogniskowym bądź rozlanym wychwytem 18-FDG przekraczającym poziom tła lokalizacji nie korespondującej z wychwytem fizjologicznym [101]. Ocena wychwytu może być wizualna i

półilościowa. Wielkość wychwytu w ocenie półilościowej określa się podając wartość maksymalną wystandardyzowanej wielkości wychwytu - SUV(ang. *standardized uptake value*) - SUV_{max} . Jest to wartość odpowiadająca maksymalnej wartości piksela w obszarze zainteresowania [102]. Posługiwanie się wartością SUV_{max} z jednej strony czyni ocenę niezależną od obserwatora; z drugiej jednak strony zakłócenia w tle, słaba rozdzielczość obrazu, czy niewłaściwy wybór obszaru zainteresowania (ang. *region of interest*, ROI) mogą negatywnie wpływać na ocenę.

1.8 Uzasadnienie podjęcia badań.

Wybór sposobu leczenia i czas jego trwania w HL zależy od stopnia zaawansowania choroby, dlatego precyzyjne określenie stopnia zaawansowania przed rozpoczęciem leczenia jest niezwykle istotne. Dotychczas ocena stopnia zaawansowania choroby w badaniu TK oparta była o kryteria morfologiczne, przede wszystkim związane z wielkością zmian. Bardziej dokładna ocena stopnia zaawansowania może w konsekwencji prowadzić do optymalizacji sposobu leczenia i poprawy jego wyników. Jak wspomniano wcześniej badanie PET-TK cechuje się wysoką czułością i swoistością w detekcji chłoniaka Hodgkina, który jest awidny w badaniu PET niemal w 100%. Jednak dane dotyczące roli badania PET-TK w ustalaniu stopnia zaawansowania u chorych na chłoniaka Hodgkina są skąpe i fakt ten był najważniejszą przesłanką do podjęcia badań. Według najnowszych zaleceń jest ono rekomendowane, ale nie wymagane w tym wskazaniu [103]. Nie jest bowiem do końca wiadome u ilu chorych i w jakim stopniu zmienić ono może ocenę stopnia zaawansowania choroby. Istotnym zagadnieniem dla procesu diagnostyczno-leczniczego jest zdefiniowanie grupy chorych, mogących odnieść szczególną korzyść z wykonania PET-TK. Dotychczasowe prace wskazują na istotną rolę PET-TK u chorych, u których obrazowanie metodą TK wskazuje na I-II stopień zaawansowania klinicznego, ponieważ zmiana stopnia zaawansowania na wyższy powoduje zmianę sposobu leczenia [104-106]. PET-TK wydaje się szczególnie wartościową metodą w identyfikacji zmian limfatycznych i pozalimfatycznych o lokalizacji nadprzeponowej [107] oraz aktywności metabolicznej w węzłach chłonnych, które według kryteriów oceny TK są uznawane za niezmiennione patologicznie [108]. PET-TK pozwala też na identyfikację większej liczby zajętych węzłów chłonnych, co jednak nie zawsze przekłada się na zmianę stopnia zaawansowania [109].

Ze wzrostem ilości wykonywanych badań diagnostycznych rośnie ekspozycja chorego na promieniowanie rentgenowskie i związane z tym skutki uboczne. Część tomograficzna badania PET-TK wykonywana jest obecnie, zależnie od ustaleń w danym ośrodku, zwykle

jednak jako badanie z niską dawką ekspozycyjną bez kontrastu. Ocena, czy badanie TK wysokodawkowe z kontrastem dodaje istotne informacje kliniczne do badania PET-TK wykonanego w części tomograficznej bez kontrastu stanowiło równie ważną przesłankę do podjęcia tej pracy. Uzyskane wyniki miałyby odpowiedzieć na pytanie, czy badanie PET-TK będzie mogło zastąpić klasyczne badanie TK z kontrastem w ocenie stopnia zaawansowania HL. Jest to o tyle istotne w Polsce, że według wymogów Narodowego Funduszu Zdrowia badanie PET-TK u chorych na chłoniaki można wykonać tylko wówczas gdy klasyczne badanie TK nie pozwala na jednoznaczne ustalenie stopnia zaawansowania.

Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki przeprowadzono retrospektywną analizę grupy chorych na chłoniaka Hodgkina w następujących celach:

2. Cele pracy i hipotezy badawcze

2.1 Cele główne:

2.1.1. Porównanie u chorych na chłoniaka Hodgkina oceny stopnia zaawansowania choroby dokonanej przy użyciu dwóch różnych metod obrazowania: tomografii komputerowej (TK) oraz pozytonowej tomografii emisyjnej z badaniem TK bez użycia kontrastu (PET-TK) i sprawdzenie, czy dodanie wyników badania PET-TK do wyjściowej oceny stopnia zaawansowania opartej na kryteriach z Ann Arbor w modyfikacji z Cotswolds dokonanej na podstawie badania TK powoduje zmianę stopnia zaawansowania.

2.1.2 Identyfikacja, która grupa chorych (w którym ze stopni zaawansowania) może potencjalnie odnieść największą korzyść kliniczną z zastosowania badania PET-TK w praktyce klinicznej wyrażającą się zmianą sposobu leczenia.

2.2 Hipotezy badawcze pracy:

Dla powyższych celów głównych w pracy przyjęto następujące hipotezy badawcze:

2.2.1. Wykonanie badania PET-TK w istotnym stopniu (>20% chorych) modyfikuje i uściśla ocenę stopnia zaawansowania u chorych na chłoniaka Hodgkina w porównaniu do oceny opartej wyłącznie o dane z badania TK.

2.2.2. Największą korzyść z wykonania badania PET-TK odniosą chorzy z wczesnymi postaciami choroby (I-II) w szczególności chorzy z obecnością objawów ogólnych.

2.3 Cele szczegółowe

Aby osiągnąć cele główne i zweryfikować przyjęte hipotezy w pracy postawiono następujące cele szczegółowe:

2.3.1 Oceniono liczbę zmian węzłowych wykrywanych w badaniu TK i w badaniu PET-TK w typowych lokalizacjach (szyja, klatka piersiowa, jama brzuszna, miednica mniejsza) z uwzględnieniem ich wielkości.

2.3.2 Oceniono sumaryczny procent zmian węzłowych widocznych w badaniu TK i w badaniu PET-TK aby ocenić klasyczne kryteria radiologiczne (wielkość węzła) uznające węzły chłonne za patologiczne (>15mm), niejednoznaczne (10-15mm) i prawidłowe (<10mm).

2.3.3 Oceniono liczbę zmian pozawęzłowych wykrywanych w badaniu TK i PET-TK (płuca, wątroba, śledziona, kości, szpik kostny).

- 2.3.4 Określono stopień zaawansowania choroby na podstawie badania TK oraz PET-TK.
- 2.3.5 Określono liczbę chorych, u których doszło do zmiany stopnia zaawansowania po uwzględnieniu wyniku badania PET-TK oraz liczbę chorych, u których zmiana ta skutkowałą zmianą sposobu leczenia.
- 2.3.6 Określono, czy istnieje związek między wykładnikami biochemicznymi choroby (OB, CRP, FALK, LDH, WBC i neutrocytów) a wynikami badania PET-TK w odniesieniu do zajęcia szpiku.

3. Materiał i metody

3.1 Chorzy.

Grupa badana obejmuje 96 chorych z nowo rozpoznany chłoniakiem Hodgkina, u których w ramach oceny stopnia zaawansowania klinicznego wykonano najpierw klasyczne badanie tomografii komputerowej (TK) z użyciem kontrastu a następnie badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z następowym badaniem tomografii komputerowej niskodawkowej bez kontrastu radiologicznego (w dalszej części pracy badanie to będzie oznaczane skrótem PET). Chorzy byli kwalifikowani do leczenia w czterech ośrodkach klinicznych: w Oddziale Onkologii i Radioterapii Gdyńskiego Centrum Onkologii Szpitala Morskiego im. PCK w Gdyni, Klinice Chorób Wewnętrznych i Hematologii Wojskowego Instytutu Medycznego CSK MON w Warszawie, Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku SPSK nr 1 we Wrocławiu oraz na Oddziale Klinicznym Chemioterapii Warmińsko-Mazurskiego Centrum Onkologii w Olsztynie w okresie od stycznia 2008 roku do września 2011 roku.

Wskazaniem do wykonania badania PET były niejasności w interpretacji badania TK lub badania te wykonywano w ramach badania obserwacyjnego prowadzonego przez Polską Grupę Badawczą Chłoniaków. Badania przeprowadzono od stycznia 2008 do września 2011.

3.2 Badanie TK i badanie PET

3.2.1 Badania TK

Rutynowe badania TK przeprowadzono w 14 różnych ośrodkach radiologicznych, przy użyciu standardowego protokołu aparatami wielorzędowymi techniką spiralną, w warstwach poprzecznych o grubości od 5 do 8mm, z rekonstrukcjami co 2,5 do 4mm, bez pochylania gantry. W większości stosowano następujące parametry ekspozycji: napięcie równe 120kV, natężenie 210mA. Używano matrycy 520x520.

Pacjenci zgłaszali się na badanie na czczo, z oznaczonym stężeniem kreatyniny. W trakcie godziny poprzedzającej badanie pacjenci otrzymywali doustny środek kontrastujący w ilości od 1,0 do 1,5litra (20ml gastrografiny na 1l wody), celem zakontrastowania pętli jelitowych, co ułatwiało ocenę węzłów chłonnych w jamie brzusznej i miednicy małej.

W trakcie badania przeprowadzano dwie akwizycje danych: bez dożylnego podania środka kontrastującego oraz po dożylnym podaniu środka kontrastującego. Optymalnie badanie powinno obejmować obszar szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej. Każda faza powinna być wykonywana była przy wstrzymanym oddechu przez pacjenta, w pozycji na

plecach. Pacjentów, którzy nie byli w stanie wstrzymać oddechu proszono o bardzo płytkie i powolne oddychanie. Stosowano standardowe w diagnostyce TK niejonowych środki kontrastujące w ilości zależnej od wagi pacjenta (od 80 do 120ml). U wszystkich włączonych chorych badania przeprowadzono bez powikłań.

3.2.2. Badania PET

Badanie PET przeprowadzono w 5 ośrodkach: Zakładzie Medycyny Nuklearnej CO w Bydgoszczy, Mazowieckim Centrum PET-CT w Warszawie, Dolnośląskim Centrum Medycyny Nuklearnej we Wrocławiu, Wielkopolskim Centrum Medycznym w Poznaniu oraz w Zakładzie Medycyny Nuklearnej UCK w Gdańsku. Użyto aparatów GE Discovery ST 16, prod. 2006, GE Discovery STE prod. 2006, mCT 128 Siemens prod. 2010. Pacjenci poinformowani byli o konieczności minimalizacji wysiłku fizycznego na 4-6 godzin przed rozpoczęciem badania. Poziom glikemii oznaczany bezpośrednio przed podaniem znacznika nie mógł przekraczać 120mg/dl. Badanie PET przeprowadzono podając 5-7MBq/kg ¹⁸F 2-fluoro-2-deoksyglukozy. Akwizycję przeprowadzono w 60-70 minucie od podania znacznika. Badanie wykonywano od podstawy czaszki do ¼ górnej ud celem wyliczenia atenuacji na skanerze PET. Rekonstrukcję przeprowadzono używając algorytmów rekonstrukcyjnych OSEM (ang. *ordered subsets expectation-maximization*). Badania te zostały zapisane na nośnikach elektronicznych.

3.2.3 Obszary anatomiczne poddane ocenie TK i PET

U każdego chorego zdefiniowano 39 obszarów anatomicznych. Wydzielono 34 lokalizacje węzłowe, takie jak: węzły chłonne nadobojczykowe (prawe i lewe), węzły chłonne karkowe, szyjne (prawe i lewe), pierścień Waldeyera, węzły chłonne podobojczykowe (prawe i lewe), węzły chłonne pachowe (prawe i lewe), węzły chłonne śródpiersiowe poziomów 2R, 2L, 3A, 3P, 4R, 4L, 5, 6, 7, 8, węzły chłonne śródpiersia dolnego przedniego, wnęk płucnych, wnęki śledziony, wnęki wątroby, węzły chłonne kręzkowe, podprzeponowe, paraaortalne, węzły chłonne biodrowe wspólne, biodrowe zewnętrzne (prawe i lewe), biodrowe wewnętrzne (prawe i lewe) oraz pachwinowe (prawe i lewe). Dokładne granice anatomiczne obszarów węzłowych przedstawia poniższa tabela 3.

Drugą podgrupę stanowiły następujące obszary pozawęzłowe: płuca, układ kostny, wątroba, śledziona i wspólna grupa dla pozostałych lokalizacji. Ocena szpiku kostnego była dokonywana wyłącznie w badaniu PET, ponieważ badanie TK w tej lokalizacji nie ma

zastosowania. W ocenie kości brano pod uwagę zarówno zmiany morfologiczne w badaniu TK, jak i poziom wychwytu 18-FDG w PET.

Tabela 3. Granice anatomiczne badanych obszarów węzłowych

szyjne lewe/prawe	<p>Granica górna: dolny brzeg wyrostka bocznego C1 dolna: dolny brzeg chrząstki pierścieniowatej przednia: tylny brzeg ślinianki podżuchwowej, żyła szyjna wewnętrzna, tylny brzeg tylnego brzuśca m. dwubrzuścowego, tylno-boczny brzeg m. mostkowo-gnykowego, przedni brzeg MOS tylna: tylny brzeg żyły szyjnej wewnętrznej, tylny brzeg mięśnia MOS boczna: przyśrodkowy brzeg mięśnia MOS przyśrodkowa: przyśrodkowy brzeg tętnicy szyjnej wewnętrznej, m. dźwigacz łopatki, mm. pochyłe</p>
nadobojczykowe lewe/prawe	<p>Górna: dolny brzeg chrząstki pierścieniowatej dolna: dolny brzeg obojczyka przednia: m. mostkowo-obojczykowo-sutkowy tylna: przedni brzeg mm. pochyłych boczna: boczny brzeg m. mostkowo-obojczykowo-sutkowego, 1-sze żebro przyśrodkowa: linia środkowa ciała</p>
karkowe	<p>Górna: podstawa czaszki dolna: górny brzeg Th1 przednia: m. kolcowy szyi tylna: m. czworoboczny boczna: m. płatowaty głowy, m. półkolcowy głowy, m. długi głowy przyśrodkowa: więzadło karkowe, wyrostki kolczyste kręgów szyjnych</p>
Podżuchwowe	<p>Górna: m. bródkowo-gnykowy, płaszczyzna styczna do dolnej krawędzi żuchwy dolna: płaszczyzna styczna do trzonu kości gnykowej przednia: spojenie bródki, m. szeroki szyi tylna: trzon kości gnykowej, tylna krawędź ślinianki podżuchwowej boczna: przyśrodkowy brzeg przedniego brzuśca m. dwubrzuścowego, wewnętrzna strona żuchwy, m. szeroki szyi, skóra przyśrodkowa: boczny brzeg przedniego brzuśca m. dwubrzuścowego</p>
Okółotchawicze górne (2R/L)	<p>Górna: szczyt płuca , w linii środkowej rękoięść mostka dolna: górny brzeg łuku aorty przednia: pień ramiennie-głowy, żyły ramiennie-głowe, tylna granica poziomu 3A tylna: tchawica, przedni brzeg poziomu 3P boczna: mięsz płuca, naczynia podobojczykowe przyśrodkowa: linia środkowa ciała</p>
Przynaczyniowe (3A)	<p>Górna: szczyt klatki piersiowej</p>

	<p>dolna: ostroga główna przednia: tylna powierzchnia mostka tylna: po prawej-przednia powierzchnia żyły głównej górnej; po lewej-lewa tętnica szyjna boczna: prawa żyła ramiennie-głowowa, mięsz płucny</p>
Zatchawicze (3P)	<p>Górna: szczyt klatki piersiowej dolna: ostroga główna przednia: tchawica, poziom 2 i 4 tylna: trzon kręgu boczne: mięsz płucny, aorta zstępująca, tętnice podobojczykowe</p>
Okolotchawicze dolne (4R/L)	<p>Górna: górny brzeg łuku aorty dolna: po prawej- górny brzeg odejścia oskrzela do płata górnego prawego; po lewej – górny brzeg tętnicy płucnej lewej przednia: 4R: żyła ramiennie-głowowa prawa, żyła główna górna, aorta wstępująca; 4L: aorta wstępująca, pień płucny, przyśrodkowy brzeg poziomu 5 tylna: powierzchnia przednio-boczna tchawicy, poziom 3P, oskrzela główne, aorta zstępująca, boczna: 4R: płuco prawe, żyła główna górna, żyła nieparzysta; 4L: łuk aorty, lewa tętnica płucna przyśrodkowa: linia środkowa ciała</p>
Okienko aortalno-płucne (5)	<p>Górna: dolna granica łuku aorty dolna: dolny brzeg tętnicy płucnej lewej przednia: tylna granica poziomu 6 tylna: aorta zstępująca, lewa tętnica płucna boczna: lewe płuco przyśrodkowa: aorta wstępująca, pień tętnicy płucnej, boczny brzeg poziomu 4L</p>
Okolooortalne (6)	<p>Górna: linia styczna do górnego brzegu łuku aorty dolna: dolny brzeg łuku aorty Węzły położone bocznie i wzdłuż przedniej ściany aorty wstępującej i łuku aorty. boczna: mięsz płuca lewego</p>
Śródpiersie 7 i 8	<p>Górna: ostroga główna dolna: przepona przednia: prawa tętnica płucna, lewy przedsionek tylna: trzony kręgów piersiowych boczna: przyśrodkowe brzegi głównych oskrzeli, aorta zstępująca, żyła nieparzysta, mięsz płuc granica 7/8 – poniżej rozwidlenia tchawicy</p>
Śródpiersie dolne przednie	<p>Górna: ostroga główna dolna: przepona przednia: tylna powierzchnia mostka tylna: osierdzie boczne: mięsz płucny</p>
Wnęki płuc	<p>Węzły leżące wzdłuż oskrzeli głównych oraz naczyń węnkowych</p>

Okolo aortalne	Górna: przepona dolna: odejście naczyń biodrowych tylna: trzony kręgów
Wnęka wątroby	Górna: górny brzeg t. wątrobowej wspólnej dolna: przestrzeń międzykręgową Th11/12 przednia: lewy płat wątroby, okolica wpustu żołądka tylna: mięsz wątroby, przedni brzeg dwunastnicy i głowy trzustki boczna: mięsz wątroby przyśrodkowa: pień trzewny, trzustka
Wnęka śledziony	Górna: górny brzeg naczyń wnęki śledziony dolna: dolny brzeg naczyń wnęki śledziony przednia: płaszczyzna styczna do tylnej krawędzi trzonu żołądka tylna: śledziona boczna: śledziona przyśrodkowa: żołądek, ogon trzustki
Węzły biodrowe wspólne	Górna: rozwidlenie aorty dolna: rozwidlenie naczyń biodrowych wspólnych przednia: tkanka łączna przednaczyńniowa tylna: trzon L5 boczna: m. biodrowy przyśrodkowa: tkanka łączna
Węzły biodrowe zewnętrzne	Górna: rozwidlenie naczyń biodrowych wspólnych dolna: tętnica udowa przednia: tkanka łączna przednaczyńniowa tylna: przednia granica węzłów chłonnych biodrowych wewnętrznych i tkanka łączna przednaczyńniowa boczna: m. biodrowo-łędźwiowy przyśrodkowa: tkanka łączna
Węzły biodrowe wewnętrzne	Górna: rozwidlenie naczyń biodrowych wspólnych dolna: górny brzeg główek kości udowych przednia: tylna granica węzłów chłonnych biodrowych zewnętrznych i tkanka łączna przednaczyńniowa tylna: tkanka łączna boczna: m. gruszkowaty przyśrodkowa: tkanka łączna
Pachwinowe	Górna: górny brzeg główek kości udowych dolna: rozwidlenie tętnicy udowej na gałąź powierzchnną i głęboką przednia: podskórna tkanka tłuszczowa tylna: m. grzebieniowy boczna: tk. tłuszczowa, m. krawiecki, naczynia udowe przyśrodkowa: mięśnie przywodziciele
Pachowe	Górna: przyczep mięśnia piersiowego mniejszego do wyrostka kruczego łopatki dolna: przyczep m. piersiowego większego do żeber przednia: przednia powierzchnia m. piersiowego

	większego i najszerszego grzbietu w dolnej części pacy, wyżej przednia powierzchnia m. piersiowego mniejszego, powyżej tylna powierzchnia m. piersiowego większego tylna: przednia powierzchnia m. podłopatkowego, żebra i mm. międzyżebrowe boczna: powierzchnia przyśrodkowa m. najszerszego grzbietu, boczny i przyśrodkowy brzeg m. piersiowego mniejszego przyśrodkowa: m. piersiowy mniejszy, wlot do klatki piersiowej
Węzły podprzeponowe	Pod odnogami przepony

Dodatkowo, wszystkie analizowane obszary węzłowe zostały dla potrzeb niniejszej pracy podzielone na grupę zmian nad- i podprzeponowych. Wydzielono też grupę zmian węzłowych zlokalizowanych nietypowo.

Z uwagi na morfologię zmian węzłowych, często tworzących pakiety, nierzadko przekraczające granice zdefiniowanych na potrzeby tej pracy obszarów anatomicznych, nie podjęto się oceny liczby węzłów znajdujących się w każdym z wyszczególnionych powyżej obszarów węzłowych.

3.3. Ocena badań TK i PET

Na potrzeby obecnej pracy wszystkie wykonane badania obrazowe podlegały powtórnej ocenie. Badanie tomograficzne były oceniane przez jednego niezależnego specjalistę radiologa z 15-letnim stażem pracy. Oceniający nie miał wglądu w opis badania PET i badania TK dokonanego w lokalnym ośrodku. Badanie PET było obejrzone powtórnie przez autorkę niniejszej rozprawy celem kwalifikacji widocznych zmian na potrzeby pracy, a w kwestiach wątpliwych konsultacji udzielał specjalista medycyny nuklearnej z 27-letnim stażem pracy w medycynie nuklearnej i 8-letnim doświadczeniem w ocenie badań PET. Pomiary wielkości wszystkich zmian ogniskowych w narządach mięsnych oraz powiększonych węzłów chłonnych wykonywano wykreślając dwa wymiary ognisk: najdłuższy i prostopadły do najdłuższego wymiaru, przy użyciu odpowiedniego dla danego systemu oprogramowania komputerowego konsoli dodatkowej, w którą wyposażony jest każdy aparat TK. Ten sam sposób pomiaru zastosował radiolog dokonujący ponownej oceny badań TK. Najdłuższy wymiar poprzeczny >15mm niezależnie od wymiaru w osi krótkiej przyjęto za definiujący zmiany patologiczne zgodnie z zaleceniami podanymi przez zgodnie z zaleceniami podanymi przez Listera [53]. W szczegółowej analizie zmiany węzłowe

podzielono na grupy ze względu na wielkość: do 10mm, 11 do 15mm, 16 do 20mm i powyżej 20mm w większym z wymiarów. W badaniu PET opisano zmiany o wzmożonym wychwycie znacznika z podaniem lokalizacji i wielkości zmian patologicznych, typu wychwytu (ogniskowy czy rozlany) oraz maksymalnej standardowej wartości gromadzenia (SUV_{max}) dla opisywanych zmian.

3.4. Ocena stopnia zaawansowania choroby

W badanej grupie chorych stopień zaawansowania (CS ang. *clinical stage*) choroby oceniono najpierw posługując się danymi z badania TK (stopień zaawansowania TK, CSTK), stosując kryteria zgodne z zaleceniami z Cotswolds [53] a następnie danymi z badania PET (stopień zaawansowania PET, CSPET) stosując ogólnie przyjęte, opisane powyżej kryteria [101]. W obu przypadkach oceny dokonywano niezależnie: ocena radiologiczna wykonana była bez możliwości wglądu w wyniki badania PET, a specjalista medycyny nuklearnej nie dysponował wynikiem badania TK z kontrastem. Następnie porównano ustalone stopnie zaawansowania u każdego chorego oraz oceniano przyczyny ewentualnych różnic. Każdą z grup węzłowych osobno analizowano, biorąc pod uwagę zajęcie w badaniu TK i PET. W przypadku, gdy zdania specjalistów odnośnie obecności zmian patologicznych w badaniach obrazowych były podzielone, badanie podlegało ponownej weryfikacji. W ocenie stopnia zaawansowania za pomocą TK i PET korzystano również z dostępnych na skierowaniach danych klinicznych.

3.4.1 Kryteria zmian chorobowych w badaniu TK

Dla badania TK zastosowano nominalną trójliczbową skalę oceny obserwacji - zmiany oceniono jako: wolne od choroby, zajęte lub niejednoznaczne. Zmiany węzłowe w badaniu TK uznawano za wolne od choroby (TK-), gdy nie przekraczały 10mm w żadnym z wymiarów, za zajęte (TK+) gdy były > 15mm, za niepewne (TK?), gdy ich wielkość wynosiła 10-15mm. Za patologiczne zmiany w badaniu TK w płucach uznano obecność nacieku przez ciągłość, obrazu zlewnego nacieku mięszu bez obecności klinicznych wykładników zapalenia płuc, czy braku obecności innej prawdopodobnej etiologii zmian radiologicznych, a w przypadku zmian o charakterze guzków obecność mnogich zmian w mięszu płuc niezależnie od wielkości. Guzki mięszowe pojedyncze oraz guzki podopłucnowe uznawano za wolne od choroby, gdy ich wielkość nie przekraczała 10mm, niejednoznaczne, gdy miały

11-15mm i związane z chłoniakiem, gdy miały wielkość >15mm. Zajęcie śledziony w TK definiowano jako obecność zmian ogniskowych. Zajęcie wątroby zdefiniowano jako obecność zmian ogniskowych po wykluczeniu obecności torbieli, czy zmiany naczyniowej.

3.4.2 Kryteria zmian chorobowych w badaniu PET

Dla badania PET zmiany interpretowano jako wolne od choroby lub patologiczne. Za zmiany niepewne w badaniu PET przyjęto jedynie zmiany widoczne w szpiku kostnym, co szczegółowo przedstawiono dalej. Zmiany w PET oznaczono jako (0) - wolne, gdy nie było wychwyty FDG i (1) - patologiczne, gdy wychwyty 18-FDG był powyżej poziomu tła. W ogólnie przyjętej definicji patologicznego wychwyty w PET ocena wizualna w postaci zwiększonego rozproszonego lub ogniskowego wychwyty w odniesieniu do tła w miejscu, gdzie fizjologicznie on nie występuje, wskazuje na patologię [101]. W świetle tej definicji zmiany wykazujące wychwyty powyżej poziomu tła, który nie był wychwytem fizjologicznym i występował w typowej dla chłoniaka Hodgkina lokalizacji interpretowano jako patologiczny. Wychwyty występujące w miejscach nietypowych dla chłoniaka Hodgkina i nie będący miejscem wychwyty fizjologicznego uznawano za możliwie związane z chorobą zasadniczą i interpretowano indywidualnie w oparciu o dodatkowe dane kliniczne.

Dodatkowo w niniejszej pracy arbitralnie przyjęto, że rozlany wychwyty w wątrobie przyjmowano jako poziom referencyjny dla oceny zajęcia śledziony i szpiku. I tak wychwyty w śledzionie przy SUV_{max} mniejszym niż SUV w wątrobie uznawano za nie związane z chorobą, szczególnie, gdy towarzyszyło mu rozlane pobudzenie szpiku o podobnym natężeniu wychwyty. Natomiast, gdy przy rozlanym wychwytem w śledzionie SUV_{max} był wyższy niż w wątrobie, wychwyty interpretowano jako rozlane zajęcia śledziony. Wychwyty ogniskowy w śledzionie lub wątrobie bez względu na wielkość SUV traktowano o jako wychwyty patologiczny.

Uogólnione, rozlane pobudzenie szpiku z SUV_{max} powyżej SUV w wątrobie interpretowano jako patologiczne, natomiast SUV niższy lub podobny do SUV w wątrobie jako zmiany niepewne, najpewniej odczynowe, natomiast wychwyty ogniskowy traktowano jako zajęcia szpiku z lub bez zajęcia kości zależnie od obrazu TK.

