

Ocena efektów leczenia chłoniaków za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) wykorzystującej  $^{18}\text{F}$  2-fluoro-2-deoksyglukozę (FDG-PET) należy do standardu klinicznego i jest zalecana przez Narodowy Fundusz Zdrowia w Polsce. Obecnie istnieje wiele danych sugerujących, że u chorych na chłoniaka Hodgkina (HL) wczesna ocena PET w trakcie standardowego leczenia schematem ABVD pozwala na przewidywanie wyników leczenia lepiej niż PET wykonany po zakończeniu terapii. Jednak kryteria oceny wczesnego badania PET nie zostały dotychczas ustalone ze względu na występowanie minimalnego wychwytu rezydualnego (MRU), który utrudnia jednoznaczną interpretację wyniku PET jako dodatniego lub ujemnego. Niniejsza praca stanowi próbę podsumowania dotychczasowej wiedzy dotyczącej wykorzystania wczesnej oceny PET w leczeniu chorych na zaawansowanego HL zarówno przy zastosowaniu schematu ABVD, jak i BEACOPPesk. Przedyskutowano również celowość rozpoczęcia w Polsce badania obserwacyjnego, które wypracowałoby kryteria do oceny wczesnego badania PET, pozwalające w przyszłości na wykorzystanie tego badania do podejmowania decyzji terapeutycznych w rutynowej praktyce klinicznej.

**Słowa kluczowe:** chłoniak Hodgkina, pozytonowa tomografia emisyjna.

## Rola wczesnego badania pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej w leczeniu chorych na chłoniaka Hodgkina

*The role of PET for interim response assessment in patients with Hodgkin's lymphoma*

Jan Zaucha<sup>1</sup>, Iwona Danielewicz<sup>2</sup>, Bogdan Małkowski<sup>3</sup>, Renata Zaucha<sup>4</sup>, Krzysztof Leśniewski-Kmak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Propedeutyki Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Oddział Chemioterapii, Gdyńskie Centrum Onkologii, Szpital Morski w Gdyni

<sup>3</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej, Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

<sup>4</sup>Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

### Wstęp

Ocena aktywności metabolicznej zmian rozrostowych jest bez wątpienia największą zaletą pozytonowej tomografii emisyjnej wykorzystującej  $^{18}\text{F}$  2-fluoro-2-deoksyglukozę (FDG-PET). Doceniono jej wartość u chorych na chłoniaki w ocenie efektów zakończonego leczenia, w szczególności przy obecności zmian przetrwałych. Okazało się bowiem, że chorzy ze zmianami resztkowymi o prawidłowym wychwycie w badaniu PET (PET-negatywnymi) rokują znacznie lepiej niż pozostali [1–3]. Z tego względu wynik badania PET (najlepiej wykonanego w połączeniu z tomografią komputerową, tzw. badanie PET/CT) został ujęty w kryteriach oceny odpowiedzi na terapię chłoniaków [4].

Równie szybko zaczęto badać, czy ocena PET wykonana w trakcie terapii będzie użyteczna rokowniczo, zakładając, że chorzy na chłoniaki, u których uda się uzyskać negatywną ocenę badania PET już na początku leczenia, są bardziej wrażliwi na stosowaną terapię, dlatego znajdują się w grupie o lepszym rokowaniu [5]. Sama koncepcja wykorzystania badań obrazowych w przewidywaniu odpowiedzi nie była nowa [6]. Kliniczne doświadczenie wskazuje bowiem, że chorzy szybko odpowiadający na leczenie mają większe szanse na uzyskanie długotrwałej poprawy [7]. Jednak wczesna ocena leczenia za pomocą scyntygrafii z użyciem  $^{67}\text{Ga}$  nie znalazła zastosowania, z uwagi na małą czułość oraz trudności w ocenie zmian w jamie brzusznej [8]. W przeciwieństwie do tego, już w pierwszej opublikowanej pracy dotyczącej wartości badania PET w trakcie leczenia chorych na chłoniaki agresywne wykazano statystycznie znacząco dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i całkowite (OS) u chorych z negatywnym badaniem PET po 3. lub 4. cyklu chemioterapii [9]. Wczesne badanie PET było znamiennie lepszym czynnikiem rokowniczym niż badanie PET przeprowadzone po zakończeniu leczenia czy międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (IPI). Początkowo doniesienie to przyjęto z rezerwą [10], ale kolejne badania zarówno chorych na chłoniaki Hodgkina, jak i nie-Hodgkina potwierdziły wartość wczesnego badania PET dla PFS i OS [5, 11, 12–14].

