

Optimalizacja i indywidualizacja leczenia chłoniaka Hodgkina z wykorzystaniem wczesnego badania PET

Optimization and individualization of treatment based on interim PET result in patients with Hodgkin lymphoma

Jan Maciej Zaucha

Oddział Onkologii Klinicznej, Gdyńskie Centrum Onkologii, Szpital Morski im. PCK, Gdynia
 Zakład Propedeutyki Onkologii, Oddział Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu
 z Oddziałem Pielęgniarstwa, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Streszczenie

Podział chłoniaka Hodgkina (HL) na 2 typy: guzkowy i klasyczny oraz wyróżnienie w tym drugim 4 podtypów nie oddaje w pełni zróżnicowania tej choroby pod względem biologii. Przekłada się to również na niedoskonały podział kliniczny na 3 grupy o odmiennym rokowaniu oraz brak satysfakcjonujących możliwości indywidualizacji leczenia. Konsekwencją są odmienne standardy leczenia, szczególnie postaci obciążonych czynnikami ryzyka. Leczenie według schematu BEACOPP w wersji eskalowanej (BEACOPPesk) pozwala na uzyskanie trwałej remisji u niemal 90% chorych, ale jest obciążone znaczną toksycznością wczesną i późną. Tolerancja leczenia zgodnie ze schematem dokсорubicyna, bleomycyna winblastyna i dakarbazyna (ABVD) jest lepsza, ale trwałą odpowiedź uzyskuje się tylko u 70% chorych. Jest wiele danych sugerujących, że u chorych z HL wczesna ocena za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w połączeniu z tomografią komputerową (CT) w trakcie standardowego leczenia według schematu ABVD pozwala przewidywać odpowiedź na to leczenie. Dodatni wynik badania wskazuje na niepowodzenie i konieczność intensyfikacji terapii. W badaniach retrospektywnych dowiedziono skuteczności tego sposobu postępowania i stanowią one podstawę do prowadzenia prospektywnych badań klinicznych weryfikujących skuteczność wykorzystania wczesnego badania PET do optymalizacji leczenia chorych z wczesną i zaawansowaną postacią HL.

Słowa kluczowe: chłoniak Hodgkina, wczesne badanie PET

Hematologia 2011; 2, 1: 15–22

Abstract

Classification of Hodgkin lymphoma (HL) into 2 types: nodular and classical that is divided in the other 4 subtypes do not adequately reflect the diversity of this disease in terms of biology. This reflects well the imperfect classification of patients into 3 clinical groups with different prognosis and the lack of satisfactory options for treatment individualization. As a consequence, there are different standards of treatment, especially in patients with high risk factors.

Treatment with BEACOPPesc program allows achieving long-lasting remission in nearly 90% of patients, but is hampered by significant early and late toxicity. Tolerance of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (ABVD) is better, but sustained response is achieved only in 70% of patients. There is now some data suggesting that interim positron emission tomography (PET) combined with computed tomography (CT) in patients with HL predicts response to the standard ABVD treatment. A positive interim PET result indicates a treatment failure and the need for the treatment intensification. Retrospective studies demonstrate the effectiveness of this approach and encourage conducting prospective clinical studies verifying the effectiveness of interim PET to optimize therapy in patients with early and advanced form of HL.

Key words: Hodgkin lymphoma, interim PET

Hematologia 2011; 2, 1: 15–22

Wprowadzenie

Chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) to względnie częsty nowotwór układu limfoidalnego, w którym dochodzi do klonalnego rozrostu limfocytów B tworzących unikalne komórki nowotworowe Reed-Sternberga (R-S) otoczone innymi prawidłowymi komórkami — limfocytami, plazmocytami, makrofagami i granulocytami. Stanowi około 1% wszystkich nowotworów i 11–13% wszystkich chłoniaków; nieznacznie częściej chorują mężczyźni [1]. W Polsce współczynnik standaryzowany zachorowań na HL wyniósł w 2007 roku 1,7 w przypadku mężczyzn i 1,8 w przypadku kobiet (na 100 000 ludności), a liczba nowych zarejestrowanych zachorowań — około 800 [2]. Zachorowalność w krajach wysoko uprzemysłowionych jest dwuszczytowa, co szczególnie dobrze widać wśród kobiet — osiąga maksimum w 3. dekadzie życia, następnie się zmniejsza i ponownie wzrasta po 50. roku życia. Wśród mężczyzn obniżenie liczby zachorowań między szczytami jest mniejsze, a po osiągnięciu drugiego maksimum utrzymuje się na niezmiennym poziomie [3].

