Terapija vođena interim PET-CT-om u bolesnika s Hodgkinovim limfomom

Mesić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:296107

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Mesić

Terapija vođena interim PET-CT-om u bolesnika s Hodgkinovim limfomom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Mesić

Terapija vođena interim PET-CT-om u bolesnika s Hodgkinovim limfomom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

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 2015./2016.

Mentor: prof. dr. sc. Slobodanka Ostojić Kolonić

POPIS KRATICA

AA – Ann Arbor

ABVD – doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin

BEACOPP – bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin i prednizon

CHL – klasični Hodgkinov limfom *(engl. classical Hodgkin lymphoma)*

CT - kompjutorizirana tomografija *(engl. computed tomography)*

DHAP - deksametazon, cisplatina i citarabin

FDG-PET – pozitronska emisijska tomografija koja koristi [18F]-fluoro-2-deoksi-D-glukozu *(engl. fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography)*

GHSG – German Hodgkin Study Group

HL – Hodgkinov limfom

ICE - ifosfamid, karboplatina i etopozid

IPS – Međunarodni prognostički zbroj bodova *(engl. International prognostic score)*

KR – kompletna remisija

LMR – omjer limfocita i monocita *(engl. lymphocyte / monocyte ratio)*

NLPHL – nodularna limfocitna predominacija Hodgkinova limfoma *(engl. nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma)*

OS – ukupno preživljenje *(engl. overall survival)*

PB – progresivna bolest

PFS – vrijeme bez progresije bolesti *(engl. progression-free survival)*

PR – parcijalna remisija

SB – stabilna bolest

SADRŽAJ

1. UVOD....1
2. HIPOTEZA....3
3. CILJEVI RADA....3
3.1. Opći cilj....3
3.2. Specifični ciljevi....3
4. MATERIJALI I METODE....4
4.1. Materijali....4
4.2. Metode....4
4.2.1. Klinička interpretacija nalaza interim PET-CT-a....4
4.2.2. Statistička analiza....5
5. REZULTATI....6
6. RASPRAVA....19
7. ZAKLJUČCI....22
8. ZAHVALE....23
9. LITERATURA....24
10. ŽIVOTOPIS....27

SAŽETAK

Ana Mesić

TERAPIJA VOĐENA INTERIM PET-CT-OM U BOLESNIKA S HODGKINOVIM LIMFOMOM

Hodgkinov limfom je jedan od najčešćih tumora mlađe odrasle dobi. Napretkom dijagnostike i liječenja postotak izlječenja Hodgkinova limfoma je vrlo visok. S obzirom da mlada populacija obolijeva cilj je smanjiti kasne nuspojave liječenja. To se može postići stratificiranjem bolesnika u rizične i manje rizične skupine te se temeljem toga može prilagoditi terapija. Krajnji rezultat bi bio smanjenje toksičnosti kemoterapije i pojave kasnih nuspojava liječenja te također smanjenje rizika od relapsa bolesti. Cilj ove studije je bio istražiti prognostičku vrijednost kliničkog nalaza interim PET-CT-a. Nalaz interima omogućuje evaluaciju metaboličkog odgovora na kemoterapiju rano u tijeku liječenja. Rezultati ove studije pokazuju statistički značajnu razliku u trogodišnjem vremenu bez progresije bolesti s obzirom na klinički nalaz interim PET-CT-a. Iako rezultati ove studije zahtijevaju daljnje potvrde ukazuju na prognostički značaj interim te potencijalnu vrijednost terapije prilagođene na temelju nalaza.

Ključne riječi: Hodgkinov limfom, prognostički čimbenik, interim PET-CT

SUMMARY

Ana Mesić

THERAPY FOLLOWED BY INTERIM PET-CT IN PATIENT WITH HODGKIN LYMPHOMA

Hodgkin lymphoma is one of the most common tumours in young adults. Diagnostic and treatment improvement led to high percentage of curability in patients with Hodgkin lymphoma. Considering that young population is affected the aim is to decrease long-term side effects of treatment. Ultimate goal is to decrease toxicity and long-term side effects of chemotherapy as well as risk of relapse of disease. Aim of this study was to investigate prognostic value of interim PET-CT using clinical assessment. Interim gives information about metabolic response to chemotherapy early during treatment. There was a statistic significant difference in three-year progression free survival considering interim PET-CT. Although this study requires further investigation, it shows the prognostic importance of interim and potential value of therapy followed by interim PET-CT.

Key words: Hodgkin lymphoma, prognostic factor, interim PET-CT

1. UVOD

Hodgkinov limfom (HL) je zloćudna novotvorevina limfatičkog sustava čija je incidencija u razvijenim zemljama 2-3 /100 000, dok je u Republici Hrvatskoj 1.9 / 100 000. Iako je Hodgkinov limfom u komparaciji s drugim malignim bolestima relativno rijetka bolest, jedna je od najčešćih maligniteta mlađe odrasle dobi (1, 2). Opažena je bimodalna distribucija pojavnosti s najvišom incidencijom između 15 i 30 godina te nakon 55 godina. Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije dijeli Hodgkinov limfom u dva zasebna entiteta: klasični Hodgkinov limfom (engl. classical Hodgkin lymphoma, CHL) i nodularna limfocitna predominacija Hodgkinova limfoma (engl. nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL) (3). Dodatno, na temelju staničnog infiltrata, CHL se dijeli u 4 podskupine: nodularna skleroza, mješovita celularnost, limfocitna deplecija te limfocitima bogat Hodgkinov limfom (4). Liječenje učinkovitijim terapijskim protokolima dovelo je u posljednjih nekoliko desetljeća do porasta petogodišnjeg preživljenja višeg nego kod drugih malignoma. Danas je Hodgkinov limfom izlječiv u više od 80% slučajeva (3, 4, 5). S obzirom na to te na činjenicu da je zahvaćena mlada populacija, danas je naglasak na smanjivanju morbiditeta i mortaliteta koji su uzrokovani liječenjem. To su prije svega kardiorespiratorne bolesti, poremećaji funkcije štitne žlijezde, infekcije te smanjena fertilnost. Ono što čak više zabrinjava jest pojava sekundarnih neoplazmi među kojima se ističu akutna mijeloična leukemija, mijelodisplastični sindrom, te također rak pluća, dojke, kože i gastrointestinalnog sustava (6, 7, 8).U prilog tome govori i činjenica da se Hodgkinov limfom nalazi na trećem mjestu u prosječnom broju izgubljenih godina života zbog bolesti (6). Sve navedeno rezultiralo je pokušajima da se bolesnici stratificiraju u rizične i manje rizične skupine čime bi se bolest uspješno izliječila uz smanjenje kasnih nuspojava liječenja.Uz uobičajeno određivanje stadija bolesti Ann Arbor (AA) klasifikacijom, koriste se i ostali parametri kao što su postojanje velike medijastinalne tvorbe, pojava ekstranodalne bolesti, povišena sedimentacija eritrocita te zahvaćenost tri ili više regija limfnih čvorova, kako bi se svi bolesnici grupirali u tri skupine: rani, rani nepovoljni te kasni stadij bolesti (3). Za pacijente s uznapredovalom bolesti (stadij III i IV) u upotrebi je Međunarodni prognostički zbroj bodova (engl. International prognostic score, IPS) koji vrednuje 7 nezavisnih faktora za procjenu prognoze kao što su muški spol, stadij bolesti IV, dob > 45 godina, limfopenija, leukocitoza, vrijednost hemoglobina i albumina.

Najnovija studija Dienfenbach i suradnika predlaže jednostavniji IPS-3 sustav bodovanja (vrijednost hemoglobina, dob >45 godina i stadij IV) za koji je dokazano da ima veću prognostičku vrijednost u ukupnom preživljenju (engl. overall survival, OS) i vremenu bez progresije bolesti (engl. progression-free survival, PFS) (9). Iako sve navedeno ima veliku vrijednost, još uvijek se traga za idealnim sustavom stratifikacije.