Najwięcej danych przekonujących o dużej wartości rokowniczej wczesnego badania PET udokumentowano u chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina leczonych standardową chemioterapią ABVD [12–15]. U nie-

<sup>18</sup>F 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) assessment after completion of therapy for lymphomas has been recently incorporated into the clinical guidelines and is also advocated in Poland by the National Health Fund. There is emerging evidence that in patients with Hodgkin's lymphoma (HL) PET performed early during chemotherapy predicts the therapy response better than post-therapy PET. However, it is not clear which criteria should be adopted for an interim PET assessment because of minimal residual uptake (MRU), which hampers interpretation of PET scans as positive or negative. This brief review summarizes the evidence to date for the use of interim PET assessment in patients with advanced HL both using ABVD and BEACOPPesc chemotherapy. The rationale for performing an observational study in Poland aiming at defining criteria used for interim PET assessment which could be utilized in the future as a basis for early therapeutic modification in routine clinical practice is also discussed.

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, positron emission tomography.

mal 80% chorych stwierdza się całkowitą normalizację badania PET już po 2 cyklach ABVD. Prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia wolnego od choroby u chorych PET(–) po 2. cyklu ABVD wynosiło niemal 95% i było istotnie większe w porównaniu z wartością 15% u chorych PET(+). Należy podkreślić, że różnice te były widoczne zarówno u chorych z małym (0–2), jak i dużym (3–7) międzynarodowym wskaźnikiem prognostycznym (IPS), co sugeruje wyższość rokowniczą wczesnej oceny PET nad IPS.

### Wczesne badanie PET w chłoniaku Hodgkina

Tak dobre wyniki leczenia standardową chemioterapią ABVD chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina z wczesnym negatywnym badaniem PET są porównywalne z wynikami uzyskiwanymi po znacznie bardziej intensywnym leczeniu wg schematu BEACOPPesc [16], który mimo wysokiej skuteczności nie został powszechnie zaakceptowany jako leczenie I linii z uwagi na duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (znaczne mielosupresji i śmiertelność ok. 2,3% w badaniu HD9, 70–80% niepotodności u mężczyzn [17] i 50% u kobiet [18]). Wiadomo jednak, że u części chorych intensywność leczenia schematem ABVD jest niewystarczająca [19], dlatego badanie PET w identyfikacji chorych rokujących dobrze, czyli dobrze odpowiadających na leczenie standardowe, oraz rokujących źle, u których kontynuacja standardowego leczenia nie jest celowa i którzy mogą odnieść korzyść z intensyfikacji leczenia, wydaje się bardzo atrakcyjną klinicznie hipotezę. Wymaga ona jednak weryfikacji, którą utrudnia brak rozstrzygnięcia trzech podstawowych kwestii. Po pierwsze – nie ma powszechnej zgody, jakie obiektywne kryteria przyjąć, aby uznać wczesne badanie PET za dodatnie. Po drugie, choć jest to mniej istotne, nie jest ustalony optymalny czas wykonywania wczesnego badania PET w trakcie terapii ABVD: po 2. czy po 1. cyklu leczenia, wreszcie nie jest jeszcze pewne, czy chorzy z dodatnim wczesnym badaniem PET odniosą korzyść z intensyfikacji leczenia.

### Kryteria oceny badania pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej

Dotychczas zalecane kryteria oceny badania PET dotyczą momentu zakończenia leczenia [20] i zostały przedstawione w tabeli 1.

Praktycznym wnioskiem wynikającym z powyższych kryteriów jest konieczność podania w opisie badania w przypadku obecności zmian o wzmożonym gromadzeniu znacznika informacji o ich wielkości (czy są mniejsze niż 2 cm), czy gromadzenie znacznika jest rozlane czy ogniskowe oraz czy standardowa wartość gromadzenia (*standard uptake value* – SUV) jest większa czy mniejsza od stwierdzanej w puli krwi narządów śródpiersia (*mediastinal blood pool structure* – MBPS).

