



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**PRIMENA PET/CT PREGLEDA U PLANIRANJU
RADIOLOŠKE TERAPIJE KOD PACIJENATA
OBOLELIH OD HOČKINOVOG LIMFOMA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof. dr Marko Erak

Kandidat: Milana Mitrić Ašković

Novi Sad, 2016. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Milana Mitrić Ašković
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Marko Erak, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Primena PET/CT pregleda u planiranju radiološke terapije kod pacijenata obolelih od Hoćkinovog limfoma
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2016
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad

Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja 7: ; broj stranica 93 ; broj slika 11 ; broj grafikona 18 ; broj tabela 18 ; broj shema 4; broj referenci 104.
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Onkologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	limfom; Hoćkinova bolest; incidenca; pozitronska emisiona tomografija; kompjuterizovana tomografija; dijagnoza; radioterapija; kompjutersko planiranje radioterapije; radioterapijska doza; ishod terapije
UDK	616-006.44-073:615.849
Ćuva se: ĆU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Novom Sadu
Važna napomena: VN	

<p>Izvod : IZ</p>	<p>Studija je imala za cilj da pokaže značaj primene PET/CT pregleda u planiranju radiološke terapije kod pacijenata obolelih od Hočkinovog limfoma. U Vojvodini je 2009. godine prema podacima Registra za maligne neoplazme Vojvodine incidence za Hočkinov limfom iznosila 2,7 na 100 000 dok je mortalitet bio 1,1 na 100 000 stanovnika. Na osnovu dostupnih podataka Registra za maligne neoplazme Vojvodine beleži se porast incidence u protekloj deceniji. Procenat obolelih u Vojvodini u korelaciji je sa podacima koje navodi i Međunarodna agencija za istraživanje raka iz Liona (IARC). U Evropi i u Sjedinjenim Američkim Državama postoji bimodularna kriva incidence po starosti koja pokazuje maksimalne vrednosti u period između 20 i 30 godina i nakon 55. godine. S obzirom da od Hočkinovog limfoma dominantnije obolevaju mlađe osobe a da bolest ima dobru prognozu neophodno je iznaći nove načine za inicijalno određivanje stadijuma bolesti, kao i metode koje mogu da unaprede kvalitet lečenja. Jedan od načina je primena što savremenijih dijagnostičkih metoda. PET-CT je imidžing metoda koja poslednjih godina zauzima značajno mesto u određivanju stadijuma malignih bolesti kao i u proceni odgovora na primenjenu terapiju. Fuzionisanjem skenova PET-a i CT-a dobija se PET-CT slika koja prikazuje funkcionalno stanje pojedinih tkiva i organa (PET) sa anatomskim detaljima (CT). Cilj istraživanja je bio da se utvrdi prednost PET-CT pregleda u planiranju radioterapije kod pacijenata sa supradijafragmalnom lokalizacijom bolesti. Nakon postavljanja dijagnoze Hočkinovog limfoma kod pacijenata je urađen PET-CT i planiranje radiološke terapije. Zračna terapija je planirana na osnovu nalaza PET-CT-a i njegovom fuzijom sa CT-om za planiranje radiološkog lečenja. Dobijeni planovi su poređeni sa onim koji su rađeni standardnom 3D konformalnom tehnikom bez fuzije. Poređeni su klinički volumeni (CTV) i planirani volumen (PTV) kao i razlike u njihovoj obuhvaćenosti preskribovanom dozom. Pokazano je da postoji statistički značajna razlika u ciljnim volumenima kao i u njihovoj obuhvaćenosti. Posmatrani su takođe i rizični organi- srce, pluća, dojke, štitasta žlezda, kičmena moždina i doze koje oni prime. Dokazano je da su sa statističkom značajnošću dozna opterećenja na navedene rizične organe manja kada se planiranje vrši na osnovu fuzije sa PET-CT-om, te se na osnovu toga može reći da će i očekivane manifestacije kasne toksičnosti biti manje. Istraživanjem je potvrđena hipoteza da PET/CT ima veliku prednost u planiranju radioterapije jer smanjuje zapremine ciljnih volumena i doprinosi poboljšanju kvaliteta radiološkog lečenja.</p>
-----------------------	--

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	10.10.2014.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>član: Prof. dr Darjana Jovanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Klinika za internu onkologiju, Institut za onkologiju Vojvodine</p> <p>član: Prof. dr Andrija Golubović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Klinika za operativnu onkologiju, Institut za onkologiju Vojvodine</p> <p>član: Doc. dr Zoran Nikin, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Klinika za patologiju, Institut za onkologiju Vojvodine</p> <p>član: Doc. dr Silvija Lučić, docent Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu, Zavod za nuklearnu medicine, Institut za onkologiju Vojvodine</p> <p>član: Doc. dr Vesna Plešinac Karapandžić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za radioterapiju, Institut za radiologiju i onkologiju Srbije</p>

University of NoviSad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD
Author: AU	Milana Mitrić Ašković
Mentor: MN	Prof dr Marko Erak, PhD, Medical faculty University of Novi Sad, Department of radiotherapy, Institute of Oncology Vojvodina
Title: TI	The Use of PET/CT in radiotherapy planning in in patients with Hodgkin's lymphoma
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Medical faculty, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad

Physical description: PD	
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Oncology
Subject, Key words SKW	Lymphoma; Hodgkin Disease; Incidence; Positron-Emission Tomography; Tomography, X-Ray Computed; Diagnosis; Radiotherapy; Radiotherapy Planning, Computer-Assisted; Radiotherapy Dosage; Treatment Outcome
UC	616-006.44-073:615.849
Holding data: HD	Library of Medical faculty
Note: N	

Abstract:
AB

This study aimed to prove that the use of PET/CT in radiotherapy planning makes a material change in the course of the treatment of the patients with Hodgkin's lymphoma. According to the data from the Registry of malignant neoplasms in Vojvodina, incidence of Hodgkin's lymphoma in Vojvodina in 2009 was 2.7 per 100 000, while the mortality rate was 1.1 per 100 000 inhabitants. Based on the available data, the said Register recorded an increase in the incidence over the past decade. The percentage of patients who were registered in Vojvodina is in correlation with the data cited by the International Agency for Research on Cancer in Lyon (IARC). In Europe and in the United States the disease has a bi-modal distribution with the highest frequency rate in persons ageing from 20-30 years and people older than 55 years. Due to the fact that the dominant Hodgkin's lymphoma affects young people and having in mind the good prognosis of the disease, it is necessary to find a new modality for the initial staging of disease and methods which can improve the quality of treatment. PET/CT is the imaging method which has in recent years had an important role in the staging of malignancies, as well in the evaluation of response to therapy. PET/CT image is obtained by fusing PET scans with CT and it shows functional status of certain tissues and organs (PET) with anatomical details (CT). The object of this study was to show that PET/CT examinations are preferred imaging method in radiotherapy planning in patients with localized disease above the diaphragm. After they had been diagnosed with HL, patients underwent PET/CT scan which was later used for delineation in radiotherapy planning. In this study, radiation therapy was planned on the basis of the findings of PET /CT and its fusion with CT for planning radiological treatment. The resulting plans were compared with those made using standard 3D conformal technique without fusion. Clinical volume (CTV) and the planned volume (PTV) and the differences in their coverage with the prescription dose in both plans were also compared. The study has shown a statistically significant difference in the target volume and their coverage. In addition, the dose which receive organs at risk was also examined. It has been shown that organs at risk were exposed to lower doses when using PET/CT fusion in radiotherapy planning and consequently, less incidence of late toxicity is to be expected. The study confirmed the hypothesis that PET /CT has a great advantage in the planning of radiotherapy because it reduces the volume of the target volume and improves the quality of radiation treatment.

Accepted on Scientific Board on: AS	
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>member: Prof.dr Darjana Jovanović, PhD, Medical faculty University of Novi Sad, Department of medical oncology, Institute of Oncology Vojvodina</p> <p>member: Prof.dr Andrija Golubović, PhD, Medical faculty University of Novi Sad, Department of operative oncology, Institute of Oncology Vojvodina</p> <p>member: Doc. Dr Zoran Nikin, PhD, Medical faculty University of Novi Sad, Department of pathology, Institute of Oncology Vojvodina</p> <p>member: Doc dr Silvija Lučić, PhD, Medical faculty University of Novi Sad, Department of nuclear medicine, Institute of Oncology Vojvodina</p> <p>member: Doc dr Vesna Plešinac Karapandžić, PhD, Medical faculty University of Belgrade, Department of radiotherapy, Institute of Radiology and Oncology Serbia</p>

*“Svoju snagu prepoznaćeš po tome
Koliko si u stanju
Da prebodiš trenutak,
Jer trenutak je teži
I strašniji i duži
Od vremena i večnosti.”*

(Samoća, Mika Antić)

Nastajanju ove doktorske disertacije doprineli su mnogi moji učitelji, drage kolege i prijatelji, na čemu im iskreno zahvaljujem.

Veliko hvala mom mentoru Prof. dr Marku Eraku na podršci, razumevanju, usmeravanju i korisnim stručnim savetima koji su mi pomogli u izradi doktorske disertacije.

Zahvaljujem osoblju Klinike za radiološku terapiju Instituta za onkologiju Vojvodine posebno Radiološkoj ambulanti na saradnji i pomoći prilikom sakupljanja podataka kao i tokom sprovođenja istraživanja.