U posljednjih desetak godina velika se važnost pridaje pozitronskoj emisijskoj tomografiji (PET) koja koristi [18F]-fluoro-2-deoksi glukozu (FDG) u kombinaciji s kompjutoriziranom tomografijom (CT) kao jednom od važnijih prognostičkih alata. Kombinacijom CT-a s PET-om osigurana je vizualizacija i mjerenje intenziteta metaboličke aktivnosti kao i mjerenje veličine tumorske tvorbe (10). Veća osjetljivost i specifičnost čine PET-CT superiornijim u odnosu na CT. Osim već poznate uloge PET-CT-a u određivanju stadija bolesti i procjeni terapijskog odgovora nakon liječenja, sve je više naglasak na vrijednosti PET-CT-a u procjeni kemosenzitivnosti tumora tijekom liječenja. PET-CT omogućuje evaluaciju metaboličkih promjena u tumora rano u tijeku liječenja, nakon prvog, drugog ili trećeg ciklusa kemoterapije (interim PET-CT). Interim PET-CT ima osjetljivost 43-100% i specifičnost 67-100% te je nalaz interim PET-CT-a bolji prognostički čimbenik od ostalih prognostičkih čimbenika, primjerice ekstranodalne pojave bolesti ili stadija bolesti (11, 12). Na temelju dosadašnjih studija dokazano je da nalaz interim PET-CT-a nakon drugog ciklusa kemoterapije ima negativnu prediktivnu vrijednost veću od 90%, dok je pozitivna prediktivna vrijednost osjetno niža, te iznosi 50 do 70%. Rezultati nekih studija predlažu omjer limfocita i monocita (engl. lymphocyte / monocyte ratio, LMR) kao zaseban prognostički čimbenik koji uz to povećava pozitivnu prediktivnu vrijednost interim PET-CT-a. LMR predstavlja lako dostupnu, jeftinu metodu koja bi u kombinaciji s interim PET-CT-om mogla imati veliku ulogu u identificiranju bolesnika s visokim rizikom (13-17). U tijeku je nekoliko velikih studija kojima je cilj dokazati da primjenom interim PET-CT-a i prilagodbom terapije na temelju tih nalaza dolazi do boljeg ishoda liječenja kod svih bolesnika s Hodgkinovim limfomom.

2. HIPOTEZA

Nalaz interim PET-CT-a je neovisni prognostički čimbenik kod bolesnika s Hodgkinovim limfomom

3. CILJEVI RADA

3.1. Opći cilj

Ustanoviti je li nalaz interim PET-CT-a neovisni prognostički čimbenik kod bolesnika s dijagnozom Hodgkinovog limfoma.

3.2. Specifični ciljevi

1. Ustanoviti ovisi li vrijeme bez progresije bolesti (progression-free survival) o kliničkom nalazu interim PET-CT-a
2. Ustanoviti ovisi li vrijeme bez progresije bolesti o ostalim prognostičkim čimbenicima (histološki tip HL-a, AA stadij, prisutnost B simptoma, „bulky“ bolesti, prognoza po GHSG i IPS-3 klasifikaciji, omjer limfocita i monocita, limfopenija, primjena radioterapije i doza zračenja, vrsta primijenjene terapije)

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Materijali

Za ovo retrospektivno istraživanje korišteni su nalazi 53 pacijenta s dijagnozom Hodgkinovog limfoma iz arhive Zavoda za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur kojima je navedena bolest dijagnosticirana u periodu od 2010. do 2015. godine. Definitivna dijagnoza je postavljena histološkim pregledom materijala koristeći klasifikaciju Svjetske zdravstvene organizacije. U istraživanju nisu korišteni osobni podaci koji bi otkrili identitet ili ugrozili privatnost bolesnika. Klinički podaci o bolesnicima i podaci o praćenju bolesnika dostupni su kod voditelja istraživanja, te u arhivi bolesnika Zavoda za hematologiju. Svakom bolesniku pridružen je jedinstveni broj kojim je bio uključen u istraživanje, a pravi identitet ispitanika, radi zaštite osobnih podataka bolesnika, je poznat samo istraživačima. Budući da je riječ o retrospektivnoj studiji, informirani pristanak nije bio osiguran.

4.2. Metode

Svim pacijentima je učinjen PET-CT prilikom postavljanja dijagnoze. Interim PET-CT je učinjen nakon 2 ciklusa kemoterapije kombinacijom doksorubicina, bleomicina, vinblastina i dakarbazina (ABVD) kod većine pacijenata (74.1%).

4.2.1. Klinička interpretacija nalaza interim PET-CT-a

S obzirom da zbog tehničkih ograničenja nije bilo moguće koristiti Deuville kriterije za interpretaciju nalaza, primijenjena je klinička interpretacija nalaza kako slijedi:

1. Kompletna remisija (KR) – nema patološkog nakupljanja FDG bez obzira na veličinu rezidualne mase

2. Parcijalna remisija (PR) – regresija veličine čvorova za >50%, regresija veličine fokalnih promjeni u jetri, slezeni i drugim organima za >50%, nema novih sijela limfoma, nisu ispunjeni kriteriji za KR.

3. Stabilna bolest (SB) – nisu ispunjeni kriteriji za KR, PR, PB

4. Progresivna bolest (PB) – novo sijelo limfoma ili povećanje bilo kojeg čvora ili fokalne promjene za > 50%

4.2.2. Statistička analiza

Za analizu prognostičke vrijednosti interim PET-CT-a kao krajnje točke uzete su ukupno preživljenje i vrijeme bez progresije bolesti. Ukupno preživljenje je definirano kao vrijeme od datuma dijagnoze do smrti zbog bilo kojeg uzroka. Vrijeme bez progresije bolesti je definirano kao vrijeme od datuma dijagnoze do prvog znaka progresije ili relapsa, ili do smrti povezane s bolesti. Za ukupno preživljenje korištena je Kaplan-Meierova krivulja s log-rank testom. Obzirom na veličinu ispitivanog uzorka u statističkoj analizi su korišteni neparametrijski statistički testovi. Razlike između kategorijskih varijabli ispitivane su χ^2 testom. U analizi i grafičkim prikazima korištena je programska podrška IBM SPSS Statistics, verzija 20.0 (www.spss.com). Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su statistički značajnima. Podaci su prikazani tablično i grafički.

5. REZULTATI

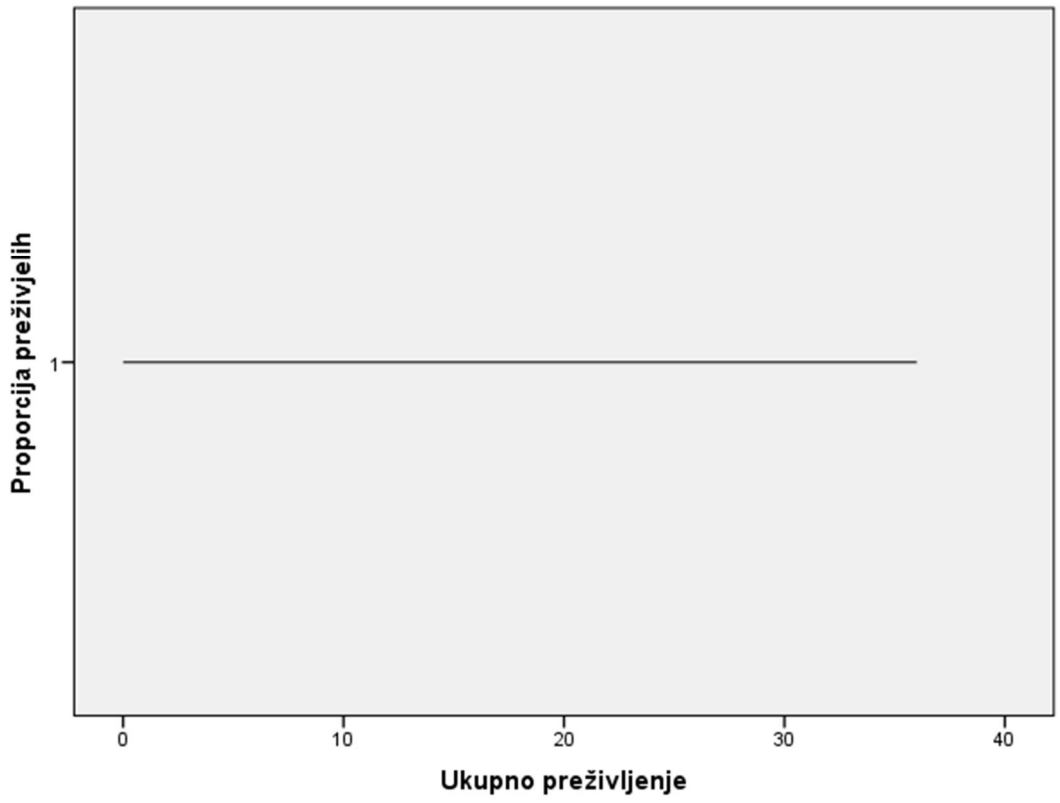
Ukupno su analizirani podaci 53 pacijenta. Raspodjela pacijenata po spolu je bila podjednaka. Medijan dobi je iznosio 38 godina. Većina bolesnika je imala HL tip nodularne skleroze te II. stadij po Ann Arbor klasifikaciji. Većina bolesnika nije imala B simptome pri dijagnozi kao ni „bulky“ bolest. Većina bolesnika je imala povoljni prognostički rizik, no uznapredovalu bolest prema GHSG klasifikaciji. Većina bolesnika je kao prvu liniju kemoterapije primila kemoterapiju po protokolu ABVD. Većina bolesnika nije primila radioterapiju kao konsolidacijsku terapiju. Interim PET-CT je kod većine bolesnika učinjen nakon 2 ciklusa po shemi ABVD. Većina bolesnika je na nalazu interim PET-CT-a imala kompletnu remisiju, a 9,4% bolesnika je doživjelo relaps. Za sve pacijente je poznat podatak o kliničkom nalazu interim PET-CT-a, dok drugi podaci nisu bili dostupni za sve pacijente. Detaljni klinički podaci svih pacijenata prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Prikaz karakteristika 53 bolesnika

