

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tea Knez

**Hodgkinov limfom: povezanost nalaza
pozitronske emisijske tomografije
nakon dva ciklusa kemoterapije na
konačni ishod liječenja**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tea Knez

**Hodgkinov limfom: povezanost nalaza
pozitronske emisijske tomografije
nakon dva ciklusa kemoterapije na
konačni ishod liječenja**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju, Klinike za internu medicinu Kliničke bolnice Merkur, pod vodstvom prof.dr.sc Slobodanke Ostojić Kolonić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Mentor: prof. dr. sc. Slobodanka Ostojić Kolonić

POPIS SKRAĆENICA

HL	Hodgkinov limfom
ABVD	doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin
FDG	[18F]-fluoro-2-deoksi-D-glukoza
FDG-PET	pozitronska emisijska tomografija koja koristi [18F]-fluoro-2-deoksi-D-glukozu
CT	kompjutorizirana tomografija
PET/CT	pozitronska emisijska tomografija/kompjutorizirana tomografija
PFS	eng. progression free survival, preživljenje bez progresije
EORTC	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer
GHSG	German Hodgkin's Study Group
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCIC	National Cancer Institute of Canada
MTR	eng. mediastinal thoracic ratio, omjer maksimalnog promjera mediastinalne mase i intratorakalnog promjera na razini T5/T6
MMR	eng. mediastinal mass ratio, omjer maksimalnog promjera mediastinalne mase i maksimalnog intratorakalnog promjera
IPS	International Prognostic Score
NPV	negativna prediktivna vrijednost
PPV	pozitivna prediktivna vrijednost
IHP	International Harmonization Project
SUV	eng. standardized uptake value, standardizirana vrijednost unosa
IWG	International Working Group
CR	eng. complete response, potpuni odgovor
PR	eng. partial response, djelomični odgovor
SD	eng. stable disease, stabilna bolest

PD	eng. progressive disease, progresivna bolest
CRu	eng. unconfirmed complete response, nepotvrđeni potpuni odgovor
BEACOPP	bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin i prednizon
MRU	eng. minimal residual uptake, minimalni rezidualni unos
EFRT	eng. extended-field radiotherapy, zračenje proširenog polja
IFRT	eng. involved-field radiotherapy, zračenje zahvaćenog polja
ISRT	eng. involved-site radiotherapy, zračenje zahvaćenog mjesta
INRT	eng. involved-node radiotherapy, zračenje zahvaćenog čvora

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	I
2. SUMMARY	II
3. UVOD	1
4. ULOGA PET/CT-A U BOLESNIKA S HODGKINOVIM LIMFOMOM	2
4.1. Određivanje stadija bolesti	3
4.2. Procjena odgovora nakon liječenja	7
4.3. Postterapijsko praćenje	10
5. INTERIM PET/CT U BOLESNIKA S HODGKINOVIM LIMFOMOM	13
5.1. Interpretacija interim PET nalaza	16
5.2. Pacijenti s ranim stadijem bolesti	19
5.3. Uznapredovali stadij.....	22
6. PROMJENE PREPORUKA NEZAVISNIH EKSPERTNIH GRUPA NA OSNOVU DOSADAŠNJIH SPOZNAJA O ULOZI INTERIM PET/CT-A U HODGKINOVOM LIMFOMU	25
7. INTERIM PET/CT U HODGKINOVOM LIMFOMU – ISKUSTVO JEDNOG CENTRA	27
8. ZAKLJUČAK	28
9. ZAHVALE	29
10. LITERATURA	30
11. ŽIVOTOPIS	40

1. SAŽETAK

Do nedavno, evaluacija pacijenata s Hodgkinovim limfomom nakon kemoterapije i radioterapije se temeljila na procjeni morfoloških parametara, kao što su dimenzije tumorskih masa i uvećani limfnih čvorovi, pomoću slikovnih metoda, od kojih je najvažnija bila CT čitavog tijela. Međutim, u procjeni odgovora na terapiju, CT ne daje podatke o vijabilnosti tih lezija. Kao rezultat takvih ograničenja, razvijene su nove metode koje su postupno uvedene u kliničku praksu, kao što je FDG-PET. Ta molekularna dijagnostička pretraga se temelji na povećanom metabolizmu glukoze koji pokazuju neoplastične stanice. Svi limfomi ne nakupljaju FDG, međutim, najčešći oblici (npr. difuzni B-velikostanični limfom, folikularni limfom), uključujući i Hodgkinov limfom (97-100% slučajeva), pokazuju velik FDG aviditet. Pri tome osjetljivost prelazi 80%, a specifičnost se kreće oko 90%, što nadilazi vrijednost CT-a. Općenito se smatra da indolentni limfomi slabije nakupljaju FDG, dok agresivniji histološki tipovi pojačano nakupljaju FDG.

Kombinacijom metaboličke procjene, koju pruža FDG-PET, te morfološke procjene, koju omogućava CT, prevladavaju se ograničenja samog PET-a. Na taj način se dobiva visoko vrijedno dijagnostičko sredstvo koje omogućava istovremenu anatomsku i funkcionalnu evaluaciju.

Viša osjetljivost PET/CT-a u usporedbi s CT-om, čini PET/CT korisnim sredstvom za određivanje stadija bolesti, kao i za procjenu remisije nakon liječenja. Interim PET/CT koji se izvodi u tijeku liječenja, nakon 1-4 ciklusa kemoterapije, može se koristiti za ranu procjenu odgovora. Brojna klinička istraživanja koja su u tijeku nastoje utvrditi može li se prediktivna vrijednost interim PET/CT-a uspješno koristiti za vođenje individualiziranog liječenja u svrhu poboljšanja ishoda liječenja te smanjenja toksičnosti terapije.

Ključne riječi: Hodgkinov limfom, FDG-PET, PET/CT, interim PET/CT, ishod liječenja

2. SUMMARY

Until recently, the evaluation of Hodgkin's lymphoma patients following chemotherapy and radiotherapy was based on the assessment of morphological parameters, such as dimension of lymphomatous masses and enlarged nodes, determined with imaging investigations, the most important of which was total body CT. In quantifying response to therapy, CT provides no data regarding the residual viability of lesions. As a result of the inherent limitations of CT, innovative imaging modalities such as FDG-PET have been developed and increasingly introduced into clinical practice. That molecular diagnostic test relies on the evaluation of increased glucose metabolism shown by neoplastic cells. Not all lymphomas show FDG avidity, but most common types (e.g. diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma), including Hodgkin's lymphoma (97-100% of all cases), are FDG avid with a sensitivity that exceeds 80% and a specificity of about 90%, which is superior to CT. In general, indolent lymphomas are considered less FDG avid than aggressive histologic types of lymphoma.

Combining the metabolic assessment provided by FDG-PET and the morphological assessment provided by CT makes it possible to overcome the limitations of PET. The result is a diagnostic tool of high value which enables anatomical and functional assessment at the same time.

Increased sensitivity of PET/CT, compared to CT, makes PET/CT a useful staging tool and end-of-treatment PET/CT assesses remission. Interim PET/CT made early during treatment, after 1-4 cycles of chemotherapy, can be used for early response assessment. Clinical trials are currently seeking to establish whether the predictive value of PET/CT can be successfully used to guide individual treatment to improve outcomes and reduce treatment related toxicity.

Key words: Hodgkin lymphoma, FDG-PET, PET/CT, interim PET/CT, treatment outcome

3. UVOD

Hodgkinov limfom je hematološka novotvorina koja pokazuje karakterističan bimodalni vrhunac pojavnosti prema dobi – najučestalije se javlja u dobnim skupinama od 20-29 godina te od 60-69 godina. U Hrvatskoj stopa incidencije Hodgkinovog limfoma iznosi 2.32/100 000 za muškarce i 2.56/100 000 za žene, dok se broj novootkrivenih slučajeva kreće između 55 i 65 na 100 000 stanovnika (prema podacima iz 2009. godine) (1).

Hodgkinov limfom se smatra izlječivom bolešću, budući da preko 90% pacijenata preživi, a 80% bude izliječeno nakon vremena praćenja od najmanje 6 godina. Kombinacija doksorubicina, bleomicina, vinblastina i dakarbazina (ABVD) već dugo se smatra standardnom terapijom za oboljele od Hodgkinovog limfoma (2). Međutim, 20-30% pacijenata u uznapredovaloj fazi bolesti ne postigne dugotrajnu remisiju te umire od rekurentne ili rezistentne bolesti (3). U novije vrijeme se uvode učinkovitiji, agresivniji protokoli liječenja, koji, međutim, uzrokuju različite oblike rane i kasne toksičnosti. To je potaknulo kliničare i istraživače u potrazi za novim prognostičkim faktorima koji bi mogli identificirati pacijente s većim rizikom za neuspjeh terapije kojima su potrebni agresivniji oblici liječenja, a istovremeno, ostalu većinu pacijenata koji mogu biti izliječeni primjenom tradicionalne terapije manjeg intenziteta, poštedjeti dodatne toksičnosti (4).

Pozitronska emisijska tomografija koja koristi [18F]-fluoro-2-deoksi-D-glukozu (FDG-PET) pokazala se kao korisno sredstvo u predviđanju ishoda liječenja oboljelih od Hodgkinovog limfoma (5-12). Upotreba FDG-PET-a se temelji na činjenici da većina limfoma pojačano metabolizira glukozu. Ako se FDG-PET izvede rano u tijeku standardne ABVD kemoterapije, nakon 1-4 ciklusa (interim PET), pruža dobar uvid u terapijski odgovor pacijenata i u konačan ishod liječenja te može pomoći kliničarima u donošenju odluka vezanih za daljnje liječenje.

4. ULOGA PET/CT-A U BOLESNIKA S HODGKINOVIM LIMFOMOM

Prikladna slikovna dijagnostika nezaobilazan je dio liječenja onkoloških bolesnika. To posebno vrijedi za Hodgkinov limfom, kod kojega točna procjena početne proširenosti bolesti određuje optimalan terapijski plan, odnosno trajanje liječenja i izbor terapijskih modaliteta (13).

Konvencionalna slikovna dijagnostika, prvenstveno CT, bio je dominantna radiološka metoda za procjenu i praćenje limfoma posljednjih nekoliko desetljeća, iako su već odavno prepoznati problemi upotrebe CT-a u procjeni limfoma nakon liječenja (14). Kao glavni nedostaci CT-a istaknuti su nemogućnost detekcije malih lezija, posebno unutar solidnih organa te, što je još važnije, može dati informacije samo o veličini lezije, no ne i o staničnoj funkciji tvorbe. To ograničenje otežava procjenu limfnih čvorova veličine između 0.5 i 1.5 cm, jer se na CT-u ne mogu pouzdano razlikovati normalni od zahvaćenih limfnih čvorova. Osim toga, na CT-u se ne može odrediti sastoji li se rezidualna masa od fibronekrotičnog ožiljnog tkiva ili od perzistentnih neoplastičnih stanica (13).

Nekoliko studija je pokazalo da se preživljenje bez progresije (PFS – progression free survival) kod pacijenata s HL koji imaju pozitivan CT nalaz nakon liječenja ne razlikuje znatno od pacijenata s negativnim CT-om. Uvođenje prve molekularne slikovne tehnike za procjenu limfoma, scintigrafije koja koristi ⁶⁷Ga-citrat, značajno je poboljšalo procjenu odgovora na terapiju kod pacijenata s limfomom (15-18). Međutim, scintigrafija galijem nije ušla u široku upotrebu zbog svoje niske prostorne rezolucije te nedovoljne specifičnosti i osjetljivosti. Zbog tih nedostataka, scintigrafija galijem je zamijenjena pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) koja koristi [18F]-fluoro-2-deoksi-D-glukozu (FDG) (14).