Jednak powyższe kryteria jednoznacznie nie definiują, jak należy interpretować zmiany ogniskowe o intensywności wychwytu mniejszej niż w MBPS, ale większej od otaczających je tkanek, które często przez opisujących badanie są traktowane jako zmiany na poziomie intensywności zmian zapalnych. Wprawdzie większość, jeśli nie wszystkie zmiany przetrwały z obecnością żywych komórek chłoniakowych mają wychwyty większe niż MBPS [20], to jednak doświadczenie kliniczne autorów podpowiada, że zmiany o wychwyty ogniskowym, choć mniejszym od MBPS budzą podejrzenie przetrwałych zmian chłoniakowych, szczególnie jeśli są zlokalizowane w miejscu uprzednio zajęтым przez chłoniaka. Wymagają one najlepiej weryfikacji histopatologicznej, a jeśli jest ona trudna, to jej odłożenia do czasu powtórzenia badania za ok. 6–8 tygodni.

Komentarza wymaga również stwierdzenie nowych zmian guzkowych w płucach. W przypadku, gdy są one większe niż 1,5 cm, a intensywność gromadzenia znacznika jest większa niż w MPBS, mogą one budzić podejrzenie chłoniaka, ale tylko u chorych z wyjściowo stwierdzanymi zmianami w płucach. U chorych bez wyjściowo zajętych płuc takie zmiany zwykle mają tło infekcyjne, szczególnie jeśli we wszystkich innych wyjściowo zajętych miejscach nie obserwuje się wzmożonego wychwyty znacznika. Trudniejsze do in-

**Tabela 1.** Zalecane kryteria oceny badania PET po zakończeniu leczenia u chorych na chłoniaki  
**Table 1.** Recommended end-therapy PET assessment criteria in patients with lymphomas

Lokalizacja i wielkość zmiany	Badanie PET pozytywne	Badanie PET negatywne
węzłowa i pozawęzłowa $\geq 2$ cm	wychwyty znacznika jest <b>rozlany</b> lub <b>ogniskowy</b> i wyższy od wychwyty w MBPS <sup>1</sup> (niezależnie od lokalizacji zmiany)	brak wychwyty lub wychwyty znacznika jest <b>rozlany</b> i <b>mniejszy</b> od wychwyty w MBPS
węzłowa i pozawęzłowa $< 2$ cm	wychwyty znacznika $>$ od otaczającego tła <sup>2</sup> , nawet jeżeli jest $\leq$ od wychwyty znacznika w wątrobie	brak wychwyty
zmiany w wątrobie i śledzionie <sup>3</sup>	jeżeli wychwyty znacznika wyższy niż w pozostałym miększu śledziony/wątroby	wychwyty mniejszy lub równy wychwyty w pozostałym miększu wątroby
w płucach <sup>4</sup> $\geq 1,5$ cm	wychwyty znacznika jest wyższy od wychwyty w MBPS	wychwyty znacznika jest niższy od wychwyty w MBPS
w płucach <sup>4</sup> $< 1,5$ cm	wychwyty znacznika $>$ od otaczającego tła, nawet jeżeli jest $\leq$ od wychwyty znacznika w wątrobie	brak wychwyty

<sup>1</sup>pula krwi narządów śródpiersia (mediastinal blood pool structures – MBPS)

<sup>2</sup>przyjęcie za punkt odniesienia intensywności wychwyty otaczających tkanek wynika z zaniżania odczytywanej intensywności wychwyty małych zmian z powodu efektu uśredniania (partial volume effect – PVE) [21]

<sup>3</sup>w przypadku rozlanego wzrostu intensywności znacznika w śledzionie za punkt odniesienia przyjmuje się intensywność gromadzenia znacznika w wątrobie

<sup>4</sup>tylko wtedy, gdy były PET(+) przed leczeniem

interpretacji są nowe zmiany mniejsze niż 1,5 cm, których wartość SUV nie może być traktowana wiarygodnie ze względu na PVE. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby były one wynikiem progresji choroby w przypadku negatywizacji badania PET w innych wcześniej zajętych miejscach, natomiast w przypadku braku całkowitej odpowiedzi mogą one budzić podejrzenie progresji choroby bez względu na wartość stwierdzanego SUV.