	Broj pacijenata za koje je podatak raspoloživ	Broj pacijenata po kategoriji	Postotak
Godine starosti	53		
Medijan (izraženo u godinama)		38	-
Prosjek (izraženo u godinama)		42	-
Raspon (izraženo u godinama)		19-83	-
Spol	53		
Muški		27	51%
Ženski		26	49%
Vrsta KHL	53		
Nodularna skleroza		35	66%
Miješana celularnost		16	30%
Bogat limfocitima		1	2%
Nespecificirano		1	2%
AA stadij	53		
I		5	9%
II		30	57%
III		11	21%
IV		7	13%
B Simptomi	52		
Da		23	44%
Ne		29	56%
"Bulky" bolest	53		
Da		10	19%
Ne		43	81%
IPS - 3	26		
0		11	42%
1		11	42%
2		4	16%

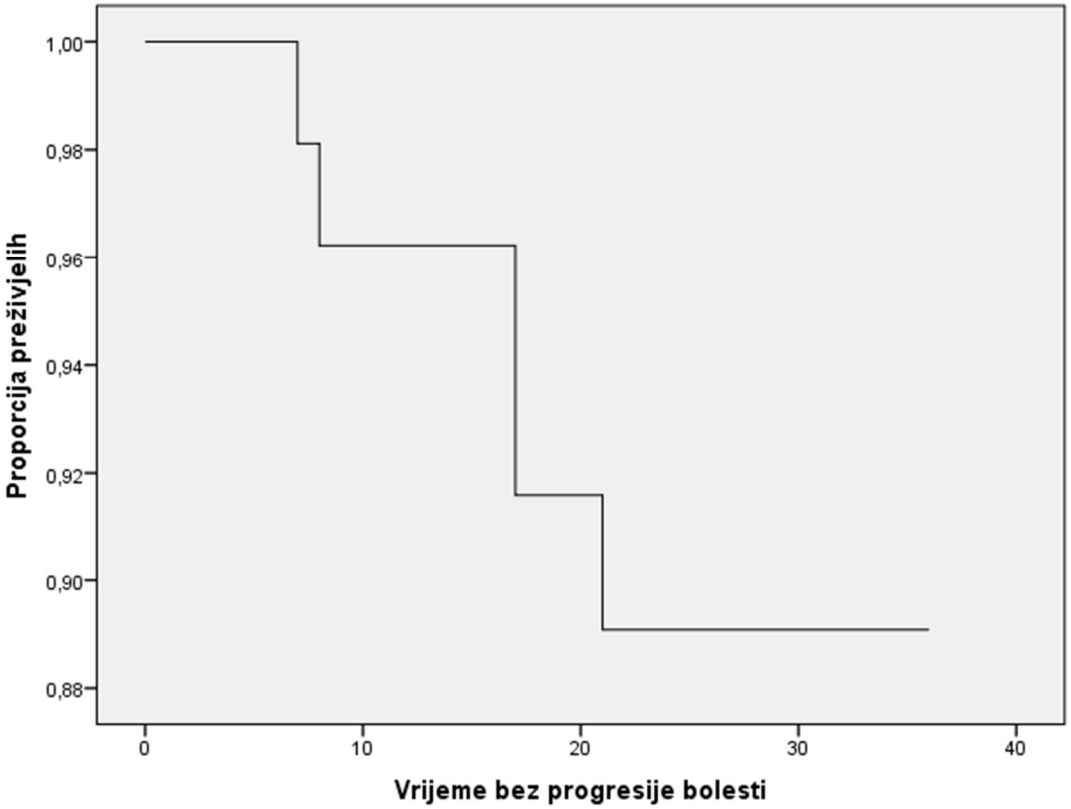
	Broj pacijenata za koje je podatak raspoloživ	Broj pacijenata po kategoriji	Postotak
Povoljni ili nepovoljni prognostički rizik	51		
Povoljni		26	51%
Nepovoljni		25	49%
GHSG klasifikacija	51		
Rani		17	33%
Intermedijarni		11	22%
Uznapredovali		23	45%
Prva linija terapije	53		
ABVD		42	79%
BEACOPP		2	4%
ABVD + RADIOTH		5	9%
ABVD + BEACOPP		3	6%
ABVD + BEACOPP + RADIOTH		1	2%
Druga linija terapije	53		
DHAP		2	4%
LVPP		1	2%
ICE + BEAM + RADIOTH		2	4%
Nije primjenjena		48	90%
Transplantacija matičnih stanica	53		
Da		4	8%
Ne		49	92%
Radioterapija	53		
Da		10	19%
Ne		43	81%
Ukupna doza zračenja	9		
30 Gy		5	56%
36 Gy		4	44%
Ciklus terapije nakon kojeg je učinjen interim PET-CT	52		
ABVD 2		39	75%
ABVD 3		5	9%
ABVD 4		4	8%
BEACOPP 2		1	2%
BEACOPP 1 + ABVD 2		1	2%
BEACOPP 4		1	2%
BEACOPP 6		1	2%
Klinički nalaz interima	53		
Kompletna remisija		45	85%
Parcijalna remisija		7	13%
Stabilna bolest		0	0%
Uznapredovala bolest		1	2%
Relaps bolesti	53		
Da		5	9%
Ne		48	91%
Status bolesti u 3. mjesecu 2016. godine	53		
Živ		52	98%
Mrtav		1	2%
Izgubljen u praćenju		0	0%

Srednja vrijednost perioda praćenja iznosila je 33.9 mjeseci te je stopa trogodišnjeg ukupnog preživljenja iznosila 100% (Slika 1).



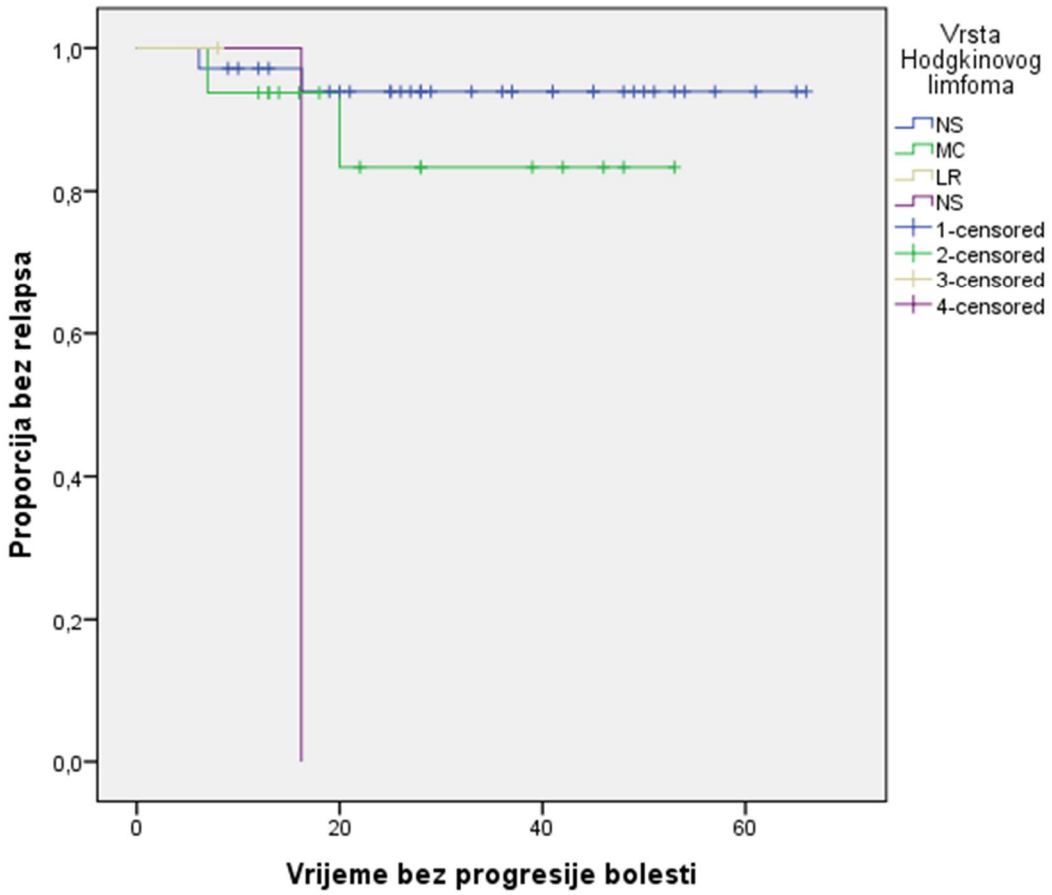
Slika 1. Proporcija preživjelih pacijenata u trogodišnjem ukupnom preživljenju