Zahvaljujem mojoj porodici na razumevanju i podršci.

SPISAK SKRAĆENICA PREMA REDOSLEDU POJAVLJIVANJA U TEKSTU

HL	Hočkinov limfom
NHL	non-Hočkinski limfomi
NLPHL	Nodularna limfocitima predominantna Hočkinova bolest
EBV	Epštajn - Barov virus (Epstein barr virus)
PET	Pozitronska emisiona tomografija
CT	Kompjuterizovana tomografija
PET/CT	Pozitronska emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija
FDG	2-deoksi-2-[18F] fluoro-D-glukoza
SUV	Standardized uptake value
GTV	Gross tumor volume
CTV	Clinical tumor volume
PTV	Planning target volume
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
DRR	Digitalno rekonstruisana radiografija
DVH	Dose Volume Histogram
RTOG	Radiotherapy Oncology Group
EFRT	Radioterapoja proširenog polja
IFRT	Radioterapoja involviranog polja
INRT	Radioterapoja proširenog nodusa
ISRT	Radioterapoja involvirane regije

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1 Hočkinov limfom	1
1.2 Epidemiologija.....	2
1.3 Etiologija.....	4
1.4. Klasifikacija.....	4
1.5. Dijagnoza.....	6
1.5.1 Dijagnostički algoritam.....	8
1.6 PET.....	9
1.6.1. Prikupljanje podataka u PET sistemu	13
1.6.2. 2D i 3D prikupljanje podataka.....	15
1.6.3. Kompjuterizovana tomografija	16
1.6.4. PET/CT	17
1.6.5. PET/CT pregled sa 18-F-Fluorodeoksiglukozom.....	20
1.6.6. Mesto PET/CT u dijagnostici, terapiji i praćenju kod HL	23
1.6.7. Lažno pozitivni i lažno negativni nalazi	27
1.7. Terapija HL	28
1.7.1. Indikacije za radioterapiju.....	28
1.7.2. Istorija radioterapije Hočkinovog limfoma	29
1.7.3. Radioterapijske metode HL.....	29
1.7.4. Planiranje radioterapije	32
1.7.5. Tehnike fuzije skenova različitih imidžing metoda	39
1.7.6. Rizični organi OR	40
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	41
2.1 Ciljevi.....	41
2.2. Hipoteze	42
3. MATERIJAL I METODE	43
3.1. METODOLOGIJA	43
3.1.1. Pregled PET/CT.....	43
3.1.2. Radioterapijski informacioni sistem.....	46
3.2. METODE STATISTIČKE OBRADE PODATAKA.....	47

4.	REZULTATI	48
5.	DISKUSIJA	66
6.	ZAKLJUČAK	82
7.	LITERATURA	84

1. UVOD

Maligni tumori se širom sveta nalaze među vodećim uzrocima smrti. Procenjuje se da će 2020.godine od ovih bolesti u svetu oboleti 20, a umreti 10 miliona osoba. U Srbiji se malignomi navode kao glavni uzroci prevremene smrti. Limfomi čine između 3 i 6% svih malignih tumora. Mada maligne hemopatije nisu vodeće lokalizacije, ipak imaju značajan udeo u strukturi umiranja od svih malignih tumora.

1.1 Hočkinov limfom

Limfomi su maligni tumori limfocita i histiocita. Postoji znatna citološka i patohistološka heterogenost kao i različit stepen malignosti. To su značajni činioci za razvrstavanje limfoma i određivanje njihove prognoze.

Limfni čvorovi su najčešća lokalizacija, odakle mogu da se šire na druge limfne tvorevine ali i na organe. Znatno ređe nastaju u organima van limfnih žlezda. U početku ne zahvataju koštanu srž, ali u toku svoje evolucije mogu da je infiltrišu. Svi limfomi se dele u dve grupe: Hočkinov limfom (HL) i non-Hočkinski limfomi (NHL). HL čini 14% svih limfoma i 1% svih malignih tumora .

Hočkinov limfom (HL) je bolest koju je prvi put opisao Tomas Hočkin 1832.godine. Stari izrazi za ovu bolest su limfogranulomatozni limphadenoma i maligni granulom. Danas se definiše kao maligno oboljenje limfocitnog tkiva koje se karakteriše bujanjem karakterističnih Rid-Sternbergovih (Reed-Sternbergove) R-S ćelija što dovodi do bezbolnog progresivnog uvećanja limfnog tkiva (najčešće limfnih žlezda) [3].

1.2 Epidemiologija

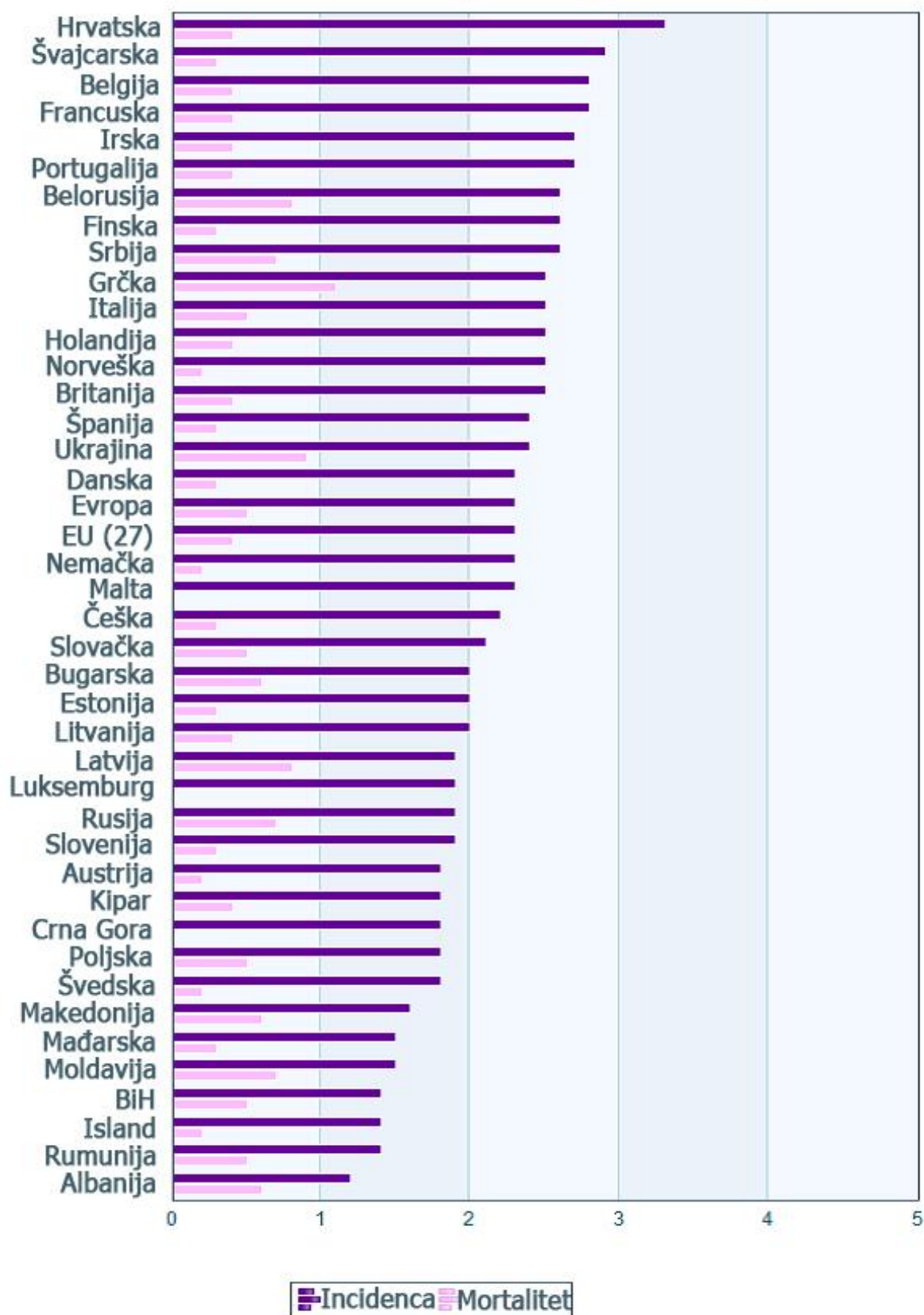
U Vojvodini je 2009. godine prema podacima Registra za maligne neoplazme Vojvodine incidence za Hočkinov limfom iznosila 2,7 na 100 000 dok je mortalitet bio 1,1 na 100 000 stanovnika. Na osnovu dostupnih podataka Registra za maligne neoplazme Vojvodine beleži se porast u protekloj deceniji [1]. Procenat obolelih koji je zabeležen u Vojvodini u korelaciji je sa podacima koje navodi i Međunarodna agencija za istraživanje raka iz Liona (IARC). Incidenca bolesti iznosi na 100.000 3,3 za muškarce, odnosno 2,3 za žene [2].

U Evropi i u Sjedinjenim Američkim Državama postoji bimodularna kriva incidence po starosti koja pokazuje maksimume u period između 20 i 30 godina i nakon 55.godine [11].

Procenjuje se da se u Sjedinjenim Američkim Državama godišnje registruje oko 8000 novih slučajeva bolesti i oko 1300 smrtnih slučajeva. Učestalost je ostala stabilna tokom poslednje dve do tri decenije.

Češće obolevaju muškarci u odnosu na žene, osim u podtipu nodularna skleroza, gde je obolevanje među polovima 50:50 [2,6].