Klasyfikacja

Chłoniak Hodgkina jest chorobą zróżnicowaną. Podstawę klasyfikacji stanowią różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz w podścielisku. Od 1994 roku wyróżnia się dwa podstawowe typy: klasyczny, obejmujący niemal 95% przypadków, oraz znacznie rzadszy (5%) — guzkowy, z przewagą limfocytów [4]. Ten ostatni najczęściej występuje u mężczyzn i zwykle objawia się ograniczonym zajęciem węzłów chłonnych szyjnych bez towarzyszących objawów ogólnych [5]. W postaci tej mogą być zajęte węzły krezkowe i zwykle nie obserwuje się

zajęcia śródpiersia [6]. Rokowanie jest dobre, choć zdarzają się późne wznovy, które dobrze odpowiadają na leczenie. Gorzej rokują chorzy, u których nastąpi transformacja do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B cell lymphoma*), szczególnie wariantu bogatego w limfocyty T [7].

Typ klasyczny podzielono histopatologicznie na 4 podtypy pod względem zróżnicowania środowiska komórkowego otaczającego komórki nowotworowe, wyróżniając stwardnienie guzkowe (NS, *nodular sclerosis*; 60–80% rozpoznań), postać mieszaną (MC, *mixed cellularity*; 15–20% rozpoznań) oraz, znacznie rzadziej występującą, bogatą w limfocyty (LR, *lymphocyte-rich*). Czwarta postać zaniku limfocytów (LD, *lymphocyte depleted*) jest obecnie rozpoznawana coraz rzadziej — część z dotychczas rozpoznawanych przypadków spełniała kryteria rozpoznania chłoniaka anaplastycznego [6–10].

Czynniki rokownicze

Z klinicznego punktu widzenia najważniejszą konsekwencją zróżnicowania biologicznego HL jest zróżnicowane rokowanie, co uzasadniałoby dążenie do wyboru optymalnego planu leczenia dostosowanego do konkretnego chorego. Jednak obecnie klinicyści w codziennej praktyce dysponuje jedynie pośrednimi, mało precyzyjnymi wykładnikami zróżnicowanego rokowania. Jednym z najważniejszych i powszechnie stosowanych jest stopień zaawansowania choroby (CS, *clinical stage*). Podstawy jego oceny opracowano po raz pierwszy na spotkaniu w Ann Arbor w 1971 roku, a zmodyfikowano w Costwolds w 1998 roku [11]. Stopień zaawansowania według tej klasyfikacji obejmuje liczbę i lokalizację zajętych zmian (oznaczanych cyframi rzymskimi) oraz obecność lub brak objawów ogólnych, określan-

Tabela 1. Grupy chorych z chłoniakiem Hodgkina w zależności od stopnia zaawansowania i czynników rokowniczych**Table 1.** Stratification of patients with Hodgkin lymphoma according to the clinical stage and prognostic factors

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

*Według *National Cancer Institute of Canada* OB ≥ 50 mm bez objawów B lub OB ≥ 30 mm z objawami B; EORTC — *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; GELA — *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*; GHSB — *German Hodgkin Study Group*; NCIC — *National Cancer Institute of Canada*; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; CS (clinical stage) — stan zaawansowania klinicznego; OB — odczyn Biernackiego; NS (nodular sclerosis) — podtyp ze stwardnieniem guzkowym; NLPHL (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma) — nieklasyczna postać chłoniaka Hodgkina z przewagą limfocytów

odpowiednio literą B lub A. Ponadto stosuje się dodatkowe litery: E — w przypadku zajęcia narządu pozalimfatycznego przez ciągłość i X — w przypadku obecności zmiany masywnej. Ta ostatnia sama w sobie stanowi powszechnie akceptowany niekorzystny czynnik rokowniczy. W śródpiersiu stwierdza się ją, gdy szerokość śródpiersia przekracza 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej na wysokości Th 5/6, a w innych lokalizacjach, gdy jakiegokolwiek wymiar poprzeczny zmiany przekracza 10 cm [12]. Inne czynniki ryzyka, określające przynależność do jednej z 3 grup rokowniczych (wczesnej o korzystnym rokowaniu, wczesnej o niekorzystnym rokowaniu oraz zaawansowanej), stosowane przez 3 największe grupy badawcze nie są jednakowe (tab. 1). Stwarza to pewne trudności w klasyfikacji chorych.