Nakon 33.9 mjeseci praćenja, stopa trogodišnjeg vremena bez progresije bolesti iznosila je 89% (Slika 2).



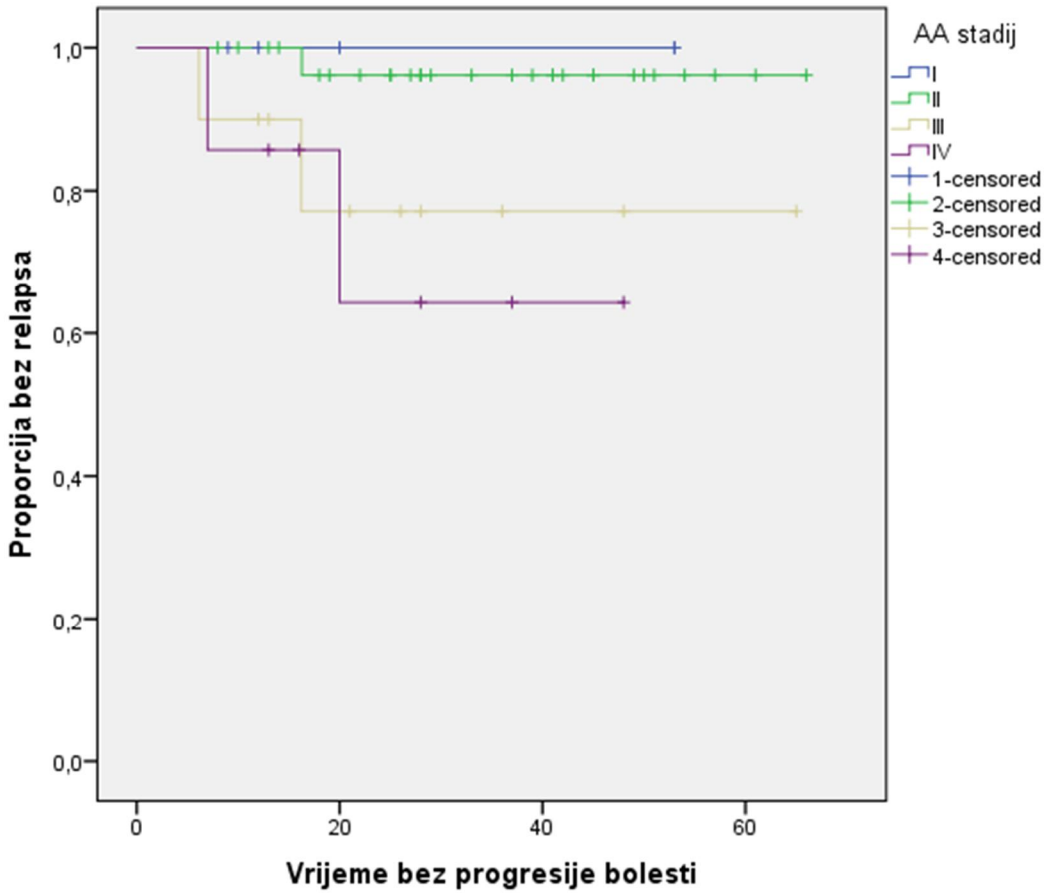
Slika 2. Proporcija preživjelih pacijenata u trogodišnjem vremenu bez progresije bolesti

S obzirom na histološku vrstu HL-a pronađena je statistički značajna razlika (χ^2=15.24, DF=3, p=0.02). Bolesnik s nespecificiranim limfomom imao je medijan preživljenja od 16.2 mjeseci (Slika 3).



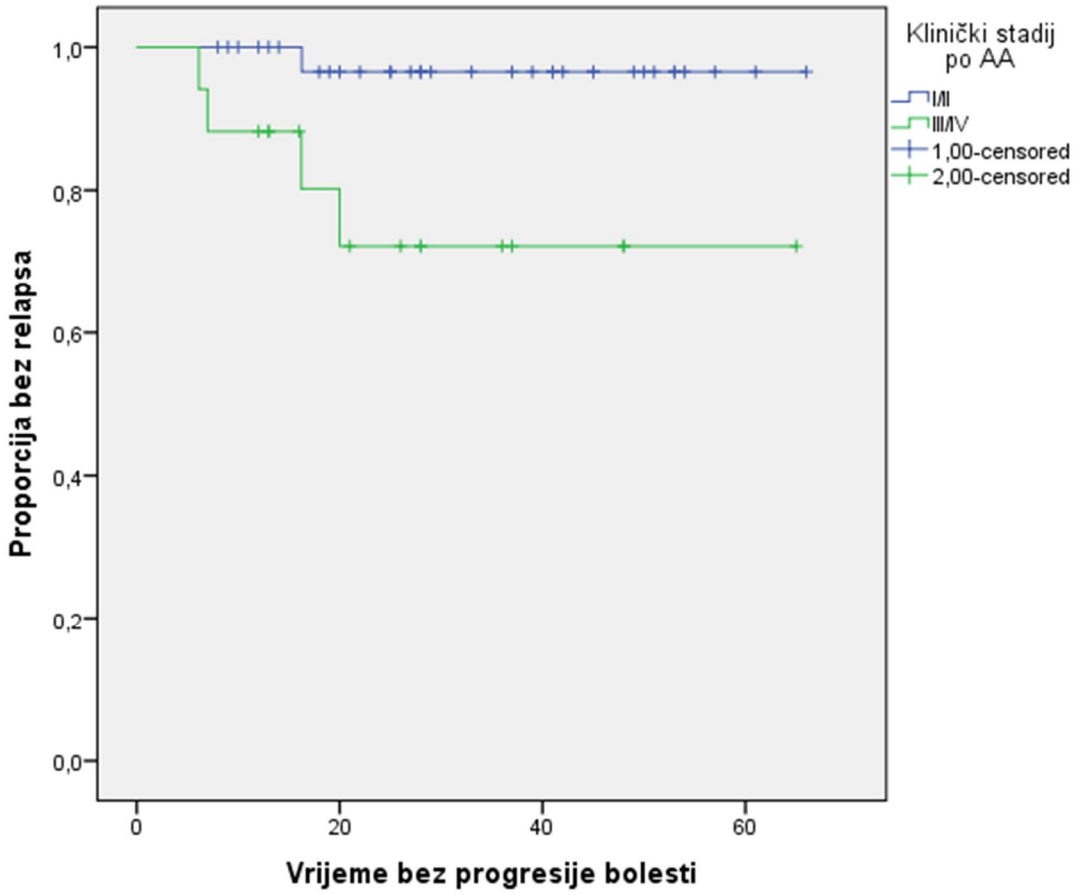
Slika 3. Proporcija bolesnika bez relapsa u trogodišnjem vremenu bez progresije bolesti s obzirom na vrstu HL-a

Premda je postojala statistička tendencija, nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na Ann Arbor stadij (χ^2=6.80, DF=3, p=0.07) (Slika 4).