### Ocena badania pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej w trakcie leczenia

Początkowo przy ocenie wczesnego badania PET korzystano z kryteriów stosowanych po zakończonym leczeniu, uzyskując wysoką wartość predykcyjną negatywnego badania PET [9]. Jednak podejście to przy interpretacji badań w trakcie leczenia wydaje się zbyt rygorystyczne, szczególnie w kontekście ewentualnej kwalifikacji chorych do intensywnego leczenia. W badaniu Hutchingsa i wsp. wartość predykcyjną negatywnego badania PET wykonanego w trakcie leczenia była bardzo wysoka w odniesieniu do PFS ( $> 95\%$ ), natomiast wartość predykcyjną dodatniego wczesnego badania PET w odniesieniu do progresji choroby wynosiła tylko 60% [22]. U części chorych (ok. 10%) bowiem w zmianach chorobowych utrzymywał się rozlany wzmożony wychwyty znacznika o wartościach SUV wyższych niż w MBPS, ale niższych niż dla typowych zmian rozrostowych. Takie gromadzenie znacznika Mikhaeel i wsp. określili mianem minimalnego wychwyty rezydualnego (*minimal residual uptake* – MRU) [5]. Zalecane kryteria na zakończenie leczenia nie pozwoliłyby jednak na kwalifikację tych zmian jako negatywnych, mimo że prawdopodobieństwo, aby wynikały one z aktywnego rozrostu było nikłe. Najbardziej prawdopodobną przyczyną występowania MRU jest obecność zmian zapalnych wynikających z niedawno podanej chemioterapii lub powikłań infekcyjnych.

Pierwotna definicja MRU była, niestety, mało precyzyjna. Opierała się na subiektywnej ocenie medyka nuklearnego, który określał MRU jako wychwyty o niewielkiej intensywności, odpowiadający zmianom zapalnym w miejscu pierwotnie zajętych przez chorobę [13, 22]. Próbkę bardziej obiektywnego zdefiniowania MRU, wykorzystując maksymalne wartości SUV ( $SUV_{max}$ ), podjęli Hutchings i wsp. u chorych na chłoniaka Hodgkina, analizując wczesne badanie PET wykonane po 2. cyklu ABVD [12]. Autorzy ci wykazali, że przy medianie obserwacji niemal 2 lata, PFS u chorych z  $SUV_{max} < 4$  g/ml wynosiło 80% w porównaniu z 40% u chorych z  $SUV_{max} \geq 4$  g/ml. U chorych z  $SUV_{max} < 3$  g/ml nie obserwowano nawrotu, natomiast u wszystkich chorych z  $SUV_{max} > 5$  g/ml doszło do wznowy choroby. Wykorzystując to doświadczenie, Gallamini i wsp. we wspomnianym wcześniej prospektywnym badaniu klinicznym definiowali MRU jako wychwyty znacznika o nasileniu mniejszym, równym lub nieznacznie większym niż w MBPS, co odpowiadało  $SUV_{max} < 3,5$  g/ml. W swojej analizie badania z MRU włączyli do badań negatywnych, uzyskując niezwykle wysoką wartość rokowniczą wczesnego negatywnego i dodatniego badania PET [14].

Na spotkaniu w Lugano w 2008 r. Malik zaproponował jeszcze bardziej liberalne kryteria (tab. 2.), postulując, aby za punkt odniesienia przyjąć wychwyty stwierdzane w wątrobie, zamiast arbitralnie przyjętej wartości, jak w pracy Gallaminiego. Przy takim założeniu za badanie negatywne można uznać to, w którym  $SUV_{max}$  jest mniejsze od wychwyty w wątrobie (zwykle SUV ok. 4 g/ml) nawet wówczas, gdy jest większe niż w MBPS (zwykle SUV 2,5–3 g/ml). Malik nie podał jednak, czy dotyczy to wychwyty rozlanego czy także ogniskowego.

Dla tak zaproponowanych kryteriów Malik wykazał, że negatywna wartość predykcyjną wczesnego badania PET w pracy Hutchingsa z 2005 r. [22] zmniejsza się jedynie o 1%, podczas gdy pozytywna wartość predykcyjną rośnie z 41 do 61%.