W codziennej praktyce można przyjąć, że do grupy chorych z wczesną postacią HL o korzystnym rokowaniu zalicza się chorych w CS I lub II bez objawów ogólnych, bez zmian masywnych, poniżej 40. roku życia, z odczynem Biernackiego (OB) poniżej 50 mm/h i z rozpoznaniem histopatologicznym nieklasycznej postaci chłoniaka Hodgkina z przewagą limfocytów (NLPHL, *nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*) lub NS. Do grupy z postacią zaawansowaną należy włączyć chorych w CS III

i IV bez względu na obecność objawów ogólnych oraz część chorych w CS I i II, szczególnie pacjentów z objawami ogólnymi, dużą masą w śródpiersiu lub zajęciem zmian pozawęzłowych. Pacjentów w CS I i II bez objawów ogólnych i bez zmian masywnych, ale obciążonych innymi czynnikami ryzyka, takimi jak OB przekraczający 50 mm/h, z zajęciem 4 lub więcej grup węzłowych i rozpoznaniem histopatologicznym MC lub LD oraz w wieku ponad 40 lat należy klasyfikować jako chorych z postacią wczesną, ale o niekorzystnym rokowaniu.

U chorych z zaawansowaną postacią HL dodatkowym użytecznym narzędziem rokowniczym okazał się Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny (IPS, *International Prognostic Score*), opracowany w 1998 roku na podstawie oceny wyników leczenia takich chorych do roku 1992 [13]. Uwzględniono w nim 7 czynników rokowniczych przedstawionych w tabeli 2 — obecność każdego niezależnie wiąże się z krótszymi o około 8% czasem wolnym od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) i całkowitym czasem przeżycia (OS, *overall survival*). Zgodnie z IPS chorych klasyfikuje się do 2 grup rokowniczych — niskiego (obecność ≤ 2 niekorzystnych czynników) oraz wysokiego ryzyka (obecność > 2 niekorzystnych czynników).

Tabela 2. Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny (źródło: [13])**Table 2.** International Prognostic Score (source: [13])

Parametr	Tak	Nie
Stężenie albumin < 4 g/dl	1	0
Stężenie hemoglobiny 10,5 g/dl	1	0
Płeć męska	1	0
Wiek ≥ 45 lat	1	0
IV stopień kliniczny	1	0
WBC > 15 G/l	1	0
Limfocytopenia < 0,6 G/l	1	0

WBC (*white blood cell*) — liczba krwinek białych

Leczenie

Rekomendacje dotyczące zasad leczenia pacjentów poza badaniami klinicznymi przedstawiono w tabeli 3 [14]. Sposób i okres leczenia zależą przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i obecności czynników ryzyka. W planowaniu leczenia należy również uwzględnić ryzyko późnych powikłań, szczególnie u chorych z dobrym rokowaniem. Ta ostatnia zasada była podstawą niedawno prowadzonych badań klinicznych obejmujących osoby z wczesną postacią HL o dobrym rokowaniu. W badaniu przeprowadzonym przez GHSG (*German Hodgkin Study Group*) [15] — HD7 wykazano, że również dobre wyniki uzyskuje się po 2 kursach chemioterapii z zastosowaniem doksorubicyny, bleomycyny, winblastyny i dakarbazyny (ABVD) z następową radioterapią polami ograniczonymi w dawce 30 Gy, jak po 4 cyklach ABVD [15]. Niedawno opublikowane wyniki badania HD10 dowiodły, że dawkę radioterapii można bezpiecznie zmniejszyć do

20 Gy [16]. Trwają inne badania służące ocenie możliwość pominięcia dakarbazyny i bleomycyny w leczeniu. Sama radioterapia nie jest zalecana. Wyjątek stanowią chorzy z nieklasyczną postacią HL w stopniu zaawansowania IA, u których radioterapia, o ile jest możliwa, zapewnia długotrwałą odpowiedź [17].