3.4.3 Zasady przyjęte do porównania stopnia zaawansowania za pomocą TK i PET

Przy porównaniu ocen stopnia zaawansowania dokonanych za pomocą TK i PET sprawdzono, jak często dodanie interpretacji danych z badania PET do wyników klasycznego badania TK pozwala na rozstrzygnięcie o zajęciu przez chłoniaka w przypadku istnienia zmian niejednoznacznych w TK. W pracy zmiany patologiczne w TK a negatywne w badaniu PET uznawano za wolne od choroby, ale dodatkowo one podlegają dalszej ocenie po zakończeniu leczenia. Wyniki tej oceny są nadal w trakcie obserwacji. Z uwagi na niepewność dotyczącą interpretacji zmian rozlanych w szpiku, sama obecność wychwyty tego typu bez potwierdzenia zajęcia szpiku badaniem histopatologicznym nie była podstawą do zmiany stopnia zaawansowania.

3.4.4 Ocena związku między wynikami badań biochemicznych a zwiększonym wychwytem 18-FDG w szpiku i kościach

Aby ocenić znaczenie badania PET w analizie układu kostnego, korelowano wyniki badań laboratoryjnych ze wzmożonym wychwytem znacznika 18-FDG w szpiku i kościach. Dla potrzeb tej oceny wyodrębniono arbitralnie trzy grupy chorych: 1- chorzy bez wychwyty w szpiku lub z obecnością wychwyty rozlanego o SUV poniżej SUV w wątrobie, 2-chorzy z rozlanym wychwytem w szpiku z SUV powyżej wychwyty w wątrobie, 3-chorzy, u których stwierdzono ogniskowy wychwyty w szpiku bez lub ze współistnieniem morfologicznych zmian w kościach w postaci zmian w widocznych w TK. Oceniono następujące parametry laboratoryjne: odczyn Biernackiego (OB), białko ostrej fazy (CRP), fosfatazę alkaliczną (FALK), dehydrogenazę mleczanową (LDH), liczbę krwinek białych WBC i neutrocytów (ANC). Wartości wyrażono w typowych jednostkach stosowanych w praktyce klinicznej.

3.5 Metody statystyczne

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

W ocenie zależności badań laboratoryjnych od wychwyty w szpiku zastosowano test Welcha dla zmiennych niepowiązanych badającym statystykę t dla nierównych wariancji.

Jako poziom istotności w całej pracy przyjęto $p < 0,05$. Do obliczeń statystycznych użyto programu R Project for Statistical Computing.

4. Wyniki

4.1 Chorzy i badania TK i PET

4.1.1 Charakterystyka chorych

Do badania włączono 96 chorych, w tym 51 mężczyzn i 45 kobiet, w wieku od 19 do 78 lat. Średnia wieku wyniosła 36 lat. Histologiczne typy HL: NS, MC, LR– rozpoznano odpowiednio u 78 (81%), 13 (14%) i 4 (4%) chorych. U żadnego chorego nie stwierdzono typu LP, zaś u jednego chorego nie udało się ustalić typu histologicznego. Dane te z uwzględnieniem podziału według płci przedstawiono w tabeli 4. W momencie rozpoznania objawy ogólne były obecne u 64 (67%) chorych.

Tabela 4. Charakterystyka analizowanej grupy chorych.

liczba (%)	Wiek	Typ histologiczny (%)
Mężczyźni 51 (53%)	Średnia 37.2 Zakres (19-78) Odchylenie stand. 12.8	NS 44 (86,2%)
		MC 6 (11,8%)
		LR 1 (2%)
		LP 0
Kobiety 45 (47%)	Średnia 34.7 Zakres (20-69) Odchylenie stand. 14.1	NS 34 (75,5%)
		MC 7 (15,5%)
		LR 3 (6,8%)
		LP 0
		Niesklasyfikowany 1 (2,2%)

4.1.2 Badania TK i PET.

Tomografię komputerową szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy wykonano odpowiednio u 46, 95, 91 i 84 chorych. U 83 (87%) chorych było wykonane badanie TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, a ponadto badanie twarzoczaszki i szyi u 44 chorych z tej grupy.

U pozostałych 13 chorych badanie TK objęło mniejszy obszar, i tak u 5 chorych wykonano badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej, u 2 chorych szyi, klatki piersiowej i jamy brzusznej, u 5 chorych wyłącznie TK klatki piersiowej i u 1 chorego jedynie badanie jamy brzusznej i miednicy. Odstęp pomiędzy badaniem TK i PET wahał się w zakresie 1 – 77 dni, mediana 19 dni.

U wszystkich chorych w badaniu PET wykryto zmiany o wzmożonym wychwycie 18-FDG.

4.2. Analiza zmian węzłowych

4.2.1 Analiza zmian węzłowych badaniami TK i PET w zależności od lokalizacji

W tej części przedstawiono analizę opisową zmian węzłowych w podziale na lokalizacje z uwzględnieniem wielkości.

4.2.1.1 Szyja. Liczba zmian: U 46 chorych, u których wykonano badanie TK i PET szyi w badaniu TK opisano ogółem 114 zmian (u 37 chorych) natomiast w badaniu PET 122 zmian (u 43 chorych). Wartości SUV w zmianach węzłowych na szyi wynosiły od 2.1 do 44.4 i cechowały się równomierną dystrybucją w poszczególnych grupach węzłowych (Rycina 2). W sumie ze 138 zmian 98 zmian opisano zarówno w TK i PET, 16 zmian jedynie w TK, a 24 badania jedynie w PET. Rozkład zmian węzłowych ocenionych niezależnie w obu metodach według wielkości zmian i ich lokalizacji przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Liczba opisywanych obszarów w niezależnie ocenianych badaniach TK i PET według wielkości zmian i ich lokalizacji - szyja.

Nazwa obszaru	Liczba zmian w badaniu TK				Liczba zmian w badaniu PET			
	TK(-) 0-10mm	TK (?) 11-15mm	TK(+) >15mm	Łącznie TK	0-10mm	11-15mm	>15mm	Łącznie PET
Nadobojczyk prawy	0	5	19	24	2	5	19	26
Nadobojczyk lewy	0	4	21	25	1	8	20	29
Karkowe	0	4	5	9	1	5	5	11
podżuchwowe	0	2	0	2	1	0	0	1 (2)*
Szyjne prawe	0	10	15	25	2	7	16	25
Szyjne lewe	0	9	19	28	2	5	18	25
Inne	0	1	0	1	1	3	0	4
Łącznie	0	35	79	114	10	33	78	121 (122)

* 1 zmiana – węzeł chłonny podżuchwowy - TK (-) PET (+) nie zwymiarowana

Powiązanie oceny zmian w badaniach TK z PET

Powiązanie opisów zmian w TK z badaniem PET w obrębie szyi przedstawiono w tabeli 6. Ogółem ze 114 zmian opisanych w badaniu TK 98 (86%) charakteryzowało się wzmożonym wychwytem FDG.

Zmiany >15mm

Spośród wszystkich zmian poddanych analizie w regionie szyi u 38 chorych znaleziono 79 zmian >15mm w TK, z czego 75 (95%) była widoczna w badaniu PET. Wśród tych zmian dominowały zmiany o wielkości >20mm (75%; 56 zmian u 33 chorych), a 25% (19 zmian u 15 chorych) stanowiły zmiany wielkości 16-20mm. Tylko w przypadku 4 zmian węzłowych nie wykazano wzmożonego wychwytu 18-FDG. Wszystkie one nie przekraczały 20mm. Trzy zmiany (nie przekraczające 20mm) opisano jedynie w badaniu PET.

Zmiany 11-15mm

Wśród 35 zmian uznanych za niejednoznaczne na podstawie badania TK [węzły wielkości 11-15mm, określono skrótem: TK(?)] w przypadku 23 zmian (66%) stwierdzono patologiczny wychwyty znacznika w badaniu PET.

Zmiany do 10mm

Nie były opisywane w regionie szyi.

Zmiany wykryte jedynie w badaniu PET

Wykonanie badania PET pozwoliło na znalezienie dodatkowych 24 zmian węzłowych (17.4% wszystkich zmian w obrębie szyi) u 18 chorych, które nie były opisywane przez radiologa w TK. Wielkość tych zmian węzłowych wynosiła 0-10mm w 10 przypadkach u 7 chorych, 11-15 mm w 10 przypadkach u 9 chorych, 16-20mm w 3 przypadkach u 3 chorych, u jednego nie podano wielkości. Trzy spośród tych zmian umiejscowione były w rzadziej zajmowanych obszarach węzłowych: w 2 przypadkach były to węzły przedkrtaniowe, w 1 przeduszne. Wszystkie zmiany w rzadziej spotykanej lokalizacji miały <15mm.

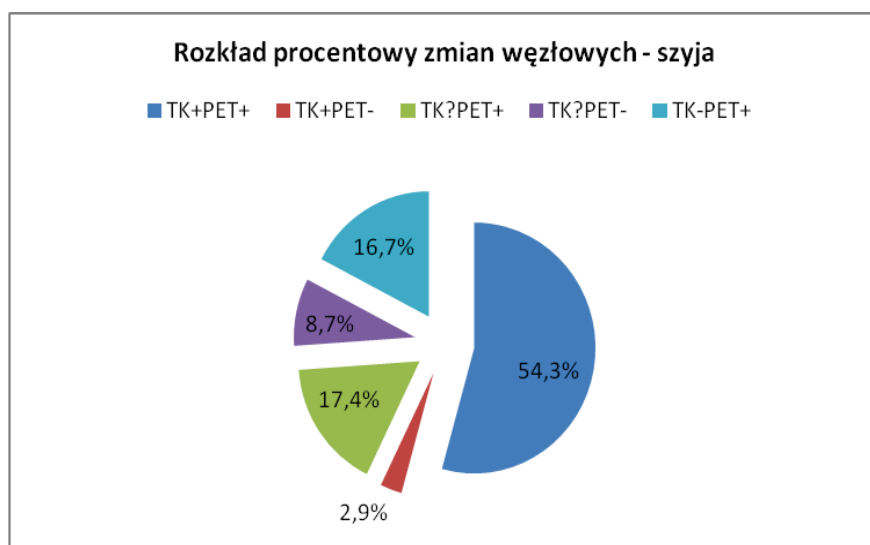
Tabela 6. Powiązanie oceny zmian węzłowych – badania TK z badaniem PET - szyja.

Rodzaj zmian	Wielkość zmian				Łącznie
	0-10mm	11-15mm	16-20mm	>20mm	
TK(+) i PET (+)	-	-	19	56	75
TK(+) PET(-)	-	-	4	0	4
TK(?) PET(+)	-	23	-	-	23
TK(?) PET (-)	-	12	-	-	12
TK(-) PET(+)	10	10	3	0	23 (24)*
TK (-) PET (-)	0	-	-	-	0
Łącznie zmian	10	45	26	56	137 (138)*

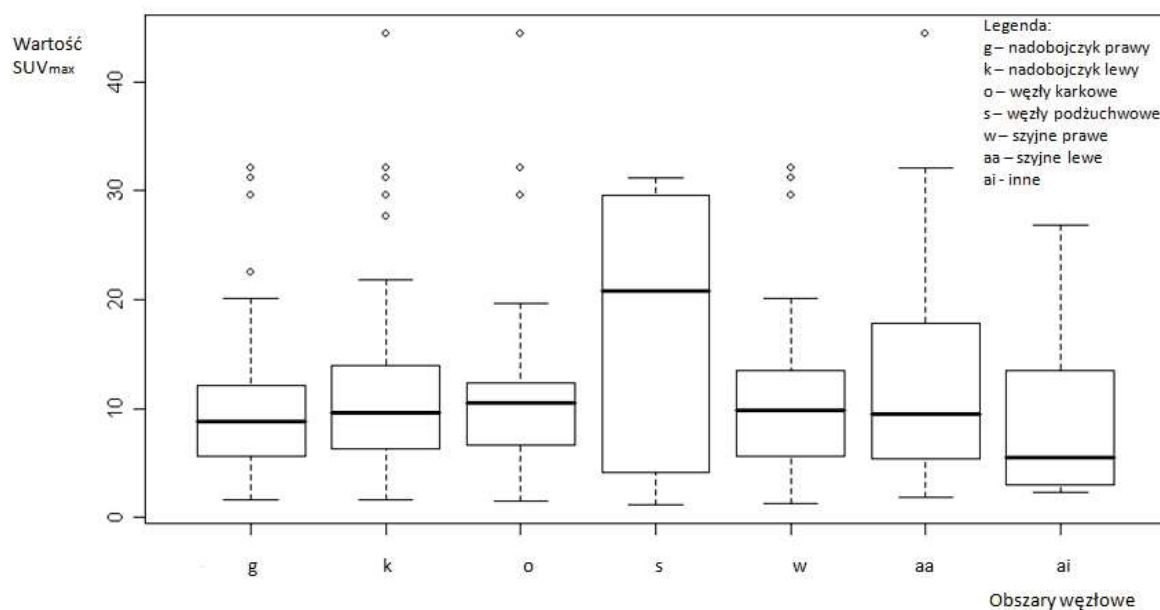
* 1 zmiana TK (-) PET (+) nie zwymiarowana – łącznie 138 zmian

Procentowy rozdział wszystkich zmian węzłowych po korelacji obrazu PET z obrazem TK przedstawia rycina 1.

Rycina 1. Procent zmian węzłowych na szyi po korelacji obrazu PET z obrazem TK.



Rycina 2. Wartości SUV_{max} (mediana i zakres) w węzłach chłonnych szyi.



Spośród wszystkich 138 analizowanych zmian węzłowych 54,3% (75 zmian węzłowych u 38 chorych) stanowiły zmiany jednocześnie patologiczne w badaniu TK oraz badaniu PET.

Ogółem, 34,1% wszystkich analizowanych zmian węzłowych stanowiły węzły, które w TK nie zostały opisane lub których zajęcie określono jako niepewne, a które w badaniu PET charakteryzowały się patologicznym wychwytem 18-FDG (47 zmian u 27 chorych).

Gdy analizie poddano tylko zmiany o stwierdzonym patologicznym wychwytem 18-FDG w badaniu PET spośród 122 zmian węzły jednocześnie patologiczne w TK (TK+) (75 zmian)

stanowiły 61,5%. Pozostałe zmiany (38,5%) albo nie były widoczne w klasycznym TK (<10mm) albo nie zostały jednoznacznie uznane za zajęte z racji wielkości (≤ 15 mm). Udział zmian niepewnych w TK (TK?) w ogólnej liczbie zmian PET+ wyniósł 18,8%, a zmian niewidocznych w TK (TK-) 19,7% ogółu zmian PET+.

4.2.1.2. Klatka piersiowa. U 95 chorych u których wykonano badanie TK i PET klatki piersiowej w badaniu TK opisano 541 zmian u 84 chorych, natomiast w badaniach PET 626 zmian węzłowych u 84 chorych. Wartości SUV w zmianach węzłowych w klatce piersiowej wynosiły od 1.7 do 32.8 i cechowały się równomierną dystrybucją w poszczególnych grupach węzłowych (Rycina 4). U 6 chorych nie było zmian zarówno w TK, jak i w PET. W sumie za pomocą obu badań zidentyfikowano łącznie 681 zmian węzłowych. Z tych 681 zmian 452 zmian opisano zarówno w TK i PET, 55 zmian jedynie w TK, a 141 jedynie w PET. Rozkład zmian węzłowych ocenionych niezależnie w obu metodach według wielkości zmian i ich lokalizacji przedstawiono w tabeli 7.

Powiązanie oceny zmian w badaniach TK z PET

Spośród wszystkich 541 zmian węzłowych opisanych w badaniu TK 486 (90%) charakteryzowało się wzmożonym wychwytem FDG

Zmiany >15mm

Spośród wszystkich zmian węzłowych opisanych w badaniu TK klatki piersiowej u 85 chorych znaleziono 445 zmian >15mm, z czego 422 (95%) była widoczna w badaniu PET. Wśród tych zmian dominowały zmiany o wielkości >20 mm (82%; 348 zmian u 78 chorych), a 18% (73 zmian u 44 chorych) stanowiły zmiany wielkości 16-20 mm. W przypadku 24 zmian węzłowych (u 21 chorych), które z definicji biorąc pod uwagę wielkość są patologiczne nie wykazano wzmożonego wychwytu 18-FDG. W 16 przypadkach były to węzły wielkości 16-20mm, w ośmiu >20mm. Szesnaście zmian węzłowych opisano jedynie w badaniu PET.

Tabela 7. Liczba opisywanych obszarów w niezależnie ocenianych badaniach TK i PET według wielkości zmian i ich lokalizacji – klatka piersiowa.

Nazwa obszaru	Liczba zmian w badaniu TK				Liczba zmian w badaniu PET			
	TK(-) 0-10mm	TK (?) 11-15mm	TK(+) >15mm	Łączni e TK	0-10mm	11-15mm	>15m m	Łącznie PET
podobojczyk prawy	0	4	6	10	7	11	11	29
podobojczyk lewy	0	3	20	23	8	10	18	36
Pacha prawa	1	6	23	30	3	5	22	30
Pacha lewa	1	11	21	33	4	7	19	30
2P	0	8	43	51	6	11	42	59
2L	0	2	31	33	5	8	31	44
4P	0	12	39	51	5	12	39	56
4L	0	2	14	16	0	4	13	17
Węzły poziom 5	0	9	20	29	2	9	21	32
Węzły poziom 6	0	8	42	50	2	7	40	49
Węzły poziom 7	0	3	34	37	3	7	31	41
Węzły poziom 8	0	0	5	5	4	0	5	9
Śródpiersie 3A	0	4	62	66	5	3	60	68
Śródpiersie 3P	0	2	3	5	6	2	3	11
Śródpiersie dolne przednie	0	1	28	29 (30)*	0	2	28	30 (31)*
Wnęka prawa	0	9	36	45	2	4	31	37
Wnęka lewa	0	10	16	26	2	7	15	24
Inne klatka	0	0	1	1	3	10	8	21 (23)*
Łącznie	2	94	444* (445)	540 (541)*	67	119	437	623 (626)*

* nie zwymiarowano 1 zmiany TK(+) PET(+) w śródpiersiu dolnym przednim i 2 zmian nietypowych TK (-) PET(+) - łącznie 626 zmian

Zmiany 11-15mm

Wśród 93 zmian (u 50 chorych) uznanych za niejednoznaczne na podstawie badania TK (węzły wielkości 11-15mm) w przypadku 63 zmian (68%) u 33 chorych stwierdzono patologiczny wychwyty znacznika w badaniu PET.

Zmiany do 10mm

Badaniem TK opisano jedynie 2 takie zmiany z czego jedna była widoczna również w badaniu PET, a druga nie.

Zmiany wykryte jedynie w badaniu PET

Wykonanie badania PET pozwoliło na znalezienie u 61 chorych dodatkowych 141 zmian węzłowych (21% wszystkich zmian w obrębie klatki piersiowej), które nie były opisywane przez radiologa w TK.

Zmiany widoczne wyłącznie w metodzie PET – łącznie 141 zmian u 61 chorych miały najczęściej wielkość 0-10mm (67 zmian u 42 chorych) i 11-15mm (56 zmian u 34 chorych). Dwadzieścia jeden spośród tych 140 zmian węzłowych było umiejscowione w rzadziej zajmowanych lokalizacjach: przymostkowo, międzyżebrowo, nadprzepnowo i przedkręgowo. Szesnaście zmian u 11 chorych nie było dobrze widoczne w TK i nie zostało zauważone, mimo, że ich wielkość przekraczała 15mm. Dwie zmiany nie zostały zwymiarowane. Tabela 8 przedstawia charakterystykę zmian węzłowych regionu klatki po korelacji wyników badania TK z badaniem PET.

Tabela 8. Powiązanie oceny zmian węzłowych – badania TK z badaniem PET – klatka piersiowa. W nawiasie podano liczbę zmian w lokalizacji nietypowej.

Rodzaj zmian	Wielkość zmian				Łącznie
	0-10mm	11-15mm	16-20mm	>20mm	
TK(+) i PET+	-	-	73	348	421 (422)*
TK(+) PET(-)	-	-	16	8	24
TK(?) PET(+)	-	63	-	-	63
TK(?) PET (-)	-	30	-	-	30
TK(-) PET(+)	67 [#]	56	9	7	139 (141)*
TK(-) PET(-)	1 [§]	-	-	-	1
Łącznie zmian	68	149	98	363	678 (681)*

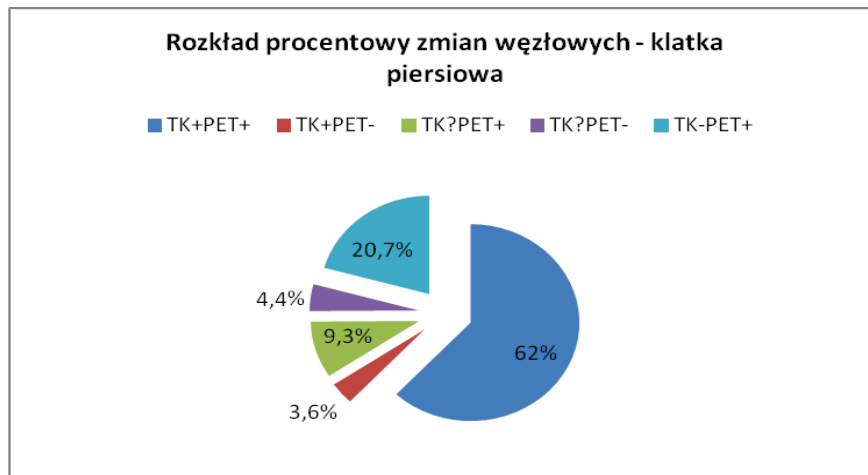
* 1 zmiana TK (+) PET (+) i 2 zmiany TK (-) PET (+) nie zwymiarowane – łącznie 681 zmian

#- 1 zmiana <10mm opisano w badaniu TK i PET

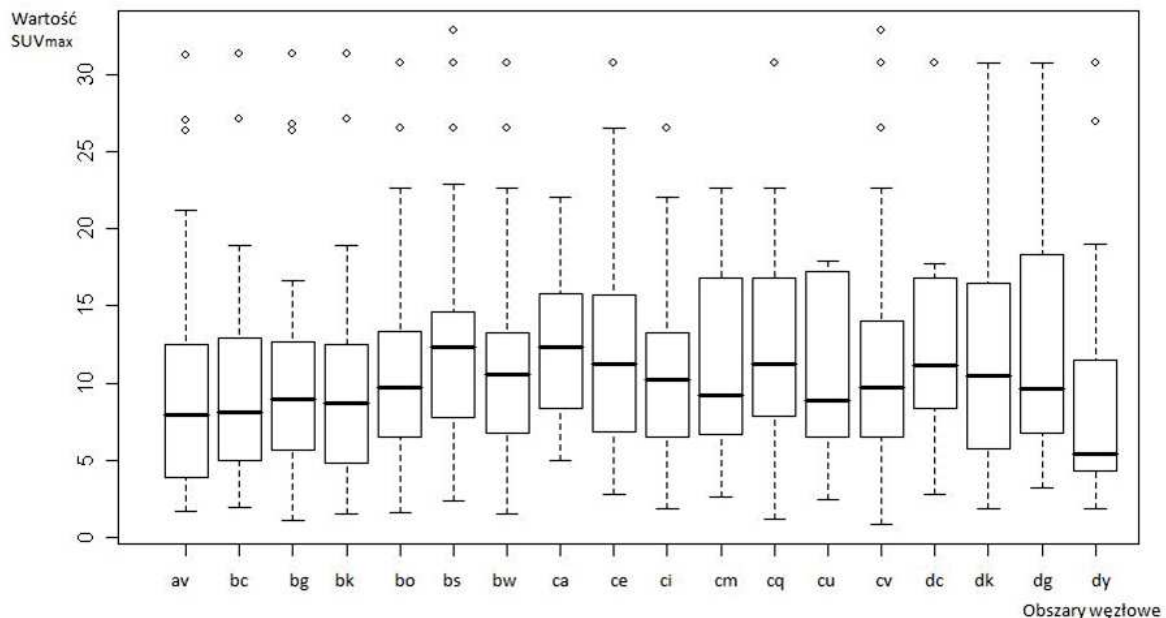
§-1 zmiana <10mm opisana w TK a nie opisana w PET

Procentowy rozdział wszystkich zmian węzłowych po korelacji obrazu PET z obrazem TK przedstawia rycina 3, a wartości SUV w obrębie węzłów w klatce piersiowej przedstawiono na rycinie 4.

Rycina 3. Procent zmian węzłowych po korelacji obrazu PET z obrazem TK.



Rycina 4. Wartości SUV_{max} w węzłach chłonnych klatki piersiowej



Legenda:

av- podobojczykowe prawe
 bc - podobojczykowe lewe
 bg - pachowe prawe
 bk - pachowe lewe
 bo - węzły poziomu 2P
 bs - węzły poziomu 2 L

bw - węzły poziomu 4P
 ca - węzły poziomu 4L
 ce - węzły poziomu 6
 ci - węzły śródpiersiowe dolne
 cm - w. chł. poziomu 5
 cq - węzły poziomu 7

cu - węzły poziomu 8
 cv - węzły poziomu 3A
 dc - węzły poziomu 3P
 dk - węzły wnęki prawej
 dg - węzły wnęki lewej
 dy - inne węzły

Spośród wszystkich 681 analizowanych zmian węzłowych 62% (422 zmiany węzłowych u 80 chorych) stanowiły zmiany jednocześnie patologiczne w badaniu TK oraz badaniu PET.

Ogółem, 30,1% wszystkich analizowanych zmian węzłowych stanowiły węzły, które w TK nie zostały opisane lub których zajęcie określono jako niepewne, a które w badaniu PET charakteryzowały się patologicznym wychwytem 18-FDG (204 zmiany u 68 chorych).

Gdy analizie poddano tylko zmiany o stwierdzonym patologicznym wychwycie 18-FDG w badaniu PET spośród 626 zmian węzły jednocześnie patologiczne w TK (422 zmian) stanowią 67%. Pozostałe zmiany (33%) albo nie były widoczne w klasycznym TK (<10mm) albo nie zostały jednoznacznie uznane za zajęte z racji wielkości (≤ 15 mm). Zmiany niepewne w TK stanowiły 10% zmian PET+, a zmiany niewidoczne w TK (oraz 1 opisana ale <10mm) 23% ogółu zmian PET+.

4.2.1.3 Jama brzuszna. U 91 chorych u których wykonano badanie TK i PET jamy brzusznej opisano 73 zmian u 32 chorych, natomiast w badaniach PET 68 zmian węzłowych u 33 chorych. Wartości SUV w zmianach węzłowych w jamie brzusznej wynosiły od 2.3 do 30.5 i cechowały się równomierną dystrybucją w poszczególnych grupach węzłowych (Rycina 6). W sumie za pomocą obu badań zidentyfikowano łącznie 87 zmian węzłowych. Z tych 87 zmian 53 zmian opisano zarówno w TK i PET, 18 zmian jedynie w TK, a 15 jedynie w PET. Rozkład zmian węzłowych ocenionych niezależnie w obu metodach według wielkości zmian i ich lokalizacji przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Liczba opisywanych obszarów w jamie brzusznej w ocenianym materiale w TK i PET według wielkości zmian i ich lokalizacji – jama brzuszna.

Nazwa obszaru	Liczba zmian w badaniu TK				Liczba zmian w badaniu PET			
	TK(-) 0- 10mm	TK (?) 11- 15mm	TK(+) >15mm	Łącznie TK	0- 10mm	11- 15mm	>15mm	Łącznie PET
Wnęka śledziony	0	5	5	10	2	4	2	8
Wnęka wątroby	0	3	15	18	0	1	11	12
kręzkowe	1	1	3	5	0	0	2	2
podprzeponowe	1	2	3	6	3	3	3	9
paraaortalne	0	8	25	33	0	7	25	32
Inne	0	0	1	1	1	2	2	5
Łącznie	2	19	52	73	6	17	45	68

Powiązanie oceny zmian w badaniach TK z PET

Spośród wszystkich 73 zmian węzłowych opisanych w badaniu TK 53 (73%) charakteryzowało się wzmożonym wychwytem FDG.

Zmiany >15mm

Spośród wszystkich zmian węzłowych opisanych w badaniu TK jamy brzusznej u 36 chorych znaleziono 52 zmiany wielkości >15mm, z czego 44 (85%) była widoczna w badaniu PET.

Wśród tych zmian dominowały zmiany o wielkości >20mm (69%; 36 zmian u 26 chorych), a 31% (16 zmian u 14 chorych) stanowiły zmiany wielkości 16-20mm. W przypadku 8 zmian węzłowych (u 8 chorych), które z definicji biorąc pod uwagę wielkość są patologiczne nie wykazano wzmożonego wychwytu 18-FDG. W 4 przypadkach były to węzły wielkości 16-20mm, w czterech >20mm. Tylko 1 zmianę węzłowych opisano jedynie w badaniu PET.