Incidenca i mortalitet Hodgkinovog limfoma , 2012



1.3 Etiologija

Nasledni faktori imaju značajnu ulogu u etiologiji i epidemiologiji HL. Studije koje su rađene u Americi i Evropi ukazale su na raspodelu koja je socioekonomski uslovljena: kod bolje stojećih slojeva stanovništva HL se čeće javlja. Deca su manje pogođena, dok mladi i odrasli češće obolevaju i kod njih se javljaju prognostički povoljni histološki podtipovi. Nasuprot tome, bolest se kod siromašnijih slojeva javlja u ranijim stadijumima, češće je prisutna kod dece i pokazuje malignije oblike. Incidenca i starosna raspodela Hočkinovog limfoma pokazuje sličnost sa virusnim infektivnim oboljenjima. Naročito se ukazuje na Epštajn - Barov (Epstein-Barrov) virus koji prouzrokuje infektivnu mononukleozu, kao mogući patogenetski izazivač limfomskog oboljenja [3,6].

1.4. Klasifikacija

Histološka klasifikacija HL koju su dali Luks (Lukes) i Batler (Buttler) a modifikovana je 1966. Prema toj klasifikaciji HL se deli na 4 histološka tipa u zavisnosti od odnosa R-S ćelija, limfocita, histiocita, eozinofilnih granulocita i fibroblasta.

Prema Klasifikaciji Svetske Organizacije iz 2008, četvrta revizija HL se deli u dve grupe i pet podtipova. Podela je izvršena na osnovu morfoloških, imunoloških i citogenetskih osobina.

I Klasična Hočkinova bolest

- ❖ Tip bogat limfocitima: postoji mnogo limfocita uz prisustvo brojnih normalnih histocita. R-S ćelije su veoma retke.
- ❖ Nodularna skleroza: kolagena vlakna oivičavaju delove limfnog čvora i stvaraju veće ili manje noduluse. R-S ćelije su zastupljene u različitom broju, kao i limfociti, eozinofilni granulociti i histioci.
- ❖ Mešovita celularnost: limfocitni i histioci su retki. R-S ćelije su brojnije. Takođe se nalazi mnoštvo eozinofilnih leukocita, plazmocita i fibroblasta.
- ❖ Limfocitna deplecija: postoji mnogo R-S ćelija. Limfociti su veoma retki ili ih nema. Takođe su retki eozinofilni leukociti, plazmociti i retikulske ćelije. Može da se javi izražena difuzna fibroza ili nekroza koje čine posebne varijante ovog histološkog tipa.

II Nodularna limfocitima predominantna Hočkinova bolest (NLPHL)

❖ Podtip koji je prema najnovijoj klasifikaciji (Revised European-American Lymphoma Classification), a na osnovu morfoloških, imunoloških i citogenetskih osobina uveden kao novi histološki tip.

Shema 1. Karakteristike Hočkinovog limfoma

karakteristike	klasična HL bolest	NLPHL
karakteristične ćelije	Reed-Sternberg ćelije	limfociti, histiociti u vidu "popcorn" ćelija
površni antigeni	CD15+, CD30+, CD20+/-, CD45-, EMA-	CD15-, CD30-, CD20+, CD45+, EMA+
infekcija EBV	EBV in 50%	EBV-

Nodularna skleroza je najčešći histološki tip, sa učestalosti od 65-70%. Takođe predstavlja jedini podtip bez dominacije ženskog pola, odnosno podjednako obolevaju i muškarci i žene. Manifestuje se zahvatanjem limfnih nodusa u regijama vrata i medijastinuma.

Tip bogat limfocitima predstavlja podtip koji se javlja sa učestalošću od 5 % od svih oblika HL. Karakteriše ga zahvatanje perifernih limfnih čvorova.

Mešovita celularnost je podtip koji čini 10-15% HL. Uglavnom se dijagnostikuje u uznapredovalim stadijumima i ima tendenciju da zahvata slezinu i kostnu srž.

Limfocitna deplecija je izuzetno redak histološki tip, ali sa najlošijom prognozom od svih podtipova HL.

Nodularna limfocitima predominantna Hočkinova bolest je podtip kod koga se bolest najčešće postavlja u ranom stadijumu, uglavnom kod osoba ženskog pola u srednjim godinama. Zastupljenost je manja od 5%, a karakteriše ga prisustvo "popcorn" ćelije Rid-Sternbergovih i

limfocitnih ili histolocitnih ćelija. Bolest je lokalizovana periferno, odnosno zahvata vratne, aksilarne i ingvinalne limfne žlezde. NPLHL ima najbolju prognozu.

1.5. Dijagnoza

Što se kliničke slike tiče bolest obično počinje neprimetno uvećanjem limfnih žlezda u jednom ili više regiona. Žlezde su najčešće bezbolne, čvrste i vremenom se uvećavaju. Kod 30% pacijenata javljaju se i opšti simptomi, kao što su povišena temperatura po tipu Pil -Epštajn (Pill-Ebstein), noćno znojenje i gubitak telesne težine. Kod nekih bolesnika beleži se pojava uvećane jetre i slezine. U laboratorijskim ispitivanjima kod 50-70% pacijenata javlja se leukocitoza. Eozinofilija dominira kod 30% bolesnika sa HL. Kod najvećeg broja pacijenata prisutna je apsolutna limfocitopenija, koja je i značajan prognostički znak. Takođe se javljaju i opšti znaci zapaljenja- ubrzana sedimentacija eritrocita i povećana koncentracija fibrinogena [4,6,11,15,16].

Klinički stadijumi se definišu kao broj limfatičnih ili ekstralimfatičnih lokalizacija koje su zahvaćene HL. U upotrebi je An Arbor (Ann Arbor) klasifikacija kliničkog stadijuma.

Oko 40% pacijenata ima tzv. „B simptome“(povišena temperatura preko 38 C, noćna preznojavanja, gubitak na težini preko 10% u periodu najmanje 6 meseci), ili „retke simptome“ (– svrab po koži, teškoće sa disanjem, kašalj, teže podnošenje konzumiranja alkohola, umor).

Dijagnoza bolesti se postavlja biopsijom celog limfnog čvora sa histopatološkom i imunohistohemijskom obradom, sa tipičnom pozitivnošću klasičnih hoćkinskih ćelija na CD 15 i 30.

An Arbor klasifikacija kliničkog stadijuma kod HL

Stadijum I: zahvaćenost samo jednog limfnog regiona ili limfne strukture.

Stadijum II: zahvaćenost dva ili više limfnih regiona sa iste strane dijafragme (medijastinum zahvaćen samo sa jedne strane, a hilarne žlezde sa obe). Broj zahvaćenih limfnih regiona označava se brojem (npr. II3).

Stadijum III: zahvaćenost limfnih regiona ili struktura sa obe strane dijafragme.

III1: zahvaćenost holarnih, celijačnih, portnih žlezda sa ili bez zahvaćenosti slezine.

III2: zahvaćenost paraaortalnih, ilijačnih i mezenterijalnih limfnih žlezda.

Stadijum IV: pored nodalnih, zahvaćenost jedne ili više ekstranodalne lokalizacije.

Ukoliko kod pacijenta nema opštih simptoma, kliničkom stadijumu se dodaje slovo A.

Ukoliko su prisutni opšti simptomi, kliničkom stadijumu se dodaje slovo B

Ukoliko se radi o ektranodalnoj lokalizaciji bolesti, klinički stadijum se modifikuje dodavanjem slova E.

Ukoliko je zahvaćena slezina, kliničkom stadijumu se dodaje slovo S.

Tok bolesti može da bude različit, može da bude veoma dug, ali i veoma fudroajantan. Kao značajani prognostički faktori u HL navode se klinički stadijum, pol, godine, postojanje velike tumorske mase. Uočeno je da znatno bolju prognozu imaju bolesnici u ranim kliničkim stadijumima (I-IIA), osobe ženskog pola, osobe mlađe od 30godina, kao i pacijenti koji nemaju veliku tumorsku masu. Patohistološki tip bolesti nije značajan prognostički faktor.

Shema 2. Faktori rizika za rani stadijum bolesti

<i>faktor rizika</i>
velika tu masa u medijastinumu
ekstranodalni fokusi
sedimentacija eritrocita B stadijum >30mm/h
sedimentacija eritrocita A stadijum >50mm/h
>3 zahvaćene limfne grupe
B simptomi

Povoljni rani stadijumi su stadijumi I i II koji nemaju nijedan od nabrojanih faktora rizika, dok se sa druge strane prisustvo više od jednog faktora kod stadijuma I i II definiše kao rani nepovoljan stadijum.

Shema 3. Faktori rizika za uznapredovali stadijum

<i>faktor rizika</i>
nivo albumina u serumu < 40g/l
hemoglobin < 105g/l
muški pol
godine \geq 45
IV stadijum bolesti
leukociti \geq $15 \times 10^9/l$
limfocitopenija < $0,6 \times 10^9/l$

Uznapredovali povoljni stadijum se definiše ukoliko se radi o stadijum III-IV i kada je prisutno od 0 do 3 navedena rizična faktora, dok se stadijumi III i IV identifikuju kao uznapredovali nepovoljni stadijum ukoliko imaju više od 4 pomenuta rizična faktora.