U chorych z wczesną postacią HL o niekorzystnym rokowaniu obowiązującym standardem leczenia są 4 cykle ABVD z uzupełniającą radioterapią polami ograniczonymi do wyjściowo zajętych zmian [18]. Mimo bardzo dobrych wczesnych odpowiedzi problem stanowi około 15% chorych, u których dochodzi do wznowy choroby w ciągu 5 lat i 5% pacjentów z pierwotnie oporną chorobą. Z tego względu prowadzono badania, w których intensyfikowano leczenie, wydłużając je (do 6 cykli ABVD) lub zastępując ABVD bardziej intensywnymi schematami, takimi jak: cyklofosfamid lub mechlorektamina, lub ifosfamid oraz doksorubicyna, winblastyna, winkrystyna, bleomycyna, etopozyd, prednizon (Stanford V), lub bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon w wersji podstawowej (BEACOPP) lub eskalowanej (BEACOPPesk). Poprawę wyników leczenia uzyskała tylko grupa GHSG w badaniu HD14 po zastosowaniu 4 cykli BEACOPP — pierwszych 2 w wersji eskalowanej i kolejnych 2 w wersji podstawowej. Zastosowanie 4 cykli BEACOPP w wersji podstawowej (badanie HD11) nie poprawiało wyników leczenia [19].

U chorych z zaawansowaną postacią HL obowiązującym standardem terapii w wielu krajach (Wielkiej Brytanii, Włoszech, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Argentynie) jest zastosowanie 6–8 cykli ABVD z uzupełniającą radioterapią zmian przetrwałych lub wyjściowo zmian masywnych, choć rutynowe zastosowanie radioterapii w tej gru-

Tabela 3. Rekomendacje standardowego leczenia chłoniaka Hodgkina na podstawie zaleceń ESMO (źródło: [14])**Table 3.** Recommendations of standard therapeutic approaches in Hodgkin lymphoma according to ESMO (source: [14])

Stopień zaawansowania	Rekomendowane leczenie
CS IA, IIA bez zmian masywnych i innych czynników ryzyka	2 × ABVD + IFRT 20–30 Gy
CS IA, B-IIA, B oraz ≥ 1 czynnik ryzyka	4 × ABVD + IFRT 30 Gy
CS I-II + masywna zmiana w śródpiersiu	6–8 × ABVD + IFRT 30 Gy
CS III–IV u chorych w wieku < 60 lat	8 × ABVD + IFRT zmian rezydualnych lub 8 × BEACOPPesk + IFRT zmian rezydualnych (z IPS > 2)
CS III–IV u chorych w wieku ≥ 60 lat	8 × ABVD + IFRT zmian rezydualnych

ESMO — *European Society for Medical Oncology*; CS (*clinical stage*) — stan zaawansowania klinicznego; ABVD — doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; IFRT (*involved field radiotherapy*) — radioterapia okolic pierwotnie zajętych; BEACOPPesk — bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon w wersji eskalowanej; IPS (*International Prognostic Score*) — Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny

pie chorych budzi kontrowersje. Takie postępowanie umożliwia uzyskanie 5-letniego PFS u około 70% chorych na zaawansowaną postać HL. W innych krajach (Niemcy, Francja) standardem terapii u chorych poniżej 60. roku życia jest 8 cykli BEACOPPesk po wykazaniu lepszego przeżycia (5-letni PFS u 87%) chorych leczonych w ten sposób (badanie HD9). Brak powszechnej akceptacji BEACOPPesk jako standardu leczenia wynika ze znaczącej toksyczności wczesnej i późnej oraz braku — jak dotychczas — bezpośredniego dowodu większej skuteczności, który zostałby uzyskany w randomizowanym badaniu porównującym skuteczność schematów BEACOPP i ABVD. Jednak różnica PFS po zastosowaniu ABVD i BEACOPP, wynikająca z porównania wyników osobnych badań, wskazuje, że u 20–30% chorych leczonych według schematu ABVD dochodzi do niepowodzenia. Dotychczas podstawą wyboru leczenia za pomocą ABVD lub BEACOPPesk były preferencje lekarza prowadzącego albo danego ośrodka [12]. Wynikało to częściowo z faktu, że klinicyści do tej pory nie dysponowali wiarygodną metodą pozwalającą na wczesną identyfikację tych 20–30% chorych obciążonych wysokim ryzykiem niepowodzenia leczenia standardowego [20].