**Tabela 2.** Proponowane zmiany w kryteriach oceny wczesnego badania PET wg Malika**Tabela 1.** Proposed criteria of interim PET assessment to Malik

Lokalizacja i wielkość zmiany	Badanie PET pozytywne	Badanie PET negatywne
węzłowa i pozawęzłowa $\geq 2$ cm	wychwyty znacznika jest wyższy od wychwyty w wątrobie (niezależnie od lokalizacji zmiany)	brak wychwyty lub wychwyty znacznika jest niższy od wychwyty w wątrobie (nawet jeśli jest wyższy niż w MBPS <sup>1</sup> )
węzłowa i pozawęzłowa $< 2$ cm	wychwyty znacznika $>$ od otaczającego tła <sup>2</sup> , nawet jeżeli jest $\leq$ od wychwyty znacznika w wątrobie	brak wychwyty
zmiany w wątrobie i śledzionie	jeśli wychwyty znacznika wyższy niż w pozostałym miększu wątroby	wychwyty mniejszy lub równy wychwyty w pozostałym miększu wątroby
w płucach <sup>3</sup> $\geq 1,5$ cm	wychwyty znacznika jest wyższy od wychwyty w wątrobie	wychwyty znacznika jest niższy od wychwyty w wątrobie (nawet jeśli jest wyższy niż w MBPS)
w płucach <sup>3</sup> $< 1,5$ cm	wychwyty znacznika $>$ od otaczającego tła, nawet jeżeli jest $\leq$ od wychwyty znacznika w wątrobie	brak wychwyty

<sup>1</sup>pula krwi narządów śródpiersia (mediastinal blood pool structures – MBPS)

<sup>2</sup>przyjęcie za punkt odniesienia intensywności wychwyty otaczających tkanek wynika z zaniżenia odczytywanej intensywności wychwyty małych zmian z powodu efektu uśredniania (PVE) [21]

<sup>3</sup>tylko wtedy, gdy przed leczeniem były PET(+)

Wybór kryteriów do stosowania w praktyce nie jest prosty. W przypadku planowanej intensyfikacji leczenia w zależności od wyniku wczesnego badania PET, przy utrzymaniu możliwie jak największej pewności co do braku skuteczności standardowego leczenia, wybór liberalnych kryteriów wydaje się lepszy. W przypadku chęci deeskalacji intensywności leczenia wybór bardziej rygorystycznych kryteriów może być bardziej celowy.

#### Czas wykonania wczesnego badania pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej

Wczesne badanie PET wykonywane jest na 1–2 dni przed podaniem kolejnego cyklu chemioterapii. Najwięcej danych dotyczących wartości rokowniczej wczesnego badania PET dotyczy badania wykonywanego po 2. cyklu chemioterapii [12, 14, 22, 23]. Tylko w dwóch pracach wykonywano PET po 2. i po 4. cyklu, nie wykazując jednak żadnej różnicy w wartości rokowniczej między tymi badaniami [12, 24]. Istnieje również doniesienie wskazujące na wysoką wartość rokowniczą wczesnego badania PET już po 1. cyklu chemioterapii [25], co byłoby w zgodzie z hipotezą selekcji chorych chemiowrażliwych. Tak wczesna identyfikacja źle rokujących chorych stwarzałaby dobrą platformę do ewentualnej szybkiej zmiany leczenia, co powinno zapobiec wytworzeniu ewentualnej chemiooporności, wytrącając z ręki argument zwolennikom stosowania od samego początku intensywnego leczenia u wszystkich chorych.