1.5.1 Dijagnostički algoritam

Postavljanje dijagnoze sastoji se od anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskih analiza i imaging metoda. Laboratorijski testovi podrazumevaju kompletnu krvnu sliku sa diferencijalnom formulom, laktat dehidrogenazu (LDH), albumine, testove funkcije jetre (AST, ALT, GGT), testove funkcije bubrega-urea, kreatinin, mokraćnu kiselinu, sedimentaciju eritrocita (SE), i alkalnu fosfatazu(ALP).

Imidžing (imiging) metode mogu da obuhvate RTG snimak pluća, ali se prema algoritmu preporučuje kompjuterizovana tomografija (CT) vrata, grudnog koša, abdomena i male karlice. Ukoliko postoji mogućnost prema savremenim preporukama-NCCN (National Comprehensive Cancer Network) i ESMO (European Society for Medical Oncology) preporučuje se da se uradi pozitron-emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija (PET/CT). PET/CT u komparaciji sa nalazom CT-a povećava preciznost i menja terapijski algoritam kod 20% pacijenata. Izneseni podatak odgovara nivou III dokaza prema Naumanom i saradnicima 2004; Jarebica i saradnicima 2000; i Lang i saradnicima 2001 [11, 4,6,15].

Nakon sprovedene hemioterapije na CT-u gotovo uvek zaostaje rezidualna masa. Tačna procena prisustva recidiva predstavlja esencijalni podatak za procenu kompletne ili parcijalne remisije. PET ima sposobnost da razlikuje zaostalu tumorsku masu od fibroze sa specifičnošću od 90-95%. Upravo iz pomenutog razloga PET danas predstavlja obaveznu dijagnostičku metodu u smernicama za evalaciju limfoma kao i procenu odgovora nakon inicijalnog tretmana.

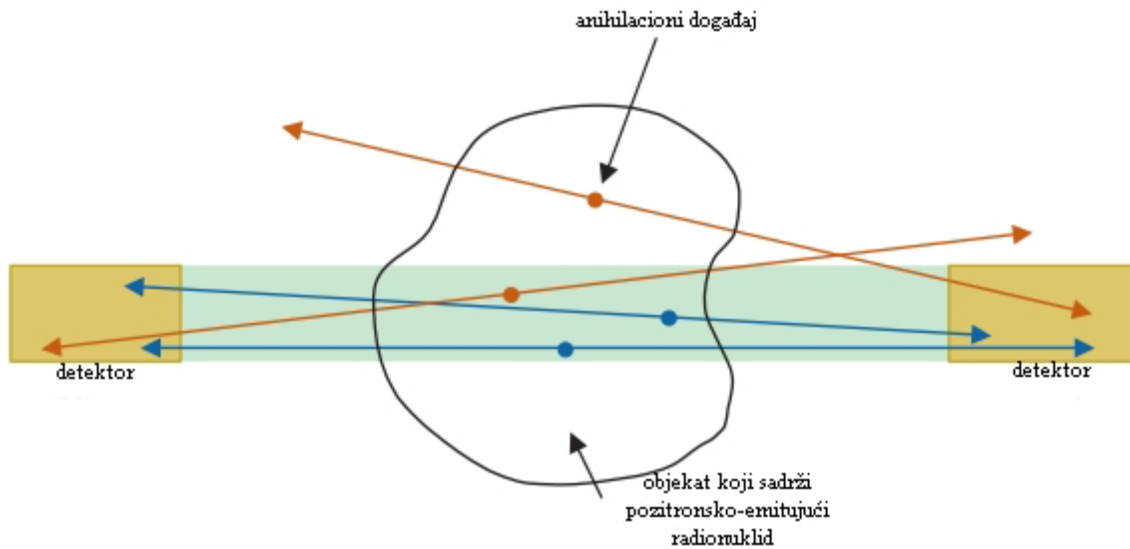
Mnoge studije pokazale su da nalaz PET-a nakon konvencionalnog tretmana ima visoku prediktivnu vrednost za procenu perioda do javljanja progresije (PFS) i ukupnog preživljavanja (OS)[6].

Menjanje inicijalnog plana lečenja u smislu nastavka hemioterapije ili izostavljanja radiološkog lečenja još uvek se smatra eksperimentalnim pristupom.

1.6 PET

Osnovni problem koji je prisutan u konvencionalnom imidžingu a koji se bazira na korišćenju radionuklida je to što su dobijene slike dvodimenzionalne projekcije trodimenzionalnih objekata. Jedno od mogućih rešenja je tomografski imidžing, kod koga su tomografske slike dvodimenzionalne reprezentacije struktura koje leže u odabranoj ravni u trodimenzionalnom objektu. Moderne tehnike kao što su kompjuterizovane tomografije (pozitronska emisija tomografija (PET), tomografija pojedinačnim fotonom (SPECT) i kompjuterizovana tomografija x zracima), koriste detektorske sisteme postavljene, ili rotirane oko objekta, tako da se dobije veliki broj različitih projekcija objekta. Potom se na osnovu matematičkih algoritama vrši rekonstrukcija slika izabranih ravni unutar objekta. Rekonstrukcija slika kod velikog broja projekcija na kojima se registruju emisije radionuklida iz tela, naziva se emisija kompjuterizovana tomografija. Rekonstrukcija slika metodom transmisionih emisija sa spoljašnjih izvora zračenja, naziva se transmisiona kompjuterizovana tomografija (rendgenske cevi). Prvi savremeni PET aparat konstruisan je 1975. godine a prethodilo mu je otkriće detektora koji su postavljeni u krug oko pacijenta čime su omogućeni transverzalni skenovi [33].

U pozitronskoj emisionalnoj tomografiji mogu da se koriste samo radionuklidi koji emituju pozitrone. Kada dođe do uzajamne anihilacije između pozitrona i negativnog elektrona, dolazi do konvertovanja njihovih masa mirovanja u par anihilacionih fotona. Nastali fotoni imaju identične energije (511 keV) i emituju se simultano, pod uglom od 180° u suprotnim smerovima, obično sa udaljenosti od nekoliko desetih delova milimetra do nekoliko milimetara od mesta gde je pozitron bio emitovan. Gotovo simultane detekcije dva anihilaciona fotona koje se dešavaju između dve linije obezbeđuju PET-u lociranje mesta njihovog nastanka. Ovaj mehanizam poznat je pod nazivom anihilaciona koincidentna detekcija (AKD). Detekcija fotonskog para u detektorima obično definiše zapreminu iz koje su oni emitovani. Većina AKD detektora imaju kvadratne, ili pravougaone poprečne preseke, stoga i zapremina ima takav poprečni presek, sa dimenzijama jednakim dimenzijama detektora (slika 1).



Slika 1. Stvaranje para pozitron-elektron

Mnogi PET skeneri imaju elektronske uređaje koji sadrže posebnu vrstu digitalnog vremenskog žiga za snimak svakog događaja. Ovo se izvršava sa preciznošću od približno jedne do dve nanosekunde. Koincidentni procesor poredi vremenski žig za svaki događaj sa jednog detektora sa vremenskim žigom na događaju iz naspramnog detektora. Kada su se dva događaja desila unutar unapred definisanog koincidentnog vremenskog prozora (obično 6 do 12 nanosekundi), kažemo da se dogodio koincidentni događaj.

Iako se anihilacioni fotoni emituju istovremeno, potrebno je ostaviti mali vremenski prozor kako bi se tolerisale razlike u trajanju prenosa signala kroz kablove i elektroniku, kao i razlike u distancama koje prelaze dva fotona od mesta anihilacije do detektora. Ubacivanjem više parova naspramnih detektora i njihovo prostorno uređenje u obliku kruga, ili nekog drugog geometrijskog oblika oko pacijenta, mogu se istovremeno dobiti informacije iz više različitih projekcionih uglova. Ovo omogućuje izvođenje relativno brzih, dinamičkih studija, kao i redukciju artefakta izazvanih pomeranjem pacijenta [48,49,50].

Scintilacioni detektori su najčešći i najbolji izbor za detekciju fotona energije 511 keV u PET imidžingu, zahvaljujući njihovoj dobroj zaustavnoj moći i energetske rezoluciji. Oni se sastoje od odgovarajućeg kristala (scintilatora) povezanog sa fotocevi. Četiri najvažnije karakteristike scintilatora koje su od suštinskog značaja za njihovo korišćenje u PET-u su:

- 1.zaustavna moć za fotone od 511 keV,

2. konstanta raspada,
3. jačina izlazne svetlosti i
4. energetska rezolucija.

Zaustavna moć scintilatora se karakteriše srednjom distancom (atenuaciona dužina = $1/\mu$) koju foton pređe pre nego što preda svu svoju energiju kristalu. Za PET skener sa visokom osetljivošću, poželjno je da postoji maksimalan broj fotona koji intereaguju i predaju svoju energiju detektoru. Stoga, scintilator sa malom atenuacionom dužinom pruža maksimalnu efikasnost u zaustavljanju fotona energije 511 keV. Atenuaciona dužina scintilatora zavisi od njegove gustine i efektivnog atomskog broja. Vreme scintilacionog raspada utiče na vremenske karakteristike skenera. Ono se javlja kada γ -zrak interaguje sa atomom detektora, koji prelazi u ekscitovano stanje, a zatim se, kasnije, vraća u osnovno stanje emitujući vidljivu svetlost. Ovo vreme povratka u osnovno stanje se naziva scintilaciono vreme raspada. Poželjna je mala vrednost ove konstante kako bi efikasnost detektora bila veća.