FDG-PET omogućava prikaz fizioloških procesa na temelju detekcije radioaktivne emisije. Radiofarmaci, koji se primjenjuju intravenski, su radioizotopi koji emitiraju pozitrone, koji se onda bilježe PET kamerom. Najčešće korišten radiofarmak je FDG, analog glukoze koji se pojačano nakuplja u stanicama raka kao posljedica povećanog transporta i iskorištavanja glukoze unutar tih stanica. Ostali procesi koji pokazuju pojačan metabolizam glukoze, kao što su infekcije i upale, također pojačano nakupljaju FDG, ali u manjoj mjeri nego što je to kod malignih procesa.

U današnje vrijeme, moderne PET kamere sjedinjene su sa CT-om (PET/CT), što omogućava istovremeni prikaz funkcionalnih i anatomskih detalja. PET nalazi se obično tumače na temelju vizualne procjene. Intenzitet nakupljanja FDG u određenoj tvorbi se mora razlikovati od područja koja fiziološki pokazuju visok unos FDG, kao što su mozak i urinarni sustav putem kojeg se FDG izlučuje. CT služi za prikaz precizne anatomske lokalizacije mjesta nakupljanja FDG te nadomješta ograničenu prostornu rezoluciju PET-a (19).

FDG-PET kao dijagnostička metoda ima veću osjetljivost i specifičnost nego CT prvenstveno zbog toga što se abnormalan unos FDG može detektirati i u limfnim čvorovima normalne veličine (20). S druge strane, blago povećani čvorovi ne moraju pojačano nakupljati FDG. Ekstranodalne lokalizacije bolesti se, također, češće otkrivaju pomoću FDG-PET-a nego pomoću CT-a (19).

Međutim, kao što je slučaj sa svakom novom metodom, uvođenje PET/CT-a u standardni proces liječenja i praćenja limfoma zahtijeva detaljnu procjenu prednosti i nedostataka ove dijagnostičke metode.

PET/CT ima nekoliko korisnih uloga u cjelokupnom tretmanu oboljelih od Hodgkinovog limfoma. PET/CT se koristi za određivanje stadija prije početka liječenja, procjenu odgovora za vrijeme liječenja, procjenu odgovora nakon liječenja te postterapijsko praćenje (13).

4.1. ODREĐIVANJE STADIJA BOLESTI

Određivanje stadija bolesti ("staging") od iznimnog je značenja u liječenju bilo koje maligne bolesti, uključujući limfome. Precizan "staging" omogućava prilagodbu terapijskog plana, koji ne smije biti preslab (mora biti dovoljno jak da uništi bolest), ali ni previše intenzivan (da se spriječi nepotrebna toksičnost) (21).

Za određivanje stadija bolesti koristi se Ann Arbor klasifikacija (Tablica 1). Pomoću te klasifikacije limfomi se svrstavaju u stadije od I-IV, odnosno tri skupine: rani povoljan stadij (stadij I i II bez nepovoljnih čimbenika), rani nepovoljan stadij (stadij I i II uz postojanje nepovoljnih čimbenika) te uznapređovali stadij (stadij III i IV). Nepovoljnim čimbenikom se smatra postojanje medijastinalne mase koja se definira kao tvorba koja na radiološkoj snimci toraksa zauzima više od jedne trećine intratorakalnog promjera ili kao pojedinačni čvor >10 cm u promjeru. Ostali nepovoljni čimbenici su: više od 3 nodalne lezije, sedimentacija eritrocita >50 i prisutnost B simptoma (neobjašnjiv gubitak >10% tjelesne težine, vrućice, noćno znojenje).

Tablica 1. Ann Arbor klasifikacija za određivanje stadija Hodgkinovog limfoma

Ann Arbor klasifikacija modificirana prema Cotswolds kriterijima	
STADIJ	KARAKTERISTIKE
I	Zahvaćenost jedne regije limfnih čvorova (I) ili jednog organa koji nije limfatičan (I _E)
II	Zahvaćenost dvije ili više regija limfnih čvorova s iste strane dijafragme (II) ili lokalizirano zahvaćanje jednog nelimfatičnog organa sa ili bez zahvaćenosti limfnih čvorova s iste strane dijafragme (II _E)
III	Zahvaćenost regija limfnih čvorova s obje strane dijafragme (III), što može biti praćeno lokaliziranim zahvaćanjem nelimfatičnog organa (III _E) ili slezene (III _S) ili oboje (III _{E+S})
IV	Diseminirana zahvaćenost jednog ili više nelimfatičnih organa, sa ili bez zahvaćenosti limfnih čvorova, ili izolirana zahvaćenost nelimfatičnog organa sa zahvaćanjem udaljenih (neregionalnih) limfnih čvorova
Svakom stadiju se mogu dodati oznake:	
A	Nema sistemskih simptoma
B	Gubitak >10% tjelesne mase (unutar 6 mjeseci prije dijagnoze), vrućice >38°C, noćno znojenje
E	Ekstranodalno zahvaćanje dodano zahvaćenom limfnom čvoru
X	Masivna bolest (zahvaćenost >1/3 intratorakalnog promjera ili nodalna masa >10 cm)

Proces određivanja stadija se sastoji od uzimanja detaljne povijesti bolesti, kliničkog pregleda, laboratorijskih pretraga, biopsije tumorskih tvorbi te biopsije koštane srži. Važna komponenta u procesu „staginga“ su i radiološke metode – CT, MR, ultrazvuk te FDG-PET koji se često izvodi kombinirano sa CT-om (21).

Postavljanje prognoze, tj. određivanje pojedinih skupina rizika sve je važnije u procesu individualiziranog liječenja. Pacijenti s ranim, ograničenim stadijem bolesti se na temelju prognostičkih faktora svrstavaju u rani povoljan i rani nepovoljan stadij. U tablicama 2. i 3. navedeni su prognostički faktori prema različitim istraživačkim skupinama. Definicija ‘medijastinalne mase’ odnosno masivne bolesti donekle varira među pojedinim skupinama. EORTC (European Organisation for the Research and Treatment of Cancer) definira medijastinalnu masu kao $MTR > 0.35$ (MTR –

mediastinal thoracic ratio, omjer maksimalnog promjera medijastinalne mase i intratorakalnog promjera na razini T5/T6). GHSG (German Hodgkin's Study Group) definira medijastinalnu masu kao $MMR > 0.33$ (MMR – mediastinal mass ratio, omjer maksimalnog promjera medijastinalne mase i maksimalnog intratorakalnog promjera). NCCN (US National Comprehensive Cancer Network) i NCIC (National Cancer Institute of Canada) definiraju medijastinalnu masu kao bilo koju masu > 10 cm u najvećem promjeru ili $MMR > 0.33$. Treba naglasiti da se GHSG kriteriji u praksi najčešće koriste (22).

Tablica 2. Stadij I-II, povoljna prognoza

Prognostički faktor	GHSG	EORTC	NCIC	NCCN
Dob		≤ 50	≤ 40	
SE	< 50 (bez B simptoma) < 30 (uz B simptome)	< 50 (bez B simptoma) < 30 (uz B simptome)	< 50	< 50
Medijastinalna masa	Bez medijastinalne mase	Bez medijastinalne mase	Bez medijastinalne mase	Bez medijastinalne mase
Broj nodalnih lokalizacija	1-2	1-3	1-3	1-3
Ekstranodalne lezije	Bez ekstranodalnih lezija			

Izvor: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Hodgkin Lymphoma (23)

Tablica 2. Stadij I-II, nepovoljna prognoza (mora postojati jedan ili više navedenih prognostičkih faktora)

Prognostički faktor	GHSG	EORTC	NCIC	NCCN
Dob		≥ 50	≥ 40	
SE	≥ 50 (bez B simptoma) ≥ 30 (uz B simptome)	≥ 50 (bez B simptoma) ≥ 30 (uz B simptome)	≥ 50	≥ 50
Medijastinalna masa	$MMR > 0.33$	$MTR > 0.35$	$MMR > 0.33$ ili > 10 cm	$MMR > 0.33$ ili > 10 cm
Broj nodalnih lokalizacija	≥ 3	≥ 4	≥ 4	≥ 4
Ekstranodalne lezije	Prisutnost ekstranodalnih lezija			

Izvor: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Hodgkin Lymphoma (23)

U uznapredovalom stadiju prognostički faktori mogu pomoći identificirati pacijente s manjim rizikom za terapijski neuspjeh, kod kojih se može razmotriti liječenje nižeg intenziteta, te pacijente s višim rizikom, koji će primati intenzivniju terapiju. Dosad najšire prihvaćen prognostički model za HL je IPS (International Prognostic Score) koji obuhvaća sedam kliničkih parametara za koje je dokazano da su nezavisno povezani s lošijim ishodom liječenja (24). Ovisno o broju prisutnih prognostičkih faktora u trenutku dijagnoze, pacijenti se prema IPS-u svrstavaju u četiri podskupine čije se petogodišnje preživljenje razlikuje (Tablica 4).

Tablica 4. International Prognostic Score (IPS) za uznapredovali HL

Prognostički faktori	Broj faktora	5-godišnje preživljenje
Muški spol Dob ≥ 45 godina Stadij IV Albumin < 40 g/L Hemoglobin < 105 g/L Leukocitoza (WBC $> 15 \times 10^9/L$) Limfocitopenija (broj limfocita $< 0.6 \times 10^9/L$ ili $< 8\%$ WBC)	0-1	80%
	2	70%
	3	60%
	4-7	50%

Izvor: Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease (24)

Već je dokazana visoka osjetljivost PET/CT-a u otkrivanju nodalne i ektranodalne bolesti prije početka liječenja (u većini studija se kreće od 90-100%). CT također pokazuje visoku osjetljivost u procesu "staginga", posebno pri otkrivanju nodalne bolesti, koja se kreće od 80-90% (25). Ipak, u usporedbi s CT-om, PET/CT registrira dodatne manifestacije, posebno u ektranodalnim lokalizacijama kao što su jetra, slezena i koštana srž. Ukupno gledano, u usporedbi sa konvencionalnim metodama za "staging", prvenstveno CT-om i biopsijom koštane srži, FDG-PET dovodi do modifikacije stadija bolesti u 15-20% pacijenata (najčešće u smislu promjene u viši stadij). To utječe na liječenje kod 5-15% pacijenata (26-33), što u praksi znači modifikaciju plana radioterapije ovisno o promjeni stadija te uvođenje intenzivnijih kemoterapijskih protokola na samom početku liječenja. PET nalaz prije početka liječenja također olakšava tumačenje postterapijskog nalaza.

Međutim, postoje i neki nedostaci primjene FDG-PET-a u ovu svrhu. Difuzno nakupljanje FDG na PET snimkama ne treba se automatski protumačiti kao dokaz zahvaćenosti koštane srži. Kod bolesnika s HL, ta pojava je najčešće posljedica

reaktivne mijeloidne hiperplazije. Degenerativne promjene koštanog sustava također mogu rezultirati blago povećanim unosom FDG. Još neki razlozi pojave lažno pozitivnih nalaza mogu biti postojanje smeđeg masnog tkiva (koje je metabolički puno aktivnije od običnog masnog tkiva) te hiperplazija timusa koja je relativno česta u mlađih pacijenata. FDG-PET pokazuje oko 1.6% lažno pozitivnih rezultata, dok je ta vrijednost manja za CT (0.7%) i PET/CT (0.5%) (33). Iznimno je važno poznavati ove mogućnosti da bi se izbjeglo krivo tumačenje FDG-PET nalaza. Planirano liječenje ne bi se trebalo mijenjati samo na temelju FDG-PET nalaza, svaka sumnjiva pojava treba se potvrditi biopsijom i/ili drugim slikovnim metodama prije promjene liječenja (14).