Wartość IPS określająca ryzyko niepowodzenia leczenia standardowego nie jest jednak przydatna w przewidywaniu odpowiedzi na to leczenie u konkretnego chorego. Mimo to w codziennej praktyce w wielu ośrodkach wybór rodzaju chemioterapii zależy od grupy ryzyka określonej za pomocą IPS. Działanie takie nie było uzasadnione naukowo, ponieważ statystycznie istotną poprawę wyników leczenia zgodnie ze schematem BEACOPPesk obserwowano u chorych we wszystkich grupach rokowniczych IPS, choć należy przyznać, że największą poprawę stwierdzano u pacjentów obciążonych wieloma czynnikami ryzyka [21]. Powyższe dane wskazują, że dotychczas możliwości indywidualizacji leczenia chorych z HL były bardzo ograniczone.

Identyfikacja chorych nieodpowiadających na leczenie standardowe za pomocą wczesnego badania PET

Przełomem w zakresie możliwości wczesnej identyfikacji chorych nieodpowiadających na leczenie standardowe okazało się wykorzystanie wczesnego, to znaczy wykonywanego w trakcie terapii, badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) [22–24].

W kluczowym badaniu Gallaminiego i wsp. wykazano, że wczesne badanie PET wykonywane po drugim cyklu ABVD ma wysoką wartość predykcyjną. U niemal 80% chorych stwierdzano całkowitą normalizację w badaniu PET już po 2 cyklach ABVD. Prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia wolnego od choroby u pacjentów PET-negatywnych po drugim cyklu ABVD wynosiło prawie 95% i było istotnie wyższe w porównaniu z wartością 15% u chorych PET-dodatnich. Wczesne badanie PET było znamienne lepszym czynnikiem rokowniczym niż badanie PET po zakończeniu leczenia. Należy podkreślić, że różnice w PFS były widoczne zarówno u chorych, u których IPS był niski (0–2), jak i u tych, u których był wysoki (3–7), co sugeruje wyższą rokowniczą wczesnej oceny PET nad oceną z użyciem IPS [24].

Podobne badania prowadzono u chorych z chłoniakami nie-Hodgkina [22–25], ale uzyskiwane wyniki nie były tak jednoznacznie jak w HL. Przyczyna tego zjawiska nie jest do końca jasna — być może wynika to z faktu, że w HL, w przeciwieństwie do innych chłoniaków, obecne prawidłowe komórki nacieku aktywowane przez nieliczne komórki nowotworowe mogą spełniać funkcję wzmacniacza sygnału wynikającego z metabolizmu znakowanej glukozy (¹⁸F 2-fluoro-2-deoksyglukozy) (dane nieopublikowane, informacja osobista od dr. Gallaminiego).

Interpretacja wczesnego badania PET

Ocena wczesnego badania PET w praktyce klinicznej nie jest łatwa. Początkowo korzystano z kryteriów stosowanych po zakończonym leczeniu, uzyskując wysoką wartość predykcyjną negatywnego badania PET [26]. Jednak podejście to przy interpretacji badań w trakcie terapii okazało się zbyt rygorystyczne, szczególnie w kontekście ewentualnej kwalifikacji chorych do intensywnego leczenia. W badaniu Hutchingsa i wsp. [27] wartość predykcyjna negatywnego badania PET wykonanego w trakcie leczenia była bardzo wysoka w odniesieniu do PFS (> 95%), natomiast wartość predykcyjna dodatniego wyniku wczesnego badania PET w odniesieniu do progresji choroby wynosiła tylko 60% [27], ponieważ u części pacjentów (ok. 10%) w zmianach chorobowych utrzymywał się rozlany wzmożony wychwyty znacznika, ale o intensywności mniejszej niż w typowych zmianach rozrostowych. Takie gromadzenie znacznika określono mianem minimalnego wychwyty rezydualnego (MRU, *minimal residual uptake*) [28]. Zalecane kryteria oceny PET na zakończenie leczenia nie pozwalają na kwalifikację tych zmian jako negatywnych, chociaż prawdopodo-

bieństwo, że wynikają one z aktywnego rozrostu, jest nikle. Pierwotna definicja MRU była mało precyzyjna. Jej podstawą była subiektywna ocena specjalisty medycyny nuklearnej, który określał MRU jako wychwyty o niewielkiej intensywności, odpowiadający zmianom zapalnym w miejscu pierwotnie zajętych przez chorobę [22, 27]. Było to powodem stosowania przez różnych badaczy odmiennych kryteriów oceny wczesnego badania PET, w tym MRU [22, 24, 27].