Scintilator sa jakom izlaznom svetlošću utiče na dizajn PET detektora na dva načina: pomaže da se postigne dobra prostorna rezolucija sa visokim kodirajućim odnosom (odnos broja elemenata rezolucije, ili kristala i broja foto-detektora, tj fotomultiplikatorskih cevi) i dobra energetska rezolucija. Dobra energetska rezolucija je potrebna da bi se eliminisali fotoni koji su pre dolaska do detektora podlegli Komptonovom rasejanju u pacijentu. Ova rezolucija zavisi ne samo od inteziteta izlazne scintilacione svetlosti, već i od unutrašnje energetske rezolucije scintilatora. Unutrašnja energetska rezolucija se javlja usled nehomogenosti koje su nastale tokom procesa rasta kristala.[49]



Slika 2. Signali iz detektora koji predstavljaju različite vrste interakcija γ -zračenja u detektoru

Kao scintilacioni detektori PET-a mogu da se koriste:

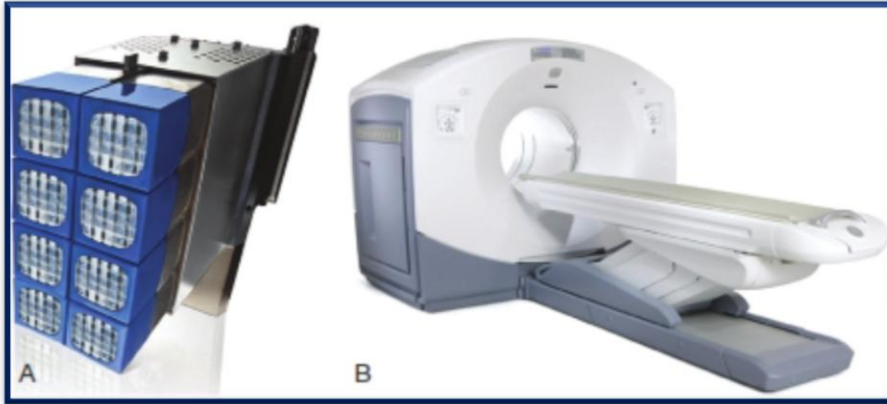
- ❖ Bizmut germanat, $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$
- ❖ Lutecijum oksiertosilikat dopiran cerijumom, $\text{Lu}_2\text{SiO}_5(\text{Ce})$
- ❖ Itrijum oksiertosilikat dopiran cerijumom, $\text{Y}_2\text{SiO}_5(\text{Ce})$
- ❖ Gadolinijum oksiertosilikat dopiran cerijumom, $\text{Gd}_2\text{SiO}_5(\text{Ce})$
- ❖ Barijum fluorid

U kompletnom PET sistemu, varijacije između kristala i geometrija bloka kristala utiču na značajno pogoršavanje energetske rezolucije. Dugo vremena se kao scintilacioni detektor koristio bizmut-germanat dok se kasnije počelo sa primenom lutecijum-oksiertosilikat i gadolinijum-oksiertosilikat [33].

Prvi PET sistemi su koristili pojedinačne detektorske jedinice koje su se sastojale od jednog scintilatora povezanog sa jednom fotomultiplikativnom cevi. Pojedinačni detektori su ređani u obliku prstena, ili više prstena oko pacijenta. Da bi se poboljšala prostorna rezolucija ovakvog sistema, bilo je potrebno napraviti manje detektore. Pošto svaki detektorski element zahteva svoju fotocev, troškovi proizvodnje ovakve konfiguracije znatno se povećavaju.

Blok-detektor, dizajniran sredinom osamdesetih godina prošlog veka, omogućuje korišćenje manjih detekcionih elemenata (bolja prostorna rezolucija), uz manji broj fotomultiplikatora (redukcija troškova) za njihovo očitavanje. Veliki komad scintilatora izdelfen je na niz manjih elemenata, pravljenjem nepotpunih useka kroz kristal. Useci između elemenata su ispunjeni reflektivnim materijalom koji služi za redukciju i kontrolu optičkog mešanja između scintilacionih elemenata. Signal iz kristala se očitava uz pomoć 4 pojedinačne fotomultiplikacione cevi. Dubina useka u kristalu se određuje empirijski kako bi se kontrolisala distribucija svetlosti ka fotocevima.

Pored standardnog blok-detektora, koristi se i modifikovani blok-detektor, kod kojeg postoji jedna bitna modifikacija. Ona se sastoji u korišćenju proporcionalno većih fotocevi, postavljenih tako da preklapaju delove susednih blokova. Tako je svaki blok kontrolisan putem četiri fotocevi, ali svaka fotocev pokriva i uglove četiri različita bloka. Ovakav pristup, poznat kao kvadrantno deljenje, smanjuje ukupan broj potrebnih fotocevi za faktor četiri u odnosu na osnovni blok dizajn.



Slika 3. PET/CT aparat

U sastavu PET skenera ima 336 BGO blok-detektora, poređanih u tri prstena, sa 112 blokova po prstenu. Svaki blok je zasečen u niz od 6x6 elemenata, dimenzija 4 mm x 8,1 mm x 30 mm. Olovni zid, između otvora za pacijenta i detektorskog prstena, naziva se septa, koja se koristi za ograničavanje količine fotonskog rasejanja. Sistem sadrži set međuravanskih septa od volframa, debljine 1 mm i dužine 12 cm, postavljenih između kristalnih prstenova. U okviru skenera nalazi se i šipka izrađena od germanijuma-68 (perioda poluraspada od 273 dana), koja služi za transmisiono skeniranje radi atenuacione korekcije. Sistem koristi vremenski prozor koincidencije od 12 nanosekundi i energetske prozore od 300 do 650 keV.

Unutrašnja prostorna rezolucija detektora je približno 3 mm, dok je prostorna rezolucija za ceo sistem od 4,5 do 6,2 mm [48,49].

1.6.1. Prikupljanje podataka u PET sistemu

Funkcionisanje PET sistema se bazira na koincidentnoj detekciji dva anihilaciona elektrona energije 511 KeV koji dolaze iz pacijenta. Dva fotona se detektuju unutar elektronskog vremenskog prozora i moraju biti na pravoj liniji koja povezuje centre detektora i koja se naziva linija odgovora. Svi koincidentni događaji se mogu svrstati u tačne, nasumične, rasejane i multikoincidentne događaje.

Pravi koincidentni događaj se javlja kada dva fotona energije 511 keV, nastala kao posledica jedne anihilacije, bivaju detektovana detektorskim parom duž linije.

Nasumične koincidencije nastaju kada su dva nevezana fotona energije 511 keV, iz dve različite anihilacije, detektovana detektorskim parom unutar istog vremenskog prozora. Ovi događaji povećavaju šum izazivajući gubitak kontrasta na slici.

Rasejane koincidencije nastaju usled Komptonovog rasejanja anihilacionih fotona u pacijentu, u slučaju kada nema prevelikog gubitka energije. Jedan foton od 511 keV i jedan rasejani foton, ili dva rasejana fotona, koji nastaju u istom anihilacionom događaju, mogu upasti unutar energetskog prozora od 511 keV i biti detektovani detektorskim parom unutar koincidentnog vremenskog prozora. Ovi događaji povećavaju šum na slici i degradiraju kontrast.

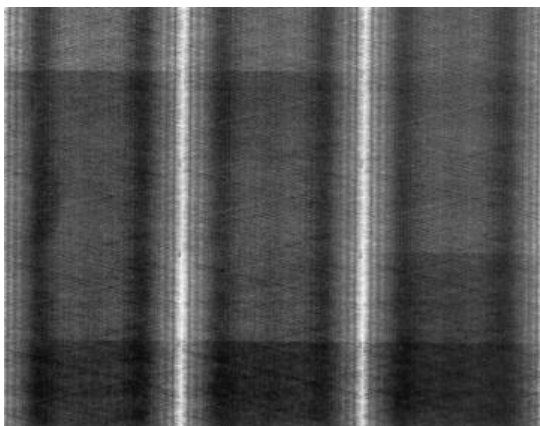
Multikoincidencija nastaje u različitim detektorima unutar istog vremenskog prozora, ali se ovi događaji odbacuju zbog teškoće u njihovom pozicioniranju.

U sistemu sa zatvorenim prstenom, informacije se prikupljaju simultano, putem svih detektorskih parova, dok se u sistemu sa nepotpunim prstenom, detektorski skup rotira oko pacijenta [48].

Prikupljanje koincidentnih događaja se vrši u tri koraka:

1. Određivanje lokacije detektorskog para u detektorskom prstenu za svaki koincidentni događaj.
2. Jačina signala detektovanog fotona se upoređuje sa vrednošću energetskog prozora podešenog na 511 keV.
3. Konačno, određuju se i memorišu (u kompjuterskoj memoriji) polarne koordinate-pozicije linija odgovara posmatranog događaja.

Poslednji korak u prikupljanju podataka je njihovo skladištenje u kompjuteru. Za razliku od konvencionalnog planarnog imidžinga, gde se pojedinačni elementi skladište u (X,Y) matricu, koincidentni događaji u PET sistemima se skladište u obliku sinograma.