Zmiany 11-15mm

Wśród 19 zmian (u 17 chorych) uznanych za niejednoznaczne na podstawie badania TK (węzły wielkości 11-15mm) w przypadku 9 zmian (47%) u 8 chorych stwierdzono patologiczny wychwyty znacznika w badaniu PET.

Zmiany do 10mm

Badaniem TK opisano jedynie 1 taką zmianę niewidoczną w badaniu PET.

Zmiany wykryte jedynie w badaniu PET

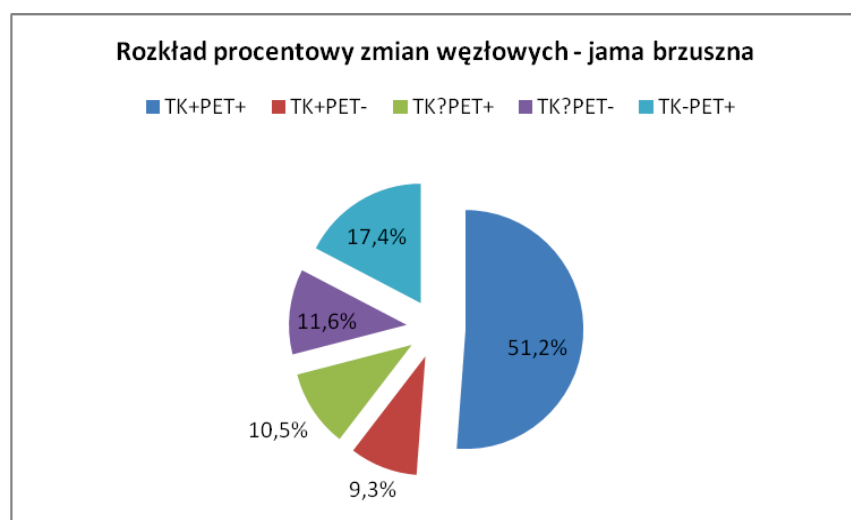
Wykonanie badania PET pozwoliło na znalezienie dodatkowych 15 zmian węzłowych (17% wszystkich zmian w obrębie jamy brzusznej), które nie były opisywane przez radiologa w TK. Wielkość tych zmian węzłowych wynosiła 0-10mm w 6 przypadkach u 5 chorych, 11-15mm w 8 przypadkach u 6 chorych, 16-20mm w 1 przypadku. Cztery spośród tych zmian umiejscowione były w rzadziej zajmowanych obszarach węzłowych: w 2 przypadkach były to węzły krzywizny mniejszej żołądka, w 1 okołotrzustkowe i w 1 na tylnej ścianie jamy brzusznej na wysokości kręgu L4. Trzy zmiany w rzadziej spotykanej lokalizacji miały <15 mm, jedna 16mm. Powiązanie opisów zmian w TK z badaniem PET w obrębie jamy brzusznej przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Powiązanie oceny zmian węzłowych – badania TK z badaniem PET – jama brzuszna.

Rodzaj zmian	Wielkość zmian				Suma zmian
	0-10mm	11-15mm	16-20mm	>20mm	
TK(+) i PET+	-	-	12	32	44
TK(+) PET(-)	-	-	4	4	8
TK(?) PET(+)	-	9	-	-	9
TK(?) PET (-)	-	10	-	-	10
TK(-) PET(+)	6	8	1	0	15
TK(-) PET(-)	1	-	-	-	1
Łącznie	7	27	17	36	87

Procentowy rozdział wszystkich zmian węzłowych po korelacji obrazu PET z obrazem TK przedstawia rycina 5, a wartości SUV zmian w obrębie miednicy przedstawione są na rycinie 6.

Rycina 5. Procent zmian węzłowych po korelacji obrazu PET z obrazem TK.

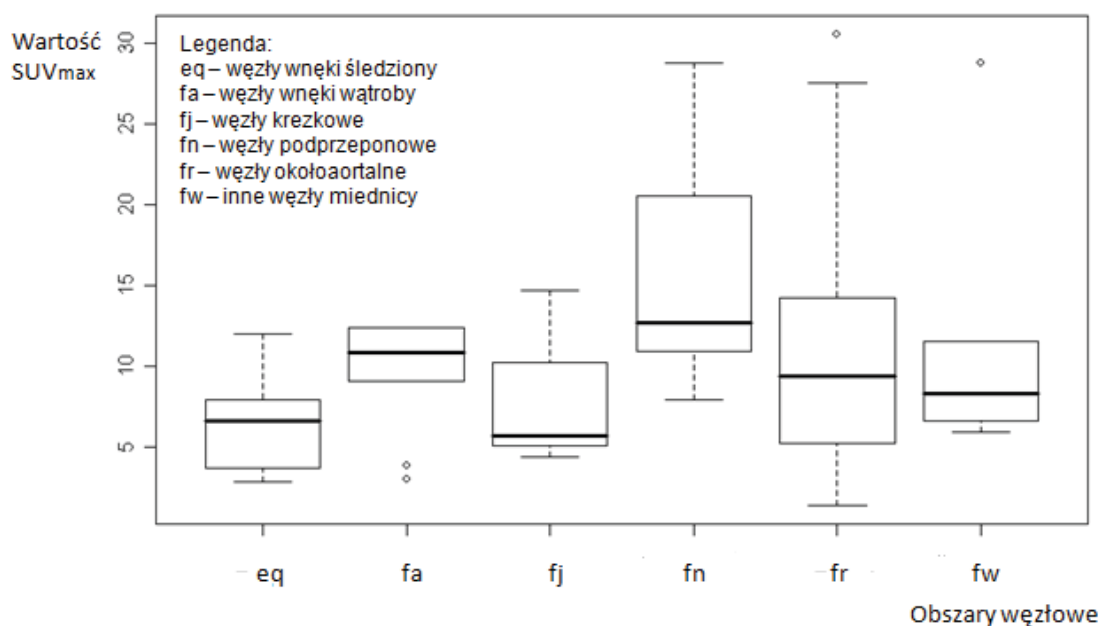


Spośród wszystkich 87 analizowanych zmian węzłowych 51% (44 zmiany węzłowych u 28 chorych) stanowiły zmiany jednocześnie patologiczne w badaniu TK oraz badaniu PET.

Ogółem, 28% wszystkich analizowanych zmian węzłowych stanowiły węzły, które w TK nie zostały opisane lub których zajęcie określono jako niepewne, a które w badaniu PET charakteryzowały się patologicznym wychwytem 18-FDG (24 zmiany u 18 chorych).

Gdy analizie poddano tylko zmiany o stwierdzonym patologicznym wychwycie 18-FDG w badaniu PET spośród 68 zmian węzły jednocześnie patologiczne w TK (44 zmiany) stanowią 65%. Pozostałe zmiany (35%) albo nie były widoczne w klasycznym TK (<10mm) albo nie zostały jednoznacznie uznane za zajęte z racji wielkości (≤ 15 mm). Zmiany niepewne w TK stanowiły 13% zmian PET+, a zmiany niewidoczne w TK 22% ogółu zmian PET+.

Rycina 6. Wartości SUV_{max} w węzłach chłonnych jamy brzusznej



4.2.1.4 Miednica. U 84 chorych u których wykonano badanie TK i PET miednicy w badaniu TK opisano 80 zmian u 19 chorych, natomiast w badaniach PET 95 zmian węzłowych u 20 chorych. Wartości SUV w zmianach węzłowych w miednicy wynosiły od 1.9 do 30.5 i cechowały się równomierną dystrybucją w poszczególnych grupach węzłowych (Rycina 8). W sumie za pomocą obu badań zidentyfikowano łącznie 110 zmian węzłowych. Z tych 110 zmian 65 zmian opisano zarówno w TK i PET, 15 zmian jedynie w TK, a 30 jedynie w PET. Rozkład zmian węzłowych ocenionych niezależnie w obu metodach według wielkości zmian i ich lokalizacji przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Liczba opisywanych obszarów w miednicy w ocenianym materiale w TK i PET według wielkości zmian i ich lokalizacji.

Nazwa obszaru	Liczba zmian w badaniu TK				Liczba zmian w badaniu PET			
	TK(-) 0-10mm	TK (?) 11-15mm	TK(+) >15mm	Łącznie TK	0-10mm	11-15mm	>15mm	Łącznie PET
Biodrowe wsp.	0	6	9	15	2	8	9	19
Biodrowe zewn. prawe	0	3	12	15	1	2	11	14
Biodrowe zewn. lewe	0	1	13	14	2	3	12	17
Biodrowe wewn. prawe	0	4	3	7	1	9	3	13
Biodrowe wewn. lewe	0	2	3	5	0	7	3	10
Pachwinowe prawe	0	5	8	13	1	1	8	10
Pachwinowe lewe	0	3	8	11	3	2	7	12
Suma	0	24	56	80	10	32	53	95

Powiązanie oceny zmian w badaniach TK z PET

Spośród wszystkich 80 zmian węzłowych opisanych w badaniu TK 65 (81%) charakteryzowało się wzmożonym wychwytem FDG.

Zmiany >15mm

Spośród wszystkich zmian węzłowych opisanych w badaniu TK miednicy u 19 chorych znaleziono 56 zmian wielkości >15mm, z czego 53 (95%) była widoczna w badaniu PET. Wśród tych zmian dominowały zmiany o wielkości >20mm (70%; 39 zmian u 13 chorych), a 30% (17 zmian u 12 chorych) stanowiły zmiany wielkości 16-20mm. W przypadku 3 zmian węzłowych (u 3 chorych), które z definicji biorąc pod uwagę wielkość są patologiczne nie wykazano wzmożonego wychwyty 18-FDG. W 2 przypadkach były to węzły wielkości 16-20mm, w jednym >20mm.

Zmiany 11-15mm

Wśród 24 zmian (u 19 chorych) uznanych za niejednoznaczne na podstawie badania TK (węzły wielkości 11-15mm) w przypadku 12 zmian (50%) u 10 chorych stwierdzono patologiczny wychwyty znacznika w badaniu PET.

Zmiany do 10mm

Nie były opisywane w regionie miednicy.

Zmiany wykryte jedynie w badaniu PET

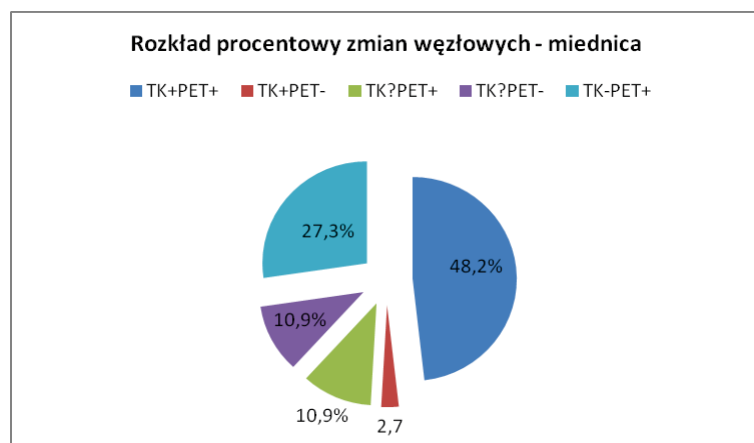
Wykonanie badania PET pozwoliło na znalezienie dodatkowych 30 zmian węzłowych (27% wszystkich zmian w obrębie miednicy), które nie były opisywane przez radiologa w TK. Wielkość tych zmian węzłowych wynosiła 0-10mm w 10 przypadkach u 8 chorych a 11-15mm w 20 przypadkach u 10 chorych. Nie były opisywane zmiany o lokalizacji nietypowej. W tabeli 12 przedstawiono charakterystykę zmian węzłowych regionu miednicy po korelacji wyników badania TK z badaniem PET.

Tabela 12. Powiązanie oceny zmian węzłowych – badania TK z badaniem PET – miednica.

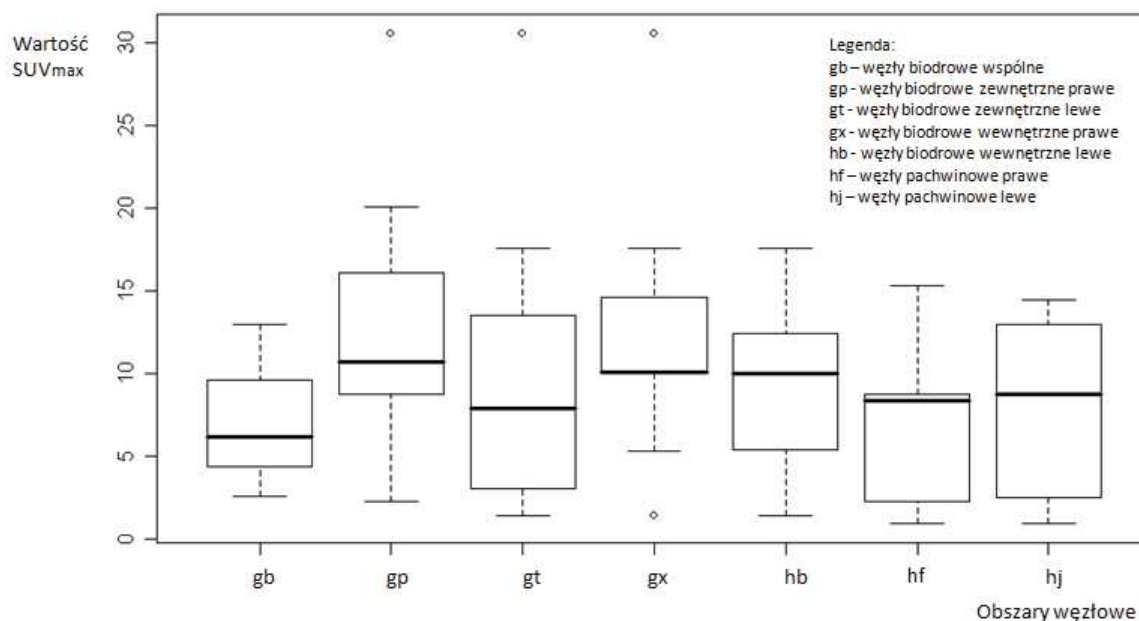
Rodzaj zmian	Wielkość zmian				Suma zmian
	0-10mm	11-15mm	16-20mm	>20mm	
TK(+) i PET+	-	-	15	38	53
TK(+) PET(-)	-	-	2	1	3
TK(?) PET(+)	-	12	-	-	12
TK(?) PET (-)	-	12	-	-	12
TK(-) PET(+)	10	20	-	-	30
Łącznie	10	44	17	39	110

Procentowy rozdział wszystkich zmian węzłowych po korelacji obrazu PET z obrazem TK przedstawia rycinie 7, a wartości SUV dla węzłów chłonnych w obszarze miednicy przedstawiono na rycinie 8.

Rycina 7. Procent zmian węzłowych po korelacji obrazu PET z obrazem TK.



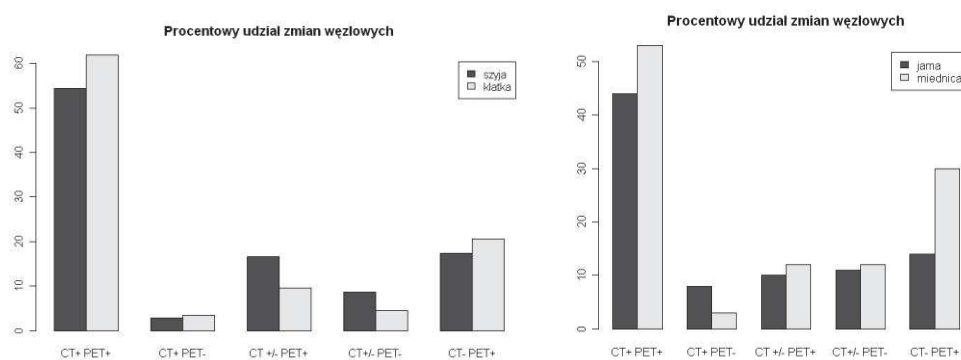
Rycina 8. Wartości SUV_{max} w węzłach chłonnych miednicy



Spośród wszystkich 110 analizowanych zmian węzłowych 48% (53 zmiany węzłowych u 17 chorych) stanowiły zmiany jednocześnie patologiczne w badaniu TK oraz badaniu PET. Ogółem, 38% wszystkich analizowanych zmian węzłowych stanowiły węzły, które w TK nie zostały opisane lub których zajęcie określono jako niepewne, a które w badaniu PET charakteryzowały się patologicznym wychwytem 18-FDG (42 zmiany u 20 chorych).

Gdy analizie poddano tylko zmiany o stwierdzonym patologicznym wychwytem 18-FDG w badaniu PET spośród 95 zmian węzły jednocześnie patologiczne w TK (53 zmian) stanowią 66%. Pozostałe zmiany (44%) albo nie były widoczne w klasycznym TK (<10mm) albo nie zostały jednoznacznie uznane za zajęte z racji wielkości ($\leq 15\text{mm}$). Zmiany niepewne w TK stanowiły 12% zmian PET+, a zmiany niewidoczne w TK 32% ogółu zmian PET+.

Rycina 9. Udział procentowy zmian węzłowych w lokalizacji nad- i podprzeponowej po uwzględnieniu wyników badania PET i TK.



4.3 Analiza sumaryczna zmian węzłowych za pomocą badań TK i PET w zależności od wielkości.

W tej części wyników przedstawiono ocenę za pomocą badań TK i PET zmian węzłowych w zależności od wielkości zmian

4.3.1 Małe zmiany węzłowe $\leq 15\text{mm}$

Spśród wszystkich opisanych zmian węzłowych zmiany wielkości $\leq 15\text{mm}$ stanowiły 32-49% wszystkich zmian zależnie od analizowanej lokalizacji. Udział małych węzłów w ogólnej liczbie wykrytych zmian węzłowych wyniósł odpowiednio 40% dla szyi, 32% dla klatki piersiowej, 39% dla jamy brzusznej i 49% dla miednicy. Udział zmian małych był większy podprzeponowo (44% vs 33%). Udział małych zmian węzłowych w badaniu TK wśród wszystkich zmian wykrytych w TK wynosił 30,7% dla regionu szyi 17,7% dla regionu klatki piersiowej, 28,8% dla jamy brzusznej i 30% dla miednicy. Natomiast udział małych węzłów wśród zmian węzłowych o wzmożonej aktywności metabolicznej w badaniu PET wśród wszystkich zmian PET dodatnich wyniósł 35,2% dla regionu szyi (43 wśród 122 zmian), 29,7% dla regionu klatki piersiowej (186 z 626 zmian), 33,8% dla jamy brzusznej (23 z 68 zmian) i 44,2% dla obszaru miednicy (42 ze 95 zmian). W tabeli 13 przedstawiono udział zmian małych w rozdziale na grupę do 10mm i 11-15mm w ogólnej liczbie wykrytych zmian węzłowych z podaniem odsetka węzłów o wzmożonym wychwycie FDG .

4.3.1.1 Szyja. Wśród zmian węzłowych o wielkości do 15mm zidentyfikowano łącznie 55 zmian (40% ogółu zmian węzłowych) u 28 chorych. Patologiczny wychwyt FDG w PET prezentowały 43 zmiany (78%) u 25 chorych. Wyłącznie badaniem PET wykryto 20 zmian do 15mm (36.4% wszystkich małych zmian na szyi) u 14 chorych.

4.3.1.2 Klatka piersiowa. Wśród zmian węzłowych o wielkości do 15mm zidentyfikowano łącznie 217 zmian (31.9% ogółu zmian węzłowych) u 67 chorych. Patologiczny wychwyt FDG w PET wykazało 186 zmian u 65 chorych (85.7%). Wyłącznie badaniem PET wykryto 122 zmiany do 15mm (56.2% wszystkich małych zmian w klatce piersiowej) u 55 chorych.

4.3.1.3 Jama brzuszna. Wśród zmian węzłowych o wielkości do 15mm zidentyfikowano łącznie 34 zmiany (39.1% ogółu zmian węzłowych) u 27 chorych. Patologiczny wychwyt FDG w PET stwierdzono w 23 zmianach u 15 chorych (68% małych zmian). Wyłącznie badaniem PET wykryto 13 zmian do 15mm (38.2% wszystkich małych zmian w jamie brzusznej) u 9 chorych.

4.3.1.4 Miednica. Wśród zmian węzłowych o wielkości do 15mm zidentyfikowano łącznie 54 zmiany (49.1% ogółu zmian węzłowych) u 30 chorych. Patologiczny wychwyty znacznika w PET uwidoczniło w 42 zmianach u 21 chorych (77.7% małych zmian węzłowych). Wyłącznie badaniem PET wykryto 30 zmian do 15mm (55.5% wszystkich małych zmian w miednicy) u 15 chorych.

Tabela 13. Rozkład liczbowy i wychwyty 18-FDG wśród węzłów chłonnych wielkości <10mm i 11-15mm dla poszczególnych lokalizacji.

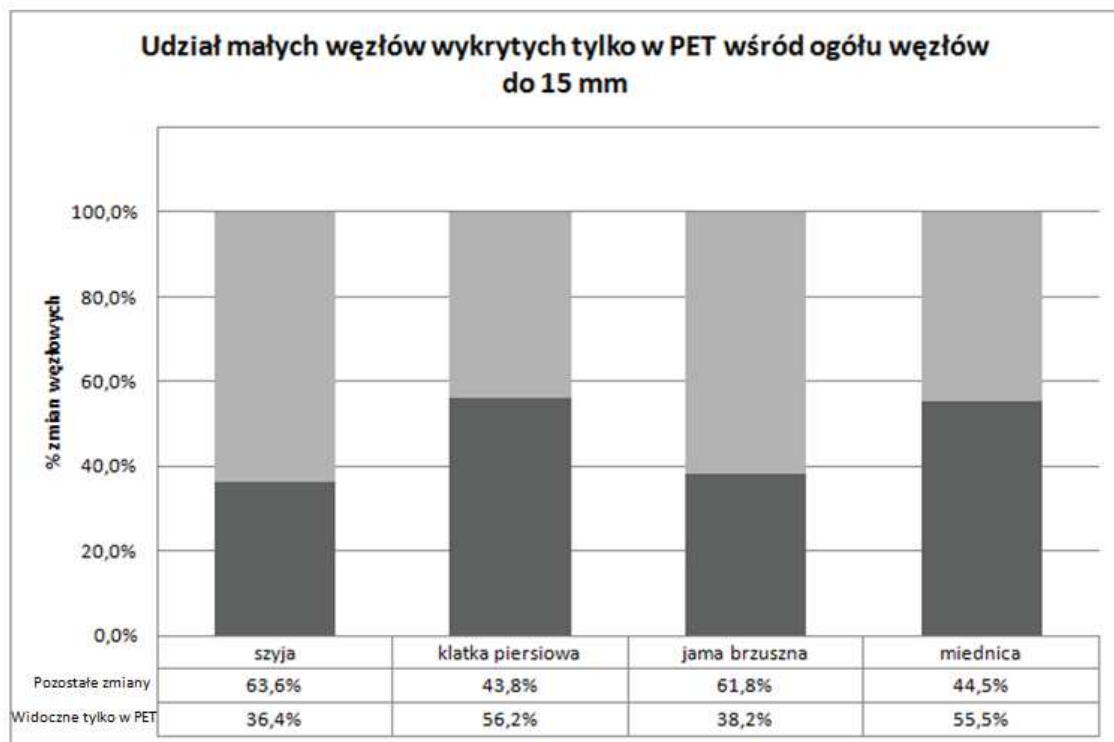
Lokalizacja	Liczba zmian ≤15 mm (%)*	PET (+) (%)	Ilość 0-10mm	PET (+) (%)	Liczba zmian 11-15mm	PET (+) (%)
Szyja	55 (40%)	43 (78.2%)	10	10 (100%)	45	33 (73.3%)
Klatka piersiowa	217 (32%)	186 (85.7%)	68	67 (98.5%)	149	119 (79.9%)
Łącznie nadprzeponowo	272 (33.4%)	229 (84.2%)	78	77 (98.7%)	194	152 (78.3%)
Jama brzuszna	34 (39%)	23 (67.6%)	7	6 (85.7%)	27	17 (63%)
miednica	54 (49%)	42 (77.7%)	10	10 (100%)	44	32 (72.7%)
Łącznie podprzeponowo	88 (44.7%)	65 (73.9%)	17	16 (94.1%)	71	49 (69%)

* - procent wszystkich zmian węzłowych

Należy zaznaczyć, że wysoki odsetek patologicznej aktywności metabolicznej 18-FDG wśród zmian węzłowych do 15mm wynika z faktu, że większość tych zmian była opisana w PET a nie była raportowana w badaniu TK, gdyż nie przekraczała powszechnie akceptowanej granicy wielkości węzłów prawidłowych.

Na rycinie 10 przedstawiono udział węzłów do 15mm wykrytych tylko w badaniu PET w ogólnej liczbie węzłów chłonnych do 15mm w zależności od lokalizacji.

Rycina 10. Udział węzłów do 15mm wykrytych w PET w ogólnej liczbie małych zmian węzłowych, ciemny kolor oznacza węzły widoczne tylko w badaniu PET.



4.3.2 Zmiany >15mm

Ogólny udział zmian o wielkości >15mm wśród wszystkich analizowanych zmian wahał się w granicach od 51% w obrębie miednicy do 68% w klatce piersiowej. W obrębie szyi i jamy brzusznej wyniósł odpowiednio 60 i 61%. Udział ten był większy nadprzeponowo (66%) w stosunku do lokalizacji pod przeponą (55%). Udział zmian >15mm wykrytych w TK wśród wszystkich zmian wykrytych w TK wynosił odpowiednio 69,3%, 82,2%, 71,2% i 70% dla szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Odsetek węzłów >15mm wykrytych w PET wśród wszystkich zmian węzłowych aktywnych metabolicznie w badaniu PET wynosił dla szyi 64,5% dla klatki piersiowej 69,8%, dla jamy brzusznej 66,2% a dla miednicy mniejszej 55,8%.

Szczegółowe informacje dotyczące liczby zmian węzłowych >15mm, udziału procentowego wśród wszystkich zmian poddanych analizie oraz odsetka zmian >15mm o wzmożonym wychycie 18-FDG przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Zmiany >15mm – procentowy udział w ogólnej liczbie zmian i wychwyty 18-FDG.

lokalizacja	Liczba zmian >15mm (%)*	PET (+) (%)	Liczba zmian 16-20mm	PET (+) (%)	Liczba zmian >20mm	PET (+) (%)
Szyja	82 (60%)	78 (95%)	26	22 (84.6%)	56	56 (100%)
Klatka piersiowa	461 (68%)	437 (95%)	98	82 (83.7%)	363	355 (98%)
Łącznie nadprzeponowo	543 (66.6%)	515 (95%)	124	104 (84%)	419	411 (98%)
Jama brzuszna	53 (61%)	45 (85%)	17	13 (76.5%)	36	32 (89%)
Miednica	56 (51%)	53 (94.5%)	17	15 (88%)	39	38 (97.5%)
Łącznie podprzeponowo	109 (55.3%)	98 (90%)	34	28 (82.3%)	75	70 (93.3%)

%* - procent wszystkich zmian węzłowych

4.4 Ocena zajęć obszarów pozawęzłowych za pomocą TK i PET.

Za pomocą badania TK wykryto łącznie 26 zmian pozawęzłowych u 21 chorych. Kolejne trzy zmiany w klatce piersiowej były niejednoznaczne. Badanie PET pozwoliło zidentyfikować 73 zmiany pozawęzłowe u 52 chorych. Wszystkie zmiany pozawęzłowe w TK, łącznie z tymi niejednoznaczными uznano za zajęte w PET. Ogółem badanie PET pozwoliło więc wykryć 47 nowych zmian pozawęzłowych. Rozkład zmian przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Liczba zmian pozawęzłowych wykryte w TK i PET zależnie od lokalizacji.

	TK	PET
Nosogardło	0	2
Pierścień Waldeyera	0	2
Tarczycyca	0	1
Ściana klatki	1	4
Płuco	10	12
Śledziona	9	27
Wątroba	2	2
Szypik/kość	4	23
SUMA	26 u 21 chorych	73 u 52 chorych

W badaniu TK u 3 chorych współistniało więcej niż jedna zmian pozawęzłowych: u jednego chorego zajęcie śledziony z zajęciem wątroby, u kolejnej chorej zajęcie śledziony, wątroby, płuca i kości, a u kolejnego chorego zajęciu śledziony towarzyszyło zajęcie płuc.