Jasno je, dakle, da sam FDG-PET ne može u potpunosti zamijeniti CT u procjeni stadija bolesti, međutim, taj nedostatak je uvelike nadvladan primjenom modernih PET/CT skenera kojima se kombiniraju prednosti i FDG-PET-a i CT-a. Stoga postoji opća suglasnost da PET/CT u „stagingu“ bolesti pruža barem jednako vrijedne, a vjerojatno i superiorne informacije, nego što ih pruža FDG-PET i odvojeno izveden CT (13, 28, 29, 30).

4.2. PROCJENA ODGOVORA NAKON LIJEČENJA

Cilj primarnog liječenja Hodgkinovog limfoma je izlječenje, koje je sasvim izgledno ako se terapijom postigne potpuni odgovor (CR – complete response). Procjena odgovora se često može postići kombinacijom biopsije koštane srži te snimanjem CT-a čitavog tijela. Ukoliko su te pretrage negativne, daljnja procjena nije potrebna. Međutim, kod velikog broja pacijenata s HL, nakon kemoterapije, na CT-u se registriraju rezidualne mase (13). Izvođenje biopsije na svim takvim lezijama bilo bi nepraktično i neprecizno, zato što rezidualna masa može sadržavati kombinaciju fibroznih i tumorskih stanica. U tom slučaju bi se, kao posljedica pogreške uzorkovanja, očekivao velik broj lažno pozitivnih rezultata (34). PET/CT je korisno sredstvo u rješavanju ovog problema, jer ima sposobnost razlikovanja fibronekrotičnog ožiljnog tkiva od vijabilnih neoplastičnih stanica. Rezidualna masa koja se na PET/CT-u prikaže kao negativna, najvjerojatnije ne predstavlja perzistentni tumor te se za takve pacijente može smatrati da su postigli potpuni odgovor (13).

Procjena odgovora nakon liječenja („restaging“) je trenutno najčešće korištena primjena PET/CT-a kod Hodgkinovog limfoma. U toj ulozi PET/CT konstantno pokazuje visoku NPV (negativnu prediktivnu vrijednost), koja iznosi oko 90%, a u gotovo svim objavljenim studijama je preko 80%. PPV (pozitivna prediktivna vrijednost) je značajno niža i puno varijabilnija te u prosjeku iznosi oko 65%, pri čemu većina studija objavljuje vrijednosti iznad 50%. Ipak, PPV PET/CT-a je i dalje znatno viša nego kod samog CT-a, koja za HL iznosi oko 20%. NPV CT-a je slična onoj kod PET/CT-a (35-42).

Tablica 5. Studije koje su proučavale dijagnostičku vrijednost PET/CT-a u procjeni odgovora nakon liječenja

Studija	Broj pacijenata	Liječenje	Rezultati
Jerusalem et al., 1999.	19	kemoterapija ± radioterapija	NPV 87% PPV 42%
Naumann et al., 1999.	43	kemoterapija ± radioterapija	NPV 100% PPV 25%
de Wit et al., 2000.	37	radioterapija ± kemoterapija (ABVD) kemoterapija (COPP/ABVD) ± radioterapija kemoterapija (BEACOPP) ± radioterapija	NPV 96% PPV 46%
Weihrauch et al., 2001.	28	kemoterapija ± radioterapija kemoterapija ± PBSCT*	NPV 95% PPV 60%
Guay et al., 2003.	48	kemoterapija (ABVD/MOPP) ± radioterapija	NPV 92% PPV 92%
Foo et al., 2004.	13	kemoterapija ± radioterapija	NPV 76% PPV 100%
Rigacci et al., 2005.	28	kemoterapija ± radioterapija	NPV 100% PPV 50%
Schaefer et al., 2007.	66	kemoterapija ± radioterapija	NPV 100% PPV 85%

*PBSCT (Peripheral blood stem cell transplantation) – transplantacija krvotvornih matičnih stanica iz periferne krvi

Ukupno gledano, PET pokazuje višu točnost u procjeni odgovora, u usporedbi s CT-om (85% naprama 40%). Ovaj rezultat je najvećim dijelom posljedica sposobnosti FDG-PET-a da prikaže informacije o funkcionalnom statusu rezidualne mase (43, 44). Ta sposobnost posebno dolazi do izražaja kod pacijenata s HL, od kojih gotovo dvije trećine imaju rezidualnu masu na CT-u nakon liječenja, a bez ikakvih drugih (kliničkih ili biokemijskih) znakova bolesti. Samo manji dio ovih pacijenata, oko 10-15%, zaista ima perzistentnu bolest, što objašnjava nisku PPV

CT-a (35-42). Sveukupno, više od dvije trećine rezidualnih masa koje se prikazuju na CT-u, na PET/CT-u su negativne, a relaps se javlja u <10% ovih pacijenata, stoga se oni mogu sigurno promatrati. Preostala jedna trećina pacijenata s pozitivnim PET-om ima visok rizik od progresije ili relapsa bolesti, koji nastaje u oko 60-70% tih pacijenata. Ipak, 30-40% pacijenata s pozitivnom rezidualnom masom na PET/CT-u neće ući u progresiju ili relaps, što naglašava važnost histopatološke potvrde svih lezija detektiranih PET/CT-om.

Smatra se da je relativno niska PPV PET/CT-a kod Hodgkinovog limfoma posljedica, između ostalog, radioterapije (bilo da je samostalna ili kombinirana s kemoterapijom), koju prima velik broj pacijenata. Kao posljedica radioterapije javljaju se postiradijacijske upalne promjene koje mogu rezultirati lažno pozitivnim PET/CT nalazom. Još jedan razlog učestalih lažno pozitivnih nalaza je hiperplazija timusa, što je česta pojava kod pacijenata s HL, posebno onih mlađih (45).

Da bi se broj lažno pozitivnih nalaza, posebno na mjestu rezidualnih masa, smanjio na minimum, osnovan je IHP (International Harmonization Project), čiji je glavni cilj usklađivanje različitih parametara bitnih u kliničkim istraživanjima. IHP predlaže da se PET/CT izvodi najmanje 3 tjedna nakon kemoterapije, a 8-12 tjedana nakon završetka radioterapije. Kao još jedno važno pitanje istaknuta je potreba za standardizacijom definicije pozitivnog PET/CT nalaza, čiji je nedostatak dijelom odgovoran za varijabilnost PPV PET/CT-a u procjeni odgovora na liječenje. Konsenzusom je donijeta usuglašena definicija: pozitivnom rezidualnom masom se smatra masa ≥ 2 cm čija FDG aktivnost prelazi aktivnost medijastinalnog krvnog bazena. Mase veličine 1.1-1.9 cm se smatraju pozitivnima ako je njihova FDG aktivnost veća od aktivnosti okolne pozadine. Također, dogovoreno je da je vizualna procjena pozitivnosti, odnosno negativnosti, nalaza dovoljna te da kvantitativni, odnosno semikvantitativni pristup koji koristi SUV (standardized uptake value) nije potreban (46).

Viša razina točnosti PET/CT-a u procesu „restaginga“ u usporedbi s CT-om, dovela je do revizije IWG (International Working Group) kriterija koji se koriste za procjenu odgovora kod malignih limfoma, a temelje se na morfološkim promjenama, odnosno promjeni veličine lezija na CT-u. PET je uveden u definicije pojedinih kriterija, a to su: potpuni odgovor (CR – complete response), djelomični odgovor (PR – partial response), stabilna bolest (SD – stable disease), nepotvrđeni potpuni odgovor (CRu – unconfirmed complete response) i progresivna bolest (PD –

progressive disease). Glavni rezultat ove revizije je što se CR temelji prvenstveno na negativnom PET/CT-u, odnosno dozvoljena je rezidualna masa bilo koje veličine ako je nalaz negativan. Stavka CRu je eliminirana iz ovih kriterija. Cilj ovih izmjena je smanjenje broja lažno pozitivnih rezultata (47).

Zaključno, na temelju velikog broja dosad objavljenih dokaza, PET/CT se može smatrati standardnim dijelom procesa postterapijske procjene pacijenata s Hodgkinovim limfomom (45).

Tablica 6. Chesonovi kriteriji o ulozi PET/CT-a u HL (2007.)

Uloga PET-a nakon liječenja

- Ako tumor nakuplja FDG ili ako je PET prije početka liječenja bio pozitivan:
 - Sveukupni CR zahtijeva negativan PET
 - CR uz perzistentno pozitivan PET se smatra PR
 - Postojanje rezidualne mase bilo koje veličine, ako je PET negativna, smatra se CR
- Ako FDG aviditet nije poznat ili je varijabilan, ili ako je PET prije početka liječenja negativan, koriste se samo CT kriteriji
- PET pozitivna lezija se definira kao ona lezija koja nakuplja FDG više od pozadine, na lokaciji koja nije kompatibilna s normalnom anatomijom i fiziologijom

Izvor: Cheson B. Response Criteria for Malignant Lymphoma 2007. Cheson criteria (48)

4.3. POSTTERAPIJSKO PRAĆENJE

PET/CT koji se koristi za postterapijsko praćenje, izvodi se nakon liječenja, a u odsutnosti bilo kakvih kliničkih, biokemijskih ili radioloških dokaza ponovne pojave bolesti, s ciljem ranog otkrivanja relapsa. Iako je otkrivanje progresije bolesti što je ranije moguće zanimljiv cilj, a PET/CT to može omogućiti ranije nego druge slikovne metode ili klinički pregled, nije dokazano da rana detekcija poboljšava ishod kod pacijenata s limfomom (49).

Najveći broj relapsa Hodgkinovog limfoma se dijagnosticira klinički, odnosno primijete ih pacijenti u razdoblju između dogovorenih kliničkih pregleda, te nema dokaza da detekcija relapsa temeljem dogovorenog praćenja poboljšava preživljenje u usporedbi s relapsima otkrivenima kliničkom opservacijom (50, 51).

Važan nedostatak upotrebe PET/CT-a u potrazi za relapsom je velik broj lažno pozitivnih nalaza te visoke doze zračenja zbog učestalih snimanja, što povećava rizik od razvoja sekundarnih malignoma, posebno u mlađih pacijenata. Visok udio lažno pozitivnih rezultata zahtijeva histološku potvrdu relapsa, što povećava broj biopsija

tkiva te nepotrebno povećava troškove liječenja. Osim toga, proliferacija neoplastičnih stanica u aktivnom limfomu dovodi do razvoja limfadenopatije, zbog čega povećanje u veličini daje bolji uvid koje lezije zahtijevaju biopsiju od povećanog unosa FDG. Od slikovnih metoda za procjenu relapsa dovoljan je CT (49).