Gallamini i wsp. [24], we wspomnianym wcześniej prospektywnym badaniu klinicznym, definiowali MRU jako wychwyty znacznika o nasileniu mniejszym, równym lub nieznacznie wyższym niż w puli krwi narządów śródpiersia (MBPS, *mediastinal blood pool structures*), co odpowiadało maksymalnej standardowej wartości gromadzenia (SUV, *standard uptake value*) poniżej 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 [24]. Obecnie wydaje się, że najlepsze wyniki interpretacji wczesnego badania PET zapewnia 5-stopniowa skala, przyjęta w 2009 roku [29, 30]. Punktem odniesienia był wychwyty stwierdzany w wątrobie, zamiast arbitralnie przyjętej wartości, jak w pracy Gallaminiego i wsp. Przy takim założeniu za badanie negatywne można uznać to, w którym $SUV_{maks.}$ jest mniejsze od wychwyty w wątrobie (zwykle SUV wynosi ok. 4 g/ml), nawet wtedy, gdy jest większe niż w MBPS (zwykle SUV równe 2,5–3 g/ml). Proponowaną 5-stopniową skalę przedstawiono w tabeli 4.

Intensyfikacja leczenia u chorych opornych na ABVD

Strategia indywidualizacji terapii, oparta na odpowiedzi uzyskanej we wczesnym badaniu PET

w trakcie leczenia standardowego za pomocą ABVD, sprowadza się do szybkiej identyfikacji chorych opornych na to leczenie. Jednocześnie zakłada się możliwość skutecznej interwencji poprzez wczesną intensyfikację terapii. Do niedawna nie było dowodów, aby takie działanie było skuteczne. Na ostatnim zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego (ASCO, *American Society for Clinical Oncology*) grupa Gallaminiego dowiodła, że intensyfikacja leczenia za pomocą chemioterapii BEACOPPesk u 164 chorych z zaawansowanym HL i z dodatnim wynikiem wczesnego badania PET po drugim cyklu ABVD pozwala na uzyskanie PFS po 2 latach u 88% chorych. Wynik ten jest porównywalny z wynikiem uzyskiwanym w przypadku stosowania od początku leczenia BEACOPPesk [31]. Zakładając, że tylko około 30% chorych z zaawansowanym HL wymaga intensyfikacji leczenia, takie postępowanie pozwala oszczędzić większości chorym intensywniejszego, a więc także bardziej toksycznego leczenia, przy utrzymaniu podobnej efektywności terapii. Dłuższa obserwacja pozwoli stwierdzić, czy uzyskane remisje u chorych po intensyfikacji leczenia będą trwałe.

Czas wykonywania wczesnego badania PET

Przy założeniu intensyfikacji leczenia u chorych z dodatnim wczesnym wynikiem badania PET wydaje się rozsądne dokonać tego tak szybko, jak to jest możliwe. Wczesne badanie PET wykonuje się 1–2 dni przed podaniem kolejnego cyklu chemioterapii. Najwięcej danych dotyczących wartości rokowniczej wczesnego badania PET odnosi się do badania przeprowadzanego po drugim cyklu chemioterapii [23, 24, 27]. Istnieje również doniesienie wskazujące na wysoką wartość rokowniczą wczes-

Tabela 4. Skala oceny wczesnego badania PET według Barrington i wsp. (źródło: [30])

Table 4. Assessment scale of the interim PET according to Barrington et al. (source: [30])

Wychwyty w zmianie*	Punktacja	Interpretacja wyniku
Brak wychwyty	1	Negatywny
Wychwyty \leq MBPS	2	Negatywny
Wychwyty $>$ MBPS \leq wątroby	3	Minimalny (MRU)
Wychwyty umiarkowanie $>$ wątroby	4	Umiarkowanie pozytywny
Wychwyty znacznie $>$ wątroby	5	Znacząco pozytywny
Wychwyty w zmianie najprawdopodobniej niezwiązanej z chłoniakiem	X	Niezwiązany z chłoniakiem