W przypadku PET zmiany współistniejące zanotowano u 15 chorych. U 10 chorych zajęte były dwa narządy pozawęzłowe, u 5 więcej niż dwa. Wśród chorych o dwóch zajętych lokalizacjach najczęściej zajęcie szpiku współistniało z zajęciem śledziony – dotyczyło to 4 chorych. U jednego chorego zajęty był szpik i płuco, u 1 śledziona i wątroba, a u 1 płuco i śledziona, u pozostałych ściana klatki i płuco, ściana klatki i śledziona oraz szpik i tarczyca. U pięciu chorych zajęte były więcej niż 2 obszary pozawęzłowe – u jednej chorej dotyczyło to szpiku, płuc, śledziony i wątroby, u 2 chorych szpiku, płuc i śledziony u 1 płuca, śledziony i nosogardła, a u 1 śledziony, nosogardła i szpiku.

4.4.1 Szyja.

Patologiczny wychwyty znacznika w obszarze nosogardła w badaniu PET stwierdzono u 2 chorych, a pierścienia Waldeyera również u 2 chorych. U jednej chorej z zajęciem nosogardła w PET nie wykonano TK twarzoczaszki i szyi, co uniemożliwiło ocenę porównawczą. W pozostałych przypadkach zmiany w obrębie gardła środkowego i górnego nie były widoczne w TK. Zmiany w nosogardle widoczne były u chorych z wyjściowym stopniem zaawansowania III i nie wpływały na zmianę postępowania. Zmiany w pierścieniu Waldeyera z uwagi na możliwość współistniejącej infekcji uznano za nie związane z chłoniakiem. U jednego chorego po wykonaniu PET stwierdzono zajęcie tarczycy. Po zakończeniu leczenia systemowego w kontrolnym badaniu PET wychwyty w tarczycy utrzymywał się. Po wykonaniu biopsji celowanej stwierdzono synchronicznego raka tarczycy.

4.4.2 Klatka piersiowa.

Zmiany w TK opisano łącznie u 19 chorych, z czego zmiany o charakterze patologicznym lub niejednoznacznym znaleziono u 13 chorych. Zmiany radiologiczne miały charakter różnej wielkości guzków zlokalizowanych podopłucnowo lub w mięszu, u 2 stwierdzono naciekanie mięszu płuca przez ciągłość. U 10 chorych na podstawie badania TK stwierdzono obecność patologicznych zmian w płucach. W 4 przypadkach były to mnogie zmiany w mięszu, w 3 pojedyncze guzki mięszowe, w 2 nacieki przez ciągłość a w 1 guzek podopłucnowy wielkości 22x13 mm. U kolejnych 3 obraz TK przedstawiał się niejednoznacznie; w 2 przypadkach mnogie zmiany zlokalizowane były podopłucnowo, w 1 stwierdzono obecność pojedynczej zmiany w mięszu. U 6 chorych zmiany w TK uznano za

nie związane z chłoniakiem; w 2 przypadkach były to pojedyncze guzki mięszone, w 4 mnogie zmiany podopłucnowe. Natomiast w badaniu PET u 12 chorych stwierdzono zajęcie płuc. W przypadku dwóch chorych zmiany w PET nie były widoczne w badaniu TK. U jednej chorej stwierdzono patologiczny wychwyty 18-FDG w obrębie mięszone bez obecności zmian w TK, u drugiej patologicznym wychwytem charakteryzował się niewidoczny w TK naciek wzdłuż oskrzela. Korelację wyników badania PET z badaniem TK przedstawiono w tabeli 16.

Tabela 16. Obecność zmian morfologicznych w płucach – lokalizacja i wychwyty 18-FDG.

Typ zmian w badaniu TK	Wielkość zmian	Interpretacja zmian w TK	Liczba chorych	PET(+) liczba chorych	SUVmax
Mnogie podopłucnowe	Do 10mm	(-)	4	0	nd
	> 10-15mm	(?)	2	0	nd
	>15mm	(+)	0	0	nd
Pojedyncze podopłucnowe	Do 10mm	(-)	0	0	nd
	> 10-15mm	(?)	0	0	nd
	>15mm	(+)	1	0	nd
Mnogie mięszone	Do 10mm	(+)	1	1	3.1
	> 10-15mm	(+)	1	1	5.9
	>15mm	(+)	2	2	6.4-8.3
Pojedyncze mięszone	Do 10mm	(-)	2	0	nd
	> 10-15mm	(?)	1	1	2.6
	>15mm	(+)	3	3	5.1-15.5
Nacieki mięszone	Do 10mm	(+)	0	0	nd
	> 10-15mm	(+)	0	0	nd
	>15mm	(+)	3	3	17.4

nd- nie dotyczy

U 9 z 10 chorych, u których w badaniu TK oceniono płuca jako zajęte, w obrębie opisanych zmian stwierdzono zwiększony wychwyty FDG w badaniu PET. U wszystkich chorych, u których w TK występowały guzkowe zmiany mnogie lub nacieki mięszone, potwierdzono patologiczne zajęcie płuc w PET. Wielkość mnogich zmian guzkowych przekraczała 20mm u 2 chorych, u jednego największa ze zmian miała 12mm, a u jednej chorej występowały mnogie zmiany w mięszone wielkości 2-7mm. Spośród 3 chorych, u których w TK występowały pojedyncze guzki w mięszone wielkości ≥ 16 mm, u wszystkich stwierdzono patologiczny wychwyty w obrębie tych zmian. U jednego chorego zmiana podopłucnowa 22x13 mm nie prezentowała wychwyty w PET. W przypadku zmian niejednoznacznych w TK (zmiany wielkości 11-15mm zlokalizowane w mięszone lub podopłucnowo) spośród 3 chorych patologiczny wychwyty w PET występował u jednego; była to pojedyncza zmiana mięszone 14x10 mm. U 2 chorych występowały mnogie zmiany podopłucnowe, które w badaniu PET nie były aktywne metabolicznie. U 2 chorych badanie PET pozwoliło stwierdzić

patologiczny wychwyty FDG w mięszu płuc bez jednoznacznych zmian morfologicznych w TK. U wszystkich 6 chorych ze zmianami wielkości do 10mm nie stwierdzono wychwyty znacznika w PET. W 2 przypadkach były to pojedyncze zmiany miąższowe, w 4 mnogie zmiany podopłucnowe. Szczegółową charakterystykę zmian w płucach przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Szczegółowe zestawienie zmian w płucach z oznaczeniem zmiany stopnia zaawansowania po badaniu PET.

Nr chorego	Pojedyncze/mnogie	Obraz TK	wychwyty	wielkość	Suv max	Zmiana stopnia
2	Mnogie	podopłucnowo	nie	≤10mm	-	bez zmian
3	Nacieki przy oskrzeli*	Brak zmian	tak	>20mm	3.7	Podwyższenie
5	Mnogie	podopłucnowo	nie	11-15mm	-	bez zmian
10	Pojedyncze	miąższ	tak	16-20mm	6.6	bez zmian
17	Mnogie	podopłucnowo	nie	≤10 mm	-	bez zmian
31	Mnogie	miąższ	tak	>20mm	8.3	bez zmian
35	Mnogie	podopłucnowo	nie	≤10mm	-	bez zmian
37	Pojedyncze	miąższ	nie	≤10mm	-	bez zmian
40	Mnogie	miąższ	tak	≤10mm	3.1	bez zmian
56	Pojedyncze	miąższ	nie	≤10mm	-	bez zmian
68	Pojedynczy	miąższ	tak	>20mm	5.1	bez zmian
70	Pojedyncze	miąższ	tak	11-15mm	2.6	Podwyższenie współistnienie zajęcia szpiku
73	Nacieki	miąższ	tak	>20mm	7.4	bez zmian
75	Pojedyncze	podopłucnowo	nie	>20mm	-	Obniżenie
79	Nacieki	miąższ	tak	>20mm	Bd	bez zmian
80	Mnogie	podopłucnowo	nie	11-15mm	-	bez zmian
85	Pojedynczy	miąższ	tak	>20mm	15.5	bez zmian
90	Mnogie	miąższ	tak	>20mm	6.4	bez zmian
92	Mnogie	podopłucnowo	nie	≤10mm	-	bez zmian
96	mnogie	Brak zmian	Tak: miąższ	-	15.0	Podwyższenie
97	Mnogie	miąższ	tak	≤10mm	5.9	bez zmian

* bez ciągłości z pozostałymi zmianami patologicznymi

4.4.3 Jama brzuszna. Stwierdzono łącznie obecność 29 zmian pozawęzłowych – 2 zmiany wątrobie, a 27 w śledzionie. Spośród tych 29 zmian patologicznych wszystkie były widoczne w badaniu PET a tylko 11 zmian w badaniu TK.

Zajęcie wątroby stwierdzono u 2 chorych w grupie badanej, w obu przypadkach zmiany patologiczne były widoczne zarówno w badaniu PET jak i w TK, a z zajęciem wątroby u tych chorych współistniało z zajęciem śledziony. U chorych z obecnością zmian ogniskowych w wątrobie występowało nieznaczne powiększenie tego narządu U 2 chorych w TK w miąższu

wątroby występowały pojedyncze hypoechogenne zmiany wielkości odpowiednio 8 i 9mm, które w interpretacji radiologa mogły najprawdopodobniej odpowiadać naczyniakom, jednak nie można było tego jednoznacznie potwierdzić. U obu tych chorych w PET nie stwierdzono wzmożonego wychwytu FDG.

Zajęcie ogniskowe śledziona na podstawie badania TK stwierdzono u 9 chorych; u wszystkich tych chorych stwierdzono wzmożony ogniskowy wychwyty 18-FDG w śledziona w PET. W 1 przypadku śledziona była jedyną podprzeponową lokalizacją zmian patologicznych. Dodatkowo, w badaniu PET stwierdzono zajęcie śledziona u 18 innych chorych, u których nie opisano zmian w TK. U 12 z tych 18 chorych w śledziona występowały zmiany ogniskowe, w 6 rozlane z SUVmax powyżej SUV wątroby. W tej grupie śledziona była jedyną podprzeponową lokalizacją u 2 spośród 12 chorych z ogniskowym zajęciem śledziona w PET i u wszystkich 6 chorych, u których zajęcie tego narządu miało charakter rozlany. Powiększenie śledziona występowało u 8 spośród 19 chorych z wychwytem ogniskowym i u 1 z 8 chorych z wychwytem rozlanym. Zajęcie wątroby i śledziona przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18. Zajęcie wątroby i śledziona zależnie od metody obrazowania.

Nazwa obszaru	Liczba chorych z zajęciem w badaniu TK	Objawy B	% PET (+)	Liczba chorych PET (+) bez zmian w TK	Objawy B	Łącznie
Śledziona	9	7	100%	18	14	27
Wątroba	2	2	100%	0	0	2

4.4.4 Szpik kostny i kości.

Ogółem, wychwyty ogniskowe stwierdzono u 20, a rozlany powyżej SUV wątroby u 19 chorych. U 2 chorych stwierdzono wychwyty rozlany powyżej poziomu tła, ale niższy niż w wątrobie. Zajęcie szpiku kostnego w badaniu PET formalnie stwierdzono więc łącznie u 39 chorych, u 16 z nich było to zajęcie ogniskowe bez towarzyszących zmian kostnych w TK, u 4 zajęcie ogniskowe współistniało ze zmianami morfologicznymi w kości opisanymi w badaniu TK, a u 3 chorych stwierdzono obecność wychwyty rozlanego z zajęciem szpiku potwierdzonym histopatologicznie. U pozostałych 16 chorych z obecnością wychwyty rozlanego nie było zmian w badaniu histopatologicznym, co mimo uznania tego badania za wskazujące na zajęcie szpiku nie powodowało zgodnie z przyjętymi w pracy kryteriami zmiany stopnia zaawansowania.

W grupie 3 chorych z potwierdzonym histopatologicznie zajęciem szpiku u jednej z chorych z niesklasyfikowanym typem chłoniaka Hodgkina SUVmax wyniósł 12.9; dalsza kliniczna obserwacja przebiegu choroby u tej chorej wskazuje, że biologia choroby w tym przypadku była odmienna, co zostanie omówione szczegółowo w dalszej części pracy. Natomiast w 2 pozostałych przypadkach (chorzy z typem NS) wychwyty w szpiku miały wartość 4.0 i były wyższe od SUV wątroby. U wszystkich trzech chorych obecne były objawy ogólne. Tabela 19 przedstawia typy wychwyty w układzie kostnym w łączności z pozostałymi danymi klinicznymi.

Tabela 19. Zajęcie szpiku. Zmiana stopnia zaawansowania i leczenia.

Typ wychwyty	Interpretacja	Liczba chorych	Liczba chorych z zajęciem szpiku w badaniu hist-pat.	Liczba chorych z objawami ogólnymi	SUVmax
Rozlany	PET (+)	3	3	3	4.0-12.9
	PET (?)	2	0	0	3.0-4.5
	PET (+)	16	0	11	2.6-7.0
Ogniskowy	PET (+)	16	0	15	2.4-23.4
Ogniskowy z zajęciem kości w TK	PET (+)	4	0	4	2.4-18.8

4.4.4.1 Ocena związku parametrów biochemicznych z zajęciem szpiku

Dokonano analizy wyników badań OB, CRP, FALK, LDH, WBC i leukocytów (ANC) w zależności od obecności i rodzaju wychwyty 18-FDG w szpiku kostnym. Chorych podzielono na dwie grupy: z obecnością wychwyty (każdy wychwyty ogniskowy i wychwyty rozlany gdy SUV szpiku > SUV w wątrobie) w szpiku oraz bez wychwyty. Dodatkowo grupę chorych z obecnością wychwyty w szpiku podzielono na dwie podgrupy - grupę chorych z obecnością wychwyty rozlanego oraz grupę, u której w szpiku stwierdzono wychwyty ogniskowy. Dla każdego z badanych parametrów zastosowano cztery porównania: porównano średnie wartości badanego parametru pomiędzy grupą z obecnością i brakiem wychwyty w szpiku, pomiędzy podgrupami z wychwytem rozlanym i ogniskowym, jak również średnie wartości badanego parametru w każdej z podgrup osobno w porównaniu do grupy chorych bez wychwyty w szpiku.

Dla oceny zależności wartości CRP, LDH, FALK, WBC i leukocytów od wychwyty w szpiku oraz porównania podgrup zastosowano test Welcha. Jest to test optymalny dla danych ciągłych.

1. Grupa z każdym typem wychwyty w porównaniu do grupy bez wychwyty w szpiku.

Stwierdzono statystycznie istotne wyższe wartości CRP, OB, FALK, WBC i ANC u chorych z wychwytem 18-FDG w szpiku w porównaniu do chorych bez obecnego wychwyty, natomiast średnie wartości aktywności LDH nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami. Średnie wartości parametrów badanych oraz wartość p dla poszczególnych porównań przedstawiono w tabeli 20. Statystycznie wyższe wartości CRP, OB, WBC i ANC stwierdzono zarówno u chorych z rozlanym wychwytem w szpiku z SUV wyższym niż w wątrobie oraz u chorych z wychwytem ogniskowym w porównaniu do chorych bez wychwyty (Tabela 21 i 22). Różnice dotyczące stężenia FALK stwierdzono jedynie między grupą z wychwytem ogniskowym a chorymi bez wychwyty. Różnica dotycząca stężenia FALK między grupą o rozlanym wychwyty w szpiku > SUV wątroby a grupą bez wychwyty nie była statystycznie istotna.

Tabela 20. Porównanie średnich wartości badań laboratoryjnych pomiędzy grupą ze stwierdzonym ogniskowym i rozlanym > SUV wątroby wychwytem w szpiku i grupą bez wychwyty. W nawiasach odchylenia standardowe.

		CRP	OB	LDH	FALK	WBC	ANC
Wartości średnie	Wychwyty obecny	77.49 (+57.96)	71.18 (+30.13)	231.17 (+76.55)	131.95 (+70.35)	14.05 (+6.35)	10.68 (+6.17)
	Brak wychwyty	24.49 (+36.3)	38.16 (+32.63)	228.49 (+99.35)	99.00 (+42.98)	9.61 (+3.69)	6.51 (+3.6)
p		<0.0001	<0.0001	0.8876	0.0141	0.0003	0.0008

Tabela 21. Porównanie średnich wartości badań laboratoryjnych pomiędzy grupą ze stwierdzonym wychwytem rozlanym w szpiku > SUV wątroby i grupą bez wychwyty.

		CRP	OB	LDH	FALK	WBC	ANC
Wartości średnie	Wychwyty rozlany	76.97 (+69.3)	75.82 (+30.55)	225.06 (+73.42)	132.53 (+79.43)	14.51 (+6.36)	10.59 (+5.93)
	Brak wychwyty	24.49 (+36.3)	38.16 (+32.63)	228.49 (+99.35)	99.00 (+42.98)	9.61 (+3.69)	6.51 (+3.6)
p		0.0096	0.0002	0.8778	0.0956	0.0042	0.0124

Tabela 22. Porównanie średnich wartości badań laboratoryjnych pomiędzy grupą ze stwierdzonym wychwytem ogniskowym w szpiku i grupą bez wychwytu.

		CRP	OB	LDH	FALK	WBC	ANC
Wartości średnie	Wychwyty ogniskowy	77.92 (+48.41)	66.53 (+29.89)	237.28 (+81.21)	131.37	13.59 (+6.49)	10.78 (+6.59)
	Brak wychwyty	24.49 (+36.3)	38.16 (+32.63)	228.49 (+99.35)	99.00 (+42.98)	9.61 (+3.69)	6.51 (+3.6)
p		0.0002	0.0024	0.7125	0.0480	0.0185	0.0201

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnimi wartościami wszystkich badanych zmiennych pomiędzy grupą z wychwytem ogniskowym w stosunku do grupy z wychwytem rozlanym > SUV wątroby. Średnie wartości parametrów badanych oraz wartość p dla poszczególnych porównań przedstawiono w tabeli 23.

Tabela 23. Porównanie średnich wartości badań laboratoryjnych pomiędzy grupą ze stwierdzonym wychwytem ogniskowym w szpiku i grupą z wychwytem rozlanym.

		CRP	OB	LDH	FALK	WBC	ANC
Wartości średnie	Wychwyty ogniskowy	77.92 (+48.41)	66.53 (+29.89)	237.28 (+81.21)	131.37 (+62.15)	13.59 (+6.49)	10.78 (+6.59)
	Wychwyty rozlany	76.97 (+69.3)	75.82 (+30.55)	225.06 (+73.42)	132.53 (+79.43)	14.51 (+6.36)	10.59 (+5.93)
p		0.9634	0.3767	0.6388	0.9604	0.6603	0.9294

5. Ocena stopnia zaawansowania

W tej części wyników przedstawiono ocenę stopnia zaawansowania za pomocą badania klinicznego (CS) i TK (stopień TKCS) z podziałem na chorych bez i z objawami ogólnymi, następnie badania klinicznego i PET (stopień PETCS) z podziałem na chorych bez i z objawami ogólnymi a w dalszej części oceniono u ilu chorych i z jakich przyczyn doszło do zmiany stopnia zaawansowania choroby po uwzględnieniu badania PET.

5.1 Ocena stopnia zaawansowania w badaniu TK. W ocenie TKCS (badanie obrazowe – TK i badanie kliniczne-CS) w stopniu I znajdowało się 5 chorych, w stopniu II 49, w stopniu III 28 i w stopniu IV 14 chorych (tabela 24).

5.1.1 Objawy ogólne. Obecność objawów ogólnych w I stopniu zaawansowania stwierdzono u 1 z 5 chorych, w II stopniu u 30 z 49 chorych, w III stopniu u 19 z 28 chorych a w IV stopniu u wszystkich 14 chorych (tabela 25).

5.2 Ocena stopnia zaawansowania w badania PET. Po uwzględnieniu wyników badania PET i badania klinicznego (PETCS) w I, II, III i IV stopniu zaawansowania znajdowało się odpowiednio 7, 37, 22 i 30 chorych (tabela 24).

5.2.1 Objawy ogólne. Obecność objawów ogólnych w I stopniu stwierdzono u 1 z 7 chorych, w II stopniu zaawansowania u 21 z 37 chorych, w III stopniu u 14 z 22 chorych, a w stopniu IV u 27 z 30 chorych (tabela 25).

Tabela 24. Liczba chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego przy ocenie z wykorzystaniem badania klinicznego i TK oraz badania klinicznego i PET.

Stopień zaawansowania	Stopień TKCS (%)	Stopień PETCS (%)
I	5 (5)	7 (7)
II	49 (51)	37 (39)
III	28 (29)	22 (23)
IV	14 (15)	30 (31)
Łącznie	96	96

Tabela 25. Obecność objawów ogólnych w poszczególnych stopniach zaawansowania.

Stopień zaawansowania klinicznego	Liczba chorych według TK		Liczba chorych według PET	
	A	B (%)	A	B (%)
I	4	1 (20)	6	1 (14)
II	19	30 (61)	16	21 (57)
III	9	19 (68)	8	14 (64)
IV	0	14 (100)	3	27 (90)
Łącznie	32	64 (66)	33	63 (66)
	96		96	

5.3 Porównanie stopni zaawansowania ustalonych za pomocą TK i PET. Ocena liczby i przyczyn zmian stopnia zaawansowania

Wyniki analizy stopnia zaawansowania w TKCS i PETCS były zgodne u 63 chorych (66%). Ocena stopnia zaawansowania za pomocą PET w porównaniu do klasycznego badania TK różniła się w przypadku 33 (34%) chorych: u 27 chorych (28%) doszło do podwyższenia

stopnia zaawansowania po uwzględnieniu PET, u 6 chorych (6,3%) uwzględnienie badania PET obniżyło stopień zaawansowania choroby.

5.3.1 Charakterystyka chorych bez zmiany stopnia zaawansowania

Wśród 63 chorych, u których nie zmienił się stopień zaawansowania, znalazło się 29 kobiet i 34 mężczyzn w wieku od 20 do 78 lat (tabela 26).

Tabela 26. Charakterystyka kliniczna chorych bez zmiany stopnia zaawansowania.

Stopień zaawansowania	Liczba chorych	Liczba chorych z objawami ogólnymi B
I	4	1
II	34	20
III	12	7
IV	13	13
Łącznie	63	41 (65%)

5.3.2 Charakterystyka chorych z podwyższeniem stopnia zaawansowania

W tej grupie 27 chorych znajdowało się 14 mężczyzn i 13 kobiet w wieku od 19 do 69 lat. Objawy ogólne były obecne u 21 chorych (78%). Liczbę chorych w każdym ze stopni zaawansowania u których doszło do podwyższenia stopnia zaawansowania z uwzględnieniem obecności objawów ogólnych przedstawia tabela 27.

Tabela 27. Zmiana stopnia zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem występowania objawów ogólnych.

Stopień zaawansowania klinicznego	Liczba chorych w każdym stopniu zaawansowania klinicznego bez uwzględnienia badania PET	Liczba chorych ze zmianą stopnia	Liczba chorych w każdym stopniu zaawansowania klinicznego po uwzględnieniu badania PET
IA	1	1	-
IB	0		-
IIA	4	14	1
IIB	10		0
IIIA	1	12	2
IIIB	11		7
IVA	-	-	3
IVB	-		14
Łącznie	27	27	27

5.3.3. Ocena przyczyn podwyższenia stopnia zaawansowania

Przyczyną podwyższenia stopnia zaawansowania było wyłącznie zajęcie szpiku u 10 chorych (10,5% wszystkich chorych), śledziony u 5 chorych (5%), płuc u 2 chorych (2%), a w jednym przypadku (1%) przyczyną była zmiana liczby zajętych grup węzłowych. U 9 chorych zmiana stopnia zaawansowania wynikała zajęcia kilku narządów pozawęzłowych lub narządu pozawęzłowego i węzłów chłonnych jednocześnie (9,4%).

5.3.3.1 Szpik kostny

Wyłączne zajęcie szpiku było przyczyną podwyższenia stopnia zaawansowania u 10 chorych. U wszystkich tych chorych występował w szpiku wychwyty ogniskowy. U 19 chorych, u których występował wychwyty rozlany z SUV powyżej SUV wątroby zmiany w szpiku nie były powodem zmiany stopnia zaawansowania.

Z 10 chorych u których doszło do zmiany stopnia zaawansowania 3 chorych wyjściowo miało drugi stopień zaawansowania, a pozostałych 7 trzeci stopień zaawansowania. Objawy ogólne obecne były u niemal wszystkich chorych - tylko 1 chory z wyjściowo II stopniem zaawansowania nie miał objawów ogólnych. Wśród chorych, u których doszło do podwyższenia stopnia zaawansowania w związku z zajęciem więcej niż jednego narządu pozawęzłowego, było pięciu chorych z zajęciem szpiku; u jednego chorego z zajęciem szpiku współistniało zajęcie płuc (w TK pojedyncza niejednoznaczna zmiana w mięszu), u czterech chorych zajęcie szpiku współistniało z zajęciem śledziony (u 2 chorych wychwyty w śledzionie był ogniskowy, u 2 rozlany bez zmian w TK).

5.3.3.2 Śledziona

Zajęcie śledziony było wyłączną przyczyną podwyższenia stopnia zaawansowania u 5 chorych, z czego u wszystkich wyjściowo stwierdzono II stopień zaawansowania klinicznego, a objawy ogólne podawało 4 chorych. U 2 chorych stwierdzono w obrębie śledziony wychwyty ogniskowy, a w 3 przypadkach rozlany z SUV wyższym niż SUV w wątrobie. U czterech kolejnych chorych zmiany w obrębie śledziony współistniały z zajęciem węzłów chłonnych w lokalizacji podprzeponowej. Objawy ogólne były obecne u 3 z 4 chorych, u wszystkich w oparciu o konwencjonalne metody oceny stopnia zaawansowania wyjściowo stwierdzono II stopień zaawansowania klinicznego.

5.3.3.3 Płuca

U 2 chorych przyczyną zmiany zaawansowania było zajęcie płuc, u 1 chorej była to zmiana ze stopnia drugiego, a u 1 ze stopnia trzeciego. U tej chorej występowało zajęcie śledziony widoczne w TK i PET, ale przyczyną zmiany stopnia zaawansowania było wyłącznie zajęcie płuc. Objawy ogólne u tych chorych nie były obecne.

U chorej w stopniu TKCS II ogniskowy wychwyty w PET w mięszu (kilka ognisk) nie korespondował z obecnością zmian ogniskowych w TK. U trzeciej chorej w TK występowała pojedyncza zmiana miąższowa 14x10mm, o niejednoznacznym charakterze, która charakteryzowała się patologicznym wychwytem w PET. Chora miała jednocześnie zajęty szpik i została uwzględniona w grupie chorych, u których o podwyższeniu stopnia zaawansowania decydowało zajęcie szpiku.

5.3.3.4 Podwyższenie stopnia zaawansowania z kilku współistniejących przyczyn.

U 9 chorych przyczyną zmiany stopnia zaawansowania było zajęcie więcej niż jednego narządu pozawęzłowego. W czterech przypadkach zajęcie szpiku współistniało z zajęciem śledziony, w czterech zajęcie śledziony współistniało z zajęciem węzłowym w lokalizacji podprzeponowej, a w jednym przypadku zajęcie szpiku współistniało z zajęciem płuc. U jednej chorej zajęcie śledziony współistniało z zajęciem płuc – jako przyczynę zmiany stopnia zaawansowania u tej chorej podano zajęcie płuc.

5.3.3.5 Węzły chłonne

U 1 chorego, wyjściowo w stopniu IA, po badaniu PET doszło do podwyższenia stopnia zaawansowania na IIA z powodu znalezienia drobnego patologicznego węzła chłonnego w innej lokalizacji węzłowej.

Ogółem, do podwyższenia stopnia zaawansowania w wyniku dodania do oceny wyników badania PET doszło u jednego chorego wyjściowo w stopniu I, 14 chorych w TKCS II i 12 chorych w TKCS III.

Tabela 28. Przyczyna podwyższenia stopnia zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem występowania objawów ogólnych.