Kad se razmatra uloga slikovne dijagnostike u sklopu rutinskog postterapijskog nadzora, pojavljuju se dva glavna pitanja: (1) koja je svrha rutinskih pretraga?, (2) imaju li pacijenti s relapsom koristi od postavljanja dijagnoze prije pojave simptoma? Na prvo pitanje se mogu dati brojni odgovori: sigurnost pacijenata, nadzor kasnih posljedica, otkrivanje sekundarnih tumora, itd. Međutim, točan odgovor na drugo pitanje još nije sasvim poznat. Zasad nema čvrstih dokaza da pacijenti s relapsom kod kojih se otkrije minimalna, asimptomatska bolest imaju bolji ishod od pacijenata sa simptomatskom bolešću.

Kod većine pacijenata s HL, čini se razumnim prestati s izvođenjem rutinskog CT-a nakon 2 godine, vremena tijekom kojeg se pojavi više od 90% relapsa. Nema konkretnih dokaza u prilog rutinskom praćenju pacijenata s limfomima PET/CT-om, međutim, i CT i PET/CT imaju svoju važnost u skupinama pacijenata s višim rizikom. Rizik za relaps (koji je rano dokazan PET/CT-om) je povećan kod pacijenata s pozitivnim interim PET/CT-om ili rezidualnom masom nakon liječenja. To bi moglo imati utjecaj na razvoj individualiziranog pristupa u praćenju bolesnika, što bi moglo poboljšati i praćenje i detekciju morbiditeta povezanog s terapijom, posebno kod mlađih pacijenata (52).

U početku su u rutinsko praćenje pacijenata uvedeni RTG, a kasnije i CT, što nije temeljeno na brojnim dokazima. Studije su pokazale da se najveći broj relapsa otkrije na temelju simptoma, a da radiološke i krvne pretrage imaju minimalnu dodatnu vrijednost. Samo 5% relapsa je otkriveno u asimptomatskih pacijenata pomoću rutinskih CT nalaza. Ipak, krvne pretrage, RTG i CT su standardni dio dijagnostike u praćenju oboljelih od limfoma (53, 54).

Zinzani i sur. proveli su studiju o ulozi PET/CT-a u procesu praćenja bolesnika. Studija je uključivala 421 pacijenta s limfomom, a učinjeno je 1789 PET/CT snimki. PET/CT je otkrio 34 relapsa prije CT-a, što bi značilo da je bilo potrebno 50 PET/CT nalaza da bi se ubrzala detekcija jednog relapsa (55).

Slično su potvrdili i Et-Galaly i sur., u studiji u kojoj su sudjelovala 52 pacijenta. Više od 10% svih PET/CT nalaza bili su lažno pozitivni, što je potvrđeno biopsijama, ponovljenim snimkama i kliničkim pregledima. Otkrivena su 4 relapsa od kojih su 3

otkrivena i pomoću CT-a, što znači da je uvođenje PET/CT-a u rutinsko praćenje pacijenata rezultiralo detekcijom jednog jedinog relapsa. Također je provedena analiza troškova koja je pokazala vrlo visoku cijenu otkrivanja rijetkih pretkliničkih relapsa detektabilnih samo PET/CT-om, kao što je i očekivano (56).

Na temelju dosadašnjih spoznaja o primjeni PET/CT-a u svrhu otkrivanja relapsa jasno je da su potrebne dodatne prospektivne studije koje će procijeniti da li je upotreba PET/CT-a u postterapijskom praćenju bolesti isplativa te može li utjecati na konačni ishod i preživljenje pacijenata s HL. Dotad se primjena PET/CT-a u tu svrhu ne može preporučiti kao standardni dio zbrinjavanja pacijenata s HL.

5. INTERIM PET/CT U BOLESNIKA S HODGKINOVIM LIMFOMOM

Više od 90% pacijenata s Hodgkinovim limfomom preživi, a 80% bude izliječeno nakon vremena praćenja od najmanje 6 godina (2). Međutim, ovi visoko učinkoviti rezultati postižu se uz cijenu različitih oblika rane i kasne toksičnosti. Najveći broj dugoročnih posljedica je vezan uz kardiovaskularne poremećaje, plućne bolesti i sekundarne neoplazme koji se javljaju kao posljedica kemoterapije i radioterapije, te uzrokuju najveći broj smrti kod pacijenata s dugoročnim preživljenjem (57). Zbog navedenih posljedica nastavlja se potraga za idealnom terapijom Hodgkinovog limfoma koja bi bila jednako učinkovita, ali uz niži stupanj toksičnosti.

Pacijenti liječeni antraciklinima (u koje spada i doksorubicin) imaju povišen mortalitet od srčanih bolesti. Antraciklini djeluju kardiotoksično te mogu uzrokovati kardiomiopatiju, valvularne poremećaje i poremećaje provođenja (58). Kod pacijenata liječenih po shemi ABVD kumulativni rizik za kardiovaskularni incident iznosi 5.5% nakon 5 godina i 14% nakon 12 godina (57). Od plućnih poremećaja najznačajnija je pojava plućne fibroze kao posljedice primjene bleomicina u liječenju, koja se javlja u 10-25% pacijenata (59).

Kemoterapeutici također uvelike utječu na fertilitet. Čest je privremeni prekid spermatogeneze, u čak do 90% muškaraca, posebno pod utjecajem ciklofosfamida i prokarbazina u sklopu BEACOPP (bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin i prednizon) protokola, dok ABVD shema obično ne dovodi do neplodnosti kod muškaraca (60). Dobro je poznat i rizik od menstrualnih poremećaja i neplodnosti kod žena, koji se javlja u 5-25% žena, naročito starijih od 30 godina. Taj rizik je najveći pri liječenju alkilirajućim agensima, dok liječenje po shemi ABVD pokazuje rizik od neplodnosti u oko 10% slučajeva (61). Iako pojava urednog menstrualnog ciklusa nakon terapije ne garantira normalan fertilitet, amenoreja je značajan negativni prediktor fertiliteta (62).

Sekundarne neoplazme su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata s dugoročnim preživljenjem. Bolesnici s HL imaju 18 puta veći rizik za razvoj maligne bolesti od opće populacije, a kumulativna incidencija sekundarnih neoplazmi je veća nego nakon liječenja drugih tumora. Kemoterapija je najčešće povezana s rizikom za razvoj mijelodisplatičnog sindroma (MDS)/akutne mijeloične

leukemije (AML), ne-Hodgkinovog limfoma te karcinoma pluća. Rizik je najveći 5-9 godina nakon kemoterapije (63).

Rizik za sve kasne posljedice dodatno povećava kombinirano liječenje odnosno istovremena primjena radioterapije. To posebno vrijedi za sekundarne neoplazme nakon kemoterapije, a uz prisutnost radioterapije postoji dodatan rizik za razvoj solidnih tumora, naročito karcinoma kože te karcinoma dojke. Sekundarne neoplazme se pojavljuju obično 10-15 godina nakon radioterapije, a pojava kasnih posljedica korelira sa širinom polja zračenja (64, 65).

U prošlosti se najviše koristila EFRT (extended-field radiotherapy – zračenje proširenog polja) kojom se zrače regije limfnih čvorova zahvaćenih tumorom, ali i one regije čvorova na koje se bolest može proširiti. Porastom učinkovitosti kemoterapije nema potrebe za primjenom velikih polja zračenja pa je ova metoda zamijenjena metodom IFRT (involved-field radiotherapy – zračenje zahvaćenog polja), čime je smanjena toksičnost. IFRT je usmjerena samo na regije limfnih čvorova koji su zahvaćeni bolešću. Kao alternativa IFRT razvila se ISRT (involved-site radiotherapy – zračenje zahvaćenog mjesta) koja ima nešto manje polje zračenja. Ova metoda pokriva zahvaćene limfne čvorove i moguće ekstranodalno širenje, ali štedi susjedne nezahvaćene organe. Nedavno je pokazano, kod pacijenata liječenih samo kemoterapijom, da se većina relapsa pojavljuje u inicijalno zahvaćenim limfnim čvorovima. Na temelju toga, IFRT je zamijenjena konceptom INRT (involved-node radiotherapy – zračenje zahvaćenog čvora) koji uključuje samo pojedine inicijalno zahvaćene limfne čvorove. Tom metodom se maksimalno smanjuje doza zračenja koju primaju normalna okolna tkiva (66).

Prognostički modeli koji su bili dostupni do prije nekoliko godina nisu bili dovoljno dobri za stvaranje terapijskog plana prilagođenog riziku (individualizirano liječenje). Tada najrašireniji i najčešće korišten prognostički model bio je IPS za uznapredovali Hodgkinov limfom. Međutim, primijećeno je da se na taj način nije mogla odrediti jasno definirana skupina pacijenata koja bi bila označena kao skupina s visokim rizikom od progresije bolesti, te klinički prognostički faktori dostupni u to vrijeme nisu mogli jasno predvidjeti ishod liječenja (24, 67). Upravo zbog toga pokrenuta je potraga za novim prognostičkim sredstvima koja se temeljila na pitanju: mogu li se, što je ranije moguće, identificirati pacijenti s lošom prognozom koji će biti kandidati za agresivnije liječenje, dok bi se u isto vrijeme većinu pacijenata, koji se mogu izliječiti standardnom terapijom, moglo poštediti suvišne toksičnosti? (68)

Pozitronska emisijska tomografija koja koristi [18F]-fluoro-2-deoksi-D-glukozu (FDG-PET) bi mogla biti idealno sredstvo u tom pogledu, te predstavljati pouzdan biomarker u ovoj situaciji. Unos FDG u tumorskim stanicama temelji se na metaboličkoj aktivnosti i odražava vijabilnost neoplastičnih stanica.

Treba naglasiti da je uloga IPS-a i dalje značajna za procjenu prognoze u HL te se koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Međutim, pokazalo se da interim PET, ako se izvede rano u tijeku liječenja, može točno predvidjeti ishod liječenja u više od 90% pacijenata s Hodgkinovim limfomom (34).

Gotovo 80% pacijenata s Hodgkinovim limfomom pokazuje potpuno uredan PET nalaz nakon dva ciklusa ABVD terapije (7, 8). Ta činjenica se može objasniti neobičnom arhitekturom i organizacijom neoplastičnog tkiva, u kojem samo su poneke raspršene neoplastične stanice (koje obično sačinjavaju manje od 1% ukupne stanične populacije) okružene netumorskim mononuklearnim stanicama. Te su stanice vjerojatno odgovorne za imortalizaciju Hodgkinovih i Reed-Sternbergovih (HRS) stanica, stimulirajući proizvodnju citokina u drugim CD4+ limfoidnim stanicama (parakrina stimulacija) ili u samim HRS stanicama (autokrina stimulacija) (69). Mononuklearne stanice tumorskog tkiva su u *in vitro* uvjetima karakterizirane visokom metaboličkom aktivnošću i vjerojatno su *in vivo* odgovorne za tumorski unos FDG u nalazima FDG-PET-a (70). Kod većine pacijenata s HL, tumorski unos FDG nestaje nakon dva ciklusa kemoterapije, unatoč postojanju perzistirajuće mase (za potpuno smanjenje tumora potrebno je određeno vrijeme, koje između ostalog ovisi i o nekim obilježjima organizma). Ovaj paradoksalni fenomen, nazvan "metabolički CR", odgovoran je za mogućnost primjene FDG-PET-a kao prognostičkog sredstva (71, 72).

Terasawa i sur. 2009. godine donose sustavni pregled studija objavljenih o ovoj temi koji procjenjuje prognostičku točnost interim-PET-a. Ovaj pregled uključuje 360 pacijenata s uznapredovalim HL u sedam studija. 90% pacijenata je prema IPS-u ocijenjeno niskim ili srednjim rizikom, a interim-PET je izveden nakon 1-3 ciklusa ABVD. Terasawa i sur. donijeli su zaključak da se senzitivnost FDG-PET-a učinjenog kod pacijenata s HL kreće između 43 i 100% (sveukupno 81%), a specifičnost između 67 i 100% (sveukupno 97%). U svim pregledanim studijama potvrđena je prognostička uloga interim PET-a u ishodu liječenja te je zaključeno da se radi o korisnom i pouzdanom sredstvu za procjenu odgovora na terapiju (73).