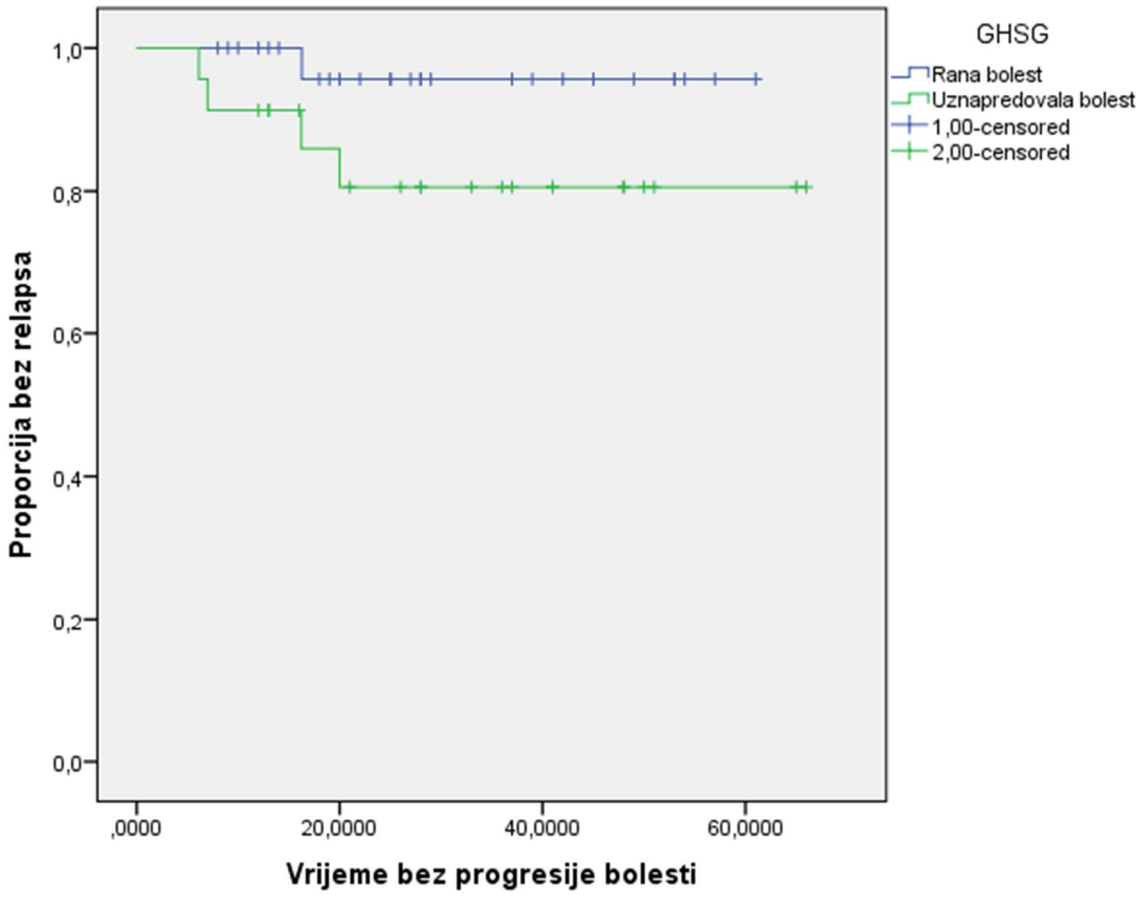
Slika 4. Proporcija bolesnika bez relapsa u trogodišnjem vremenu bez progresije bolesti s obzirom Ann Arbor stadij bolesti

Pacijenti su stoga grupirani po AA klasifikaciji u dvije grupe. Prva skupina je imala stadij I ili II, dok je druga skupina imala stadij III ili IV. Razlika u vremenu bez progresije bolesti bila je statistički značajna (χ^2=6.3, DF=1, p=0.012). 96.6% bolesnika sa stadijem I ili II bilo je bez relapsa bolesti za razliku od 72.2% bolesnika sa stadijem III ili IV (Slika 5).



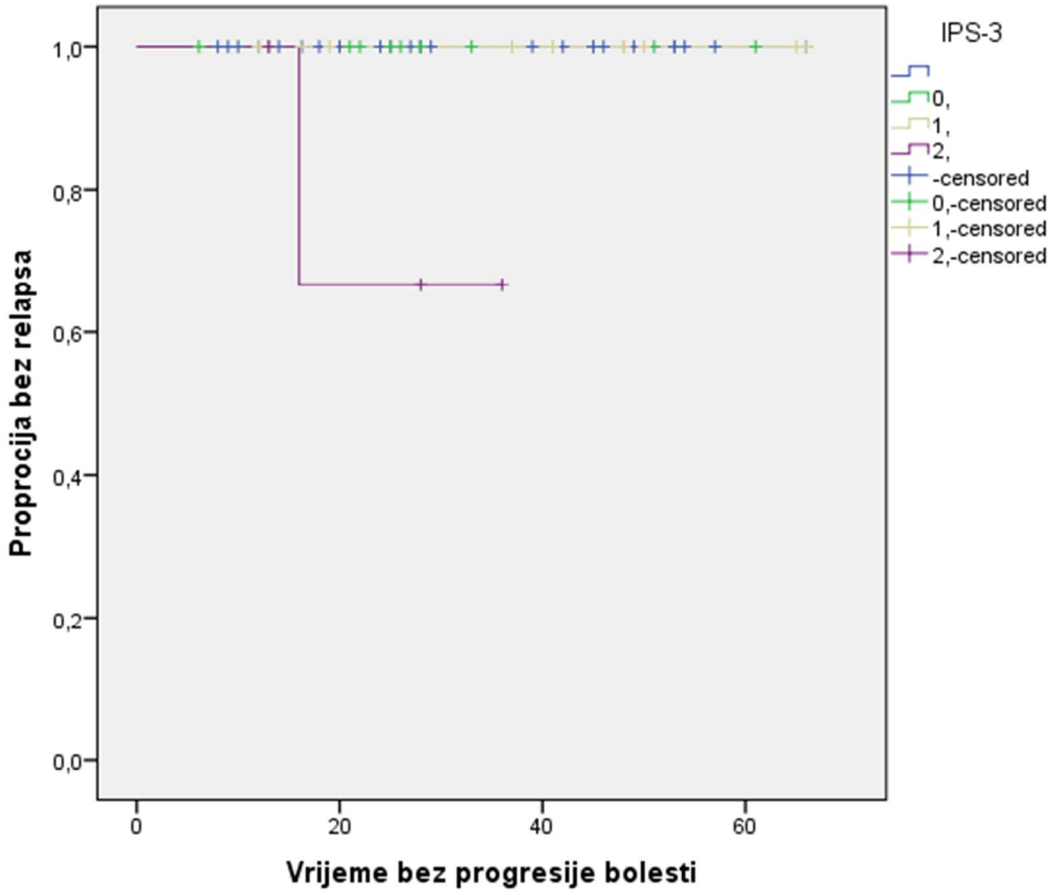
Slika 5. Proporcija bolesnika bez relapsa u trogodišnjem vremenu bez progresije bolesti s obzirom na Ann Arbor stadij grupiran u dvije skupine (I ili II stadij te III ili IV stadij)

S obzirom da je 45.1% bolesnika imalo uznapredovalu bolest pri dijagnozi, pacijenti su grupirani prema stadiju German Hodgkin Study Group (GHSG) na ranu i uznapredovalu bolest. Postojala je statistička tendencija prema lošijem ishodu za skupinu s uznapredovalom bolesti (χ^2=2.7, DF=1, p=0.95) (Slika 6).