Lokalizacja	Zmiana na stopień	Liczba chorych	Wyjściowy stopień zaawansowania		
			I	II	III
Szpik	IV	10	0	3 (2)*	7(7)
Śledziona	III	5	0	5 (4)	nd
Płuca	IV	2	0	1 (0)	1(0)
Węzły	II	1	1 (0)	0	0
Więcej niż 1 przyczyna	III, IV	9	0	5(4)	4(4)
Suma		27	1	14 (10)	12 (11)

* W nawiasie liczba chorych z obj. ogólnymi

5.3.4. Charakterystyka chorych z obniżeniem stopnia zaawansowania

U 6 chorych – 4 mężczyzn i 2 kobiet w wieku 21-64 lata dodanie wyniku badania PET do rutynowej oceny stopnia zaawansowania opartej na badaniu fizykalnym, badaniach laboratoryjnych, patologicznych i TK pozwoliło obniżyć stopień zaawansowania.

5.3.5. Ocena przyczyn obniżenia stopnia zaawansowania

W 5 przypadkach obniżenie stopnia zaawansowania było spowodowane brakiem patologicznej aktywności 18-FDG w powiększonych węzłach chłonnych, ocenionych na podstawie kryterium wielkości jako zajęte w TK. W 4 przypadkach w oparciu o badanie TK stwierdzono III stopień zaawansowania klinicznego, który ostatecznie zmodyfikowano do stopnia II u 2 chorych i stopnia I również u 2. U 1 chorego wyjściowo w stopniu II ostatecznie ustalono stopień I. Objawy ogólne były obecne u jednego chorego.

U jednego chorego w oparciu o TK stwierdzono IV stopień zaawansowania z powodu obecności zmiany w płucach 22x13 mm, która okazała się nieaktywna w PET i ostatecznie u tego chorego ustalono III stopień zaawansowania.

Tabela 29. Charakterystyka chorych, u których po badaniu PET zmieniono stopień zaawansowania na niższy.

Wiek	Płeć	Stopień TK	Stopień według PET	Objawy ogólne	Typ histologiczny
49	M	III	I	A	NS
59	M	III	II	B	NS
21	K	II	I	A	NS
64	K	III	II	A	MC
41	M	III	I	A	MC
54	M	IV	III	B	NS

6. Zmiana sposobu leczenia po uwzględnieniu badania PET

6.1 Zwiększenie zaawansowania choroby po uwzględnieniu PET

W leczeniu chłoniaka Hodgkina niekorzystne czynniki rokownicze, które wpływają na wybór sposobu leczenia, są nieco inaczej zdefiniowane zależnie od grupy badawczej. Na potrzeby niniejszej analizy dokonano oceny w jakim stopniu uwzględnienie badania PET wpłynęłoby na zmianę sposobu leczenia u chorych u których doszło do zmiany stopnia zaawansowania choroby przy uwzględnieniu kryteriów stosowanych przez grupy EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), GHSG (*German Hodgkin Lymphoma Study Group*) i NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*).

Według kryteriów grupy EORTC i NCCN zmiana sposobu leczenia dotyczyłaby chorych w stopniu I i II bez innych czynników ryzyka u których badanie PET zwiększyłoby powyżej 3 liczbę zajętych grup węzłowych lub chorych u których doszłoby do podwyższenia stopnia zaawansowania ze stopnia I lub II na III lub IV.

Przy uwzględnieniu kryteriów grupy GHSG zmiana sposobu leczenia dotyczyłaby chorych:

- w stopniu I i IIA bez innych czynników ryzyka u których badanie PET zwiększyłoby powyżej 2 liczbę zajętych grup węzłowych, lub wskazywałoby na zajęcie narządu pozawęzłowego
- w stopniu IIB, u których badanie PET wykazałoby zajęcie narządu pozawęzłowego
- w stopniu I i II z wyłączeniem chorych w stopniu IIB, u których w TK stwierdzono masywne zmiany w śródpiersiu lub zajęcia narządu pozawęzłowego u których badanie PET zwiększyłoby stopień zaawansowania do III lub IV.

W przypadku, gdy uwzględnienie wyników badania PET powodowało zmianę stopnia zaawansowania na niższy, za zmianę według EORTC i NCCN uznawano przejście ze stopnia III lub IV do stopnia II lub I. Dla kryteriów przyjętych przez GHSG zmiana stopnia zaawansowania ze stopnia III lub IV na IIB przy współistnieniu zajęcia narządu pozawęzłowego lub masywnego zajęcia śródpiersia nie skutkowało zmianą sposobu leczenia.

6.1.1 Zmiana sposobu leczenia po uwzględnieniu kryteriów NCCN i EORTC

Uwzględnienie badania PET skutkowało zmianą sposobu leczenia według kryteriów EORTC i NCCN u 20 (21%) chorych. U 16 chorych zmiana sposobu leczenia wynikałaby ze

zmiany stopnia zaawansowania na wyższy. U 3 chorych przyczyną zmiany sposobu leczenia było stwierdzenie zajęcia układu kostnego w badaniu PET. Spowodowało to zmianę stopnia zaawansowania z II na IV. U 5 chorych za zmianę sposobu leczenia odpowiadało stwierdzenie patologicznego wychwytu w śledzionie, u wszystkich chorych wyjściowo występował stopień II. Zajęcie płuc w PET spowodowałoby zmianę sposobu leczenia u 1 chorego, u którego wyjściowo rozpoznawano stopień II. Wyniki zbiorcze przedstawia tabela 30. U 5 chorych zmiana sposobu leczenia wynikała z większej liczby przyczyn. U 2 chorych w stopniu II bez obecności czynników ryzyka w TK, po badaniu PET doszłoby do zmiany sposobu leczenia z uwagi na zwiększenie liczby zajętych grup węzłowych.

Tabela 30. Zmiana sposobu leczenia i jej przyczyna z uwzględnieniem występowania objawów ogólnych – podwyższenie stopnia zaawansowania według kryteriów EORTC i NCCN

Lokalizacja	Łącznie chorych	stopień	Objawy	Liczba chorych z objawami lub bez
Szpik	3	II-IV	A	1
			B	2
Śledziona	5	II-III	A	1
			B	4
Płuca	1	II-IV	A	1
			B	0
Kilka przyczyn	5	II-III/IV	A	1
			B	4
Liczba grup węzłowych	2	II-II	A	2
			B	0

6.1.2 Zmiana sposobu leczenia po uwzględnieniu kryteriów GHSG

Gdyby zastosowano kryteria zalecane przez grupę GHSG do wyboru sposobu leczenia, do zmiany sposobu leczenia doszłoby u 16 (16,6%) chorych.

W związku z podwyższeniem stopnia zaawansowania doszłoby do zmiany leczenia u 12 (12,5%) chorych; u 2 przyczyną było zajęcie szpiku, u 4 zajęcie śledziony i u 1 zajęcie płuc. U 4 chorych doszłoby do zmiany leczenia bez zmiany stopnia zaawansowania z uwagi na kilka współistniejących przyczyn, u 1 z uwagi na zajęcie obszaru pozawęzłowego w PET niewidocznego w TK. Analizę zmiany sposobu leczenia w tej grupie chorych przedstawia tabela 31.

Tabela 31. Zmiana sposobu leczenia i jej przyczyna z uwzględnieniem występowania objawów ogólnych – podwyższenie stopnia zaawansowania według kryteriów GHSG

Lokalizacja	Łącznie chorych chorych	stopień	Objawy	Liczba chorych z objawami lub bez
Szpik	2	II-IV	A	1
			B	1
Śledziona	4	II-III	A	1
			B	3
Płuca	1	II-IV	A	1
			B	0
Pozawęzłowe	1	II-II	A	1
kilka przyczyn	4	II-III/IV	A	1
			B	3

6.2 Obniżenie zaawansowania choroby po uwzględnieniu PET

U 4 chorych (4%) po ocenie wyników badania PET stopień zaawansowania zmieniono by na niższy co wiązałyby się ze zmianą sposobu leczenia. Zmiana sposobu leczenia przy obniżeniu stopnia zaawansowania była taka sama niezależnie od kryteriów stosowanych przez wszystkie analizowane grupy badawcze. U dwóch chorych stwierdzono typ MC i u dwóch chorych i NS. U wszystkich 4 chorych wyjściowo stopień zaawansowania oceniono na III w związku z obecnością zmian węzłowych poniżej przepony z TK. W badaniu PET zmiany te nie prezentowały wychwytu FDG, ostateczny stopień zaawansowania ustalono na I u 2 chorych, II u 2 chorych z czego tylko u jednego występowały objawy ogólne. Zmiana sposobu leczenia związana z obniżeniem stopnia zaawansowania przedstawiona jest zbiorczo w tabeli 32.

Tabela 32. Zmiana sposobu leczenia i jej przyczyna z uwzględnieniem występowania objawów ogólnych – obniżenie stopnia zaawansowania. Według EORTC, GHSG i NCCN.

Lokalizacja	Łącznie chorych	Stopień TK → PET	objawy	Liczba chorych z objawami lub bez
Zmiany węzłowe	4	III → II	A	1
			B	1
		III → I	A	2

7. Dyskusja

Złotym standardem w ocenie stopnia zaawansowania chłoniaków w tym chłoniaka Hodgkina jest badanie metodą tomografii komputerowej z użyciem kontrastu. Uwzględnia ono jednak wyłącznie morfologiczne wykładniki zmian patologicznych, głównie ich wielkość, szczególnie w przypadku zmian węzłowych. W badaniu PET skojarzonym z TK diagnostyka w głównej mierze opiera się na części czynnościowej tego badania czyli wychwyty znakowanej glukozy. Część radiologiczna tego badania pełni jedynie funkcje pomocniczą określającą lokalizację zmian o patologicznym wychwycie 18-FDG. W badaniu PET kryterium wielkości jest drugorzędne w uznaniu zmiany za patologiczną czy prawidłową, znikają też wątpliwości co do klasyfikacji zmian o wielkościach granicznych. Wstępne doniesienia wskazują, że rola PET w ocenie stopnia zaawansowania chłoniaków jest duża, a w chłoniaku Hodgkina jeszcze większa niż w chłoniakach innego typu co może wynikać z unikalnej budowy histologicznej: niewielkiej liczby komórek nowotworowych otoczonej naciekiem prawidłowych komórek (limfocytów, makrofagów, plazmocytów i granulocytów) pełniących funkcje amplifikatora wychwyty 18-FDG co przekłada się na niezwykle wysoką awidność tego chłoniaka w badaniu PET. W 2007 roku międzynarodowa grupa ekspertów (*International Harmonisation Project*) utworzyła nowe zalecenia dotyczące zastosowania badania PET w diagnostyce i ocenie wyników leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina [101,110]. Badania PET jest jedynie zalecane ale nie obowiązkowe w ocenie stopnia zaawansowania HL co w części wynika z braku przekonujących danych przemawiających za celowością zastąpienia klasycznego badania TK z kontrastem badaniem TK w skojarzeniu z badaniem PET. Powyższe względy były głównymi przesłankami do podjęcia niniejszej pracy. W założeniach przyjęto arbitralnie, że miernikiem celowości stosowania badania PET w ocenie stopnia zaawansowania będzie odpowiednio wysoki (co najmniej 20%) odsetek chorych u których dojdzie do zmiany stopnia zaawansowania dzięki zastosowaniu badania PET.

7.1 Wartość dodania badania PET do badania TK niezależnie od wpływu na zaawansowanie.

Szczegółowa analiza wyników badań PET i TK pozwoliła na określenie wartości dodania badania PET do oceny stopnia zaawansowania chorych z HL. Pierwsza część analizy dotyczyła zmian węzłowych z podziałem na węzły o wielkości do 15 mm i powyżej. Podział

ten wynikał z tradycyjnych kryteriów radiologicznych, które klasyfikowały węzeł za patologiczny o ile jego wielkość przekroczy 15mm.

7.1.1. Zmiany węzłowe

7.1.1.1 Zmiany węzłowe o wielkości powyżej 15mm.

Porównując wyniki badania PET i TK w ocenie zmian węzłowych wielkości powyżej 15mm stwierdzono wysoki odsetek zgodnych wyników w obu badaniach. Wynosił on we wszystkich analizowanych regionach (szyja, klatka piersiowa, miednica) niemal 95%, jedynym wyjątkiem była jama brzuszna w której zgodność była trochę mniejsza i wynosiła 85%. Wyniki te przemawiają za słusznością przyjętych kryteriów wielkości powyżej 15 mm jako determinanty uznania węzła za zajęty w przebiegu chłoniaka Hodgkina. Uzyskane wyniki są zgodne z tymi podawanymi w literaturze, które mieszczą się w przedziale 83-93% [97,111, 112]. Obecność zmian TK dodatnich i PET ujemnych może mieć kilka przyczyn. Istnieje możliwość, że są to zmiany patologiczne, z jakiegoś powodu nie dające wychwyty FDG, a więc fałszywie ujemne w PET. Nie można jednak wykluczyć, że są to zmiany odczynowe, lub zwłóknienia i wówczas fałszywie dodatni byłby wynik TK. Dokładną odpowiedź można uzyskać wyłącznie poprzez badanie histopatologiczne negatywnych w badaniu PET węzłów. Naraża to jednak chorego na poddanie się dodatkowym inwazyjnym procedurom. Regresja zmian pod wpływem leczenia stanowiłaby pośrednią, ale niestety nie całkowicie pewną przesłankę zajęcia takich węzłów przez chłoniaka, ponieważ zmiana odczynowa również może ulegać zmniejszeniu z różnych powodów [99]. Ze względów praktycznych, technicznych i etycznych najczęściej nie dokonuje się takiej weryfikacji, gdyż w praktyce klinicznej nie zmienia ona postępowania terapeutycznego. W badanej grupie chorych zmianom patologicznym w TK i jednocześnie PET ujemnym zwykle towarzyszyły inne jednoznacznie patologiczne zmiany węzłowe w tym samym lub sąsiednim obszarze węzłowym. W praktyce klinicznej należy też kierować się dodatkowymi informacjami klinicznymi, wywiadem oraz obecnością innych zmian w sąsiednich grupach węzłowych [113]. Największą wartość dodania badania PET do badania TK zachodzi w sytuacji, kiedy w badaniu TK opisywano pojedynczą dużą zmianę węzłową po drugiej stronie przepony w stosunku do zasadniczych zmian chorobowych. W analizowanej grupie taka sytuacja miała miejsce u pięciu chorych: w lokalizacji nadprzeponowej u jednej chorej i podprzeponowej u czterech chorych. Negatywny wynik badania PET przełożył się na zmianę (obniżenie) stopnia zawansowania i oszczędzenie chorym niepotrzebnego leczenia. Drugą wartością dodania badania PET do oceny zmian węzłowych było wykrycie dodatkowych 20 zmian wielkości powyżej 15mm, które były widoczne tylko w badaniu PET. Było to spowodowane słabym

odgraniczeniem niektórych spośród tych zmian od tła lub złą jakością badania TK. Nie stwierdzono związku z odstępem czasowym pomiędzy badaniami. Jest to również obserwowane przez innych autorów [105].

7.1.1.2. zmiany węzłowe do 15mm

Trzecią, równie istotną wartością dodania badania PET do oceny zmian węzłowych była weryfikacja zajęcia przez chorobę węzłów o wielkości granicznej (10-15mm) oraz wykrywanie aktywnych metabolicznie węzłów małych o wielkości do 10mm, które w badaniu TK zwykle nie były opisywane. Małe zmiany węzłowe (do 15mm) stanowiły 32-49% ogółu raportowanych zmian węzłowych zależnie od analizowanej okolicy anatomicznej. Więcej zmian małych wykryto w okolicy podprzeponowej (44%) niż w nadprzeponowej (33%). Jest to zgodne z obserwacjami niektórych autorów [111]. Podobny jest odsetek małych węzłów wśród ogółu zmian węzłowych o wzmożonej aktywności metabolicznej w badaniu PET. Mieścił się on w zakresie od 30% (klatka piersiowa) do 44% (w miednicy). Odsetek tych najmniejszych węzłów (<10mm) wśród ogółu zmian węzłowych o wzmożonej aktywności metabolicznej dla wszystkich analizowanych obszarów wynosił około 10%.

Duża część (od 47% w jamie brzusznej do 68% w klatce piersiowej) ze zmian węzłowych w TK opisywanych jako niepewne (10-15mm) charakteryzował patologiczny wychwyty 18-FDG. Gdyby za górną granicę wielkości prawidłowego węzła w badaniu TK przyjąć 10mm, wówczas mniej byłoby wyników fałszywie negatywnych, wzrósłby jednak odsetek błędów fałszywie dodatnich w TK. Przedstawione wyniki dotyczące małych węzłów nadal przemawiają za uznaniem wielkości 15mm jako granicznej przy podejściu konserwatywnym uznania węzła za patologiczny na podstawie jego wielkości. Niektórzy jednak autorzy w swoich pracach za górną granicę wielkości przyjmują 10mm w osi krótkiej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, jednak dla chłoniaków wydaje się, że zalecane przez Chesona kryteria są rozsądnym kompromisem uznania węzła za prawidłowy lub patologiczny. Co ważniejsze, pomimo wzrostu liczby wykrytych zmian węzłowych i liczby zajętych okolic (u 23 chorych) u nielicznych chorych (w przedstawionym materiale dotyczyło to 7 chorych) powoduje to istotną zmianę w sposobie leczenia czy zmianę stopnia zaawansowania. Jest to zgodne z doniesieniami innych autorów, którzy wskazują na przewagę PET w stosunku do TK raczej w detekcji zmian pozawęzłowych niż węzłowych [111].

7.1.1.3. Zmiany węzłowe nietypowe.

Czwartą wartością dodania badanie PET był fakt identyfikacji zmian zlokalizowanych nietypowo. W szczególności dotyczyło to zmian zlokalizowanych przymostkowo i okołosierdziowo, co dotyczyło odpowiednio 9 i 11 chorych. Zmiany te nie przekraczały 15mm w największym wymiarze. Dokładna ocena lokalizacji tych zmian jest bardzo istotna w przypadku chorych w stopniu I i II, którzy otrzymują radioterapię uzupełniającą, ponieważ bez wnikliwej diagnostyki obrazowej zmiany te mogą zostać pozostawione poza polem leczenia [114]. W pozostałych przypadkach stwierdzono obecność pojedynczych zmian węzłowych w lokalizacji przedusznej, okołosliniankowej, międzyżebrowej, okołotrzustkowej, krzywizny mniejszej i innych nietypowych lokalizacjach w jamie brzusznej i klatce piersiowej u łącznie 25 chorych. Siedmiu chorych z tej grupy znajdowało się w stopniu II i mogłoby teoretycznie odnieść korzyść z PET w planowaniu radioterapii.

7.1.2 Zmiany pozawęzłowe.

Dodanie badania PET okazało się niezwykle wartościowe w wykrywaniu zmian pozawęzłowych. W szczególności dotyczyło to zajęcia śledziony, płuc i szpiku kostnego.

7.1.2.1 Zajęcie śledziony.

Lokalizacja podprzeponowa, szczególnie zajęcie śledziony i wątroby, jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w chłoniaku Hodgkina [89]. Kiedy stosowano powszechnie laparotomię diagnostyczną ze splenektomią, w wyniku tej procedury zajęcie śledziony stwierdzano u 20-30% chorych w stopniu zaawansowania I i II [115] oraz w 30-40% we wszystkich stopniach zaawansowania [116]. Należy podkreślić, że u 10-15% chorych jest to jedyna lokalizacja podprzeponowa [89]. Obecnie nie stosuje się już laparotomii diagnostycznej, a stosowane rutynowo metody oceny śledziony pod postacią TK i ultrasonografii nie są wystarczająco czułe. Zajęcie śledziony może mieć charakter rozlanego nacieku lub ogniskowy; zmiany ogniskowe wielkości powyżej 10mm występują rzadko [116,117]. Obecność ognisk może być zdiagnozowana z zastosowaniem ultrasonografii, czy tomografii komputerowej, natomiast rozlane zajęcie śledziony sprawia duże trudności diagnostyczne [116]. W badaniu Munkera w porównaniu do laparotomii ultrasonografia trafnie wykazała zajęcie 63% zmian w śledzionie, natomiast tomografia w 37% [87]. W literaturze podaje się, że ogniskowe zajęcie śledziony jednoznacznie świadczy o jej zajęciu, natomiast wychwyty rozlane mogą być wynikiem zarówno zmian związanych z chłoniakiem, jak i odczynowy, jednak bardziej prawdopodobny jest związek z chłoniakiem [117]. Salaun

w analizowanym materiale 106 chorych znalazł niezależną korelację pomiędzy zwiększonym wychwytem w śledzionie i obecnością zmian ogniskowych. Nie było związku pomiędzy zwiększonym wychwytem w śledzionie a biochemicznymi wykładnikami stanu zapalnego. Również kryterium wielkości narządu nie pozwala na dokładniejsze wnioskowanie kliniczne. Umiarkowana hepato- czy splenomegalia mogą pojawić się u chorych bez zajęcia tych narządów naciekiem chłoniaka, i odwrotnie – zajęcie patologiczne może dotyczyć narządu o prawidłowym wymiarze, ponieważ stosunkowo częstym typem zajęcia śledziony czy wątroby jest obecność drobnych ognisk w tych narządach [89]. W około 30% chorych splenomegalia wynika z przyczyn nie związanych z chłoniakiem [118]. Badanie za pomocą rezonansu magnetycznego również nie jest rozstrzygające. W badaniu Tesoro-Tess, w którym korelowano wyniki badania rezonansu magnetycznego z wynikami laparotomii zwiadowczej, u 60% ze stwierdzonym w badaniu histopatologicznym zajęciem śledziony potwierdzono obecność zmian w śledzionie w MRI [119]. W przypadku rozlanego typu zajęcia czułość MRI może być jeszcze mniejsza [107]. Również badanie kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych są niespecyficzne. Nie można wykluczyć, że za pewien procent niepowodzeń leczenia chłoniaka Hodgkina odpowiada właśnie niewłaściwa wyjściowa ocena stopnia zaawansowania dokonywana w oparciu o TK. Dotyczy to zwłaszcza grupy chorych w stopniu I-II bez zajęcia innych narządów pozawęzłowych czy dużej masy w śródpiersiu, którzy hipotetycznie, w przypadku obecności klinicznie niemego zajęcia śledziony leczeni byłiby suboptymalnie. W ocenianym materiale zmiany w obrębie śledziony wykryto u łącznie 27 chorych, co stanowi 28% ogółu chorych i jest zgodne z danymi z piśmiennictwa. U 9 chorych w tej grupie zmiany w obrębie śledziony były widoczne zarówno w TK, jak i w PET. Natomiast u 18 chorych (19% wszystkich chorych) zmiany widoczne były jedynie w PET. Wydaje się więc, że badanie PET stanowi cenne uzupełnienie badania TK w ocenie śledziony i pozwala na bardziej precyzyjną ocenę stopnia zaawansowania klinicznego.

7.1.2.2 Zajęcie płuc

Zajęcie płuc przez chłoniaka Hodgkina w momencie rozpoznania stwierdza się u około 10-20% chorych [120,121]. Częstsze (40%) jest zajęcie płuc w chwili nawrotu [121,122]. Zajęcie płuc w przypadku braku limfadenopatii w śródpiersiu jest mało prawdopodobne [121]. Zajęcie obustronne dotyczy około 4% chorych [123]. Istnieje kilka typów zmian radiologicznych spotykanych w przypadku nacieku chłoniaka. Według klasycznej pracy Filly'ego z roku 1976 zmiany te można podzielić na oskrzelowe, grudkowe i pęcherzykowe [123]. W obrazie radiologicznym dominują dwie formy zajęcia płuc – obecność zmian

guzkowych i naciek mięszu [121]. W pracy Diedericha, który analizował grupę 37 chorych ze stwierdzonymi w płucach zmianami w badaniu RTG i TK klatki piersiowej współistnienie różnych typów zmian wyniosło 15% [121]. U 25% chorych zmiany zostały zweryfikowane badaniem histopatologicznym. Najczęściej spotykaną w jego materiale formą zajęcia płuc były zmiany o charakterze guzków, których obecność stwierdzono w TK u 88% chorych [121]. W pracy Cobby'ego 80% zmian miało charakter guzkowy. Badanie to dotyczyło grupy 15 chorych z rozpoznaniem nawrotu różnych rodzajów chłoniaka w obrębie płuc. Weryfikacja patologiczna przeprowadzona została w 30% przypadków [124].

Zmiany guzkowe w mięszu mają często zatarte granice, choć gładko odgraniczone także są raportowane [121,122]. Obecność przejaśnień w obrębie guzków jest rzadko (<1% przypadków) spotykana [121], chociaż w pracy Cobby'ego zanotowano 20% takich zmian.

Kolejny typowy obraz zajęcia płuc w chłoniakach to naciek mięszu, najczęściej wymiaru do 8-10cm, z obecnością widocznego bronchogramu w 40% przypadków według doniesień Lewis'a. U 47% chorych w tym badaniu potwierdzono obecność związanych z chłoniakiem zmian w płucach badaniem histopatologicznym [125]. Częstość występowania zmian o charakterze nacieku wynosi 38-68% [121,125]. Może również występować niedodma, związana z uciskiem powiększonych węzłów chłonnych na oskrzele lub z obturacją oskrzela przez naciek w jego wnętrzu [122]. Innym rodzajem zmian są zgrubienia wzdłuż przebiegu oskrzela (do 40% w badaniu Lewis'a) lub rzadziej spotykane zmiany pęcherzykowe [122].

Ocena płuc może stwarzać trudności diagnostyczne. Diagnostyka różnicowa zmian w płucach obejmuje zmiany zapalne o różnej etiologii w tym zmiany grzybicze, inny nowotwór płuc, ziarniniak Wegenera, histiocytozę, sarkoidozę, zmiany łagodne a także zmiany polekowe lub popromienne. W przypadku chorych diagnozowanych po raz pierwszy w związku z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina różnicowanie dotyczy przede wszystkim zmian zapalnych czy nowotworu synchronicznego, zwłaszcza w grupie chorych starszych. Chorzy z rozpoznaniem chłoniaka mogą nie być w pełni immunokompetentni, co może sprzyjać współistnieniu zmian zapalnych, także charakteryzujących się wzrostem wychwytu 18-FDG w PET. Dane literaturowe wskazują, że u chorych nie leczonych prawdopodobieństwo infekcji jest niewielkie [113]. Diagnostyka różnicowa zmian w płucach może być bardzo trudna i rozstrzygające bywa dopiero badanie histopatologiczne, które nie zawsze jest możliwe do wykonania, na przykład w przypadku małych zmian lub w przypadku zmian zlokalizowanych głęboko w mięszu płuca. Biopsja płuca jest też procedurą inwazyjną, obarczoną możliwością powikłań, których leczenie może opóźnić rozpoczęcie terapii właściwej. Drugą możliwością różnicowania jest ocena dynamiki zmian i odpowiedzi na

leczenie w badaniach wykonywanych sekwencyjnie dlatego w praktyce klinicznej do dalszej diagnostyki różnicowej zmian w płucach skłania przede wszystkim brak skuteczności we wstępnej fazie leczenia.

W ogólnej populacji zmiany o charakterze drobnych guzków w płucach występują stosunkowo często, co stwierdzono przy okazji badań przesiewowych w kierunku raka płuca. Jak wykazała metaanaliza 6 takich badań, na 1000 badanych pacjentów u 235 chorych stwierdzano obecność zmian łagodnych o charakterze grudek [126]. Również Bach w metaanalizie ponad 50 000 pacjentów z 3 badań przesiewowych wskazuje, że u 20% wykryto zmiany wymagające dalszej obserwacji [127]. Badaniami objęto populację osób starszych i palących, ale ponieważ na grupie młodszej wiekowo takich badań nie wykonywano, nie można założyć, że incydentalne, łagodne zmiany w niej nie występują. Nie wiadomo także, w którym momencie rozwoju osobniczego dochodzi do powstania zmian incydentalnych. Zmiany morfologiczne w obrębie płuc należy więc interpretować ostrożnie, zwłaszcza u chorych starszych i palących papierosy bądź wykonujących prace związane z ekspozycją na inne szkodliwe czynniki. Wielkość guzków w pracy Diedericha wynosiła ≤ 30 mm w 83% przypadków, ≤ 20 mm w 55% przypadków, a w 21% przypadków nie przekraczała 10 mm. W pracy Lewis'a odsetek guzków mniejszych niż 10 mm wyniósł 67%. Nie obserwowano obecności zwapnień w guzkach. Większość (86%) chorych miało zmiany mnogie, a w 66% przypadków zmiany występowały obustronnie. W badaniach tych nie wykonywano badania PET. Opierając się na powyższych wynikach w pracy przyjęto własne kryteria klasyfikacji zmian w płucach w badaniu TK. W badaniu PET za zmiany związane z chłoniakiem uznawano te o wzmożonym wychwycie metabolicznym.