2007. Gallamini i sur. objavili su zajedničku talijansko-dansku studiju, jednu od najznačajnijih studija na temu interim-PET-a, u kojoj je sudjelovalo 260 pacijenata s HL. Pacijenti su liječeni po shemi ABVD, a interim-PET je izveden nakon dva ciklusa kemoterapije. Nakon dvogodišnjeg vremena praćenja 205 pacijenata je ostalo u kompletnoj remisiji (CR), 2 u djelomičnoj remisiji (PR), kod 43 je došlo do progresije bolesti (PD), a kod 10 pacijenata je zabilježen relaps. Od 50 pacijenata, koliko je bilo PET pozitivnih, kod 43 je došlo do progresije ili relapsa (86%), dok je među 210 PET negativnih, 199 ostalo u CR (95%), samo jedan u PR, a do progresije/relapsa došlo je u 10 pacijenata. Dokazano je da je dvogodišnje preživljenje bez progresije (PFS), za pacijente koji su imali negativan interim PET nalaz, bilo je 95%, dok je za pacijente s pozitivnim interim PET-om PFS bio 12%. Osim toga, multivarijatnom analizom je dokazano da su rezultati interim PET-a zadržali statističku značajnost, dok IPS nije više bio prediktivan za PFS (12).

U to vrijeme i dalje nije bilo poznato mogu li se ti rezultati iskoristiti za stvarno poboljšanje ukupnog preživljenja pacijenata. Drugim riječima, može li plan temeljen na ranom pojačanju kemoterapije samo u pacijenata s pozitivnim interim PET-om poboljšati ukupno preživljenje čitave populacije pacijenata s HL. U tu svrhu je pokrenut velik broj kliničkih pokusa s ciljem dobivanja odgovora na dva glavna pitanja: može li se primjena radioterapije za pacijente s ranim stadijem bolesti ograničiti samo na one s lošom prognozom, definiranom pozitivnim nalazom interim PET-a?; te može li agresivna polikemoterapija za pacijente s uznapredovalim stadijem biti rezervirana samo za one s jako lošom prognozom, definiranom pozitivnim nalazom interim PET-a? (74)

5.1. INTERPRETACIJA INTERIM PET NALAZA

U 8-10% pacijenata se na interim PET-u može naći perzistentni, slabi unos FDG, najčešće na mjestu gdje je prije početka liječenja zabilježen masivni tumor. To područje perzistentnog unosa FDG prvi put su opisali Hutchings i sur. kao minimalni rezidualni unos (MRU). MRU se definira kao unos FDG niskog stupnja, unutar područja prethodno postojeće bolesti te se smatra da nema malignu narav (6).

Pojava MRU je posljedica upalne reakcije tkiva na citolitički učinak kemoterapije, pri čemu se bilježi nespecifičan unos FDG koji nastaje u upalnim stanicama (75). Prognoza pacijenata koji pokazuju pojavu MRU je praktički jednaka

prognozi pacijenata s negativnim nalazom interim PET-a, zbog čega je predloženo da se MRU pozitivni pacijenti smatraju kao interim PET negativni. Dvije godine nakon uvođenja pojma, Gallamini i sur. su definirali MRU kao slabi, perzistirajući unos FDG intenziteta jednakog ili nešto višeg od intenziteta struktura medijastinalnog krvnog bazena (12). Tako se koncept MRU razvijao s ciljem povećanja specifičnosti i smanjenja broja lažno pozitivnih rezultata interim PET-a u sklopu predviđanja ishoda liječenja.

Međutim, takav razvoj definicije MRU doveo je do situacije u kojoj su se u različitim kliničkim istraživanjima koristili različiti kriteriji za interpretaciju interim PET nalaza. Iz tog razloga se javlja potreba za standardizacijom postupaka izvođenja, kao i interpretacije nalaza PET-a, da bi se što pouzdanije procijenile brojne studije koje se provode o ovoj temi. IHP je 2007. godine donio smjernice za upotrebu FDG-PET-a u kliničkim istraživanjima. To je rezultiralo promjenom u kriterijima za procjenu odgovora u liječenju limfoma te je eliminirana kategorija nepotvrđenog potpunog odgovora (CRu). Kriteriji IHP-a se oslanjaju na vizualni (kvalitativni) pristup procjene PET nalaza na kraju liječenja. Pri tome se referentna pozadina razlikuje ovisno o veličini lezije (ako je lezija >2 cm u promjeru, za pozitivan nalaz potrebno je nakupljanje FDG veće nego što je to u medijastinalnom krvnom bazenu; za lezije <2 cm u promjeru, nakupljanje FDG treba biti veće od okolne pozadine) (47, 76). Iako su ovi kriteriji pogodni za procjenu PET nalaza nakon liječenja, za optimalnu evaluaciju interim PET nalaz potrebne su drugačije metode. Pri tome je poželjno da referentna pozadina ima višu razinu nakupljanja FDG, za što je u ovom slučaju uzeta jetra (77).

U travnju 2009. godine, u Deauvilleu je održan prvi međunarodni sastanak na temu interpretacije nalaza interim PET-a kod bolesnika s limfomom. Cilj tog sastanka bilo je određivanje jednostavnih, primjenjivih pravila u interpretaciji interim PET-a. Zaključci s tog konsenzusa sažeti su u tri glavne odrednice: (1) poželjna je vizualna procjena PET nalaza, iako se u nekim slučajevima može koristiti i SUV; (2) interpretacija interim PET nalaza bi se uvijek trebala temeljiti na usporedbi pojedinačnih žarišta nakupljanja FDG sa nalazom snimljenim prije početka liječenja; (3) intenzitet nakupljanja FDG se procjenjuje na temelju ljestvice u kojoj se kao referentni organ uzima jetra.

Kao rezultat tog konsenzusa nastali su kriteriji za interpretaciju interim PET-a koji se danas koriste kod pacijenata s HL, tzv. kriteriji iz Deauvillea, koji sačinjavaju

ljestvicu od pet stupnjeva:

1. Nema nakupljanja;
2. Nakupljanje manjeg ili jednakog intenziteta kao u vaskulaturi medijastinuma;
3. Nakupljanje jačeg intenziteta od medijastinalnog, ali manjeg ili jednakog nego u jetri;
4. Nakupljanje na bilo kojoj lokalizaciji je umjereno jače od nakupljanja u jetri;
5. Nakupljanje na bilo kojoj lokalizaciji i/ili novim lokalizacijama bolesti je značajno jače od nakupljanja u jetri.

Kao granična vrijednost za pozitivan nalaz uzima se ≥ 4 , pri čemu se stupnjevi 1-3 smatraju negativnim nalazom. Treba naglasiti i činjenicu da se u različitim kliničkim studijama dopušta određena fleksibilnost u tumačenju kriterija, što ovisi o konačnom cilju studije. Na primjer, ako se na temelju rezultata interim nalaza planira smanjenje intenziteta kemoterapije, poželjna je visoka negativna prediktivna vrijednost (NPV), pa se savjetuje da se kao granična vrijednost postavi niži, 3. stupanj ljestvice (78).

Dakle, vizualna interpretacija metabolizma u tumoru u odnosu na metabolizam okolnih struktura glavni je čimbenik za procjenu pozitivnosti ili negativnosti nalaza. Osim navedenog kvalitativnog (vizualnog) pristupa, postoji i semikvantitativna metoda procjene nalaza PET-a. Metabolizam u određenoj regiji ili tumoru možemo kvantificirati uzimajući u obzir težinu, visinu i površinu tijela bolesnika te injiciranu aktivnost FDG-a. Tako dobivamo tzv. SUV indekse za pojedine regije koji upućuju na intenzitet metabolizma, odnosno indirektno na agresivnost tumorske lezije. SUV se definira kao omjer koncentracije radiofarmaka u određenoj regiji i primijenjene doze radiofarmaka, korigirane prema tjelesnoj masi pacijenta u određenom vremenskom trenutku nakon primjene sredstva.

Medijani vrijednosti SUV-indeksa kod limfoma značajno se razlikuju ovisno o histološkom tipu limfoma i kreću se od 2 do više od 20. Indolentni tumori rijetko imaju SUV veći od 10. S obzirom da FDG nije radiofarmak specifičan za tumore, njegova akumulacija u nekoj regiji može biti posljedica i drugih, benignih promjena. Vrijednost SUV-indeksa korisna je, ali nije ključna za interpretaciju nalaza pa je granična vrijednost SUV-indeksa od 2,5 relativna (79).

Semikvantitativna analiza PET/CT nalaza može biti naročito korisna u procjeni metaboličkog odgovora u tijeku liječenja što se izražava kao promjena, odnosno redukcija maksimalnog SUV-a (Δ SUVmax) na interim-PET nalazu u odnosu na

inicijalni PET/CT. Smatra se da $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ može služiti kao prediktor preživljenja bolesnika s agresivnim limfomom (80).

Međutim, čini se da je semikvantitativni pristup, koji se temelji na SUV indeksu, korisniji za procjenu ne-Hodgkinovog (naročito kod difuznog B-velikostaničnog limfoma) nego Hodgkinovog limfoma, vjerojatno zbog drugačije kinetike propadanja tumora nakon liječenja (81, 82).

5.2. PACIJENTI S RANIM STADIJEM BOLESTI

Treba naglasiti činjenicu da se većina istraživanja objavljenih na ovu temu koncentrira na pacijente s uznapredovalim stadijem HL, pa je prognostički značaj interim PET-a provedenog u ranom stadiju bolesti manje jasan. Hutchings i sur. objavili su studiju koja je uključivala 77 pacijenata s HL, od kojih je 31 imao rani stadij bolesti, te su dokazali da postoji snažna povezanost između rezultata PET/CT-a nakon dva ciklusa kemoterapije i PFS. Kod pacijenata s ranim stadijem bolesti utvrđena je visoka NPV (kod nijednog pacijenta s negativnim nalazom nije došlo do progresije). Rezultati su bili manje uvjerljivi u skupini pacijenata s pozitivnim PET nalazom, među kojima je došlo do progresije u jednog od pet pacijenata. Niska PPV vjerojatno proizlazi iz činjenice da samo manji broj pacijenata s ranim stadijem bolesti i pozitivnim interim PET nalazom doživi progresiju bolesti. Smatra se da slaboj PPV vjerojatno doprinosi i dodatni učinak radioterapije, koji se ne može mjeriti interim PET nalazom (7).

Zlatni standard u liječenju pacijenata s ranim stadijem Hodgkinovog limfoma je kombinacija ABVD kemoterapije i radioterapije, pri čemu je ukupno preživljenje preko 95%. Međutim, dugoročne nuspojave liječenja nisu zanemarive budući da je dokazano da više pacijenata umire od kasnih posljedica liječenja nego od same bolesti (83). GHSG je pokazala da redukcija kemoterapije (sa četiri na dva ciklusa ABVD) i radioterapije (sa 30 na 20 Gy), primijenjena na pacijentima s ranim stadijem i povoljnom prognozom bolesti, djeluje učinkovito i manje toksično (84).