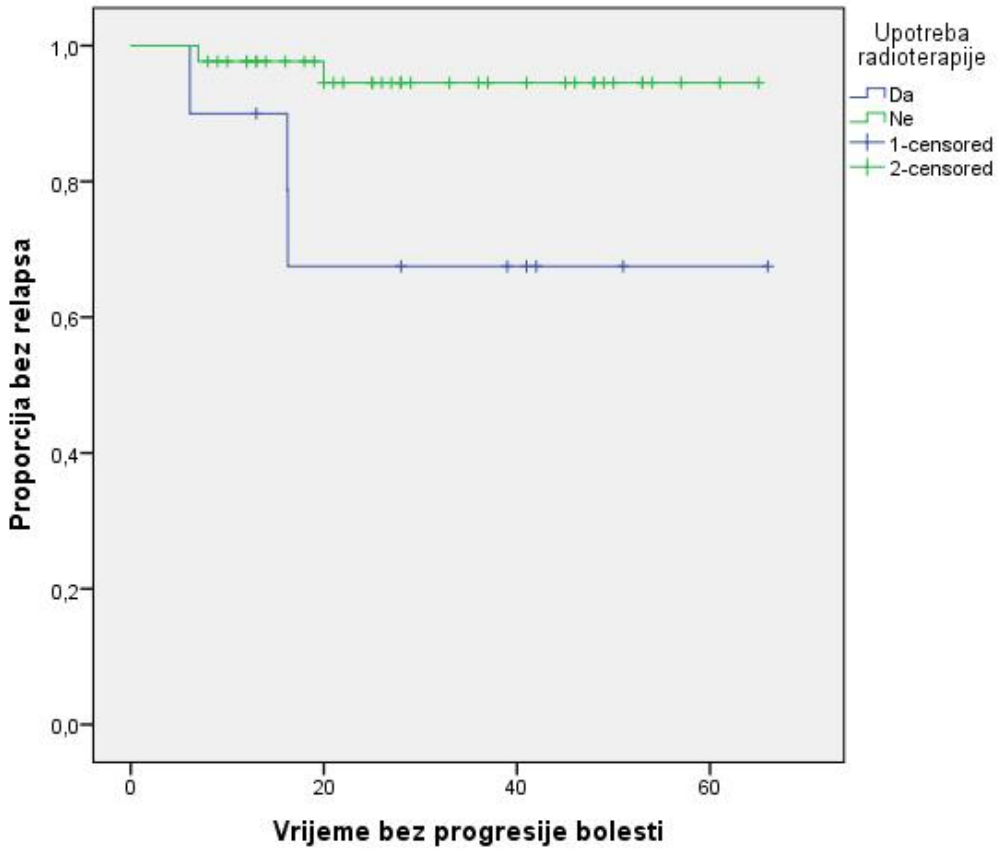
Slika 6. Proporcija bolesnika bez relapsa u trogodišnjem vremenu bez progresije bolesti s obzirom na GHSG stadij

S obzirom na IPS-3, postojala je statistički značajna razlika u vremenu bez progresije bolesti (χ^2=13,6, DF=3, p=0.003) u skupini bolesnika s uznapredovalom bolesti (stadij IIB, III i IV) (Slika 7).



Slika 7. Proporcija bolesnika bez relapsa u trogodišnjem vremenu bez progresije bolesti s obzirom na IPS-3

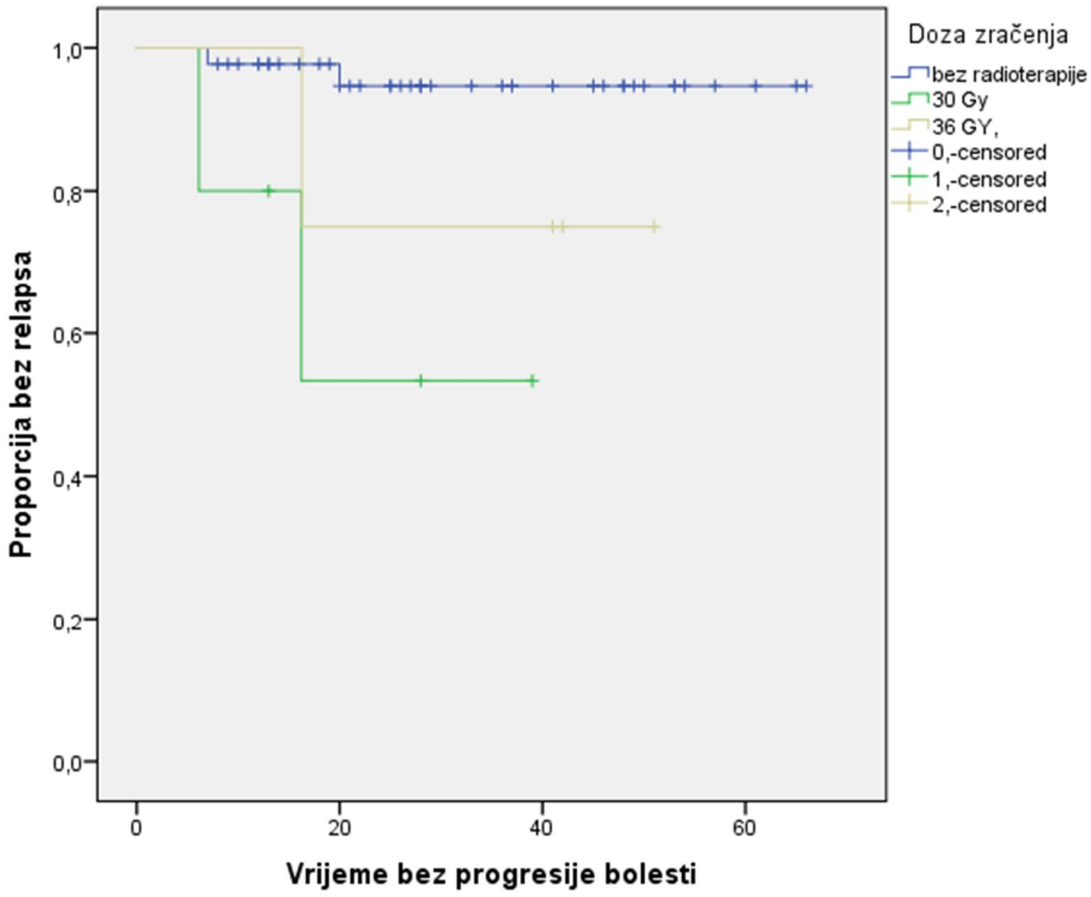
S obzirom na upotrebu radioterapije, bolesnici koji su zračeni imali su lošiji ishod (χ^2=6.04, DF=1,p=014). 67.5% bolesnika je bilo bez relapsa bolesti u toj skupini za razliku od 94.5% bolesnika koji nisu zračeni (Slika 8).



Slika 8. Proporcija bolesnika bez relapsa u trogodišnjem vremenu bez progresije bolesti s obzirom na primjenu radioterapije tijekom liječenja bolesti

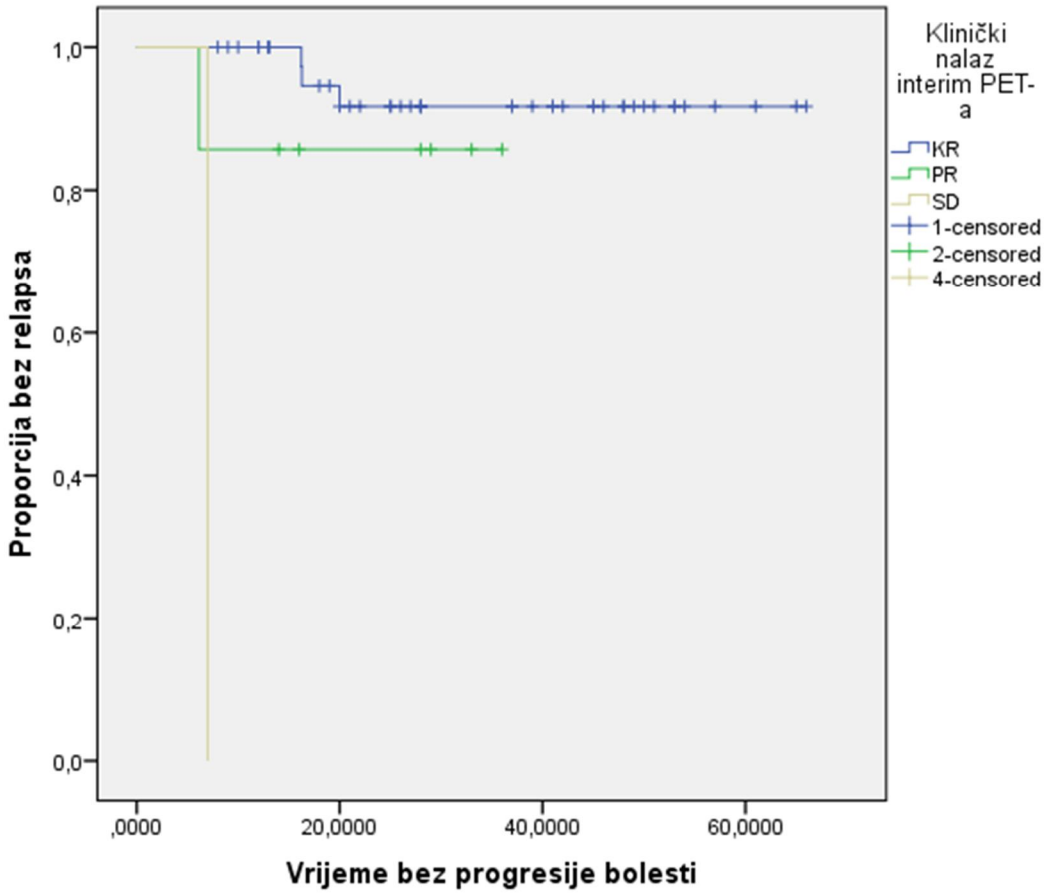
S obzirom na dozu radioterapije, pokazana je statistički značajna razlika (χ^2=9.7, DF=2, p=0.08).