Slika 4. Tipičan normalan sinogram koji pokazuje da svi detektori funkcionišu kako treba

PET-podaci se smeštaju direktno u sinogram u matricu odgovarajuće veličine, u kompjuterskoj memoriji. Sinogram je u osnovi dvodimenzionalni histogram linija odgovora u koordinatnom zapisu (rastojanje, ugao) za datu ravan. Stoga, svaka linija odgovara (a time i detektorski par) određeneom pikselu u sinogramu. U potpunom sinogramu, ukupan broj ponavljanja svakog piksela predstavlja broj koincidentnih događaja detektovanih tokom vremena prebrojavanja dva detektora duž linije odgovora. Nakon završenog prikupljanja, podacima se može manipulirati na razne načine kako bi se formirale slike za određene potrebe [49,50].

1.6.2. 2D i 3D prikupljanje podataka

U mnogim PET sistemima, u pokušaju da se eliminišu nasumične i rasejane koincidencije, septa u obliku prstena (debljine približno 1mm i radijalne širine od 7 do 10cm), izrađena od volframa, ubacuje se između detektorskih prstenova. Ona dozvoljava detekciju samo direktnih koincidentnih događaja između dva uparena detektora u prstenu. Ovakvo prebrojavanje događaja se naziva 2D mod prikupljanja podataka.

Detektorski parovi povezani koincidencijom u okviru istog detektorskog prstena daju događaj iz direktne ravni. Kako bi se povećala osetljivost pri 2D prikupljanju podataka, detektorski parovi iz dva susedna prstena su povezani u koincidentno kolo. Koincidentni događaji iz detektorskog para u ovakvom uređenju se detektuju, usrednjavaju i smeštaju na tzv. ukrštenu ravan koja se nalazi negde na sredini između dva susedna detektorska prstena.

U modernim PET skenerima, koriste se mali detektori za bolju rezoluciju, što dovodi do manje osetljivosti u direktnim i ukrštenim ravnima. Stoga se više susednih detektora povezuje koincidentnim kolom (dobija se više ukrštenih ravni). Prihvatljiv maksimalan broj prstenova koji su povezani koincidentnim kolima za registrovanje događaja iz ukrštenih ravni je 5 ili 6.

U cilju povećanja osetljivosti PET skenera, uvedeno je 3D prikupljanje podataka, u kojem se uklanja septa. U ovom režimu rada, registruju se koincidentni događaji iz svih detektorskih parova, čime se osetljivost povećava četiri do osam puta u odnosu na 2D prikupljanje podataka. Ako postoji N detektorskih prstena u PET sistemu, prihvatljive su sve kombinacije detektorskih prstenova, tako da se dobija N^2 sinograma. Međutim, među podacima koji se dobijaju na ovaj način, nalaze se i oni koji potiču iz rasejanih i nasumičnih koincidencija, tako dolazi do degradiranja prostorne rezolucije, kao i do potrebe za većom kompjuterskom memorijom. Kao kompromis, može se ograničiti ugao prihvatanja kako bi se izbacila slučajna i nasumična zračenja, na račun smanjenja osetljivosti. To se postiže povezivanjem svakog detektora u koincidenciju sa brojem naspramnih detektora koji je manji od $N/2$. 3D podaci zahtevaju mnogo više mesta u memoriji od 2D podataka, tako da je potrebno i više vremena sa njihovu kompjutersku obradu. Ipak, ovaj problem postaje od manjeg značaja zahvaljujući današnjim brzim kompjuterima. Dobijeni sinogrami se u okviru rekonstrukcije tomografije, koriste za generisanje medicinskih slika [47,48,50].

1.6.3. Kompjuterizovana tomografija

PET tehnologija ima veliki nedostatak- nedovoljno prikazanih anatomskih detalja. Inkorporirajući CT u kombinovanu metodu, omogućava se visoka prostorna rezolucija (1 mm) i visok kvalitet slika. CT tehnologija je počela da se primenjuje u medicini 1970-ih godina kada su Haunsfield (Hounsfield) i Embrouz (Ambrose) predstavili tomografski skener sa kompjuterizovanim tubusom X-zraka koji je koristio rekonstrukcione algoritme koje je otkrio Mek Kormak (McCormack) [33]. Svoju primenu metoda je našla kako u dijagnostici tako i u terapiji-u planiranju radijacionog tretmana.

1.6.4. PET/CT

Pozitronska emisija tomografija-kompjuterizovana tomografija (PET/CT) je dijagnostička metoda koja je počela da se primenjuje u medicini 2000. godine i koja je našla svoju primenu najpre u neurologiji i kardiologiji, a potom i u onkologiji [35]. PET/CT je imidžing metoda koja poslednjih godina zauzima značajno mesto u određivanju stadijuma malignih bolesti i dijagnostikovanju recidiva. Prototip PET/CT skenera je izumeo i prvi predstavio Dejvid Taunzend (David Townsend) sa svojim timom 1999.godine. Skener je omogućavao mehaničku fuziju slike dobijene PET-om i CT-om [36].

PET sistemi daju funkcionalnu informaciju, koristeći radiofarmaceutike koji su dizajnirani tako da mere fiziološke i metaboličke parametre, ili da se vezuju ili interaguju sa određenim molekulima na površini ili unutar ćelije. Iako je za neke radiofarmaceutike regionalna anatomija očigledna (npr. studije srčane perfuzije), brojni su slučajevi u kojima studija bazirana na nuklearnoj medicini ne pruža dovoljno anatomskih informacija. Čak i u slučaju kad postoji određena atomska informacija, prostorna rezolucija je loša u poređenju sa tehnikama kao što su CT i magnetna rezonanca (MR), koje mogu dati slike ljudske anatomije sa rezolucijom od jednog milimetra, ili boljom.

Pošto kliničke odluke mogu zavisiti ne samo od detektovanog signala (npr. povećanje ili smanjenje u akumulaciji radiofarmaceutika), već i od preciznog poznavanja mesta gde je signal nastao, kombinovanje skenova nuklearne tomografske medicine sa CT ili MR skenovima je postala učestala praksa poslednjih decenija. Ovi skenovi su dobijani uz pomoć različitih uređaja, i to često sa nekoliko dana razlike. Stoga je povezivanje informacija iz dve različite studije bilo otežano problemom prostornog registrovanja slika i efektom bilo kakve promene pacijentovog stanja (naročito pri aktivnom tretmanu) tokom vremena koje bi proteklo između dve studije.

Snaga hibridnog imidžinga, u kome je npr. PET skener integrisan sa CT skenerom, je u tome što se dva skena dobijaju u brzom sukcesiji, te je dobijena informacija sa relativno dobrom prostornom i vremenom registracijom. Sa dobrom prostornom registracijom, javlja se i mogućnost korišćenja CT skenera za proračune korekcija za atenuaciju i rasejanje fotona. Sem toga, korišćenje hibridnog sistema praktičnije je za pacijenta, kao i za organizaciju rasporeda snimanja, budući da se obe grupe podataka dobijaju nakon jedne imidžing sesije.

PET/CT dakle predstavlja „hibridnu“ imidžing metodu koja nastaje kombinovanjem pozitronske emisije tomografije (PET) i kompjuterizovane tomografije (CT). „Hibridni“ imidžing je termin koji se koristi da opiše kombinaciju kompjuterizovane tomografije (CT) sa uređajima koji se upotrebljavaju u nuklearnoj medicini. PET metoda je zasnovana na vizualizaciji metabolizma glukoze, odnosno, pretvaranja signala intenziteta metabolizma u sliku.

Ćelijski metabolizam je intenzivniji u malignim ćelijama u odnosu na normalne, fiziološke. Zbog toga se PET naziva funkcionalni imidžing. Na ovaj način se može registrovati minimalni neoplastički proces, za razliku od anatomskih imidžing metoda kod kojih tumor mora dostići određene dimenzije da bi se detektovao. Fuzionisanjem slika PET-a i CT-a dobija se PET/CT slika koja prikazuje funkcionalno stanje pojedinih tkiva i organa (PET) u anatomskim regijama (CT). CT komponenta prvenstveno ima za svrhu da koriguje atenuaciju drugih uređaja i da preciznije odredi anatomske regije gde se registruje signal radioobeleženih izotopa.

PET metoda je zasnovana na vizualizaciji metabolizma glukoze, odnosno, pretvaranja signala intenziteta metabolizma u sliku. Ćelijski metabolizam je intenzivniji u malignim ćelijama u odnosu na normalne, fiziološke. Zbog toga se PET naziva funkcionalni imidžing. Na ovaj način se može registrovati minimalni neoplastički proces, za razliku od anatomskih imidžing metoda kod kojih tumor mora dostići određene dimenzije da bi se detektovao. Fuzionisanjem slika PET-a i CT-a dobija se PET/CT slika koja prikazuje funkcionalno stanje pojedinih tkiva i organa (PET) u anatomskim regijama (CT). CT komponenta prvenstveno ima za svrhu da koriguje atenuaciju drugih uređaja i da preciznije odredi anatomske regije gde se registruje signal radioobeleženih izotopa.

Na tržištu postoje CT skeneri integrisani sa scintilacionim kamerama koje imaju dve „glave“. „Symbia“ je proizveden od strane Siemens Medical Systemsi postoji kao jedno,dvo i šestoslajski sistem, jačine struje od 20-345 mA, debljine slajsa od 0,6-10mm i rotacionim brzinama od 0,6-1,5s.

Philips Medical Systems proizvodi „The Presidency“, koji je dostupan u verziji od 16 i 64 slajsa, jačine struje 20-500 mA, debljine slajsa od 0,6-12mm i rotacionom brzinom od 0,5 s. Radijaciona doza koja se isporučuje prilikom jednog dijagnostičkog snimanja je 20 mGy (2 rada) i ona može biti smanjena, ali, se tada gubi na kvalitetu slike [5].