*Jeśli wychwyty w puli krwi narządów śródpiersia (MBPS, *mediastinal blood pool structures*) jest równy lub większy niż w wątrobie, to wychwyty w zmianie należy porównywać ze stopniem wychwyty w wątrobie (wychwyty $<$ wątroby = punktacja 2, wychwyty równy wątrobie = punktacja 3); PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; MRU (*minimal residual uptake*) — minimalny wychwyty rezydualny

snego badania PET już po pierwszym cyklu chemioterapii [32], co byłoby zgodne z hipotezą selekcji chemiowrażliwych chorych. Tak wczesna identyfikacja źle rokujących chorych byłaby dobrą podstawą do ewentualnej szybkiej zmiany terapii, co powinno zapobiec wytworzeniu chemiooporności, której rozwój jest argumentem zwolenników stosowania intensywnego leczenia od samego początku u wszystkich chorych. Z tego względu w polskim badaniu obserwacyjnym, prowadzonym przez Polską Grupę Badawczą Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*), przyjęto czas wykonywania badania PET po pierwszym cyklu ABVD.

Rola wczesnego badania PET w indywidualizacji leczenia zgodnie ze schematem BEACOPP

Zwolennicy stosowania intensywnego leczenia według schematu BEACOPPesk u wszystkich chorych z zaawansowaną postacią HL również starają się wykorzystywać wczesne badanie PET wykonywane w trakcie leczenia BEACOPP do deeskalacji leczenia. Doświadczenia kliniczne z zastosowaniem wczesnego badania PET w trakcie leczenia za pomocą BEACOPP są jednak znacznie skromniejsze [33]. Większość doniesień [34, 35] wskazuje na bardzo dobrą wartość predykcyjną negatywnego badania w odniesieniu do uzyskania trwałej remisji, natomiast wartość predykcyjna pozytywnego badania jest niska (50–60%), co wskazuje na brak wiarygodnych kryteriów interpretacyjnych wczesnego badania PET w trakcie leczenia z zastosowaniem BEACOPP [36]. Tym niemniej pierwsze doświadczenia z deeskalacją leczenia po wyniku wczesnego badania PET zachęcają do dalszych badań prospektywnych [37, 38].

Podsumowanie

Wiele danych wskazuje, że klasyczna postać HL jest chorobą zróżnicowaną pod względem przebiegu i odpowiedzi na leczenie. Optymalnym leczeniem dla danego chorego byłaby terapia dostosowana do biologii jego choroby. Wprawdzie większość chorych uzyskuje trwałe remisje po leczeniu chemioterapią ABVD, to jednak część z nich wymaga intensywniejszego leczenia według schematu BEACOPP. Do niedawna racjonalna indywidualizacja sposobu leczenia nie była możliwa. U chorych z zaawansowaną postacią HL w codziennej praktyce pewną wskazówkę stanowił IPS: chorych z niskim wskaźnikiem (0–2) leczono według schematu ABVD, zaś u chorych z wysokim wskaźnikiem (> 2) w wielu ośrodkach stosowano BEACOPPesk.

Zmianę tego sposobu postępowania umożliwiła ocena wczesnego wyniku badania PET wykonywanego w trakcie leczenia. U chorych leczonych standardowo zgodnie ze schematem ABVD dodatni wynik wskazuje na konieczność intensyfikacji leczenia. Istnieją już obecnie dowody, że tego typu działanie jest skuteczne. U chorych leczonych według schematu BEACOPP negatywny wynik badania PET może wskazywać na bezpieczną deeskalację leczenia, ale danych przemawiających za efektywnością tego postępowania jest niewiele. Natomiast wartość dodatniego badania PET przy tym schemacie leczenia jest niewielka. Trwają prospektywne badania weryfikujące wykorzystanie wczesnego badania PET do indywidualizacji leczenia u chorych z wczesną i zaawansowaną z postacią HL. W Polsce trwa badanie obserwacyjne, którego celem jest ocena wyników wczesnego badania PET po pierwszym cyklu ABVD.