#### Interpretacja wczesnego badania pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej po zastosowaniu innych schematów i w leczeniu innych chłoniaków

Należy pamiętać, że dane dotyczące wartości rokowniczej wczesnego badania PET mogą się różnić przy zastosowaniu innych rodzajów chemioterapii i mogą być odmien-

ne dla innych typów chłoniaków [15]. Wstępne doniesienia dotyczące zastosowania PET po 2 cyklach BEACOPPesk potwierdzają utrzymanie jego wartości prognostycznej, ale przy zmniejszeniu się dodatniej wartości predykcyjnej do 60% i czułości do 50%. Wynika to z dużej liczby wyników, odpowiednio fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych [26], co w części może wynikać z obecności niespecyficznych zmian zapalnych i stosowania czynników wzrostu oraz kortykosteroidów. W przeciwieństwie do tego wyniki grupy niemieckiej sugerują wysoką wartość predykcyjną wczesnego badania PET po 2 cyklach BEACOPPesk, pozwalającą na bezpieczne zmniejszenie intensywności dalszego leczenia u chorych z negatywnym badaniem PET [27]. Również niedawno przedstawione doświadczenia ośrodka krakowskiego wskazują, że wczesne badanie PET pozwala na deeskalację intensywności leczenia u 64% chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, u których obserwowano adekwatną regresję gromadzenia znacznika po 2. cyklu BEACOPPesk [28].

W przypadku innych chłoniaków, w szczególności chłoniaków agresywnych, wartość prognostyczna wczesnego badania PET nie jest tak wysoka [15]. W badaniu francuskim u stosunkowo dużej części (40%) chorych na chłoniaka z dużych komórek B stwierdzono dodatni wynik wczesnego badania PET. Jednak tylko u 60% z nich leczenie zakończyło się niepowodzeniem [11].

#### Czy istnieje obecnie wystarczająco dużo danych, aby wykorzystywać wynik wczesnego badania pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej w decyzjach terapeutycznych w rutynowym leczeniu chłoniaka Hodgkina?

Kwestię tę można by rozpatrzyć zarówno w przypadku planowania intensyfikacji leczenia rozpoczętego standardowym schematem ABVD, jak i przy podejściu odwrotnym, czyli planowania deeskalacji rozpoczętego leczenia schematem BEACOPPesk.



Dla schematu BEACOPPesk brakuje wyników prospektywnego badania obserwacyjnego oceniającego wartość prognostyczną wczesnego badania PET, w którym decyzje terapeutyczne nie zależałyby od wyników badania PET. Jest to przedmiotem obecnie trwającego niemieckiego badania HD-18, dlatego wykorzystanie wczesnej oceny PET w rutynowym postępowaniu przy stosowaniu leczenia BEACOPPesk poza badaniem klinicznym wydaje się przedwczesne.

W przypadku rozpoczęcia terapii schematem ABVD u chorych, u których nie ma dobrej odpowiedzi klinicznej i utrzymuje się wyraźnie ogniskowe gromadzenie znacznika przewyższające wychwyty w wątrobie, wiele danych wskazuje na brak sensowności kontynuowania standardowego leczenia, choć nie ma jeszcze opublikowanych wyników dowodzących, że intensyfikacja leczenia, np. do schematu BEACOPPesk przyniesie korzyść. Jest to jednak przedmiotem wielu trwających badań klinicznych. W przypadku wychwyty o mniejszym nasileniu, ale większym niż w MBPS, odpowiedź jest bardzo trudna, gdyż nie jest do końca jasne, co uznać za MRU, a co za badanie dodatnie. Dlatego zmiana leczenia w oparciu o badanie PET, nie znalazła się w nowo opublikowanych włoskich zaleceniach dotyczących leczenia HL [29]. Obecnie wykonywanie i ocena wczesnego badania PET musi podlegać rygorom obserwacji naukowej, aby zapobiec wywoływaniu niepotrzebnego niepokoju zarówno u chorego, jak i prowadzącego leczenie [30]. Pierwszoplanowym zadaniem, również w Polsce, jest więc przeprowadzenie prospektywnego badania obserwacyjnego zarówno u chorych leczonych schematem BEACOPPesk, jak i standardową chemioterapią, w którym decyzje terapeutyczne nie zależałyby od wyników wczesnego badania PET, a ewentualna zmiana terapii wynikałaby jedynie z objawów klinicznych. W badaniu mogłyby uczestniczyć zarówno ośrodki zaczynające leczenie schematem ABVD, jak i schematem BEACOPP, a jego celem byłoby zdobycie przez klinicystów i specjalistów medycyny nuklearnej doświadczenia i jak najwięcej danych, które pozwoliłyby na zweryfikowanie, które z kryteriów należy stosować w ocenie wczesnego badania PET dla schematu ABVD i BEACOPPesk. W przyszłości pozwoliłoby to na opracowanie zasad interpretacji i korzystania z wyniku tego badania w praktyce klinicznej.