Najšire korišćen radioobeležen izotop je 2-deoksi-2-[18F] fluoro-D-glukoza (FDG), te se i u skraćenici naziva metode vrlo često može naći i skraćenica ovog izotopa (FDG PET/CT). Fiziološki proces metabolisanja FDG-ja je od značaja radi što bolje interpretacije PET/CT slike. Nakupljanje FDG-ja se vizualizuje tamo gde postoji povećana metabolička aktivnost, a to je fiziološka pojava kod crevne peristaltike, izlučivanja kroz urinarni trakt u procesu reparacije tkiva nakon povrede i kod degenerativnih oboljenja, a patološka kod inflamacija i malignih neoplazmi. Promene u metabolizmu tumora indukuju morfološke promene tako da informacija dobijena PET-om oslikava funkcionalno stanje patološke promene koja je nezavisna od lokalizacije tumora i njegove veličine. CT participira u zajedničkoj slici kao anatomske okvir i koordinate. PET/CT je single step dijagnostička metoda što čini jedinstvenu prednost ove metode [7]. To znači da se u jednom aktu izvrši pregled celog tela i da se na taj način stekne uvid u stanje svih organskih sistema.

PET/CT pregled se može primenjivati i sa drugim radioobeleženim izotopima od kojih su najznačajniji: 18-F-Fluorid, 18-F-Fluorotimidin, 18-F-Fluoroholin, 11-C-Holin, 11-C-Acetat, 11-C-Metionin, 18-F-Fluorodopamin, 18-F-Fluoromizonidazol, receptori za 68-Ga i Somatostatin [33]. Korišćenje intravenoznih ili oralnih kontrastnih sredstava u sklopu PET/CT pregleda nosi potencijalnu opasnost od stvaranja artefakata distribucije radionuklida, te je potrebno vrlo obazrivo interpretirati slike kada se oni koriste.

Vrednost SUV („Standardized uptake value“) predstavlja meru metaboličke aktivnosti u PET/CT pregledu koja je određena ubrizganom dozom radionuklida po gramu (ml/g) [37]:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktivnost tumora}}{\text{Ubrizgana doza/telesna masa}}$$

Veličina tumora je definisana SUVmax vrednošću i ona je zavina od nivoa glukoze u krvi, hormonskog miljea u organizmu kao i od tehničkih karakteristika softvera i hardvera imidžing sistema.

Očitavanje i interpretaciju PET/CT slike u onkologiji podrazumeva učešće lekara različitih specijalnosti: radiologa, specijaliste nuklearne medicine i radijacionog onkologa čime se predupređuju greške koje mogu nastati kada samo jedan stručnjak očitava nalaz.

1.6.5. PET/CT pregled sa 18-F-Fluorodeoksiglukozom

18-F-Fluorodeoksiglukozna je najšire korišten radioobeleživač kod PET/CT pregleda, jer predstavlja analog glukoze i kao takav ima identičnu biodistribuciju u organizmu [33]. Pomoću enzima heksokinaze, intracelularno dolazi do njegove fosforilacije. Ovako fosforilizovan FDG se nakuplja u malignim ćelijama, ali i u tkivima koji imaju nizak nivo glukoza-6-fosfataze kao što su mozak i miokard. Što se više glikolitičkih ciklusa odigra u ćeliji, više fosforilisanog FDG-ja će se nakupiti. FDG se fiziološkim procesom pojačano nakuplja u sledećim organima: korteks mozga, submandibularnim i sublingvalnim pljuvačnim žlezdama, m.genioglossus-u i krikaritenoidnoj muskulaturi, limfaticima Wadejerovog (Wadeyer-ovog) prstena i u glasnim žicama. U grudnom košu, pojačana aktivnost se fiziološki beleži u gornjem prednjem medijastinumu, naročito kod dece (timus) i oko donjih partija jednjaka. Želudac pokazuje pojačanu aktivnost zbog metabolizma glatke muskulature njegovog zida, što se može redukovati davanjem vode kao negativnog oralnog kontrasta [33].

U tankom i debelom crevu PET/CT pregledom može sa velikom tačnošću da se razgraniči fiziološko nakupljanje FDG-ja od patološkog uz preduslov da specijalista koji interpretira nalaz ima dovoljno iskustva [38,39]. Nodalno, fokalno ili multifokalno nakupljanje je suspektno na malignitet i u 59-100% slučajeva se dokaže maligna lezija kada se dobije ovakav nalaz [39]. To se može postići na osnovu merenja SUV max vrednosti koja predstavlja meru FDG aktivnosti i koja korelira sa stepenom displazije u polipima debelog creva. Naime, znatno veće vrednosti se dobiju ako je lezija maligna, umerene ako je u pitanju displazija, a niske vrednosti SUVmax ukoliko je benigna promena [38,39]. Fiziološko nakupljanje FDG-ja u crevima se može objasniti na više načina. Prva hipoteza je da je to zbog mišićne peristaltičke aktivnosti, zatim, da je to zbog prisustva limfnog tkiva u cekumu ili zbog visoke koncentracije leukocita u zidu creva. Jedna teorija je da u zidu creva postoje ćelije koje sekretuju FDG [38]. Povećana metabolička aktivnost u Pejerovim (Peyer-ovim) pločama (intra i submukoznom

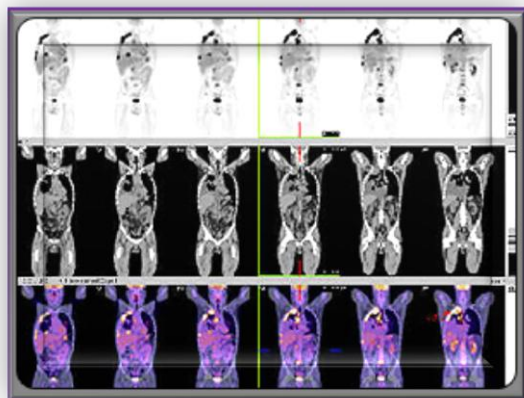
limfoidnom tkivu) može biti uzrok povećane aktivnosti u predelu cekuma i ascedentnog kolona [39]. Moguće je i da crevni sadržaj koji sadrži bakterije nakuplja FDG. Primećeno je da kod opstipacije dolazi do fokalnog nakupljanja FDG-ja. Fiziološko nakupljanje je najčešće difuzno, ili zahvata ceo segment dok je aktivnost koju emituje umerena [38]. Verovatno je više navedenih mehanizama uzrok nakupljanja radiofarmaka na određen način, tako da treba razmotriti ove mogućnosti kod interpretacije PET/CT skenova. Administracija antiperistaltičkih supstanci može biti korisna da bi se sprečilo stvaranje artefakata uzrokovanih crevnom peristaltikom. U tu svrhu su korišćeni skopolamin i glukagon. Glukagon se nije dobro pokazao zbog porasta nivoa glukoze nakon njegove administracije. Aplikovanje oralnih kontrasta može prikazati crevo i korišćeni su barijum niske gustine i manitol kao negativni oralni kontrast [38]. Nadalje, radi boljeg prikazivanja može se koristiti i metformin, jer sistemska upotreba metformina povećava crevno preuzimanje oralnog kontrasta i difuzno pojačanje FDG aktivnosti [39]. Metformin povećava preuzimanje glukoze epitelijalnih ćelija creva iz krvnih sudova aktivirajući protein-kinaze u glikolitičkom procesu. Ovo rezultira povećanom iskorišćavanju glukoze u gastrointestinalnom traktu za 60%.

18-F-Fluorodeoksiglukozase izlučuje urinom, tako da se jasno prikazuje aktivnost u bubrezima i mokraćnim kanalima. Endometrijum pokazuje pojačanu aktivnost u toku ovulacije i u toku menstrualnog krvarenja, a takođe i ovarijumi u folikularnoj, ovulatornoj i ranoj lutealnoj fazi [39].

Postoji nekoliko načina fuzije PET i CT slike [40]. Vizualna fuzija je kada se slike posmatraju jedna pored druge i upoređuju se razlike. CT prikazuje anatomske strukture sa visokom prostornom rezolucijom, ali niskom kontrastnom rezolucijom mekih tkiva. S druge strane, PET vizualizuje patološke lezije sa visoko kontrastnom rezolucijom, dok je prostorna svedena na svega 4-7 mm. Vizualna fuzija je često neprecizna zbog različitog pozicioniranja pacijenta i njegovih respiratornih pokreta, pomeranja usled crevne peristaltike, pražnjenja želuca i punjenja bešike. Pokreti dijafragme dovode do različitog pozicioniranja donjih partija pluća i organa u gornjem abdomenu.

Drugi način fuzije slika je softverski, kada se dve odvojene slike integrišu u specijalnom softverskom programu. Neophodno je identično pozicioniranje pacijenta uz davanje instrukcija o određenom ritmu disanja. Kod ove vrste fuzije potrebno je vreme između PET i CT pregleda

svesti na minimum zbog rizika od progresije bolesti i nepodudaranja skenova. I pored odgovarajućeg softvera i iskustva eksperta koji vrši fuziju, procedura dugo traje i logistički je kompleksna uz veliku mogućnost greške [40].