W analizowanym materiale zmiany w płucach w badaniu PET i/lub badaniu TK opisano u 21 chorych. U 19 chorych zmiany były widoczne w TK, w 2 przypadkach wyłącznie w badaniu PET. Spośród zmian znalezionych w TK za patologiczne zgodnie z przyjętymi kryteriami uznano 10 zmian, 3 sklasyfikowano jako niepewne a 6 jako nie związane z chłoniakiem. U 9 z 10 chorych zmiany patologiczne według TK wykazywały również wzmożoną aktywność metaboliczną w badaniu PET, co sugeruje potwierdzenie zajęcia płuc przez chłoniaka. Natomiast u 8 z 9 chorych ze zmianami niepewnymi lub uznanymi za niezwiązane z chłoniakiem nie stwierdzono wzmożonego wychwyty FDG. Tylko w jednym przypadku zmiana uznana za niepewną cechowała się wzmożonym wychwytem 18-FDG. Powyższe obserwacje sugerują trafność przyjętych kryteriów w uznaniu zmian w płucach w badaniu TK za związane z chłoniakiem. Badanie PET pozwoliło na identyfikację patologicznych zmian w obrębie płuc u dodatkowych dwóch chorych. Wielkość pojedynczych zmian mięszsowych,

które posiadały patologiczny wychwyty 18-FDG wynosiła w większym wymiarze od 14 do 26mm. Natomiast guzki nieaktywne w badaniu PET miały poniżej 10mm średnicy. Wszystkie zmiany mnogie w miąższu charakteryzował patologiczny wychwyty 18-FDG w badaniu PET. Zmiany zlokalizowane podopłucnowo stwierdzone u 7 chorych w badaniu TK w większości mnogie nie przekraczające 15mm (poza jednym chorym ze zmianą pojedynczą 22x13mm) nie wykazywały wzmożonej aktywności metabolicznej w badaniu PET. Istnieją kontrowersje dotyczące zmian patologicznych w TK i nieaktywnych w PET [108]. W tym przypadku poszerzenie diagnostyki o pobranie reprezentatywnego materiału do badania histopatologicznego wydawałoby się celowe.

Ograniczeniem tej pracy jest brak weryfikacji histopatologicznej zmian PET dodatnich, co byłoby trudne nawet w prospektywnym badaniu. Podsumowując, informacje o czynnościowym charakterze zmian, jakie wnosi badanie PET, są klinicznie istotne, a badania PET i TK w przypadku płuc są komplementarne, chociaż dla ostatecznego rozstrzygnięcia charakteru zmian w niektórych przypadkach może być niezbędna dalsza ocena kliniczna lub weryfikacja histopatologiczna.

7.1.2.3 Zajęcie szpiku

Obecnie w ocenie zajęcia układu kostnego i szpiku standardem postępowania jest jednostronna biopsja szpiku z talerza biodrowego dla oceny szpiku oraz tomografia komputerowa do oceny zmian w kościach. Diagnostyczna wartość biopsji szpiku nie celowanej (wykonywanej „na ślepo”) jest ograniczona [128], ponieważ zajęcie szpiku w chłoniaku Hodgkina jest nierównomierne, ogniskowe [129], a komórki Reed i Sternberga stanowią około 1% komórek występujących w nacieku. Ponadto tylko część objętości szpiku podlega ocenie. W badaniu MRI chorych z chłoniakiem Hodgkina stwierdzono, że u 65% występuje ogniskowe zajęcie szpiku [130]. Częstość zajęcia szpiku w biopsji szacowana jest na około 4-14% [128,131,132]. Obustronna biopsja szpiku w porównaniu z jednostronną może zwiększyć odsetek patologicznego zajęcia szpiku o kolejne 10-33% [131-135], ale zmiany patologiczne w szpiku mogą lokalizować się poza miednicą. Obecnie, gdy możliwe jest porównanie wyników badania PET z badaniem TK w ocenie kości, okazuje się, że badanie PET pozwala na wykrycie wielu ogniskowych zmian kostnych nie widocznych w badaniu TK. W badaniu Schaeffera tylko 16,6% zmian wykrytych w PET było widoczne w TK [132]. Potwierdzają to inni autorzy - w ponad 50% zmian PET aktywnych w kośćcu nie stwierdzono zmian w części TK badania PET [136].

Również celowość przeprowadzania biopsji szpiku u wszystkich chorych jest przedmiotem kontrowersji. Jest to obecnie jedyna inwazyjna, bolesna i obciążająca dla chorego procedura w algorytmie diagnostycznym. Zgodnie z zaleceniami z Ann Arbor z roku 1971, biopsja szpiku powinna być wykonana w przypadku podwyższenia poziomu FALK, stopnia III/IV, cytopenii czy radiologicznych lub scyntygraficznych cech zajęcia układu kostnego [131]. W praktyce klinicznej większość lekarzy wykonuje biopsję u wszystkich chorych. W stopniu I i IIA ryzyko zajęcia szpiku jest niewielkie. Część badaczy uważa, że można odstąpić od biopsji szpiku w przypadku stwierdzenia IV stopnia zaawansowania z innego powodu, ponieważ samo zajęcie szpiku nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu i nie wymaga zmian w terapii [137]. Próby korelacji różnych czynników klinicznych z prawdopodobieństwem zajęcia szpiku pozwoliły na stwierdzenie, że występowanie objawów B, podtypu MC/LD, stopnia III/IV, wzrostu aktywności LDH i obecność cytopenii, zajęcia śledzony, a według niektórych także zajęcia obszaru biodrowo-pachwinowego i wieku > 35 lat implikuje wyższe ryzyko zajęcia szpiku [131]. Badanie PET w ocenie układu kostnego pozwala przede wszystkim na ocenę, czy w szpiku występuje wychwyty patologiczny, a jeśli tak, ważną informację stanowi zarówno jego typ – ogniskowy lub rozlany – jak i lokalizacja zmian. Szczególnie cenną informację kliniczną stanowi obecność wychwyty ogniskowego. Według doniesienia Moulin-Romsee, liczne zmiany ogniskowe jednoznacznie świadczą o zajęciu szpiku i w opinii autora jest to wystarczające do przyjęcia IV stopnia zaawansowania [135]. Wśród opisanych przez tego autora 83 chorych z chłoniakiem Hodgkina u 18 obecne były zmiany ogniskowe w szpiku, z czego u 7 znalazło to potwierdzenie w biopsji. U pozostałych 11 chorych wynik biopsji był negatywny, ale ogniska wzmożonego wychwyty u tych pacjentów znajdowały się poza obszarem miednicy. Wszystkie zmiany uległy regresji pod wpływem leczenia. Obecność jednego czy dwóch ognisk w opinii tego autora wymaga dalszych działań diagnostycznych w postaci biopsji celowanej lub badania MRI. Dotychczas opublikowano kilka prac, w których zmiany o charakterze ogniskowym poddawane były biopsji celowanej [129,132,138]. W pracy Schaeffera u 50 chorych ze stwierdzonymi zmianami w układzie kostnym w przebiegu chłoniaka, u 18 (36%) dokonano biopsji celowanej w oparciu o badanie PET, we wszystkich przypadkach uzyskując histopatologiczne potwierdzenie chłoniaka. W całej analizowanej grupie, wśród której było 22 chorych z chłoniakiem Hodgkina i 28 z chłoniakami nieziarniczymi, u 42% chorych PET dostarczył dodatkową w stosunku do TK i biopsji z talerza biodrowego informację dotyczącą zajęcia układu kostnego. Powyższe dane skłoniły do przyjęcia założenia w pracy, że zmiany

ogniskowe w układzie kostnym widoczne w badaniu PET są równoznaczne z zajęciem szpiku przez chłoniaka.

Kolejną kwestią jest ocena, czy brak wychwytu w szpiku w PET upoważnia do odstąpienia od biopsji w związku z małym prawdopodobieństwem jego zajęcia. Część autorów sugeruje, że w przypadku braku wychwytu w PET można zrezygnować z wykonania biopsji szpiku [128,135,139], jednak w świetle faktu, że w różnych doniesieniach opisywane są przypadki histopatologicznego zajęcia szpiku bez towarzyszącego wychwytu w PET [129,132,140], wymaga to dalszych badań. Według Moulin-Romsee, niewykonanie biopsji szpiku zafałszowałoby wyniki oceny stopnia zaawansowania tylko u 1,1% (6 z 561) chorych. Z kolei Pakos podaje, że tylko u 8% z 641 chorych ominięcie biopsji szpiku skutkowałoby nie wykryciem zajęcia szpiku, ale większość tych chorych była zaawansowana z innych przyczyn, więc nie wpłynęłoby to na zmianę sposobu leczenia [140]. Wśród badaczy przeważa jednak pogląd, że badanie PET i biopsja szpiku są komplementarne, a detekcja zmian w szpiku zwiększa się, jeśli diagnostykę uzupełni się badaniem MRI. Niektórzy sugerują, że wykonanie badania PET na początku procesu diagnostycznego może pomóc wskazać miejsce wykonania biopsji. Celowość takiego postępowania sugerują doniesienia z piśmiennictwa [106,129,132,134,138]. Jest to szczególnie istotne w świetle faktu, że w około 1/3 przypadków ogniska wychwytu w szpiku znajdują się w innej lokalizacji niż talerz biodrowy [134]. Może być to przyczyna małej czułości biopsji [128]. Potwierdzenie użyteczności klinicznej badania PET w podejmowaniu decyzji o wykonaniu biopsji oraz planowaniu miejsca pobrania materiału przy obecności wychwytu ogniskowego [128,132,134,138,139] byłoby cennym zastosowaniem badania PET. Z drugiej strony wykonywanie biopsji szpiku poza talerzem biodrowym w codziennej praktyce klinicznej wydaje się zbyt niebezpieczne a wartość rokownicza wykazania zajęcia szpiku zbyt mała w stosunku do korzyści wynikających z uzyskania tej informacji. Dodatkowo argumentem przemawiającym przeciwko takiemu postępowaniu jest fakt że w badaniu Pelosiego tylko 35% zmian potwierdzonych w PET było dodatnich także w biopsji szpiku.

Trudniejszy problem diagnostyczny stwarza w badaniu PET wychwyty 18-FDG o charakterze rozlanym. Może on wiązać się ze zmianami reaktywnymi w szpiku [117,128,135], ale również może być związany z naciekiem patologicznym [138,141]. Salaun w swojej pracy dotyczącej analizy wychwytu rozlanego w szpiku i śledzienie u chorych na chłoniaka Hodgkina nie znalazł żadnego przypadku zajęcia szpiku w biopsji, gdy wychwyty w szpiku były niższe niż wychwyty w wątrobie lub gdy SUVmax mierzony w kości krzyżowej nie przekraczał 3.4. Na tej podstawie w pracy przyjęto, że wychwyty 18-FDG w szpiku mniejszy

niż w wątrobie nie uznaje się jako dowód na zajęcie szpiku przez chłoniaka. W badanej grupie chorych we wszystkich 3 przypadkach z potwierdzonym zajęciem szpiku w badaniu histopatologicznym w szpiku stwierdzono wychwyty rozlany wyższy niż w wątrobie. W jednym przypadku dotyczył on chorej o typie niesklasyfikowanym chłoniaka Hodgkina, u której po zakończeniu leczenia szybko doszło do nawrotu i transformacji w inny typ chłoniaka. U pozostałych chorych, u których z powodu zajęcia szpiku podwyższono stopień zaawansowania, a także gdy zajęcie szpiku współistniało z zajęciem innych narządów, stwierdzono wychwyty ogniskowy. Przyjęte w pracy kryteria zajęcia szpiku są zgodne z aktualnie stosowanymi przez innych autorów. W dotychczas opublikowanych doniesieniach za wynik świadczący o dużym prawdopodobieństwie zajęcia szpiku uznaje się występowanie zmian w szpiku w MRI, jedno- lub wieloogniskowe zajęcie szpiku w PET, lub zanik wychwyty patologicznego po leczeniu [117,128]. Wartość tego ostatniego kryterium jest bardzo ograniczona, ponieważ zmiany odczynowe widoczne w szpiku mogą się też cofać pod wpływem leczenia. Brak weryfikacji zmian w szpiku za pomocą badania obrazowego pod postacią MRI lub biopsji celowanej stanowi ograniczenie tej pracy. W praktyce klinicznej biopsja celowana jest trudna i rzadko się ją wykonuje. Pogłębienie diagnostyki nie było więc możliwe ze względów logistycznych i etycznych, ponieważ znacznie przedłużyłoby również czas oczekiwania na rozpoczęcie leczenia. W literaturze podaje się niezgodność pomiędzy wynikiem PET i biopsji szpiku (szpik zajęty w PET i ujemny wynik biopsji) waha się w zakresie 5-13% [128,135]. W obecnej pracy jest ona nieco wyższa i wynosi 18%.

Wśród 20 chorych z ogniskowym zajęciem szpiku w 14 przypadkach występowały liczne ogniska, w tym u 3 chorych w tej grupie występowało zajęcie kości w TK i PET. U 6 chorych stwierdzono pojedyncze ogniska w mięszu. W jednym przypadku ognisko korespondowało z zajęciem kości z SUV 18.8. W 3 innych przypadkach stwierdzono wysoki SUV w zakresie 7.5-23.4, w dwóch SUV był niższy. U jednego z tych chorych występowało zajęcie śledziony, co samo w sobie kwalifikowało go do grupy z postacią zaawansowaną. U jednej chorej wskazane byłoby pogłębienie diagnostyki w celu rozstrzygnięcia o charakterze zmiany w szpiku.

W pracy dokonano sprawdzenia zależności pomiędzy obecnością patologicznego wychwyty w szpiku a parametrami biochemicznymi w postaci OB, CRP, LDH, FALK, WBC i ANC. Stwierdzono statystycznie znamienne różnicę pomiędzy tymi parametrami (z wyłączeniem LDH, dla FALK znamienność była graniczna) pomiędzy grupą chorych z wychwytem w stosunku do chorych bez wychwyty w szpiku. Co ważne, nie było różnic pomiędzy grupą chorych z wychwytem ogniskowym a grupą z wychwytem rozlanym, co może sugerować, że

rozlany wychwyty 18-FDG wskazuje na zajęcie szpiku. Doniesienia dotyczące związku badań biochemicznych z zajęciem szpiku są niespójne. Korelacja rozlanego wychwyty w szpiku z podwyższonym poziomem WBC była raportowana w piśmiennictwie [142]. Inni autorzy nie wykazali związku z parametrami morfologii czy OB z zajęciem szpiku [143]. Jeszcze inni wskazywali na związek nacieku szpiku z anemią i leukopenią [131,142]. Przedstawione wyniki wskazują, że w przypadku obecności podwyższonych parametrów OB i CRP a także nieprawidłowości w morfologii krwi obwodowej szczególnie u chorych w stopniu II z obecnością objawów ogólnych należy dokonać dokładnej oceny szpiku kostnego w kierunku jego zajęcia.

7.1.2.4 Zajęcie innych narządów pozawęzłowych.

U 4 chorych (4%) w badanej grupie stwierdzono zajęcie ściany klatki piersiowej. Jest to zgodne z zakresem z piśmiennictwa, gdzie zajęcie ściany klatki opisywanej jest w 2-5% przypadków [122]. Zajęcie ściany klatki piersiowej stwierdza się częściej u chorych z obecnością dużej masy w śródpiersiu [122]. W analizowanej grupie chorych nie stwierdzono takiej zależności – u żadnego chorego nie stwierdzono obecności dużej masy w śródpiersiu, choć zajęte były liczne węzły chłonne. Chłoniaki są drugą co do częstości grupą nowotworów spotykanych w regionie głowy i szyi [144], przy czym znacznie częściej niż chłoniak Hodgkina występują w tej lokalizacji inne typy chłoniaków. Zajęcie pierścienia Waldeyera w chłoniaku Hodgkina dotyczy 1-2% przypadków [145]. W omawianym materiale zajęcie tej okolicy podejrzewano u 2 chorych. Fizjologiczny czy reaktywny wychwyty w obrębie struktur limfatycznych głowy i szyi jest dość częsty, zwykle związany z akumulacją znacznika w obrębie nacieku makrofagów i limfocytów [141]. Z uwagi na brak klinicznej możliwości wykluczenia zmian zapalnych nie uznano wychwyty za jednoznacznie związane z chłoniakiem. Nie przeprowadzono także weryfikacji histopatologicznej zmian w gardle. Zajęcie tarczycy jest rzadkie i występuje w około 2% przypadków [116]. W badanym materiale patologiczny wychwyty w obrębie tarczycy stwierdzono u jednego chorego; dalsza obserwacja kliniczna ujawniła, że był to synchroniczny rak tarczycy. Zajęcie nosogardła nie podejrzewane wcześniej stwierdza się do 40% chorych na różne typy chłoniaków [141]. W chłoniaku Hodgkina jest rzadko spotykane. W analizowanej grupie chorych zajęcie nosogardła w PET stwierdzono u 2 chorych, przy czym u jednego chorego nie wykonano TK szyi, nie było więc możliwości porównania zmian z TK. W obu przypadkach wyjściowo stwierdzono III stopień zaawansowania, po PET zmieniony na IV. Nie doszło więc do zmiany stopnia zaawansowania z uwagi na zajęcie nosogardła.

7.2 Zmiana stopnia zaawansowania

Zmiana stopnia zaawansowania łącznie u 33 chorych (34%) znacznie przekroczyły przyjęte założenia (20%). U 27 chorych (28%) doszło do podwyższenia, a u 6 (6,3%) do obniżenia stopnia zaawansowania. Wynik ten pozostaje w zgodności z wnioskami innych nielicznych prac, które podają, że zmiana stopnia zaawansowania w oparciu o badanie PET dotyczy 16-47% chorych na chłoniaki [99,104-106,108,113,146], w tym podwyższenie stopnia zaawansowania dotyczy 8-40% chorych [93,99,104,106-108,112,113], a jeśli uwzględnić tylko chorych na chłoniaka Hodgkina, do podwyższenia stopnia zaawansowania dochodzi u 13-40% [99,104,106,108,113,117,146].

W większości badań zakres zmiany stopnia zaawansowania wynosi 16-24%, w badaniu Munkera do zmiany doszło u 28,8% chorych, u Raanani u 32% chorych (w podgrupie z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina), a w badaniu Patridge'a zmiana stopnia zaawansowania dotyczyła niemal połowy badanych chorych, przede wszystkim z uwagi na wysoki odsetek zajęcia narządów pozawęzłowych.

7.2.1 Charakterystyka zmian stopnia zaawansowania

Szczegółowa analiza 27 chorych u których doszło do podwyższenia stopnia zaawansowania dzięki wykonaniu badania PET wykazuje, że nie dotyczyło to chorych z bardzo ograniczoną postacią choroby (CSTK1) i że u większości (78%) chorych występowały objawy ogólne.

Z punktu widzenia klinicznego największe konsekwencje zmiany stopnia zaawansowania wiążą się z podwyższeniem stopnia zaawansowania u chorych u których pierwotnie na podstawie badania TK rozpoznano postać wczesną choroby a po uwzględnieniu badania PET uznano chorobę za zaawansowaną. W analizowanej grupie dotyczyło to 14 (15%) chorych. Wszyscy Ci chorzy zostali na podstawie badania TK sklasyfikowani do grupy w II stopnia zaawansowania. W tej grupie u 9 chorych zmieniono stopień zaawansowania na III, a u 5 na IV. Należy podkreślić, że u większości tych chorych (10 z 14 chorych) występowały objawy ogólne. Zmiana stopnia zaawansowania z III na IV stwierdzono u 12 chorych z czego objawy ogólne występowały u wszystkich poza jednym chorym. Jak wspomniano wcześniej podwyższenie stopnia zaawansowania u chorych z bardzo ograniczoną postacią choroby CSTK1 jest bardzo rzadkie. W prezentowanym materiale dotyczyło to 1 chorego w stopnia IA u którego podwyższono stopień na IIA. W pracy Hutchingsa przeprowadzonej na porównywalnej liczbowo grupie 99 chorych dodanie badania PET (ale co należy podkreślić

bez fuzji z TK) do konwencjonalnej oceny stopnia zaawansowania spowodowało podwyższenie stopnia zaawansowania u 19% chorych, w tym zmianę stopnia z I-II na III-IV u 9 chorych (9%) [99]. Munker ocenił, że wśród 21 (28,8%), u których doszło do podwyższenia stopnia zaawansowania, u 11 (15%) dotyczyło to chorych w stopniu I i II, u których w wyniku PET stwierdzono stopień III lub IV [146]. W badaniu Weinraucha wśród 22 analizowanych chorych do podwyższenia stopnia zaawansowania po PET doszło u 18% chorych, z czego u 2 chorych (9%) zmiana dotyczyła zmiany stopnia II w III [108]. W badaniu Patridge'a w grupie 44 chorych do zmiany stopnia zaawansowania na wyższy doszło u 18 chorych (40%), z czego u 6 (13,6%) zmiana dotyczyła chorych w stopniu I-II, u których PET zmienił zaawansowanie na stopień III lub IV [113]. Rigacci podaje, że wśród 186 chorych do zmiany stopnia zaawansowania doszło u 27 chorych (14,5%), w tym ze stopnia I-II na III-IV u 14 chorych (7,5%) [106]. W pracy Naumanna wśród 88 chorych do zmiany stopnia zaawansowania na wyższy doszło u 11 chorych (13%), w tym u 6 (7%) ze stopnia II na III lub IV [104]. Na podstawie powyższych prac spośród 512 chorych odsetek chorych w stopniu CSTK I-II, u których po wykonaniu badania PET dochodzi do zmiany w CSPET III-IV waha się w granicach 7-15%. Wyniki prezentowane w niniejszej pracy więc uznać za zgodne z dostępnymi danymi z piśmiennictwa.

U 12 chorych (12,5%) doszło do podwyższenia stopnia zaawansowania z CSTK III do PET IV. Jest to nieco więcej niż wskazują dane z piśmiennictwa, gdzie taką sytuację raportowano u 4-8,2% chorych [99,104,106,113,146]. Wynika to prawdopodobnie z przyjętych na potrzeby niniejszej pracy bardziej liberalnych kryteriów zajęcia szpiku. U 10 z 12 chorych właśnie patologiczny wychwyty w szpiku był powodem podwyższenia stopnia zaawansowania.

7.2.2 Podwyższenie stopnia zaawansowania

Analiza przyczyn zmiany stopnia zaawansowania wykazała, że różnice w ocenie liczby patologicznych zmian węzłowych między badaniami TK i PET tylko w jednym przypadku skutkowało zmianą stopnia zaawansowania. Większość przyczyn podwyższenia stopnia zaawansowania dotyczyła narządów pozawęzłowych. Największa grupa obejmowała szpik kostny u 10 chorych, zajęcie śledziony u 5 i wreszcie płuc u 2 chorych. Aż u 9 chorych zmiana stopnia zaawansowania wynikała zajęcia kilku narządów pozawęzłowych lub narządu pozawęzłowego i węzłów chłonnych jednocześnie.

7.2.2.1 .Zmiany węzłowe jako przyczyna podwyższenia stopnia zaawansowania.

U jednego chorego bez obecności objawów ogólnych, wyjściowo w stopniu I, badanie PET wykazało obecność patologicznego węzła chłonnego w obrębie innej grupy węzłowej nadprzeponowo (3A). Ostatecznie stopień zaawansowania ustalono na IIA. W odniesieniu do leczenia systemowego nie spowodowało to zmiany sposobu leczenia, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów. W badaniu Jeruzalem u 15 z 60 analizowanych chorych stwierdzono większą liczbę zmian węzłowych w badaniu PET, natomiast tylko u 2 z nich z tego powodu doszło do podwyższenia stopnia zaawansowania bez zmiany sposobu leczenia [147]. Wykrycie dodatkowych zmian węzłowych może mieć znaczenie kliniczne przy radioterapii uzupełniającej, stanowiącej integralną część leczenia wczesnych postaci chłoniaka Hodgkina, co potwierdzają dane z piśmiennictwa [148], jednak na potrzeby niniejszej pracy nie analizowano danych pod tym kątem.

7.2.2.2. Śledziona.

W analizowanej grupie chorych zajęcie śledziona było wyłącznym powodem zmiany stopnia zaawansowania u 5 chorych (5,2% wszystkich chorych). U wszystkich chorych na podstawie TK stopień zaawansowania określono jako II. Należy podkreślić że u 4 z nich występowały objawy ogólne. Zajęcie ogniskowe śledziona stwierdzono u 2 chorych, a u 3 obecny był wychwyty rozlany z SUV wyższym niż SUV w wątrobie. W czterech innych przypadkach u których podwyższono stopień zaawansowania zmianom ogniskowym w śledzionie towarzyszyły zmiany węzłowe w jamie brzusznej, których również nie uwidocznilo w badaniu TK. U trzech z tych chorych występowały objawy ogólne. W pracy Rigacci u 2 ze 186 chorych (1%) przyczyną podwyższenia stopnia zaawansowania było zajęcie śledziona, u jednego chorego stwierdzono w konwencjonalnych badaniach I, a u drugiego II stopień zaawansowania [106]. W badaniu Patridge'a w grupie 44 chorych u 8 znaleziono zmiany w obrębie śledziona, z czego 6 (13,5% chorych) wyłącznie w badaniu PET [113]. W badaniu Pelosiego na 30 chorych z chłoniakiem Hodgkina u jednego doszło do zmiany stopnia zaawansowania na wyższy w związku z patologicznym wychwytem w śledzionie [112]. Wydaje się więc, że uzyskane wyniki pozostają w zgodności z doniesieniami z literatury. Zajęcie śledziona stwierdzane w badaniu PET jest dość istotnym czynnikiem modyfikującym zaawansowanie u chorych na chłoniaka Hodgkina.

7.2.2.3. Płuca

Zajęcie płuc było przyczyną podwyższenia stopnia zaawansowania u dwóch chorych, z czego u jednego po badaniu TK stwierdzono II, a u drugiego III stopień zaawansowania klinicznego. U jednej chorej zajęcie płuc współistniało z zajęciem szpiku. Chora ta została ujęta w grupie chorych, u których podwyższenie stopnia zaawansowania wynikało z więcej niż z jednej przyczyny. W badaniu Patridge'a wykryto zmiany w obrębie płuc u 4 z 44 analizowanych chorych, z czego 2 zmiany były widoczne w TK i PET, a 2 (4,5% chorych) wyłącznie w PET. Również u 2 dodatkowych chorych (1%) w badaniu Rigacci zidentyfikowano obecność zmian w płucach przyczyniających się do podwyższenia stopnia zaawansowania, u jednego chorego spowodowało to podwyższenie stopnia zaawansowania z II na IV, u drugiego z III na IV. Podsumowując, wpływ PET na podwyższenie stopnia zaawansowania w odniesieniu do płuc nie jest wysoki i waha się w zakresie 1-4,5%. Dowodzi to skuteczności przyjętych dla interpretacji obrazu TK założeń, jednak nadal PET pozostaje dla klinicysty użytecznym narzędziem diagnostycznym, ponieważ pozwala na potwierdzenie czynnościowe charakteru obserwowanych zmian w płucach i czyni bardziej prawdopodobnym ostatecznie ustalony stopień zaawansowania, po drugie niemal wszystkie zmiany uznane w TK za związane z chłoniakiem były aktywne metabolicznie w PET. Dodatkowo PET pozwala także rozstrzygnąć o zajęciu płuc w przypadkach wątpliwych klinicznie.