Bolesnici bez radioterapije imali su najbolji ishod u vidu 94.7% bolesnika bez relapsa nakon praćenja od 20 mjeseci. Bolesnici koji su primili 30 GY imali su najlošiji ishod u vidu 53.3% bolesnika bez relapsa, dok je u skupini bolesnika koji su primili 36 GY 75 % bolesnika bilo bez relapsa (Slika 9).



Slika 9. Proporcija bolesnika bez relapsa u trogodišnjem vremenu bez progresije bolesti s obzirom na dozu primijenjenog zračenja tijekom liječenja bolesti

Nađena je statistički značajna razlika s obzirom na klinički nalaz interim PET-a (χ^2=25.4, DF=2, p<0.001). Bolesnik sa stabilnom bolesti imao je vrijeme bez progresije u trajanju od 7 mjeseci. 85.7% bolesnika s parcijalnom remisijom bilo je bez progresije. 91.7% bolesnika s kompletnom remisijom bilo je bez progresije bolesti (Slika 10).



Slika 10. Proporcija bolesnika bez relapsa u trogodišnjem vremenu bez progresije bolesti s obzirom na klinički nalaz interim PET-CT-a

Nije nađena statistički značajna razlika u vremenu bez progresije bolesti s obzirom na spolnu razdiobu, prisutnost B simptoma, prisutnost „bulky“ bolesti, prognozu, prisutnost limfopenije te na LMR omjer. S obzirom na prvu liniju terapije te na vrstu primijenjene terapije (ABVD ili BEACOPP) također nije nađena statistički značajna razlika u vremenu bez progresije bolesti.

6. RASPRAVA

Jedno od najvećih medicinskih postignuća je napredak dijagnostike i liječenja koji je doveo do porasta preživljenja osoba oboljelih od malignih bolesti. Hodgkinov limfom je bolest koja se nalazi u samom vrhu po postotku izlječenja. Iako je postignut veliki napredak u tom području i dalje ostaju aktualna pitanja kako smanjiti toksičnost i kasne nuspojave liječenja te kako smanjiti incidenciju relapsa i lošeg ishoda bolesti. Mnoga istraživanja bave se upravo ovom problematikom pokušavajući pronaći savršen prognostički sustav kojim bi se bolesnici stratificirali u rizične i manje rizične skupine temeljem kojeg bi se sa sigurnošću mogla individualizirati terapija. Stopa izlječenja uznapredovalog stadija Hodgkinovog limfoma je relativno visoka (70%) no ipak manje nego ranog stadija (18). Stoga se za uznapredovali stadij koristi IPS sustav temeljem kojeg se, uz ostalo, odlučuje koji protokol liječenja primijeniti, ABVD ili intenzivirani BEACOPP (3). Nedavna studija daje prednost IPS-3 sustavu u odnosu na IPS-7 kod uznapredovale bolesti (9).

U ovoj studiji je također nađena statistički značajna razlika u PFS-u s obzirom na IPS-3. Slično tome, nađena je statistički značajna razlika s obzirom na AA stadij grupiran u dvije skupine (I ili II te III ili IV stadij). Ti rezultati su u skladu s postojećim podacima iz literature (3). Nađena je i statistički značajna razlika u PFS-u s obzirom na primjenu radioterapije i na dozu zračenja. To se može dovesti u vezu s činjenicom da su bolesnici kojima je inicijalno ordinirana radioterapija većinom imali „bulky“ bolest ili refraktornu bolest što se oboje smatra negativnim prognostičkim čimbenicima (19). Lošiji ishod kod primjene 30 Gy u odnosu na 36 Gy sugerira da bi se primjenom 36 Gy mogao postići bolji ishod bolesti.

Primjenom konvencionalne terapije primarna refraktorna bolest ima najlošiju prognozu kao što i rani relaps bolesti ima lošiju prognozu od kasnog relapsa. Primjenom „salvage“ kemoterapije u visokim dozama i transplantacijom matičnih stanica poboljšava se ishod bolesti u obje navedene skupine.(20). Kao „salvage“ kemoterapija koriste se kombinacija deksametazona, cisplatine i visokih doza citarabina (DHAP), kombinacija ifosfamida, karboplatine i etopozida (ICE), brentuximab vedotin i drugi (3).

Primjena terapije temeljene na riziku, koja bi umanjila rizik od kasnih nuspojava s jedne i ranog relapsa s druge strane, zahtjeva pouzdane prognostičke faktore što ranije u tijeku liječenja (3).

Od svih prognostičkih čimbenika, nalaz interim PET-CT-a trenutno predstavlja aktualnu temu. Budući da se interim PET-CT radi u tijeku liječenja, najčešće nakon 2 ciklusa kemoterapije, omogućuje procjenu metaboličkih promjena i ocjenu odgovora na dotadašnje liječenje te promjenu terapije ovisno o nalazu. Iako nije usuglašeno nakon kojeg bi se ciklusa trebao učiniti interim PET-CT preporuka je što ranije da bi se na vrijeme prepoznao loš odgovor na liječenje te intenziviralo liječenje. S obzirom na to da unos FDG ovisi o perfuziji tumora, utjecaju hipoksije i apoptoze, udjelu upalnog infiltrata i ostalim biološkim faktorima, vrijeme od aplikacije zadnje kemoterapije do snimanja i broj ciklusa primijenjenih prije snimanja imaju veliki značaj (10). Također su bitni usuglašeni kriteriji očitavanja nalaza interima. Danas se koriste Deuville kriteriji koji uzimaju u obzir, osim nakupljanja FDG-a u tumoru, i nakupljanje u medijastinumu i jetri (21).

Provedene su tri velike prospektivne studije za pacijente s ranim stadijem bolesti gdje se temeljem nalaza interim PET-CT-a prilagođavala terapija; pacijentima s pozitivnim nalazom terapija se intenziviral, dok se pacijentima s negativnim nalazom izostavila primjena zračenja. Pokazano je kako nije bilo smanjenja ukupnog preživljenja iako je rizik relapsa bio malo povišen (22). Provedena je i prospektivna studija za pacijente s uznapredovalom bolesti gdje se terapija također prilagođavala na temelju nalaza interima. Pacijentima s pozitivnim nalazom interima nakon dva ciklusa ABVD-a ordinirana je terapija intenziviranim BEACOPP protokolom. Dokazan je veći dvogodišnji PFS u skupini s pozitivnim nalazom (64%) u odnosu na očekivani PFS (15-30%) (18).Ovo upućuje na mogućnost prilagodbe terapije s ciljem smanjenja rizika od kasnih nuspojava i relapsa bolesti.

U ovoj studiji interim PET-CT je većini pacijenata učinjen nakon 2 ciklusa ABVD protokola kemoterapije. Većina bolesnika je kao nalaz imala kompletnu remisiju (45 bolesnika, 84,9%) što govori za dobar odgovor na primijenjenu terapiju te također potvrđuje visoku kemosenzitivnost tumora za administriran protokol kemoterapije.

Nađena je statistički značajna razlika u PFS-u s obzirom na klinički nalaz interim PET-CT-a, bez obzira radi li se o ranom ili uznapredovalom stadiju bolesti. Bolesnik sa stabilnom bolesti imao je PFS u trajanju od 7 mjeseci. 85.7% bolesnika s parcijalnom remisijom te 91,7% bolesnika s kompletnom remisijom bilo je bez progresije bolesti. Navedeno pokazuje kako je nalaz interim PET-CT-a nezavisni prognostički čimbenik te je prema rezultatima ove studije značajniji od drugih prognostičkih čimbenika kao primjerice prisutnost „bulky“ bolesti, B simptoma, limfopenije te podjela na povoljnu i nepovoljnu prognozu.