W szczególności powinno ono:

- potwierdzić w wieloośrodkowym badaniu wysoką negatywną wartość predykcyjną ujemnego wczesnego badania PET oraz pozytywną wartość predykcyjną dodatniego badania PET co do progresji lub wznowy choroby u chorych leczonych standardową chemioterapią ABVD,
- określić kryteria definiujące MRU,
- ocenić częstość występowania MRU u chorych leczonych chemioterapią ABVD i BEACOPPesk.

Wprowadzenie obecnie w wielu miejscach w Polsce aparatów PET/CT powinno zachęcić ośrodki kliniczne zajmujące się leczeniem chorych na chłoniaka Hodgkina do współpracy z pracownikami medycyny nuklearnej oraz do udziału w badaniu obserwacyjnym. Założenia planowanego badania obserwacyjnego zostały przedyskutowane na kwietniowym posiedzeniu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków. Zdobyte doświadczenia pozwolą na podjęcie dalszych badań uwzględniających zmianę sposobu leczenia w zależności od wczesnej oceny odpowiedzi PET.

## Podziękowania

Autorzy składają podziękowanie dr. Wojciechowi Jurczakowi za cenne uwagi co do proponowanego badania obserwacyjnego.

## Piśmiennictwo

1. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999; 94: 429-33.
2. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, Franke WG, Ehninger G. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 115: 793-800.
3. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F] FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F] FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001; 19: 414-419.
4. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al.; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586.
5. Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma-comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 543-53.
6. Carde P, Koscielny S, Franklin J, et al. Early response to chemotherapy: a surrogate for final outcome of Hodgkin's disease patients that should influence initial treatment length and intensity? *Ann Oncol* 2002; 13: 86-91.
7. Armitage JO, Weisenburger DD, Hutchins M, et al. Chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma--rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol* 1986; 4: 160-164.
8. Front D, Bar-Shalom R, Mor M, et al. Hodgkin disease: prediction of outcome with 67Ga scintigraphy after one cycle of chemotherapy. *Radiology* 1999; 210: 487-91.
9. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with (18) F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1356-63.
10. Balzarotti M, Magagnoli M, Santoro A. Early restaging positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: is it too easy to be true? *Ann Oncol* 2003; 14: 1155-6.
11. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005; 106: 1376-81.
12. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52-9.
13. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 1514-23.
14. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3746-52.
15. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, Nishihashi T, Nagai H. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1906-14.

16. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al.; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-95.
17. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, Josting A, Pfistner B, Diehl V, Engert A. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111: 71-6.
18. Behringer K, Breuer K, Reineke T, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7555-64.
19. Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al.; HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 805-11.
20. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al.; Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 571-8.
21. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med* 2007; 48: 932-45.
22. Hutchings M, Mikhael NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 1160-8.
23. Torizuka T, Nakamura F, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, Kobayashi M, Ouchi Y. Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 22-8.
24. Iagaru A, Wang Y, Mari C, Quon A, Goris ML, Horning S, Gambhir SS. (18) F-FDG-PET/CT evaluation of response to treatment in lymphoma: when is the optimal time for the first re-evaluation scan? *Hell J Nucl Med* 2008; 11: 153-6.
25. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 1018-1027.
26. Gallamini A, Hutchings M, Avigdor A, Polliack A. Early interim PET scan in Hodgkin lymphoma: where do we stand? *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 659-62.
27. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, et al. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood* 2007; 109: 905-9.
28. Krochmalczyk D, Jurczak W, Giza A, et al. Early PET assessment and therapy de-escalation in patients with advanced Hodgkin's lymphoma treated with escalated BEACOPP regimen. *J Clin Oncol* 2008; 26: Suppl: Abstract 8541.
29. Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica* 2009; 94: 505-65.
30. Cheson B. The case against heavy PETing. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1742-3.

**Adres do korespondencji**

dr hab. med. **Jan Zaucha**  
Zakład Propedeutyki Onkologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Powstania Styczniowego 1  
81-519 Gdynia  
e-mail: jzaucha@amg.gda.pl