7.2.2.4 Szpik

Najczęstszą przyczyną podwyższenia stopnia zaawansowania było wyłączone zajęcie szpiku kostnego (10 chorych, 10,4%). W pracy w badaniu PET za zajęcie szpiku przyjęto ogniskowy wychwyty w szpiku kostnym powyżej poziomu tła bez lub z zajęciem kości w TK oraz wychwyty rozlany z SUVmax powyżej SUV w wątrobie. Przy tak liberalnie przyjętych kryteriach zajęcie szpiku rozpoznawano by u 39 chorych. Danych potwierdzających, że rozlany wychwyty w szpiku o intensywności wyższej niż w wątrobie jest równoznaczne z zajęciem szpiku brakuje. W analizowanej grupie chorych tylko u 3 chorych z grupy 19 chorych z wychwytem w szpiku większym niż w wątrobie stwierdzono histopatologicznie zajęcie szpiku. Z tego względu dla oceny zmiany stopnia zaawansowania w niniejszej pracy przyjęto konserwatywne stanowisko zakładające brak zmiany stopnia zaawansowania tylko z powodu stwierdzenia rozlanego wychwyty 18-FDG w szpiku o SUV większym niż w wątrobie. Natomiast dla oceny zmiany stopnia zaawansowania ogniskowy wychwyty 18FDG w szpiku był wystarczający do zmiany stopnia zaawansowania. Akceptacja tego kryterium może być również kontestowana, u żadnego bowiem z tych chorych nie potwierdzono

histopatologicznie zajęcia szpiku. Jednak u 4 z tych chorych stwierdzono zmiany w kośćcu badaniem TK a po drugie tego typu wychwyty w szpiku stwierdzono u 5 chorych, u których doszło do podwyższenia stopnia zaawansowania z innych powodów (u 4 chorych współistniało zajęcie szpiku i śledziony, u 1 zajęcia szpiku z zajęciem płuc) co wskazuje *per se* na bardziej agresywny przebieg choroby. W opublikowanych doniesieniach zajęcia szpiku było przyczyną zmiany stopnia zaawansowania u 4-14% chorych [104,106,107,112,113]. Różnice te wynikają z różnych kryteriów uznania zajęcia szpiku w badaniu PET. W badaniu Patridge'a zajęcia układu kostnego w PET stwierdzono u 5 z 44 chorych, z czego u 3 (6,8%) doszło z tego powodu do podwyższenia stopnia zaawansowania. W badaniu Pelosiego z 65 chorych zmiany w szpiku stwierdzono u 13 chorych, z czego wyłącznie PET u 6; w 5 (7,7%) przypadkach zajęcia szpiku potwierdzono w MRI, w 1 przypadku wynik był fałszywie dodatni – w biopsji szpiku stwierdzono mastocytozę. W badanym materiale przy przyjęciu przedstawionych kryteriów wyłącznie zajęcia szpiku było powodem podwyższenia stopnia zaawansowania u 10,4% chorych, w więc w górnym zakresie danych podawanych w literaturze. Określenie kryteriów zajęcia szpiku w badaniu PET wymaga dalszych badań, w szczególności kwestia rozstrzygnięcia znaczenia rozlanego wychwyty 18-FDG powyżej wątroby.

7.2.3 Obniżenie stopnia zaawansowania.

U 6 chorych (6,3%) po uwzględnieniu wyniku badania PET doszło do obniżenia stopnia zaawansowania. Wynik ten pozostaje w zgodności z danymi literaturowymi, w których raportowano zmianę stopnia zaawansowania na niższy u 1-15% chorych [99,104-106]. U 5 chorych przyczyną był brak patologicznej aktywności 18-FDG w powiększonych węzłach chłonnych, ocenionych na podstawie kryterium wielkości jako zajęte w TK, u jednego chorego nie wykazano patologicznego wychwyty w obrębie guzowatej zmiany w płucu. Obniżenie stopnia zaawansowania do stopni wczesnych implikowało zmiany terapeutyczne u większości chorych co z punktu widzenia późnych powikłań jest warte podkreślenia. Obecność zmian patologicznych w badaniu TK jednocześnie nie wykazujących wychwyty w badaniu PET stwarza problem kliniczny [108]. W pracy Schaeffera [98] wśród 60 analizowanych chorych nie było zmian węzłowych fałszywie ujemnych w PET, natomiast odnotowano 1 fałszywie ujemną zmianę pozawęzłową. W pracy Naumanna u 6 chorych zidentyfikowano zmiany fałszywie ujemne w PET. W przypadku 5 zmian węzłowych ocenę patologicznego charakteru zmian oparto na ocenie wielkości zmian po leczeniu. W 1

przypadku w PET nie uwidoczniono ogniska w wątrobie, z którego uzyskano histopatologiczne potwierdzenie zajęcia w biopsji. Weinrauch u 6 spośród 22 analizowanych chorych stwierdził obecność zmian w TK, w których nie występował patologiczny wychwyty w PET, a po leczeniu zmiany te uległy regresji. Dane te wskazują, że istnieje pewien odsetek zmian patologicznych w TK, nie wykazujących wychwyty w PET. Na potrzeby niniejszej pracy analizowano dane zgodnie z założeniem, że zmiany PET negatywne są wolne od choroby. Z pewnością w praktyce klinicznej decyzję taką należy podejmować ostrożnie. Pośrednią wskazówką może być lokalizacja zmiany, dynamika zmian, prawdopodobieństwo zajęcia danego obszaru czy obecność innych zmian patologicznych w pobliżu. W niektórych sytuacjach klinicznych niezbędne mogą być dodatkowe badania obrazowe lub weryfikacja histopatologiczna.

W analizowanej grupie chorych u czterech doszło do obniżenia stopnia zaawansowania w związku z brakiem wychwyty FDG w powiększonych w TK węzłach zlokalizowanych podprzeponowo. U 2 spośród tych chorych nie stwierdzono zajęcia śródpiersia, a u jednego wyłącznie zajęcie jednej wnęki. Zajęcie kolejnych grup węzłowych w chłoniaku Hodgkina wykazuje charakter ciągły [114]. Mało prawdopodobne jest też zajęcie wnęki bez zajęcia śródpiersia. Dlatego w ocenie klinicznej kwalifikacja chorego z izolowaną zmianą podprzeponową do grupy zaawansowanej w oparciu o badanie TK budzi wątpliwości i powoduje potrzebę uściślenia tego zaawansowania. Wydaje się, że w takich przypadkach PET może mieć znaczenie rozstrzygające. Na potrzeby niniejszej pracy postanowiono o konserwatywnym i konsekwentnym zastosowaniu kryterium wielkości, co spowodowało kwalifikację chorych do III stopnia zaawansowania. W tym przypadku badanie PET nie wykazało patologicznego wychwyty w węzłach zlokalizowanych podprzeponowo. Wynik badania PET potwierdza więc wartość wcześniejszych obserwacji klinicznych, a jednocześnie pozwala na rozstrzygnięcie klinicznych wątpliwości co do charakteru zmiany.

W podsumowaniu oceny potencjalnej przydatności badania PET w ocenie stopnia zaawansowania, należy stwierdzić, że do modyfikacji zaawansowania doszło u znaczącej liczby 33 chorych, co stanowi jedną trzecią badanej grupy. Główna korzyść z uwzględnienia badania PET w algorytmie diagnostycznym dotyczyła zwiększonej detekcji zmian zlokalizowanych pozawęzłowo u chorych bez klinicznych cech zajęcia tych narządów oraz pozwoliła na rozstrzygnięcie charakteru zmian niepewnych.

Największy udział miało stwierdzenie obecności dodatkowych zmian pozawęzłowych w śledzienie i w kilku lokalizacjach jednocześnie. Zmiana stopnia zaawansowania z powodu

różnic w ocenie zmian węzłowych dotyczyła 7 chorych (7,3%), z czego w większości przypadków doszło do obniżenia stopnia zaawansowania.

7.3 Zmiana sposobu leczenia

Z punktu widzenia praktyki klinicznej zmiana stopnia zaawansowania jest istotna tylko wówczas, kiedy pociąga za sobą zmianę sposobu leczenia. W konsekwencji chorzy z bardziej agresywną chorobą z wyższym stopniem zaawansowania będą leczeni dłużej natomiast chorzy z obniżeniem stopnia zaawansowania krócej. To może sumarycznie poprawić odległe wyniki leczenia zarówno pod względem wyleczeń jak i zmniejszeniem zdarzeń niepożądanych związanych z samym leczeniem, które u chorych z HL szczególnie postacią wczesną wpływają na całkowite przeżycie. Zmiana sposobu leczenia, jaką niosłoby za sobą uwzględnienie badania PET w algorytmie diagnostycznym, została na potrzeby tej pracy oszacowana dla kryteriów przyjętych przez GHSG oraz NCCN i EORTC. Po uwzględnieniu kryteriów NCCN, leczenie należałoby zmienić u 20 chorych (21%) w analizowanej grupie. Zmiana sposobu leczenia wynikała z trzech równorzędnych powodów: zajęcia śledziony, zmiany liczby grup węzłowych oraz zajęcia więcej niż jednego narządu. U 16 chorych doszłoby do intensyfikacji leczenia. Wynikało to przede wszystkim ze stwierdzonego w PET zajęcia śledziony oraz zmiany zaawansowania związanej z kilkoma przyczynami. W dalszej kolejności za zmianę odpowiadałoby zajęcie szpiku kostnego, liczby grup węzłowych czy płuc. Gdy zastosowano kryteria GHSG, zmiana sposobu leczenia mogłaby dotyczyć 16 chorych (16,6%), z czego u 12 należałoby je intensyfikować; w tym przypadku również głównie ze względu na zajęcie śledziony i współistnienia kilku różnych przyczyn. Udział zmian węzłowych był jedyną przyczyną zmniejszenia intensywności leczenia. Dla kryteriów wszystkich grup badawczych zmniejszenie intensywności leczenia dotyczyłoby tych samych 4 chorych, u których patologiczne w TK zmiany węzłowe zlokalizowane pod przeponą nie charakteryzowały się zwiększonym wychwytem w PET.

Zakres proponowanych zmian w leczeniu koreluje z danymi z piśmiennictwa, gdzie raportowany odsetek zmian w postępowaniu terapeutycznym wynosi pomiędzy 7,7 a 25% [98,99,104,106,107,111-113,117,149]. Wśród osób, u których doszło do zmiany sposobu leczenia, znajdowali się wyłącznie chorzy w stopniu II ustalonym w oparciu o TK. Chorzy z obecnością objawów ogólnych stanowili przeważającą część tej grupy (66%). Wynik ten jest zgodny z przyjętym założeniem, zgodnie z którym największą korzyść z wykonania badania PET odnoszą chorzy we wczesnych stopniach zaawansowania według TK z obecnością objawów ogólnych. Znajduje to również potwierdzenie w piśmiennictwie. W badaniu

Naumanna 20% chorych w wyjściowo I i II stopniu zaawansowania wymagało intensyfikacji leczenia, gdy uwzględniono wyniki badania PET. Spośród 49 chorych ze stopniem CSTK II u 20 według EORTC i 16 według GHSG po badaniu PET mogłoby dojść do zmiany sposobu leczenia. Stanowi to odpowiednio 41% i 32,5% chorych w stopniu II według TK. Wskazuje to na potencjalnie istotne znaczenie rutynowego zastosowania PET w tej podgrupie chorych.

Różnica w liczbie chorych, u których doszłoby do zmiany stopnia zaawansowania po uwzględnieniu wyniku PET, była różna dla kryteriów leczenia NCCN w porównaniu do GHSG. Wynikało to przede wszystkim z obecności u 3 chorych dużej masy w śródpiersiu – chorzy w stopniu IIBX według GHSG leczeni są jak chorzy w stopniach wyższych. Według GHSG nie doszło u nich do zmiany sposobu leczenia po wykryciu w PET zmian w śledzionie czy w szpiku. Zmiana sposobu leczenia według EORTC nastąpiła u 2 chorych, u których nie było zmian niekorzystnych, a w badaniu TK zajęte były trzy obszary węzłowe, natomiast w PET - cztery. Spowodowało to przesunięcie chorych do grupy o pośrednim rokowaniu. Według kryteriów grupy GHSG za niekorzystne uważa się zajęcie już 3 grup węzłowych (są one także nieco inaczej definiowane). W przypadku omawianych dwóch chorych nie zmieniło się leczenie tych chorych, gdyż już w oparciu o TK należeli do grupy wczesnej o niekorzystnym rokowaniu. U 1 chorego wyjściowo w stopniu CSTK IIB w PET uwidocznił się nacieki ściany klatki piersiowej, co stało się powodem do zmiany leczenia według GHSG, ale nie NCCN.

Najczęstszym narządem, którego wyłączone zajęcie było przyczyną modyfikacji leczenia, była śledziona. Leczenie było modyfikowane z tą samą częstością u chorych ze współistniejącym zajęciem kilku obszarów. W tej grupie dominowali chorzy z zajęciem szpiku i śledziony oraz śledziony z węzłami w lokalizacji podprzeponowej. Kolejną grupę stanowili chorzy ze zmianą liczby grup węzłowych, przy czym większy udział zmian węzłowych dotyczył zmniejszenia niż zwiększenia intensywności leczenia. U 4 chorych, u których doszłoby do zmniejszenia intensywności leczenia, występowały pojedyncze węzły chłonne w lokalizacji podprzeponowej o wielkości patologicznej w TK, które nie były podejrzone w PET. Grupę tę omówiono we wcześniejszej części pracy. W mniejszym stopniu przyczyną zmiany leczenia było wyłączone zajęcie szpiku czy płuc. W podsumowaniu, udział PET w modyfikacji leczenia jest znaczący, a w niektórych przypadkach może rozstrzygać o wyborze strategii postępowania leczniczego.

7.4 Podsumowanie

Wraz ze wzrostem doświadczenia w wykorzystaniu badania PET w ocenie stopnia zaawansowania u chorych na chłoniaka Hodgkina badacze coraz częściej stawiają sobie pytanie, czy uzasadnione jest wykonywanie dodatkowego badania TK z kontrastem, gdy dysponuje się wynikiem badania PET. A właściwie należy zadać pytanie czy badanie TK w skojarzeniu z PET może zastąpić badanie TK z kontrastem w ocenie stopnia zaawansowania HL?

Badanie TK wiąże się z dodatkową ekspozycją chorego na dawkę promieniowania rzędu 20-25 mSv [94]. Istnieje także ryzyko reakcji alergicznej na dożylnie podanie kontrastu. Tomografia komputerowa nie jest w stanie zidentyfikować zajęcia przez chłoniaka węzłów normalnej wielkości. Badanie PET pozwala na uzyskanie nowych danych klinicznych - umożliwia ocenę czynnościową zarówno zmian węzłowych, jak i w obrębie narządów pozawęzłowych. W niektórych przypadkach uściślenie stopnia zaawansowania wiązało się ze stwierdzeniem patologicznego wychwytu w zmianach uznanych za nie związane z chłoniakiem w badaniu TK [105]. PET pozwala także na ocenę szpiku; zalety i ograniczenia tego badania w ocenie szpiku omówiono wcześniej. Odsetek zmian fałszywie dodatnich w PET jest bardzo mały [150]. Szacuje się, że PET dostarcza nowe, istotne informacje w 20-30% przypadków, szczególnie we wczesnych stopniach zaawansowania [105]. Wiele doniesień wskazuje, że badanie PET pozwala na dokładniejszą ocenę stopnia zaawansowania niż badanie TK z kontrastem [98,105,109,111,112]. Teoretycznie największą zaletą TK z kontrastem byłoby wykrywanie zmian nieaktywnych metabolicznie. Biorąc jednak pod uwagę, że niemal 100% zmian w chłoniaku Hodgkina jest aktywna metabolicznie wartość dodana badania TK w ocenie stopnia zaawansowania wydaje się być nieznaczna. Potwierdzają to wyniki przedstawionej pracy oraz doniesienia innych autorów. W badaniu Schaeffera tylko u 1 chorego z 60 analizowanych badanie TK wykazało zmiany, które stały się przyczyną zmiany leczenia. W badaniu Raanani u 3 z 35 chorych z chłoniakiem Hodgkina zmieniono leczenie na podstawie dodatkowych danych uzyskanych z badania TK w stosunku do badania PET. W analizowanym materiale największą wartość dodania badania TK z kontrastem miało badanie TK klatki piersiowej, które było pomocne w ocenie zmian w płucach. Na podstawie przedstawionych danych można zaryzykować jednak stwierdzenie, że badanie TK było zbyt czułe w wykrywaniu zmian w płucach. Szereg zmian małych opisywanych w momencie rozpoznania nie zmieniła się w trakcie leczenia co potwierdzało, że nie były one związane z chłoniakiem. Podobnie można ocenić sytuację 6 chorych, u których doszło po badaniu PET do obniżenia stopnia zaawansowania. Wprawdzie w praktyce

klinicznej kwalifikacja 3 z tych chorych do grupy chorych zaawansowanych była kontrowersyjna, co omówiono przy okazji analizy zmian stopnia zaawansowania to jednak bez badania PET u pozostałych 3 chorych nie można by było bezpiecznie obniżyć stopnia zaawansowania. Podsumowując więc wyniki przedstawionej pracy oraz innych autorów można zaryzykować stwierdzenie, że badanie TK skojarzone z PET powinno zastąpić badanie TK z kontrastem w ocenie stopnia zaawansowania chłoniaka Hodgkina. Kompromisem mogłoby być wykonywanie badania PET w skojarzeniu z TK z kontrastem ale nie ma jednoznacznego stanowiska w tej kwestii. [94]. Istnieją jednak prace dowodzące, że badania z lub bez kontrastu nie różnią się w ocenie zmian [111]. Wydaje się, że informacja uzyskana w badaniu PET z niskodawkowym TK bez kontrastu dla korekty atenuacji jest wystarczająca [105]. Również w badaniu Moog nie wykazano różnicy w ocenie stopnia zaawansowania pomiędzy badaniem PET z niskodawkową (40-80mAs) częścią badania TK bez kontrastu w porównaniu do badania PET, w którym część TK wykonano z kontrastem i natężeniem do 300mAs. Inni autorzy uważają, że pominięcie wykonania TK z kontrastem potencjalnie wiąże się z ryzykiem otrzymania wyniku fałszywie ujemnego. Postulują oni, że redukcja dawki ekspozycyjnej dla pacjenta bez zmniejszenia precyzji diagnostyki, skrócenie czasu trwania procesu diagnostycznego i zmniejszenie jego kosztów może być osiągnięte poprzez wykonanie części TK badania PET według parametrów badania diagnostycznego [89].

7.5 Wnioski

1. Dodanie wyników badania PET do oceny stopnia zaawansowania za pomocą badania TK modyfikuje i uściśla to zaawansowanie u 33% chorych, powodując zmianę sposobu leczenia u większości z nich.
2. Największą korzyść z wykonania badania PET odnoszą chorzy w stopniu II według TK, szczególnie z obecnością objawów ogólnych – u około 30 % chorych po wykonaniu PET podwyższa się stopień zaawansowania.
3. Liczba zmian węzłowych wykrytych w badaniu PET jest wyższa, ale w niewielkim stopniu powoduje to zmianę stopnia zaawansowania czy zmianę sposobu leczenia.
4. Liczba zmian pozawęzłowych wykrytych w badaniu PET jest wyższa, co przekłada się zarówno na zmianę stopnia zaawansowania, jak i na zmianę sposobu leczenia.
5. Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy obecnością w szpiku wychwytem ogniskowego i rozlanego z SUV powyżej SUV wątroby a parametrami stanu zapalnego w postaci OB, CRP, WBC i ANC. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą chorych z wychwytem rozlanym a grupą z wychwytem ogniskowym.

8. Piśmiennictwo

- [1] Diehl V. Hodgkin's disease-from pathology specimen to cure. *N Engl J Med* 2007;357(19):1968-71
- [2] Hodgkin T. On some morbid experiences of the absorbent glands and spleen. *Med Chir Trans* 1832;17:69-97
- [3] Rosenfeld L. Thomas Hodgkin (1798-1866): morbid anatomist and social activist. *Bull NY Acad Med* 1986; 62(2):193-205
- [4] Bright R. Observations on abdominal tumors and intumescence. *Guy's Hospital Rep* 1833; 3:401-60
- [5] Wilks S. Cases of lardaceous disease and some allied affections with remarks. *Guy's Hospital Rep* 1856; 17 (series II vol. 2):103-32
- [6] Wilks S. Causes of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease), with remarks. *Guy's Hosp Rep.* 1865;11:56-67
- [7] Fox H. Remarks on microscopical preparations made from some of the original tissue described by Thomas Hodgkin, 1832. *Ann Med History*, 1926;8:370-4
- [8] Hancock BW. Early clinical pathologists 2. Thomas Hodgkin: pathologist, physician and philanthropist. *J Clin Pathol* 1990;43:616-8
- [9] Stein H, Hummel M. Hodgkin's disease: biology and origin of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Cancer Treat Rev* 1999;25:161-168
- [10] Jackson J, Parker J. Hodgkin's disease and allied disorders. New York: Oxford University Press;1947
- [11] Smetana HF, Cohen BM. Mortality in relation to histologic type in Hodgkin's disease. *Blood* 1956;11:211-224
- [12] Jaffe, ES, Harris, NL, Stein, H, Vardiman, JW. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2001.
- [13] Onkologia kliniczna M. Krzakowski red. Warszawa 2001, 438
- [14] Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Warszawa 2011
- [15] Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6400-8
- [16] Correa P, O'Connor GT. Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer*, 1971;8:192-201
- [17] Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *The Lancet* 2003;361:943-51

- [18] Cartwright R, Brincker H, Carli PM, I wsp. The rise in incidence of lymphomas in Europe, 1985-1992. *Eur J cancer* 1999;35:627-33
- [19] Macfarlane GJ, Evstifeeva T, Boyle P, i wsp. International patterns in the occurrence of Hodgkin's disease in children and young adult males. *Int J Cancer* 1995;61:165-169
- [20] Au WY, Gascoyne RD, Gallagher RE i wsp. Hodgkin's lymphoma in Chinese migrants to British Columbia: a 25-year survey. *Ann Oncol* 2004;15:626-630
- [21] Englert A, Ballova V, Haverkamp H i wsp. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:5052-5060
- [22] Vaughan Hudson B, MacLennan KA, Easterling MJ i wsp. The prognostic significance of age in Hodgkin's disease: examination of 1500 patients (BNLI report no 23). *Clin Radiol* 1983;34(5):503-6
- [23] Landgren O, Algernon C, Axdorph U i wsp. Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of chemotherapy in relation to prognosis. *Haematologica* 2003;88(4):438-44
- [24] Sjoberg J, Halthur C, Kristinsson SY, i wsp. Improved Patient Survival and Cure for Hodgkin Lymphoma: A Population-Based Study of 6,136 Patients Diagnosed in Sweden 1973-2005. *Blood* 2009;114:abs1553
- [25] Landgren O, Axdorph U, Fears TR i wsp. A population-based cohort study on early-staged Hodgkin's lymphoma treated with radiotherapy alone: with special reference to older patients. *Ann Oncol* 2006;17:1290-1295
- [26] Specht L. Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Can Treat Rev* 1991;18:21-53
- [27] Zander T, Wiedenmann S, Wolf J. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13(suppl):67-74
- [28] Hjalgrim H, Askling J, Sorensen P i wsp. Risk of Hodgkin disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1522-1528
- [29] Jarret AF, Armstrong AA, Alexander E. Epidemiology of EBV and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1996;7(suppl 4):5-10
- [30] Alexander FE, Jarret RF, Lawrence D I wsp. Risks factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. *Br J Cancer* 2000;82:1117-21
- [31] Mueller NE. Hodgkin's disease. In: Schottenfield D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York:Oxford University Press;1996:893-919

- [32] Caporaso NE, Goldin LR, Anderson WF i wsp. Current Insight on Trends, Causes and Mechanisms of Hodgkin's Lymphoma. *Cancer J* 2009;15:117-123
- [33] Gallagher A, Perry J, Freeland J i wsp. Hodgkin's 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;104:624-30
- [34] Martis N, Mounier N. Hodgkin Lymphoma in patients with HIV infection: a review. *Curr Hematol Malig Rep.* 2012 May 1. Epub ahead of print
- [35] Bohlius J, Schmidlin K, Costagiola D i wsp. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Study Group. Incidence and risk-factors of HIV-related non-Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: a European multicohort study. *Antivir Ther* 2009;14(8):1065-74
- [36] Rowlings PA, Curtis RE, Passweg JR I wsp. Increased incidence of Hodgkin's disease after allogenic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1999;17:3122-3127
- [37] Harty LC, Lin AY, Goldstein AM, Jaffe ES, Carrington M, Tucker MA, Modi WS. HLA-DR, HLA-QD, and TAPgenes in familial Hodgkin disease. *Blood* 2002;99:690-3
- [38] Schlaifer D, Rigal-Huguet F, Robert A i WSP. Epstein-Barr virus in familial Hodgkin disease. *Br J Haematol* 1994;88:636-8
- [39] Lin AY, Kingma DW, Lennette ET I wsp. Epstein-Barr virus and familial Hodgkin disease. *Blood* 1996;88:3160-5
- [40] Grufferman S, Delzell S. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 1984;6:76-106
- [41] Mack TM, Cozen W, Shibata DK i wsp. Concordance for Hodgkin's disease In identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of disease. *N Engl J Med* 1995;332(7):413-18
- [42] Greene MH, McKeen EZ, Li FP, Blattner WA, Fraumeni JF Jr. HLA antigens in familial Hodgkin's disease. *Int J Cancer* 1979;23:777-80
- [43] Hors J, Dausset J. HLA and susceptibility to Hodgkin's disease. *Immunol Rev* 1983;70:167-192
- [44] Niens M, Jarrett RF, Hepkema B i wsp. HLA-A*02 is associated with a reduced risk and HLA-A*01 with an increased risk of developing EBV+ Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;110:3310-3315
- [45] Urayama KY, Jarrett RF, Hjalgrim H i wsp. Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma and Epstein-Barr virus status-defined subgroups. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Feb 8;104(3):240-53

- [46] Monroy CM, Cortes AC, Lopez MS i wsp. Hodgkin disease risk: role of genetic polymorphisms and gene-gene interactions in inflammation pathway genes. *Mol Carcinog* 2011;50(1):36-46
- [47] Glaser SL. Reproductive factors in Hodgkin's disease in women: a review. *Am J Epidemiol* 1994;139:237-246
- [48] Kravdal O, Hansen S. The importance of childbearing for Hodgkin's disease: new evidence from incidence and mortality models. *Int J Epidemiol*. 1996;25:737-743
- [49] Kravdal O, Hansen S. Hodgkin's disease: the protective effect of childbearing. *Int J Cancer* 1993;55:909-914
- [50] Swerdlow A, dos Santos Silva I, Doll R. *Cancer Incidence and Mortality in England and Wales: Trends and Risk Factors*. Oxford: Oxford University Press, 2001
- [51] Carbone PP, Kaplan HA, Musshoff K, Smithers DW, Tubinana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;21:1860-1
- [52] Harmer MH, ed. *TNM Classification of Malignant Tumours*, ed 3. Geneva: UICC, 1982
- [53] Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB i wsp. Report of a committee convened to discuss evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Oncol Clin* 1989;11:1630-6
- [54] Anderson H, Jenkins JP, Brigg DJ i wsp. 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):449-54
- [55] Hasenclever D, Diehl V. International Prognostic Factors Project on advanced Hodgkin's disease. A prognostic score of advanced Hodgkin's disease. *New Engl J Med* 1998;339:1506-14
- [56] Ree HJ, Kadin ME. Macrophage-histiocytes in Hodgkin's disease. The relation of peanut-agglutinin-binding macrophage-histiocytes to clinicopathologic presentation and course of disease. *Cancer* 1985;56(2):333-8
- [57] Copping LW, Rappaport H, Strum SB i wsp. Analysis of the Rye classification of Hodgkin's disease. The prognostic significance of cellular composition. *J Natl Cancer Inst*. 1973;51(2):379-90
- [58] Steidl C, Lee T, Shah SP i wsp. Tumor-Associated Macrophages and Survival in Classic Hodgkin Lymphoma. *N Engl J Med* 2010;362(10):875-85
- [59] Kamper P, Bendix K, Hamilton-Dutoit S i wsp. Tumor-infiltrating macrophages correlate with adverse prognosis and Epstein-Barr virus status in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2011;96(2):269-76

- [60] Jakovic LR, Mihaljevic BS, Perunicic Jovanovic MD i wsp. The prognostic relevance of tumor associated macrophages in advanced stage classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52(10):1913-9
- [61] Sanchez-Espiridion B, Martin-Moreno A, Montalban C i wsp. Immunohistochemical markers for tumor associated macrophages and survival in advanced classical Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2012;e-pub ahead of print
- [62] DeVita VT Jr, Carbone PP. Treatment of Hodgkin's disease. *Med. Ann Dist Columbia*. 1967;36:232-234
- [63] Diehl V, Thomas RK, Re D. Part II: Hodgkin's lymphoma – diagnosis and treatment. *Lancet Oncol* 2004;5:19-27
- [64] Sherins RJ, DeVita VT Jr. Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. Studies of men in remission after therapy. *Ann Intern Med* 1973;79:216-220
- [65] Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM i wsp. Long-term follow-up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med* 1981;71:552-56
- [66] Longo DL, Young RC, Wesley M. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin disease. *J Clin Oncol* 1986;4(9):1295-1306
- [67] Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med* 2002;346:1417-18
- [68] Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S i wsp. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;36(1):252-9
- [69] Duggan DB, Patroni GR, Johnson JL i wsp. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21(4):607-14
- [70] Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ i wsp. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327:1478-84
- [71] Viviani S, Bonadonna G, Santoro A i wsp. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations In advanced Hodgkin's disease: ten Lear results. *J Clin Oncol* 1996;14:1424-30
- [72] Connors JM, Klimo P, Adams G i wsp. Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy-comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD: a report from the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 1997;15:1638-45