Ova mogućnost ograničavanja i svođenja toksičnosti povezane s liječenjem na minimum, a bez negativnog utjecaja na ishod liječenja, dovela je do pokretanja velikog broja studija smišljenih s ciljem uporabe prognostičke vrijednosti interim PET-a za smanjenje intenziteta terapije u onih s negativnim nalazom.

U studiji RAPID uključena su 602 pacijenta s povoljnim karakteristikama (stadiji IA-IIA), a kao granična vrijednost za pozitivan PET/CT nalaz uzet je treći stupanj prema kriterijima iz Deauvillea. Pacijenti s negativnim nalazom randomizirani su u dvije skupine od kojih je jedna primala IFRT, a druga nije primala daljnju terapiju. Trogodišnji PFS u skupini koja je primala radioterapiju bio je 94%, a u skupini koja nije primala daljnje liječenje 91% ($p = 0.23$). Na temelju toga, autori su zaključili da se radioterapija može izostaviti u pacijenata s negativnim interim PET/CT-om (85).

S druge strane, studija EORTC/GELA/IL, koja je uključivala i pacijente s povoljnim i s nepovoljnim karakteristikama, morala je prerano odustati od istraživanja u skupini u kojoj je izostavljena radioterapija na temelju negativnog interim PET-a, zbog učestale ponovne pojave bolesti. Ova studija uključivala je 1137 pacijenata koji su razvrstani u povoljnu skupinu i nepovoljnu skupinu. U povoljnoj skupini standardno liječenje sastojalo se od tri ciklusa ABVD i INRT, a interim-PET je učinjen nakon 2 ciklusa, bez ikakvog utjecaja na daljnje liječenje. Liječenje u eksperimentalnoj skupini sastojalo se od dva ciklusa ABVD nakon čega je učinjen PET/CT; ako je PET negativan, pacijenti su primili još dva ciklusa ABVD bez radioterapije, a ako je PET pozitivan, primili su dva ciklusa BEACOPPesc i INRT. U nepovoljnoj skupini, po istom principu, standardno liječenje bilo je četiri ciklusa ABVD uz INRT, a nakon interim-PET-a u eksperimentalnoj skupini pacijenti su primili još 4 ciklusa ABVD bez radioterapije (negativan PET/CT), odnosno dva ciklusa BEACOPPesc i INRT (pozitivan PET/CT). Nakon vremena praćenja od jedne godine, u povoljnoj skupini zabilježeno je 10 događaja (progresija/relaps) - 1 u standardnoj skupini i 9 u eksperimentalnoj. PFS je iznosio 100% u standardnoj skupini, a 94.9% u eksperimentalnoj ($p = 0.017$). U nepovoljnoj skupini zabilježeno je ukupno 23 progresije/relapsa (7 u standardnoj skupini, 16 u eksperimentalnoj). PFS je iznosio 97.3% (standardna skupina), odnosno 94.7% (eksperimentalna skupina) ($p = 0.026$).

Dakle, ova studija je pokazala da u stadiju I i II postoji viši rizik od ranog relapsa kod pacijenata koji nisu primili radioterapiju, nego kod pacijenata koji su liječeni kombiniranom terapijom. Osim toga, izgledno je da su moguće dugoročne nuspojave INRT manje nego što je to kod starije metode EFRT. Stoga se smatra da bi posljedice intenzivne terapije relapsa bolesti mogle prevagnuti nad pozitivnim stranama izbacivanja radioterapije u inicijalnom liječenju (86). U svakom slučaju,

potrebno je duže vrijeme praćenja prije nego što se utvrdi može li se radioterapija sa sigurnošću izostaviti u ovoj skupini pacijenata.

Tablica 7. Istraživanja koja uključuju pacijente s ranim stadijem HL

Studija	Broj pacijenata	Liječenje
Izraelski H2 protokol Rana povoljna bolest Rana nepovoljna bolest	660	2xABVD; PET- → 25 Gy INRT 2xABVD; PET+ → 2xABVD + 27 Gy INRT
CALGB (Cancer and Leukemia Group B) Stadij I-II, niski rizik	149	2xABVD; PET- → 2xABVD 2xABVD; PET+ → 2xBEACOPPesc + 30 Gy IFRT
Stadij I-II, visoki rizik, masivna bolest	123	2xABVD; PET- → 4xABVD 2xABVD; PET+ → 4xBEACOPPesc + 30 Gy IFRT
GHSB Rana povoljna bolest (HD16) Standardna skupina	1100	2xABVD; PET; 20 Gy IFRT bez obzira na rezultate
Eksperimentalna skupina		2xABVD; PET- → bez daljnje terapije 2xABVD; PET+ → 20 Gy IFRT
Rana nepovoljna bolest (HD17) Standardna skupina	1100	2xBEACOPPesc, 2xABVD; PET; 30 Gy IFRT bez obzira na rezultate
Eksperimentalna skupina		2xBEACOPPesc, 2xABVD; PET- → bez daljnje terapije 2xBEACOPPesc, 2xABVD; PET+ → 30 Gy IFRT
EORTC/GELA (Group for the Study of Adult Lymphoma) Rana povoljna bolest Standardna skupina	1137	2xABVD; PET; 1xABVD + 30 Gy INRT bez obzira na rezultate
Eksperimentalna skupina		2xABVD; PET- → 2xABVD 2xABVD; PET+ → 2xBEACOPPesc + 30 Gy INRT
Rana nepovoljna bolest Standardna skupina		2xABVD; PET; 4xABVD + 30 Gy INRT bez obzira na rezultate
Eksperimentalna skupina		2xABVD; PET- → 4xABVD 2xABVD; PET+ → 2xBEACOPPesc + 30 Gy INRT
UK NCRI Lymphoma Study Group (RAPID)	602	3xABVD; PET- → randomizacija – 30 Gy IFRT ili bez daljnje terapije 3xABVD; PET+ → 3xABVD + 30 Gy IFRT
GATLA (Grupo Argentino de tratamiento de la Leucemia Aguda)	193	3xABVD; PET- → bez daljnje terapije 3xABVD; PET+ → ako je postignut PR 3xABVD+IFRT; ako postoji progresija bolesti, terapija druge linije

5.4. UZNAPREDOVALI STADIJ

Kod pacijenata s uznapređovalim HL pažnja je usmjerena na povećanje učinkovitosti liječenja više nego na smanjenje štetnih posljedica. Dosadašnje studije su pokazale bolji odgovor na liječenje upotrebom agresivnijih terapijskih režima, kao što je BEACOPP, međutim, takav plan liječenja rezultira i povećanjem toksičnosti (87).

Gallamini i sur. su objavili retrospektivnu studiju od 165 pacijenata s HL, koji su na temelju rezultata interim PET nalaza nastavili liječenje ABVD kemoterapijom (n=137) ili su prebačeni na BEACOPP (n=28). Sveukupni dvogodišnji PFS bio je 88%. Dvogodišnji PFS kod pacijenata s negativnim interim-PET-om (liječenih po shemi ABVD) bio je 92%, dok je PFS kod pacijenata s pozitivnim interim PET-om (liječenih po shemi BEACOPP) bio 62% ($p = 0.0006$) (za razliku od studije iz 2007. kad je ta vrijednost iznosila 12%) (88).

Kao i u slučaju ranog stadija bolesti, u tijeku su klinička istraživanja koja nastoje utvrditi može li se na temelju pozitivnog interim PET nalaza povećati intenzitet terapije, odnosno smanjiti intenzitet kemoterapije u pacijenata s negativnim nalazom.

U tijeku je studija UK RATHL koja uključuje 1200 pacijenata s uznapređovalim HL. To je velika međunarodna studija koja nastoji pokazati može li se PET/CT nakon dva ciklusa konvencionalne kemoterapije koristiti za određivanje intenziteta daljnje terapije. Pacijenti s negativnim nalazom, kojih je bilo 85%, randomizirani su u dvije skupine, od kojih jedna nastavlja primati standardnu ABVD terapiju, a druga AVD (izbačen je bleomicin). Na taj način se želi pokazati može li se bleomicin sa sigurnošću izbaciti iz terapije na temelju negativnog interim PET nalaza. Pacijenti s pozitivnim interim PET-om, kojih je bilo 15%, preusmjereni su na terapijski režim BEACOPP, čime se nastoji dokazati može li eskalacija terapija na temelju pozitivnog interim PET-a poboljšati ishod liječenja (89).

Studija GITIL HD0607 uključuje 389 pacijenata, od kojih je 16.8% s pozitivnim interim PET nalazom (4. i 5. stupanj prema kriterijima iz Deauvillea). Pacijenti s negativnim nalazom randomizirani su u skupinu u kojoj se prima radioterapija, te u skupinu u kojoj se ne prima radioterapija (cilj je procijeniti potrebu za radioterapijom u ovoj skupini pacijenata). Među pacijentima s pozitivnim nalazom, jedna skupina prima daljnjih 6 ciklusa BEACOPPesc, a druga R-BEACOPPesc. Preliminarni

rezultati ove studije pokazuju da je PFS za pacijente s negativnim interim PET nalazom 96%, a za pacijente s pozitivnim nalazom 76%. Ako te vrijednosti ostanu nepromijenjene tijekom dužeg vremena praćenja, bit će potvrđeni rezultati Gallaminija i sur. iz 2011. koji pokazuju da je kod većine pacijenata moguća rana intenzifikacija kemoterapije na temelju pozitivnog interim PET-a) (90).

Tablica 8. Istraživanja koja uključuju pacijente s uznapredovalim stadijem HL

Studija	Broj pacijenata	Liječenje
Izraelski H2 protokol Standardni rizik (IPS 0-2) Visoki rizik (IPS≥3)	226	2xABVD; PET- → 4xABVD 2xABVD; PET+ → 4xBEACOPPesc + INRT 2xABVD; PET- → 4xABVD 2xABVD; PET+ → 4xBEACOPPesc + INRT
American Intergroup Study	248	2xABVD; PET- → 4xABVD 2xABVD; PET+ → 6xBEACOPPesc
GHSJ (HD18) Standardna skupina Eksperimentalna skupina	1146	2xBEACOPPesc; PET; 6xBEACOPPesc bez obzira na rezultate 2xBEACOPPesc; PET- → 2xBEACOPPesc 2xBEACOPPesc; PET+ → 6xR + BEACOPPesc + RT za rezidualne čvorove ≥2.5 cm
GITIL HD0607 (stadij IIA, masivna bolest; IIB-IVB)	389	(1) 2xABVD; PET- → 4xABVD, opet PET, ako negativan, randomizacija – RT ili bez RT; ako pozitivan, obaviti biopsiju, ako je pozitivna, terapija druge linije i transplantacija koštane srži (2) 2xABVD; PET+ → Skupina A (4xBEACOPPesc, ponoviti PET, ako negativan, 4xBEACOPP) Skupina B (4xR-BEACOPPesc, ponoviti PET, ako negativan, 4xR-BEACOPP) ako je PET pozitivan nakon 6 ciklusa, terapija druge linije i transplantacija koštane srži
UK NCRI Lymphoma Study Group (RATHL)	1200	2xABVD; PET- → randomizacija – 4xABVD ili 4xAVD 2xABVD; PET+ → 4xBEACOPP, ponoviti PET, ako negativan, 2xBEACOPP; ako pozitivan, druga linija terapija ili RT
EORTC (HD11) Standardna skupina Eksperimentalna skupina	570	1xBEACOPPesc; PET; 3xBEACOPP esc bez obzira na rezultate (+36 Gy RT ako postoji rezidualna masa nakon liječenja) 1xABVD; PET- → 3xABVD (+36 Gy RT ako postoji rezidualna masa nakon liječenja) 1xABVD; PET+ → 3xBEACOPPesc

Za kraj, treba naglasiti da, ako se terapija planira prilagođavati na temelju rezultata interim PET nalaza, preporučuje se obaviti PET/CT prije početka liječenja. Ne bi trebala biti izostavljena ni evaluacija nakon terapije, jer u oko 4% pacijenata s negativnim interim PET-om, nalaz može postati pozitivan. Kod mnogih pacijenata inicijalno liječenih ABVD terapijom, pozitivni interim PET nalaz može postati negativan nakon liječenja te se može postići potpuna remisija intenzifikacijom terapije sa 4-6 ciklusa BEACOPP-a. Istraživanja koja su u tijeku trebala bi dodatno razjasniti potrebu za radioterapijom te istražiti mogućnost izostavljanja bleomicina na temelju negativnog interim PET-a, čime bi se trebale smanjiti posljedice toksičnosti (91).