Ti rezultati govore u prilog rezultatima sličnih studija te naglašavaju potrebu daljnjeg istraživanja i potvrđivanja navedenih rezultata (10, 18-20, 22-24). Dulji period praćenja je zasigurno glavna prepreka uvođenju interim PET-CT-a u kliničku praksu s obzirom da kasne nuspojave liječenja nastupaju desecima godina nakon prevedene terapije. Samo jednoznačnim dokazima koristi terapije vođene interim PET-CT-om, bez dodatnih rizika, moći će ista prijeći izvan domene kliničkih istraživanja i postati „zlatni standard“.

7. ZAKLJUČCI

U ovoj studiji nađena je statistički značajna razlika u vremenu bez progresije bolesti ovisno o kliničkom nalazu interim PET-CT-a. Ti rezultati su u skladu s nedavno provedenim istraživanjima te ističu važnost nalaza interim PET-CT-a kao prognostičkog faktora temeljem kojeg bi se mogla modificirati terapija rano u tijeku liječenja.

Također je nađena statistički značajna razlika u vremenu bez progresije bolesti s obzirom na primjenu radioterapije te na primijenjenu dozu zračenja gdje su najlošiju prognozu imali pacijenti koji su zračeni s 30 Gy. Potonje sugerira možebitnu važnost primjene većih doza zračenja. Nađena je i statistički značajna razlika u PFS-u s obzirom na IPS-3 sustav što sugerira vrijednost primjene jednostavnijeg sustava.

Iako rezultati ove studije imaju statistički značaj, zahtijevaju potvrdu te bi bilo uputno provesti prospektivnu studiju na većem uzorku pacijenata, primijeniti Deuville kriterije kod očitavanja nalaza interim PET-CT-a te pratiti bolesnike kroz dulji period vremena.

8. ZAHVALE

Prije svega se zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Slobodanki Ostojić Kolonić na predloženoj temi, stručnom vodstvu te ukazanoj prilici da radim znanstveno istraživanje i kroz to savladam nove vještine i steknem nova znanja. Također joj se zahvaljujem za iznimnu srdačnost i pristupačnost tijekom istraživanja.

Zahvaljujem se dr. Viboru Milunoviću na pomoći oko statističke obrade podataka, pristupačnosti i korisnim savjetima.

Zahvaljujem se dr. Martini Bogeljić Patekar na stručnim i praktičnim savjetima, pristupačnosti i srdačnosti.

Zahvaljujem se članovima komisije prof.dr.sc. Ani Planinc Peraica i prof.dr.sc. Jasenki Markeljević na pristupačnosti i vremenu uloženom u ocjenjivanje rada.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima na iznimnoj podršci, strpljenju i razumijevanju.

Posebno se zahvaljujem svom dečku na pomoći oko svih tehničkih problema te izuzetnoj podršci, razumijevanju i konstantnoj motivaciji.

9. LITERATURA

1. Rancea M, Engert A, von Tresckow B, Halbsguth T, Behringer K, Skoetz N:Hodgkin′s Lymphoma in Adults – diagnosis, treatment and follow-up. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(11): 177-83.
2. http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2013_final.pdf, pristupljeno 11.5.2016.
3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf, pristupljeno 11.5.2016.
4. Ansell SM: Hodgkin Lymphoma. Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc, Nov 2015:90(11):1574-83.
5. Remer M, Johnson PWM: Risk- and response-adapted strategies for the management of Hodgkin lymphoma. Chin Clin Oncol 2015:4(1):13.
6. Ahmadzadeh A, Yekaninejad MS, Jalili MH, Bahadoram M. Evaluating the Survival Rate and the Secondary Malignancies after Treating Hodgkin ' s Lymphoma Patients with Chemotherapy Regimens. Int J Hematol. 2014;8(2):21–6.
7. Bartlett NL. Limited-stage Hodgkin lymphoma: optimal chemotherapy and the role of radiotherapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book [Internet]. 2013;374–80. Available from: http://meetinglibrary.asco.org/content/52-132.
8. Wenz F, Abo-Madyan Y, Welzel G, Giordano FA. ABVD vs. radiotherapy in early stage Hodgkin's lymphoma: A critical look at the NCIC HD.6 trial. Strahlentherapie und Onkol. 2012;188(8):649–52.
9. Diefenbach CS, Li H, Hong F et al:Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. Br J Haematol, 2015, 171, 530–8.
10. MacManus MP, Seymour JF, Hicks RJ. Overview of early response assessment in lymphoma with FDG-PET. Cancer Imaging. 2007;7(1):10–8.
11. Gallamini A, Borra A. Role of PET in lymphoma. Curr Treat Options Oncol. 2014;15(2):248–61.
12. Tateishi U. PET/CT in malignant lymphoma: Basic information, clinical application, and proposal. Int J Hematol. 2013;98(4):398–405.

13. Simon Z, Barna S, Miltenyi Z, Husi K, Magyari F, Jona A, et al. Combined prognostic value of absolute lymphocyte/monocyte ratio in peripheral blood and interim PET/CT results in Hodgkin lymphoma. Int J Hematol [Internet]. Springer Japan; 2015; Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s12185-015-1884-z.
14. Tadmor T, Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, Aviv A, Baldini L, et al. Absolute Monocyte Count and Lymphocyte-Monocyte Ratio Predict Outcome in Nodular Sclerosis Hodgkin Lymphoma: Evaluation Based on Data From 1450 Patients. Mayo Clin Proc [Internet]. Elsevier Inc; 2015;90(6):756–64. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.025.
15. Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM, Macon WR, Witzig TE, Colgan JP, et al. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio recovery during ABVD treatment cycles predicts clinical outcomes in classical Hodgkin lymphoma. Blood Cancer J [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;3(4):e110. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3641323/pdf/bcj20138a.pdf.
16. Porrata LF, Ristow K, Colgan JP et al: Peripheral blood lymhocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin′s lymphoma. Haematologica 2012; 97(2): 263-9.
17. Koh YW, Kang HJ, Park C et al: The Ratio of the Absolute Lymphocyte Count to the Absolute Monocyte Count Is Associated with Prognosis in Hodgkin′s Lymphoma: Correlation with Tumor-Associated Macrophages. Oncologist 2012; 17:871-80.
18. Press OW, Li H, Sch H, Straus DJ, Moskowitz CH, Leblanc M, et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose – Positron Emission Tomography Imaging : Southwest Oncology Group S0816. 2016.
19. Kostakoglu L, Gallamini A. Interim 18F-FDG PET in Hodgkin lymphoma: would PET-adapted clinical trials lead to a paradigm shift? J Nucl Med [Internet]. 2013;54(7):1082–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818548.
20. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. Blood. 2009;107(1):52–9.
21. Aurer I, Gašparov S, Kralik M et al: Dijagnostika i liječenje limfoma – Drugi hrvatski konsenzus. Liječ Vjesn 2013, 135:63-76.

22. Lacasce A, Johnson P: Using Interim PET to Direct Therapy for Early Hodgkin Lymphoma: Results from the Trials. Hematologist 2016 (13):9.
23. Yang DH, Jung SH, Ahn JS, Kim YK, Min JJ, Bom HS, et al. Predictive Efficacy of Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) for the Treatment of Aggressive Lymphoma. Chonnam Med J [Internet]. 2015;51(3):109–14. Availablefrom: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4697110&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.
24. Romano A, Vetro C, Donnarumma D, Forte S, Ippolito M, Di Raimondo F: Early interim 2-(1) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis in classical Hodgkin′s lymphoma. Haematologica 2012; 97(6):e21-23.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 1991. godine gdje sam završila II. Gimnaziju. Medicinski fakultet sam upisala 2010. godine. Bila sam demonstrator jednu godinu na kolegiju Histologija i embriologija te dvije godine na kolegiju Klinička propedeutika. Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh. Aktivno sam sudjelovala na Internacionalnom studentskom kongresu SaMED u Sarajevu. Sudjelovala sam na dvodnevnoj edukaciji iz prve pomoći i zbrinjavanja traume koju organizira Studentska ekipa prve pomoći. Također sam pohađala Ljetnu školu hitne medicine Dubrovnik Summer School u Dubrovniku gdje sam položila Immediate life support (ILS) tečaj.