- [73] Engert A, Franklin J, Eich HT i wsp. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favourable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG H7 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3495-3502
- [74] Noordijk EM, Carde P, Dupouy N i wsp. 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;24:3128-3135
- [75] Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH i wsp. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1968-1971
- [76] Engert A, Plutschow A, Eich HT i wsp. Reduced Treatment Intensity in Patients with early stage Hodgkin Lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-52.
- [77] Ferme C, Divine M, Vranowsky A i wsp. Four ABVD and involved-field radiotherapy in unfavourable supradiaphragmatic clinical stages (CS) I-II Hodgkin's lymphoma (HL): preliminary results of the EORTC-GELA H9-U trial. *Blood* 2005;106:813a
- [78] Engert A, Schiller P, Josting A i wsp. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3601-608
- [79] von Tresckov B, Plutschow A, Fuchs M i wsp. Dose-intensification in early unfavourable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD 14 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(9):907-13
- [80] Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G i wsp. Clinical Hodgkin's lymphoma In adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italia Group for Bone Marrow Transplantation on the initial work-up, management and follow-up. *Haematologica* 2009;94(4):550-65
- [81] Klimm B. Combined modality treatment of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009;15(2):143-9
- [82] Engert A, Franklin J, Diehl V. Long-term follow-up of BEACOPP_{esk} chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma on behalf of German Hodgkin's Study Group. *Blood* 2007;110:211a
- [83] Engert A., Haverkamp H., Kobe C., Markova J., Renner C., Ho A. D., Zijlstra J., Král Z., Stein H., Eich H. T., Müller R.-P., Dietlein M., Borchmann P., Diehl V.; Reduced Intensity of Chemotherapy and PET-Guided Radiotherapy in Patients with Advanced Stage Hodgkin

Lymphoma: The GHSG HD15 Final Results; Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011
118: Abstract 589

[84] Bauer K, Skoetz N, Monsef I i wsp. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev 2011;10(8):CD007941

[85] Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, van't Veer MB, Bartelink H, van Leuven FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2003;21:3431-9

[86] Multani PS, Grossbard ML. Staging laparotomy in the management of Hodgkin's disease: is it still necessary? Oncologist 1996;1:41-55

[87] Munker R, Stengel A, Stabler A i wsp. Diagnostic Accuracy of Ultrasound and Computed Tomography in the Staging of Hodgkin's Disease. Verification by laparotomy in 100 cases. Cancer 1995;76(8):1460-1466

[88] Glatstein E, Guernsey JM, Rosenberg SA i wsp. The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin disease. Cancer 1969;24:709-18

[89] Picardi M, Soricelli A, Grimaldi F i wsp. Fused FDG-PET/contrasted enhanced CT detects occult subdiaphragmatic involvement of Hodgkin's lymphoma thereby identifying patients requiring six cycles of anthracycline-containing chemotherapy and consolidation radiation of spleen. Ann Oncol 2011;22(3):671-80

[90] Muskat PC, Johnson RA, Bowers GJ. Staging laparotomy in Hodgkin's lymphoma: 1979 to 1988. Am J Surg. 1991 Dec;162(6):603-6

[91] Carde P, Hagenbeek A, Hayat M i wsp. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized Trial from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. J Clin Oncol 1993;11:2258-72

[92] Wytenbach R, Vock P, Tschappeler H. Cross-sectional imaging with cT and/or MRI of pediatric chest tumors. Eur Radiol 1998;8:1040-6

[93] Specht L. 2-[18F]Fluoro-2-Deoxyglucose Positron-Emission Tomography in Staging, Response Evaluation, and Treatment Planning of Lymphomas. Sem Rad Oncol 2007;17:190-7

[94] Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RAJ. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. Blood 2008;111:504-16

[95] Whole-body diffusion-weighted imaging: the added value to whole-body MRI at initial diagnosis of lymphoma. Am J Roentgenol. 2011;197(3):384-91

- [96] Wachholtz E. History and development of PET. CEwebservice.com
- [97] Isasi C, Lu P, Blafox MD. A metaanalysis of 18-F-2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose Positron Emission Tomography in the Staging and Restaging of Patients with Lymphoma. *Cancer* 2005;104(5):1066-74
- [98] Schaeffer NG, Hany TF, Taverna C i wsp. Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin's disease: Corregistered FDG PET and CT at Staging and Restaging – Do We Need Contrast-Enhanced CT? *Radiol* 2004;232:823-29
- [99] Hutchings M, Loft A, Hansen M i wsp. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematol* 2006;91(4):482-9
- [100] Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123:309–314
- [101] Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS i wsp. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus recommendations of the International Harmonisation Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571-78
- [102] Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med* 2007;48(6):932-45
- [103] Connors JM. Positron Emission Tomography in the Management of Hodgkin Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:317-22
- [104] Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiß A i wsp. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004;90:620-25
- [105] Raanani P, Shasha Y, Perry C i wsp. Is CT still necessary for Staging In Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients In the PET/CT era? *Ann Oncol* 2006;17:117-122
- [106] Rigacci L, Vitolo U, Nassi L i wsp. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Inaliano Linfoni. *Ann Hematol* 2007;86:897-903
- [107] Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K i wsp. 2-(Fluorine-18)fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography in the Detection and Staging of Malignant Lymphoma. *Cancer* 2001;91(5):889-99
- [108] Weinrauch MR, Re D, Bischoff S i wsp. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2002;81:20-25
- [109] Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007;110(10):3507-16

- [110] Cheson BD. New staging and response criteria for non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Radiol Clin North Am* 2008;46:213-223
- [111] Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N i wsp. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. *Br J Haematol* 2006;135:293-302
- [112] Pelosi E, Pregno P, Penna D i wsp. Role of whole-body [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med* 2008;113:578-90
- [113] Patridge S, Timothy A, O'Doherty MJ i wsp. 2-Fluorine-18-fluoro-2deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: Influence on patient management in a single institution. *Ann Oncol* 2000;11:1273-79
- [114] Vinnicombe SJ, Reznick RH. Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(suppl 1):S42-S55
- [115] Lehenhaut MH, Hoppe RT, Efron B i wsp. Prognostic indicators of laparotomy findings in clinical stage I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989;7(1):81-91
- [116] Guermazi A, Brice P, de Kerviler E i wsp. Extranodal Hodgkin disease: Spectrum of Disease. *RadioGraphics* 2001;21:161-179
- [117] Salaun PY, Gastinne T, Bodet-Milin C i wsp. Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1813-21
- [118] Castellino RA. Imaging techniques for staging abdominal Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1982;66:697-700
- [119] Tesoro-Tess JD, Balzarini L, Ceglia E i wsp. Magnetic resonance imaging in the initial staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Radiol* 1991;12(2):81-90
- [120] Urański T, Kamińska E, Gawlikowska-Sroka A i wsp. Pediatric pulmonary Hodgkin's lymphoma: analysis of 10 years data from a single center. *Eur J Med Res*. 2010;15 (Suppl 2):206-10
- [121] Diederich S, Link TM, Zühldorf H i wsp. Pulmonary manifestations of Hodgkin's disease: radiographic and CT findings. *Eur Radiol* 2001;11:2295-2305
- [122] Bonomo L, Ciccotosto C, Guidotti A i wsp. Staging of thoracic lymphoma by radiological imaging. *Eur Radiol* 1997;7:1179-89

- [123] Filly R, Blank N, Castellino RA. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Radiology* 1976;120:277-81
- [124] Cobby M, Whipp E, Bullimore J i wsp. CT appearances of relapse of lymphoma in the lung. *Clin Radiol* 1990;41:232-38
- [125] Lewis ER, Caskey CI, Fishman EK. Lymphoma of the lung: CT findings in 31 patients. *AJR* 1991;156:711-14
- [126] Gopal M, Abdullah SE, Grady JJ i wsp. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review and meta-analysis of the baseline findings of randomized controlled trials. *J Thorac Oncol* 2010;5(8):1233-9
- [127] Bach PB, Mirkin NJ, Olivier TK i wsp. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer: A Systematic Review Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer. *JAMA* 2012;[epub ahead of print]
- [128] Purz S, Mauz-Körholz C, Körholz D i wsp. [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Detection of Bone Marrow Involvement In Children and Adolescents With Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:3523-28
- [129] Pelosi E, Penna D, Deandreis D i wsp. FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52:9-16
- [130] Tardivon AA, Munck JN, Shapeero LG i wsp. Can clinical data help to screen patients with lymphoma for MR imaging of bone marrow? *Ann Oncol* 1995;6(8):795-800
- [131] Vasillakopoulos TP, Angelopoulou MK, Constantinou N i wsp. Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005;105:1875-80
- [132] Schaeffer NG, Strobel K, Taverna C i wsp. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:60-67
- [133] Wang J, Weiss LM, Chang KL i wsp. Diagnostic Utility of Bilateral Bone Marrow Examination. *Cancer* 2002;94:1522-31
- [134] Cheng G, Chen W, Chamroomrat W i wsp. Biopsy versus FDG PET/CT in the initial evaluation of bone marrow involvement in pediatric lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1469-76
- [135] Moulin-Romsee G, Hindie E, Cuenca X i wsp. 18-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1095-1105

- [136] Nakamoto Y, Cohade C, Tatsumi M i wsp. CT appearance of bone metastases detected with FDG PET as part of the same PET/CT examination. *Radiology* 2005;237:627-34
- [137] Munker R, Hansclevler D, Brosteanu O i wsp. Bone marrow involvement in Hofgkin's disease: an analysis of 135 consecutive cases. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1995;13:403-9
- [138] Carr R, Barrington SF, Madan B i wsp. Detection of Lymphoma in Bone Marrow by Whole-Body Positron Emission Tomography. *Blood* 1998;91:3340-46
- [139] Mittal BR, Manohar K, Malhotra P i wsp. Can fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography avoid negative iliac crest biopsies in evaluation of marrow involvement by lymphoma at time of initial staging? *Leuk Lymphoma* 2011;52:211-6
- [140] Pakos E, Fotopoulos AD, Ioannidis JPA. ¹⁸FDG PET for Evaluation of Bone Marrow Infiltration in Staging of Lymphoma: A Meta-Analysis. *J nucl Med* 2005;46:958-63
- [141] Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA i wsp. FDG PET/CT of Extranodal Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Disease. *RadioGraphics* 2010;30:269-91
- [142] Nunez R, Rini JN, Tronco GG i wsp. Correlation of hematologic parameters with bone marrow and spleen uptake in FDG-PET. *Rev Esp Med Nucl* 2005;24(20):107-12
- [143] Howell SJ, Grey M, Chang J i wsp. The value of bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: a review of 955 cases seen in a regional cancer center. *Br J Hematol* 2002;119(2):408-11
- [144] Malis DD, Moffat D, McGarry GW. Isolated nasopharyngeal Hodgkin's disease presenting as nasal obstruction. *Int J Clin Pract.* 1998;52:343-6
- [145] Iyengar P, Mazloom A, Shihadeh F i wsp. Hodgkin Lymphoma Involving Extranodal and Nodal Head and Neck Sites. *Caner* 2010;116:3825-29
- [146] Munker R, Glass J, Griffeth LKi wsp. Contribution of PET imaging to initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2004;15:1699-1704
- [147] Jerusalem G, Warland V, Najjar F i wsp. Whole-body 18F-FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun* 1999;20:13-20
- [148] Pommier P, Dussart S, Girinsky T i wsp. Impact of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography on treatment strategy and radiotherapy planning for stage I-II Hodgkin disease: a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(3):823-8
- [149] Bangerter M, Moog F, Buchmann I i wsp. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998;9:1117-1122

[150] Cheson BD. Role of Functional Imaging in the Management of Lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1844-54

9. Załączniki

Załącznik 1. Wykaz stosowanych skrótów.

ABVD - doxorubicyna, bleomycyna, vinblastyna i dacarbazyna

ANC - (*ang. absolute neutrofil count*) – wartość bezwzględna neutrocytów

CMV - cytomegalovirus

CRP - białko ostrej fazy

CS - (*ang. clinical stage*) – stopień zaawansowania klinicznego

CSTK - stopień zaawansowania według TK

CSPET - stopień zaawansowania według PET

CT - (*ang. computed tomography*) – tomografia komputerowa (TK)

DWI - (*ang. diffusion-weighted imaging*) – obrazowanie zależne od dyfuzji

EBV - wirus Epstein-Barr

EORTC - (*ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) – Europejska Organizacja do Spraw Badań i Leczenia Nowotworów

FALK - fosfataza alkaliczna

¹⁸F-FDG - fluoro-2-deoxy-D-glukoza

GELA - (*fr. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) – Francuska Grupa do Spraw Leczenia Chłoniaków u Dorosłych

GHSB - (*ang. German Hodgkin Study Group*) – Niemiecka Grupa Badawcza Chłoniaków

HIV - (*ang. Human Immunodeficiency Virus*) – wirus HIV

HL - (*ang. Hodgkin lymphoma*) – chłoniak Hodgkina

HTLV - (*ang. Human T-lymphotropic Virus*)

IHC - badanie immunohistochemiczne

IPS - (*ang. International Prognostic Score*) międzynarodowy wskaźnik prognostyczny

LD - (*ang. lymphocyte depleted*) – postać z zanikiem limfocytów

LDH - dehydrogenaza mleczanowa

LR - (*ang. lymphocyte rich*) – postać bogata w limfocyty

MC - (*ang. mixed cellularity*) – postać mieszanokomórkowa

MMP11 - matrix metaloproteinaza 11

MOPP - mechloramina, vinkrystyna, prokarbazyna, prednizolon

NCCN - (*ang. National Comprehensive Cancer Network*) – Amerykańska Sieć Onkologiczna

NHL - (*ang. non-Hodgkin lymphoma*) – chłoniak nieziarniczny

NLPHL - (ang. *nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma*) – postać guzkowa bogata w limfocyty

NS - (ang. *nodular sclerosis*) – stwardnienie guzkowe

OB - odczyn Biernackiego

OSEM - (ang. *ordered subsets expectation-maximization*) – algorytm rekonstrukcyjny

PET - (ang. *positron emission tomography*) – pozytonowa tomografia emisyjna

REAL - (ang. *Revised European-American Lymphoma Classification*) – klasyfikacja chorób rozrostowych układu chłonnego

ROI - (ang. *region of interest*) – obszar zainteresowania

SUV - (ang. *standardized uptake value*) – standardowa wartość gromadzenia

SV 40 - (ang. *Simian Virus 40*)

TNM - (ang. *Tumor Node Metastasis*) – klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów

UICC - (ang. *International Union Against Cancer*)r Międzynarodowa Unia przeciwko Rakowi

WBC - (ang. *white blood count*) – wartość bezwzględna krwinek białych

Załącznik 2. Spis tabel.

Tabela 1. Klasyfikacja zaawansowania chłoniaka Hodgkina (Ann Arbor, 1971).....	9
Tabela 2. Czynniki ryzyka oraz podział chorych na chłoniaka Hodgkina na grupy lecznicze według EORTC/GELA i GHSG.....	11
Tabela 3. Granice anatomiczne badanych obszarów węzłowych.....	24
Tabela 4. Charakterystyka analizowanej grupy chorych.....	32
Tabela 5. Liczba opisywanych obszarów w niezależnie ocenianych badaniach TK i PET według wielkości zmian i ich lokalizacji - szyja.....	33
Tabela 6. Powiązanie oceny zmian węzłowych – badania TK z badaniem PET - szyja.....	34
Tabela 7. Liczba opisywanych obszarów w niezależnie ocenianych badaniach TK i PET według wielkości zmian i ich lokalizacji – klatka piersiowa.....	37
Tabela 8. Powiązanie oceny zmian węzłowych – badania TK z badaniem PET – klatka piersiowa. W nawiasie podano liczbę zmian w lokalizacji nietypowej.....	38
Tabela 9. Liczba opisywanych obszarów w jamie brzusznej w ocenianym materiale w TK i PET według wielkości zmian i ich lokalizacji – jama brzuszna.....	40
Tabela 10. Powiązanie oceny zmian węzłowych – badania TK z badaniem PET – jama brzuszna.....	42
Tabela 11. Liczba opisywanych obszarów w miednicy w ocenianym materiale w TK i PET według wielkości zmian i ich lokalizacji.....	44
Tabela 12. Powiązanie oceny zmian węzłowych – badania TK z badaniem PET – miednica.....	45
Tabela 13. Rozkład liczbowy i wychwyty 18-FDG wśród węzłów chłonnych wielkości <10mm i 11-15mm dla poszczególnych lokalizacji.....	48
Tabela 14. Zmiany >15 mm – procentowy udział w ogólnej liczbie zmian i wychwyty 18-FDG.....	50
Tabela 15. Liczba zmian pozawęzłowych wykryte w TK i PET zależnie od lokalizacji.....	50
Tabela 16. Obecność zmian morfologicznych w płucach – lokalizacja i wychwyty 18-FDG.....	52
Tabela 17. Szczegółowe zestawienie zmian w płucach z oznaczeniem zmiany stopnia zaawansowania po badaniu PET.....	53
Tabela 18. Zajęcie wątroby i śledziony zależnie od metody obrazowania.....	54
Tabela 19. Zajęcie szpiku. Zmiana stopnia zaawansowania i leczenia.....	55
Tabela 20. Porównanie średnich wartości badań laboratoryjnych pomiędzy grupą ze stwierdzonym ogniskowym i rozlanym >SUV wątroby wychwytem w szpiku i grupą bez wychwyty. W nawiasach odchylenia standardowe.....	56

Tabela 21. Porównanie średnich wartości badań laboratoryjnych pomiędzy grupą ze stwierdzonym wychwytem rozlanym w szpiku >SUV wątroby i grupą bez wychwytu.....	56
Tabela 22. Porównanie średnich wartości badań laboratoryjnych pomiędzy grupą ze stwierdzonym wychwytem ogniskowym w szpiku i grupą bez wychwytu.....	57
Tabela 23. Porównanie średnich wartości badań laboratoryjnych pomiędzy grupą ze stwierdzonym wychwytem ogniskowym w szpiku i grupą z wychwytem rozlanym.....	57
Tabela 24. Liczba chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego przy ocenie z wykorzystaniem badania klinicznego i TK oraz badania klinicznego i PET.....	58
Tabela 25. Obecność objawów ogólnych w poszczególnych stopniach zaawansowania.....	58
Tabela 26. Charakterystyka kliniczna chorych bez zmiany stopnia zaawansowania.....	59
Tabela 27. Zmiana stopnia zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem występowania objawów ogólnych.....	59
Tabela 28. Przyczyna podwyższenia stopnia zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem występowania objawów ogólnych.....	62
Tabela 29. Charakterystyka chorych, u których po badaniu PET zmieniono stopień zaawansowania na niższy.....	62
Tabela 30. Zmiana sposobu leczenia i jej przyczyna z uwzględnieniem występowania objawów ogólnych – podwyższenie stopnia zaawansowania według kryteriów EORTC i NCCN.....	64
Tabela 31. Zmiana sposobu leczenia i jej przyczyna z uwzględnieniem występowania objawów ogólnych – podwyższenie stopnia zaawansowania według kryteriów GHSG.....	65
Tabela 32. Zmiana sposobu leczenia i jej przyczyna z uwzględnieniem występowania objawów ogólnych – obniżenie stopnia zaawansowania. Według EORTC, GHSG i NCCN.....	65

Załącznik 3. Spis rycin.

Rycina 1. Procent zmian węzłowych na szyi po korelacji obrazu PET z obrazem TK.....	35
Rycina 2. Wartości SUV _{max} w węzłach chłonnych szyi.....	35
Rycina 3. Procent zmian węzłowych po korelacji obrazu PET z obrazem TK.....	39
Rycina 4. Wartości SUV _{max} w węzłach chłonnych klatki piersiowej.....	39
Rycina 5. Procent zmian węzłowych po korelacji obrazu PET z obrazem TK.....	42
Rycina 6. Wartości SUV _{max} w węzłach chłonnych jamy brzusznej.....	43
Rycina 7. Procent zmian węzłowych po korelacji obrazu PET z obrazem TK.....	45
Rycina 8. Wartości SUV _{max} w węzłach chłonnych miednicy.....	46
Rycina 9. Udział procentowy zmian węzłowych w lokalizacji nad- i podprzeponowej po uwzględnieniu wyników badania PET i TK.....	46
Rycina 10. Udział węzłów do 15mm wykrytych w PET w ogólnej liczbie małych zmian węzłowych.....	49

10. Streszczenie.

Stopień klinicznego zaawansowania choroby według zmodyfikowanej klasyfikacji Ann Arbor jest głównym parametrem rokowniczym w chłoniaku Hodgkina (HL) determinującym sposób i czas leczenia. Bardziej precyzyjna ocena stopnia zaawansowania pozwalałaby na lepsze dostosowanie leczenia. Standardem w ocenie stopnia zaawansowania w HL jest tomografia komputerowa z kontrastem (TK). Badanie TK w skojarzeniu z pozytonowa tomografia emisyjna (PET) jest bardzo czułą metodą wykrywania zmian w przebiegu HL

Pracę podjęto w celu porównania oceny stopnia zaawansowania choroby dokonanej przy użyciu dwóch różnych metod obrazowania: tomografii komputerowej (TK) z kontrastem oraz PET z badaniem TK bez użycia kontrastu sprawdzenia, czy dodanie wyników badania PET do wyjściowej oceny stopnia zaawansowania opartej na kryteriach z Ann Arbor w modyfikacji z Cotswolds dokonanej na podstawie badania TK powoduje zmianę stopnia zaawansowania. Podjęto próbę identyfikacji, która grupa chorych (w którym ze stopni zaawansowania) może potencjalnie odnieść największą korzyść kliniczną wyrażającą się zmianą sposobu leczenia z zastosowania badania PET w praktyce klinicznej.

Grupa badana obejmowała 96 chorych z nowo rozpoznanym chłoniakiem Hodgkina, u których w ramach oceny stopnia zaawansowania klinicznego wykonano najpierw klasyczne badanie tomografii komputerowej (TK) z użyciem kontrastu a następnie badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z badaniem tomografii komputerowej bez kontrastu radiologicznego. W badanej grupie chorych stopień zaawansowania choroby oceniono najpierw posługując się danymi z badania, stosując kryteria zgodne z zaleceniami z Cotswolds, a następnie danymi z badania PET stosując ogólnie przyjęte kryteria. Porównano wyniki obu metod diagnostycznych, oceniając liczbę wykrytych za pomocą obu metod zmian węzłowych i pozawęzłowych, ze szczególnym uwzględnieniem śledziony, płuc, szpiku kostnego i wątroby.

W ocenie TKCS (badanie obrazowe – TK i badanie kliniczne-CS) w stopniu I znajdowało się 5 chorych, w stopniu II 49, w stopniu III 28 i w stopniu IV 14 chorych (tabela 24). Po uwzględnieniu wyników badania PET i badania klinicznego (PETCS) w I, II, III i IV stopniu zaawansowania znajdowało się odpowiednio 7, 37, 22 i 30 chorych. Wyniki analizy stopnia zaawansowania w TKCS i PETCS były zgodne u 63 chorych (66%). U 27 chorych (28%) doszło do podwyższenia, a u 6 (6,3%) do obniżenia stopnia zaawansowania.

Przeprowadzona szczegółowa analiza wskazuje, że badanie PET w porównaniu do badania TK wykrywa większą liczbę zmian węzłowych, jednak w niewielkim stopniu wpływa to na stopień zaawansowania klinicznego. Największą wartość dodania badania PET do badania

TK zachodzi w sytuacji kiedy w badaniu TK opisywano pojedynczą dużą zmianę węzłową po drugiej stronie przepony w stosunku do zasadniczych zmian chorobowych. W analizowanej grupie taka sytuacja miała miejsce u pięciu chorych: w lokalizacji nadprzeponowej u jednej chorej i podprzeponowej u czterech chorych. Drugą wartością dodania badania PET do oceny zmian węzłowych było wykrycie dodatkowych 20 zmian wielkości powyżej 15mm, które były widoczne tylko w badaniu PET. Trzecią, równie istotną wartością dodania badania PET do oceny zmian węzłowych była weryfikacja zajęcia przez chorobę węzłów o wielkości granicznej (10-15mm) oraz wykrywanie aktywnych metabolicznie węzłów małych o wielkości do 10mm, które w badaniu TK zwykle nie były opisywane. Małe zmiany węzłowe (do 15mm) stanowiły 32-49% ogółu raportowanych zmian węzłowych zależnie od analizowanej okolicy anatomicznej. Podobny jest odsetek małych węzłów wśród ogółu zmian węzłowych o wzmożonej aktywności metabolicznej w badaniu PET. Mieścił się on w zakresie od 30% (klatka piersiowa) do 44% (w miednicy). Czwartą wartością dodania badanie PET był fakt identyfikacji zmian zlokalizowanych nietypowo. W szczególności dotyczyło to zmian zlokalizowanych przymostkowo i okołoosierdziowo, co dotyczyło odpowiednio 9 i 11 chorych.

Dodanie badania PET okazało się niezwykle wartościowe w wykrywaniu zmian pozawęzłowych. W szczególności dotyczyło to zajęcia śledziony, płuc i szpiku kostnego. Za pomocą badania TK wykryto łącznie 26 zmian pozawęzłowych u 21 chorych. Natomiast badanie PET pozwoliło zidentyfikować 73 zmiany pozawęzłowe u 52 chorych. U 9 chorych zmiany w obrębie śledziony były widoczne zarówno w TK, jak i w PET. Natomiast u 18 chorych (19% wszystkich chorych) zmiany widoczne były jedynie w PET. W analizowanej grupie chorych zajęcie śledziony było wyłącznym powodem zmiany stopnia zaawansowania u 5 chorych (5,2% wszystkich chorych). W ocenie płuc u 9 z 10 chorych zmiany patologiczne według TK wykazywały również wzmożoną aktywność metaboliczną w badaniu PET, co sugeruje potwierdzenie zajęcia płuc przez chłoniaka. Natomiast u 8 z 9 chorych ze zmianami niepewnymi lub uznanymi za niezwiązane z chłoniakiem nie stwierdzono wzmożonego wychwytu FDG. Zajęcie płuc było przyczyną podwyższenia stopnia zaawansowania u dwóch chorych, z czego u jednego po badaniu TK stwierdzono II, a u drugiego III stopień zaawansowania klinicznego. Najczęstszą przyczyną podwyższenia stopnia zaawansowania było wyłączone zajęcie szpiku kostnego (10 chorych, 10,4%). Zajęcie szpiku w badaniu histopatologicznym dotyczyło 3 chorych w badanej grupie. U wszystkich 3 chorych w szpiku stwierdzono wychwyty rozlane. U kolejnych 20 chorych w szpiku występował wychwyty ogniskowy, według piśmiennictwa sugerujący nacieki szpiku przez chłoniaka. Dokonano także

sprawdzenia zależności pomiędzy obecnością patologicznego wychwytu w szpiku a parametrami biochemicznymi w postaci OB, CRP, LDH, FALK, WBC i ANC. Stwierdzono statystycznie znamienne różnice pomiędzy tymi parametrami (z wyłączeniem LDH, dla FALK znamienność była graniczna) pomiędzy grupą chorych z wychwytem w szpiku w stosunku do chorych bez wychwytu w szpiku. Nie było różnic pomiędzy grupą chorych z wychwytem ogniskowym a grupą z wychwytem rozlanym.

Zmiana sposobu leczenia po uwzględnieniu wyników badania PET mogłaby dotyczyć 21% chorych. Wynikała ona z trzech równorzędnych powodów: zajęcia śledziony, zajęcia więcej niż jednego obszaru oraz zmiany liczby grup węzłowych. Największą korzyść z wykonania badania PET odnoszą chorzy w stopniu II według TK, szczególnie z obecnością objawów ogólnych – u około 30 % chorych po wykonaniu PET podwyższa się stopień zaawansowania. Podsumowując uzyskane wyniki sugerują, że badanie TK skojarzone z PET powinno zastąpić badanie TK z kontrastem w ocenie stopnia zaawansowania chłoniaka Hodgkina.