Piśmiennictwo

1. Hodgkin Lymphoma. The Leukemia & Lymphoma Society, 2010 (dostępne 02.09.10, 2010, na: http://www.leukemia-lymphoma.org/attachments/National/br_1255379758.pdf).
2. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://epidcoi.waw.pl/krn> 2009.
3. Caporaso N.E., Goldin L.R., Anderson W.F., Landgren O. Current insight on trends, causes, and mechanisms of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J.* 2009; 15: 117–123.
4. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., Flandrin G., Muller-Hermelink H.K., Vardiman J. Lymphoma classification — from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann. Oncol.* 2000; 11: 3–10.
5. Diehl V., Sextro M., Franklin J. i wsp. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 776–783.
6. Eberle F.C., Mani H., Jaffe E.S. Histopathology of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J.* 2009; 15: 129–137.
7. Kuppers R., Schermering I., Brauninger A., Rajewsky K., Hansmann M.L. Biology of Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 11–18.
8. Mani H., Jaffe E.S. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 206–216.
9. MacLennan K.A., Bennett M.H., Tu A. i wsp. Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 1659 patients. *Cancer* 1989; 64: 1686–1693.
10. Shimabukuro-Vornhagen A., Haverkamp H., Engert A. i wsp. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5739–5745.

11. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B. i wsp. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 1630–1636.
12. Warzocha K., Juszczynski P., Biliński P., Czyż J. Postępy w biologii i leczeniu chłoniaka Hodgkina. *Onkol. Prakt. Klin.* 2005; 1: 83–95.
13. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1506–1514.
14. Engert A., Eichenauer D.A., Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 108–109.
15. Engert A., Franklin J., Eich H.T. i wsp. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3495–3502.
16. Engert A., Plütschow A., Eich H.T. i wsp. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 640–652.
17. Bodis S., Kraus M.D., Pinkus G. i wsp. Clinical presentation and outcome in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 3060–3066.
18. Klimm B., Engert A. Combined modality treatment of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J.* 2009; 15: 143–149.
19. Engert A., Borchmann P., Plütschow A. i wsp. Dose-escalation with BEACOPP escalated is superior to ABVD in the combined-modality treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 Trial. *Blood* 2010; 116: abstrakt 765.
20. Hasenclever D. The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 75–78.
21. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M. i wsp. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2386–2395.
22. Mikhaeel N.G., Hutchings M., Fields P.A., O'Doherty M.J., Timothy A.R. 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: 1514–1523.
23. Hutchings M., Loft A., Hansen M. i wsp. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52–59.
24. Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L. i wsp. 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: 3746–3752.
25. Haioun C., Itti E., Rahmouni A. i wsp. [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: 1376–1381.
26. Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. i wsp. Early restaging positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1356–1363.
27. Hutchings M., Mikhaeel N.G., Fields P.A., Nunan T., Timothy A.R. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1160–1168.
28. Mikhaeel N.G., Timothy A.R., O'Doherty M.J., Hain S., Maisey M.N. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma — comparison with CT. *Leuk. Lymphoma* 2000; 39: 543–553.
29. Meignan M., Gallamini A., Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 1257–1260.
30. Barrington S.F., Qian W., Somer E.J. i wsp. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010; 37: 1824–1833.
31. Fiore F., Patti K., Viviani S. i wsp. Effect of early chemotherapy intensification with BEACOPP in high-risk, interim-PET positive, advanced-stage Hodgkin lymphoma on overall treatment outcome of ABVD. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 8006 [abstrakt].
32. Kostakoglu L., Coleman M., Leonard J.P., Kuji I., Zoe H., Goldsmith S.J. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J. Nucl. Med.* 2002; 43: 1018–1027.
33. Gallamini A., Hutchings M., Avigdor A., Polliack A. Early interim PET scan in Hodgkin lymphoma: where do we stand? *Leuk. Lymphoma* 2008; 49: 659–662.
34. Avigdor A., Bulvik S., Dann E.J., Levi I., Perez-Avraham G., Shemtov N. Combined escBEACOPP-ABVD therapy for advanced Hodgkin's lymphoma patients with high IPS score. *Haematologica* 2007; 92 (supl.): 0391 [abstrakt].
35. Markova J., Kobe C., Skopalova M. i wsp. FDG-PET for assessment of early treatment response after four cycles of chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma has a high negative predictive value. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1270–1274.
36. Gallamini A. Positron emission tomography scanning: a new paradigm for the management of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2010; 95: 1046–1048.
37. Avigdor A., Bulvik S., Levi I. i wsp. Two cycles of escalated BEACOPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim PET/CT scan is an effective regimen for advanced high-risk Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 126–132.
38. Krochmalczyk D., Jurczak W., Giza A. i wsp. Early PET assessment and therapy de-escalation in patients with advanced Hodgkin's lymphoma treated with escalated BEACOPP regimen. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl.): 8541 [abstrakt].