6. PROMJENE PREPORUKA NEZAVISNIH EKSPERTNIH GRUPA NA OSNOVU DOSADAŠNJIH SPOZNAJA O ULOZI INTERIM PET/CT-A U HODGKINOVOM LIMFOMU

Brojni svjetski stručnjaci s područja istraživanja raka djeluju udruženi u različite organizacije čiji je cilj razvoj, provođenje i koordinacija kliničkih istraživanja, te implementacija spoznaja iz tih istraživanja u kliničku praksu.

Jedna od takvih organizacija je NCCN (National Comprehensive Cancer Network). To je neprofitno udruženje koje okuplja stručnjake iz 25 vodećih američkih centara za istraživanje raka. Ova udruga djeluje s ciljem kontinuiranog poboljšanja kvalitete istraživanja, edukacije i brige za pacijente. Na temelju multidisciplinarnog pristupa u istraživanju različitih vrsta raka, NCCN redovito objavljuje kliničke smjernice s ciljem unapređenja dijagnoze i liječenja raka, koje su namijenjene i kliničarima i pacijentima.

NCCN smjernice se temelje na najuvjerljivijim dokazima dostupnim u određenom trenutku te se kontinuirano revidiraju objavljivanjem novih istraživanja. Prema najnovijim smjernicama iz 2014. godine, NCCN preporučuje rutinsku upotrebu PET/CT-a u početnoj procjeni proširenosti Hodgkinovog limfoma te za procjenu rezidualnih masa nakon liječenja. Primjena PET/CT-a za postterapijsko praćenje je i dalje kontroverzna te se ne preporučuje, sve dok se ne dobiju noviji dokazi iz studija koje su još u tijeku.

Što se tiče upotrebe interim PET/CT-a, u smjernicama se navodi da je, na temelju inicijalnih dokaza, vrijednost interim PET/CT-a u pacijenata s ranim stadijem bolesti donekle ograničena. To se objašnjava činjenicom da će većina pacijenata sa stadijem I i II, koji imaju pozitivan interim PET/CT, ipak ostati u remisiji, dok će se gotovo u svih pacijenata s uznapredovalom bolesti i pozitivnim nalazom pojaviti relaps bolesti. Međutim, neka novija istraživanja su pokazala da je interim PET/CT nakon 2 ili 3 ciklusa kemoterapije dobar prognostički faktor i kod pacijenata s ranim stadijem bolesti jer se na temelju njega može donositi odluka o broju ciklusa kemoterapije. Najnovija istraživanja o ulozi interim-PET/CT-a u ranom stadiju bolesti većinom su u završnim fazama (Tablica 7).

Kod bolesnika s uznapređovalom bolesti (nepovoljan stadij I-II te stadij III-IV) interim PET/CT se već pokazao kao jako osjetljiv prognostički faktor.

Na temelju svih iznesenih spoznaja, rezultat konsenzusa u NCCN-u bio je da se rana procjena odgovora pomoću interim PET/CT-s, na temelju Deauville kriterija, uvede u smjernice za pacijente sa stadijima I i II (nepovoljna bolest) te za pacijente sa stadijima III i IV. Smjernice preporučuju izvođenje interim PET/CT-a nakon 2-4 ciklusa kemoterapije po shemi ABVD ili nakon 4 ciklusa po shemi BEACOPPesc.

Vođenje terapije na temelju nalaza interim PET/CT-a zasad se ne preporučuje izvan domene kliničkih istraživanja (23).

7. INTERIM PET/CT U HODGKINOVOM LIMFOMU – ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

Istraživanja o upotrebi interim PET/CT-a sve su zastupljenija i u našoj zemlji. Na ovom mjestu bit će prikazano jedno od recentnijih istraživanja provedeno na Zavodu za hematologiju Kliničke bolnice Merkur.

Na temelju spoznaja, prema kojima se interim PET/CT pokazao snažnim prediktorom odgovora na liječenje HL, provedena je i ova studija čiji je cilj bio prikazati iskustvo jedne klinike u liječenju HL i ocjenjivanje prognostičke vrijednosti interim PET/CT-a.

U ovo retrospektivno istraživanje uključeno je 30 bolesnika (medijan dobi bio je 27.5 godina), liječenih od 2011. do 2013. godine. Pacijenti su liječeni prema shemi ABVD (89.7%), odnosno BEACOPPesc (10.3%). Interim PET/CT je učinjen nakon 2 ciklusa ABVD, odnosno 4 ciklusa BEACOPPesc. U analizi PET/CT-a korišten je semikvantitativni pristup, odnosno SUV vrijednost, te Deauville kriteriji.

Potpuna remisija zabilježena je u 83.3% pacijenata. Medijan PFS i OS nisu dosegnuti. 27.3% pacijenata pokazivali su 1. stupanj prema Deauville kriterijima, 63.6% pacijenata 2. stupanj, po jedan pacijent 3. i 4. stupanj, dakle interim PET/CT je bio pozitivan u samo jednog pacijenta. PFS se značajno razlikovao s obzirom na pojedine skupine Deauville kriterija ($p=0.003$). Treba naglasiti da terapijski protokol u nijednog bolesnika nije promijenjen na temelju nalaza interim PET/CT-a.

Ovo istraživanje je utvrdilo da se interim PET/CT, interpretiran prema Deauville kriterijima, pokazao značajnim, za razliku od ostalih parametara. Međutim, zbog malog broja bolesnika i nedovoljnog vremena praćenja, kao i zbog nedavnog uvođenja ove metode u bolničku praksu, potreban je oprez u tumačenju ovih rezultata (92).

8. ZAKLJUČAK

Već godinama se pokazuje superiornost PET/CT-a nad CT-om u evaluaciji pacijenata s limfomom i njegova visoka prognostička vrijednost. PET/CT prije početka liječenja i nakon liječenja je već ušao u standardnu kliničku praksu kad se radi o tretmanu pacijenata s HL, a odnedavno je to postao i interim-PET/CT koji služi za procjenu odgovora u tijeku liječenja.

U primjeni FDG-PET-a najviše obećava potencijal za prilagodbu liječenja na temelju rane evaluacije odgovora na terapiju. Na taj način se nastoji prevladati neuspjeh inicijalnog liječenja i poboljšati ishod liječenja pacijenata s limfomom. Da bi se ta ideja uspješno uvela u rutinsku kliničku praksu, mora biti potkrijepljena čvrstim dokazima iz brojnih kliničkih istraživanja koja su trenutno u tijeku.

Ukoliko se planira prilagodba terapije na temelju rezultata interim PET/CT-a, preporučeno je izvoditi i PET/CT prije početka liječenja. Već je dokazana visoka NPV za interim PET/CT izveden nakon 2 ciklusa kemoterapije (89-94%), zasad je PPV još uvijek niska među pacijentima s ranim stadijem bolesti. U nekih pacijenata, liječenih po shemi ABVD, pozitivni interim PET/CT može postati negativan nakon završetka liječenja, a potpuna remisija se može postići ako se pojača intenzitet terapije, prelaskom na 4-6 ciklusa po shemi BEACOPPesc (91).

Zbrinjavanje pacijenata s Hodgkinovim limfomom doživjelo je brojna značajna postignuća kroz godine, te i dalje ostaje područje hematoonkologije koje se ubrzano mijenja.

9. ZAHVALE

Prije svega, zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Slobodanki Ostojić Kolonić, na predloženoj temi, savjetima i razumijevanju, te na svojoj stručnoj pomoći pruženoj tijekom izrade ovoga rada. Jednako tako zahvaljujem članovima komisije prof. dr. sc. Ani Peraica Planinc i prof. dr. sc. Jasenki Markeljević na vremenu uloženom u ocjenjivanje rada.

Veliko hvala mom dečku koji je najviše od sviju slušao moje probleme i bio mi velika podrška i pomoć za vrijeme studiranja.

Hvala mojim prijateljima na iskrenom prijateljstvu, i podršci te što su mi pomogli učiniti studentske dane ljepšima.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima koji su mi omogućili ovo školovanje i sve ostalo u životu, hvala im na strpljenju, razumijevanju i podršci tijekom studiranja.

10. LITERATURA

1. Novak I, Jakšić O, Kuliš T, Batinjan K, Znaor A. Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988-2009. *Croat Med J.* 2012;53:115-23
2. Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med.* 2002;346:1417-8
3. Bonadonna G, Viviani S, Bonfante V, Gianni AM, Valagussa P. Survival in Hodgkin's disease patients – Report of 25 years of experience at the Milan cancer Institute. *Eur J Cancer.* 2005; 41: 998–1006
4. Gallamini A, Patti C, Viviani S, Rossi A, Fiore F, Di Raimondo F, Cantonetti M, Stelitano C, Feldman T, Gavarotti P, Sorasio R, Mulè A, Leone M, Rambaldi A, Biggi A, Barrington S, Fallanca F, Ficola U, Chauvie S, Gianni AM. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol.* 2011;152:551-60
5. Rigacci L, Castagnoli A, Carpaneto A, Carrai V, Vaggelli L, Matteini M. Can (18)F-FDG PET after first cycle chemotherapy predict the efficacy of therapy in Hodgkin's disease? *Haematologica* 2002;87, ELT24
6. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16:1160–1168
7. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, Buus S, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Berthelsen AK, Specht L. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006;107:52–59
8. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, Luminari S, Vitolo U, Sancetta R, Iannitto E, Trentin L, Stelitano C, Tavera S, Biggi A, Castagnoli A, Versari A, Gregianin M, Pelosi E, Torchio P, Levis A. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica.* 2006;91:475–481
9. 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

10. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, Chandramouly A, Verma S, Kothari P, Coleman M. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer*. 2006;107:2678–2687
11. Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Alinari L, Musuraca G, Marchi E, Stefoni V, Castellucci P, Fina M, Farshad M, Pileri S, Baccarani M. Early positron emission tomography (PET) restaging: a predictive final response in Hodgkin's disease patients. *Ann Oncol*. 2006;17:1296–1300
12. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, Patti C, Loft A, Di Raimondo F, D'Amore F, Biggi A, Vitolo U, Stelitano C, Sancetta R, Trentin L, Luminari S, Iannitto E, Viviani S, Pierri I, Levis A. 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
13. Connors JM. Positron Emission Tomography in the Management of Hodgkin Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:317-22
14. Juweid ME. FDG-PET/CT in lymphoma. *Methods Mol Biol*. 2011;727:1-19
15. Kaplan WD, Jochelson MS, Herman TS, et al. Gallium-67 imaging: a predictor of residual tumor viability and clinical outcome in patients with diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1990;8:1966–70
16. Front D, Bar-Shalom R, Mor M, et al. Aggressive non-Hodgkin lymphoma: early prediction of outcome with ⁶⁷Ga scintigraphy. *Radiology*. 2000;214:253–7
17. Vose JM, Bierman PJ, Anderson JR, et al. Single-photon emission computed tomography gallium imaging versus computed tomography: predictive value in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1996;14:2473–9
18. Janicek M, Kaplan W, Neuberg D, et al. Early restaging gallium scans predict outcome in poor-prognosis patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with high-dose CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997;15:1631–7
19. Barrington SF, Mikhaeel NG. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? *Br J Haematol*. 2014;164:315-28
20. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KD, von Schulthess GK, Goerres GW. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET

and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology*. 2004;232:823-9

21. Evans WC, Gilmore D, English J. The Role of PET and PET/CT in Managing the Care of Lymphoma Patients. *J Nucl Med Technol*. 2011;39:190-194

22. Follows GA, Ardeshtna KM, Barrington SF, Culligan DJ, Hoskin PJ, Linch D, Sadullah S, Williams MV, Wimperis JZ. Guidelines for the First Line Management of Classical Hodgkin Lymphoma. *Br J Haematol*. 2014

23. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, Benitez CM, Bierman PJ, Blum KA, Chen R, Dabaja B, Fisher RI, Forero A, Gordon LI, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Hochberg EP, Huang J, Maloney DG, Mauch PM, Metzger M, Moore JO, Morgan D, Moskowitz CH, Poppe M, Rabinovitch R, Winter JN, Yahalom J. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Hodgkin Lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(2)

24. 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;339:1506-14

25. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*. 2008;111:504-16

26. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology*. 1998;206:475-81

27. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer*. 2001;91:889-99

28. Bangerter M, Moog F, Buchmann I. Whole-body 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1998;9:1117-22

29. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Hematologica*. 2001;86:266-73

30. Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol*. 2002;81:20-5

31. Menzel C, Döbert N, Mitrou P, et al. Positron emission tomography for the staging of Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncologica*. 2002;41:430-6

32. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 2004;90:620–5
33. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006;91:482–9
34. Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for Therapy Response Assessment in Lymphoma. *J Nucl Med*. 2009;50:21-30
35. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using ^{18}F -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
36. de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, et al. ^{18}F FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2001;12:9–37
37. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001;115:793–800
38. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al. Thoracic positron emission tomography using ^{18}F -fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood*. 2001;98:2930–4
39. Guay C, Lépine M, Verreault J, Bénard F. Prognostic value of PET using ^{18}F -FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med*. 2003;44:1225-31
40. Foo SS, Mitchell PL, Berlangieri SU, Smith CL, Scott AM. Positron emission tomography scanning in the assessment of patients with lymphoma. *Intern Med J*. 2004;34:388-97
41. Rigacci L, Castagnoli A, Dini C, Carpaneto A, Matteini M, Alterini R, Carrai V, Nassi L, Bernardi F, Pieroni C, Bosi A. ^{18}F FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: long-term results. *Oncol Rep*. 2005;14:1209-14

42. Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy--is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology*. 2007;244:257-62
43. Juweid ME, Cheson BD. Role of positron emission tomography in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:4577-80
44. Juweid ME, Cheson BD. Positron emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med*. 2006;354:496-507
45. Juweid ME. Utility of positron emission tomography (PET) scanning in managing patients with Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;259-65:510-1
46. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. 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
47. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-86
48. Cheson B. Response Criteria for Malignant Lymphoma 2007. Cheson criteria. <http://www.iconplc.com/>
49. Ansell SM, Armitage JO. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:571-80
50. Maeda LS, Horning SJ, Iagaru AH, et al. Role of FDG-PET/CT surveillance for patients with classical Hodgkin's disease in first complete response: The Stanford University Experience. *Blood*. 2009;114:1563
51. Bestawros A, Foltz L, Srour N, Savage KJ, Connors JM. Patients' versus physicians' roles in detecting recurrent Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24:1359-63
52. Hutchings M. Routine follow-up scanning of patients with lymphoma: who, when, how, and why? *Leuk Lymphoma*. 2011;52:552-3
53. Radford JA, Eardley A, Woodman C, Crowther D. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. *BMJ* 1997;314:343-346

54. Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D. The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:123–125
55. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1781–1787
56. El-Galaly T, Prakash V, Christiansen I, et al. Efficacy of routine surveillance with positron emission tomography/computed tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma in complete remission: status in a single center. *Leuk Lymphoma* 2011;52:597–603
57. Brusamolino E, Baio A, Orlandi E, et al. Long-term events in adult patients with clinical stage IA-IIA nonbulky Hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6487–6493
58. Ng AK. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2011;154:23-31
59. Azambuja E, Fleck JF, Batista RG, Menna Barreto SS. Bleomycin lung toxicity: who are the patients with increased risk? *Pulm Pharmacol Ther.* 2005;18:363-6
60. van der Kaaij MAE, Heutte N, le Stang N, et al. Gonadal function in males after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma treated in four subsequent trials by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC lymphoma group and the groupe d'Étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol.* 2007;25:2825–2832
61. Meirrow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update.* 2001;7:535-43
62. Harel S, Fermé C, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2011;96:1692–1699
63. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol.* 2009;27:2356–2362
64. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol.* 2002;20:3484–3494

65. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, et al. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007;110:2576–2586
66. <http://www.cancer.org/cancer/hodgkindisease/detailedguide/hodgkin-disease-treating-radiation>
67. Gobbi PG, Zinzani PL, Broglia C, Comelli M, Magagnoli M, Federico M, Merli F, Iannitto E, Tura S, Ascari E. Comparison of prognostic models in patients with advanced Hodgkin disease. Promising results from integration of the best three systems. *Cancer*. 2001;91:1467-78
68. Kasamon YL, Wahl RL. FDG PET and risk-adapted therapy in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:206-19
69. Skinnider BF, Mak TW. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2002;99:4283-97
70. Ma Y, Visser L, Roelofsen H, de Vries M, Diepstra A, van Imhoff G, van der Wal T, Luinge M, Alvarez-Llamas G, Vos H, Poppema S, Vonk R, van den Berg A. Proteomics analysis of Hodgkin lymphoma: identification of new players involved in the cross-talk between HRS cells and infiltrating lymphocytes. *Blood*. 2008;111:2339-46
71. MacManus MP, Seymour JF, Hicks RJ. Overview of early response assessment in lymphoma with FDG-PET. *Cancer Imaging*. 2007;7:10-8
72. Kostakoglu L. Early prediction of response to therapy: the clinical implications in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1413-20
73. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, Nishashi 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
74. Gallamini A, Fiore F, Sorasio R, Meignan M. Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: definitions, interpretation rules, and clinical validation. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1761-4
75. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Balzarini J, Verhoef G, Mortelmans L, Vandenberghe P, De Wolf-Peeters C. [(18)F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [(18)F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:682-8

76. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, Wiseman GA, Kostakoglu L, Scheidhauer K, Buck A, Naumann R, Spaepen K, Hicks RJ, Weber WA, Reske SN, Schwaiger M, Schwartz LH, Zijlstra JM, Siegel BA, Cheson BD; Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma J Clin Oncol. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. 2007;25:571-8
77. Itti E, Juweid ME, Haioun C, Yeddes I, Hamza-Maaloul F, El Bez I, Evangelista E, Lin C, Dupuis J, Meignan M. Improvement of early 18F-FDG PET interpretation in diffuse large B-cell lymphoma: importance of the reference background. J Nucl Med. 2010;51:1857-62
78. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. Leuk Lymphoma. 2009;50:1257-60
79. Boellaard R, Oyen WJ, Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Visser EP, Willemsen AT, Arends B, Verzijlbergen FJ, Zijlstra J, Paans AM, Comans EF, Pruim J. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:2320-33
80. Ishii Y, Tomita N, Tateishi U, Ishiyama Y, Yamamoto E, Hattori Y, Hagihara M, Yamazaki E, Ishigatsubo Y. The rate of reduction in the maximum standardized uptake value from the initial to the post-R-CHOP therapy in positron emission tomography scan predicts disease progression in diffuse large B cell lymphoma patients. Med Oncol. 2014;31:880
81. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, Vera P, Bologna S, Brière J, Jais JP, Haioun C, Coiffier B, Morschhauser F. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2011;118:37-43
82. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, Paone G, Talbot JN, Rahmouni A, Meignan M. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. J Nucl Med. 2007;48:1626-32

83. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2003;21:3431-9
84. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sökler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;363:640-52
85. Radford J, Barrington S, Counsell N, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, Coltart S, Culligan D, Lister A, Bessell E, Kruger A, Popova B, Hancock B, Hoskin P, Illidge T, O'Doherty M. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma (HL) and a negative PET scan after 3 cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID trial. *Blood.* 2012;120:547
86. André MPE, Reman O, Federico M, Girinski T, Brice P, Brusamolino E, Ferme C, vander Maazen R, Bellei M, Sebban C, Morschhauser F, Lugtenburg E, Stamatoulas A, Fortpied C, Meignan M, Versari A, Hutchings M, Raemaekers J. Interim Analysis of the Randomized Eortc/Lysa/Fil Intergroup H10 Trial On Early PET-Scan Driven Treatment Adaptation in Stage I/II Hodgkin Lymphoma. *Blood.* 2012;120:549
87. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dörken B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Loeffler M. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:2386-95
88. Gallamini A, Patti C, Viviani S, Rossi A, Fiore F, Di Raimondo F, Cantonetti M, Stelitano C, Feldman T, Gavarotti P, Sorasio R, Mulè A, Leone M, Rambaldi A, Biggi A, Barrington S, Fallanca F, Ficola U, Chauvie S, Gianni AM. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol.* 2011;152:551-60
89. Fludeoxyglucose F 18-PET/CT Imaging in Assessing Response to Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Stage II, Stage III, or Stage IV Hodgkin Lymphoma. [dostupno na: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00678327](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00678327)
90. Gallamini A, Tarella C, Patti C, et al. Multicentre Clinical Study with early treatment intensification in high-risk Hodgkin Lymphoma (HL) patients with a positive FDG-PET scan after two ABVD courses: GITIL HD0607 study. *Ann Oncol.* 2011;22:167

91. Dann EJ, Blumenfeld Z, Bar-Shalom R, Avivi I, Ben-Shachar M, Goor O, Libster D, Gaitini D, Rowe JM, Epelbaum R. A 10-year experience with treatment of high and standard risk Hodgkin disease: six cycles of tailored BEACOPP, with interim scintigraphy, are effective and female fertility is preserved. *Am J Hematol.* 2012;87:32-6
92. Milunović V, Gredelj Šimec Nj, Planinc-Peraica A, Ostojić Kolonić S, Divošević S. Interim PET-CT u Hodgkinovom limfomu – iskustvo jednog centra. *Liječ Vjesn.* 2014;136:72

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 14. lipnja 1989. godine u Drnišu. Osnovnu školu pohađala sam u Drnišu, kao i opću gimnaziju u srednjoj školi „Ivana Meštrovića“ koju završavam 2008. godine. Tijekom osnovne i srednje škole sudjelovala sam na brojnim županijskim i regionalnim natjecanjima iz geografije, biologije, kemije i latinskog. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam u akademskoj godini 2008./2009. Aktivno govorim engleski jezik te poznajem osnove njemačkog i talijanskog.