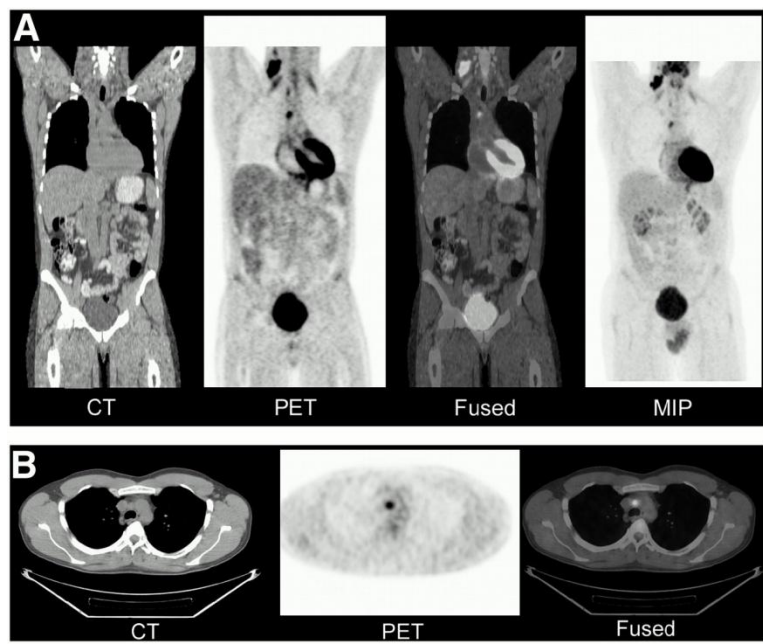


Slika 5. Nalaz PET/CT-a

Hardverska ili „in-line“ fuzija je najbolji metod integrisanja slike PET-a i CT-a. Vršiti se pomoću hibridnog skenera koji sadrži PET i CT komponentu i omogućava skeniranje bez repozicioniranja pacijenta. Iako se protokol disanja mora i ovde primeniti, greške nastale zbog procesa punjenja bešike i crevnih pokreta su svedene na minimum. Ukoliko pacijent ne saraduje i ne može da prati instrukcije za disanje, moguć je veći stepen greške u lokalizaciji lezija na jetri i donjim partijama pluća. Kada se koristi hibridni PET/CT skener, CT slike se mogu koristiti za korekciju atenuacije PET slike, međutim svaki artefakt na CT slici može dovesti do sekundarnog artefakta na PET slici. Primer za to su lažno pozitivne vruće tačke („hot spots“) zbog metalnih implantata, klipseva, proteza ili zbog oralnog ili intravenskog kontrasta [40]. Ovaj metod fuzije je svakako najskuplji, ali je i najbrži, logistički manje komplikovan za izvođenje i omogućava relevantnije informacije. Prednost je takođe što se skeniranje omogućava i kod neočekivanih nalaza *ad hoc* što nije moguće kod softverske i vizualne fuzije.

Softversko ko-registrovanje odvojeno izvršenih PET i CT snimaka se uglavnom koristi za tumore mozga, dok se za druge lokalizacije nije dobro pokazalo zbog respiratornih pokreta i različitog punjenja šupljih organa. Kod 24 % pacijenata softverska fuzija dovodi do pogrešne interpretacije [41]. Hardverska „in-line“ fuzija se preporučuje kao standardna. Ukupna tačnost PET/CT-a u postavljanju stadijuma kolorektalnog karcinoma je 88% kada se izvodi hardverska fuzija. Kod softverske fuzije je 71% [41].

Benefit primene hibridnog PET/CT skenera se postiže ne samo integrisanjem slika, već i integrisanjem mišljenja eksperata različitih specijalnosti: radiologa, specijaliste nuklearne medicine, radijacionog onkologa i hirurga. Na osnovu slike može se proceniti koji je najpodesniji hirurški pristup malignoj leziji i koja vrsta operacije treba da se sprovede. Takođe, moguće je precizno izvršiti delineaciju ciljnih struktura za radioterapiju uz minimalno oštećenje okolnih organa.



Slika 6. PET/CT fuzija

1.6.6. Mesto PET/CT u dijagnostici, terapiji i praćenju kod HL

PET/CT pregled je uvršten u dijagnostički algoritam Hočkinovog limfoma i non-Hočkinovih agresivnih B ćelijskih limfoma upravo zbog mogućnosti da proceni kako morfološki tako i metabolički stepen proširenosti. Značajno mesto ima i u proceni odgovora na primenjenu hemioterapiju. Pomenute karakteristike PET/CT-a razlog su njegove dominacije u odnosu na druge imidžing metode [19,20]. S obzirom da PET/CT ima i mogućnost primene u planiranju radioterapije, preporuka je da bude urađen u istom položaju u kome će se sprovoditi zračna terapija, kako bi se snimci kasnije mogli upotrebiti u planiranju zračne terapije [10,11,13,15,21].

Prema rezultatima Mihaela, Hačinksa, Lofta, Hanzena (Mikhaeel, Hutchings, Loft, Hansen) i saradnika PET/CT menja inicijalni stadijum bolesti kod petine pacijenata, a nakon II-III ciklusa hemioterapije koristi se u evaluaciji terapijskog odgovora [22]. PET je osetljiviji u otkrivanju rezidualne bolesti u odnosu na CT pregled koji ne može da razlikuje fibroznu medijastinalnu masu od aktivnog žarištabolesti. Ipak, za delineaciju ciljnog volumena potrebno je da se CT koristi u kombinaciji sa PET—om, jer viđene promene predstavljaju samo 25% od celokupne tumorske mase viđene na CT-u [12]. Senzitivnost PET-a kod limfoma je 90% nasuprot 81% kod CT-a, dok je specifičnost 93% u odnosu na 69% [23].

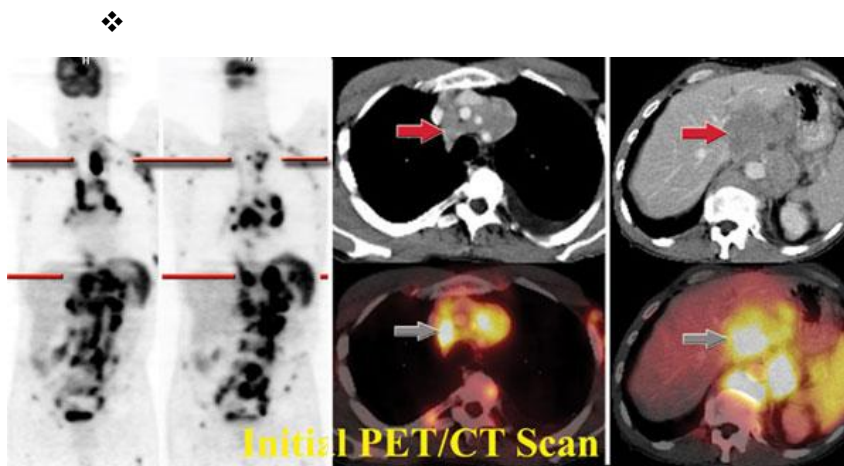
U pre PET eri za definisanje tumorskog volumena i ciljnih volumena koristili su se podaci dobijeni snimanjem CT-om sa kontrastom i MRI, zajedno uz kliničku procenu verovatnog mikroskopskog širenja bolesti u svakom slučaju, i na osnovu toga definisao CTV. Molekularne imidžing metode koje koriste radioizotopske markere za identifikaciju molarne strukture tumorskog tkiva u kombinaciji sa PET-om i pojedinačnom foton emisionom tomografijom (SPECT), omogućili su složeniju funkcionalnu i biološku evaluaciju tumora.

Kod mnogih vrsta tumora, pa i kod limfoma, kliničko patološke studije pokazale su da je procena tumora najpreciznija ukoliko se podaci dobijeni funkcionalnim i strukturnim imidžingom kombinuju.

Funkcionalna snimanja PET-om (PET sken) mogu obezbediti različite značajne informacije za planiranje radiološke terapije. Neke od njih su:

- ❖ PET može da otkrije (nova) žarišta bolesti koja se ne mogu videti odnosno dijagnostikovati CT-om ili MRI. Žarišta mogu biti udaljena od primarnog tumora, kao što su naizgled neizmenjen limfni čvor (limfni čvor koji ne izaziva sumnju), ili udaljena metastaza ili nova neoplastična regija pored tumora verifikovanog CT/MR-om.
- ❖ PET obezbeđuje veću verovatnoću da radiološkom terapijom neće biti zahvaćene regije na CT ili MRI snimcima koje ne sadrže tumorsko tkivo. Ove regije mogu biti udaljena benigna reaktivna limfadenopatija ili atelektaza pluća koja može biti pored tumorskog volumena definisanog CT ili MR-om

- ❖ Snimanje biološke nehomogenosti unutar tumorskog tkiva pruža mogućnost da se doza prilagodi lokalnim razlikama u radiosenzitivnosti (poznato kao dozna raspodela, a koja se još nije pokazala efikasnom u tumorskoj promeni)
- ❖ PET može biti koristan za procene efekata nakon sprovedene hemioterapije posebno kod limfoma, ili ukoliko ima indikacija za radiološku terapiju, može pružiti neophodne podatke za odluku o adekvatnoj dozi: manja, ukoliko se radi o mikroskopskom ostatku bolesti ili veća doza, ukoliko je prisutna velika rezidualna tumorska masa



Slika 7. Nalaz inicijalnog PET/CT-a

Značajna uloga PET/CT je praćenje efekata primenjenog lečenja. Nakon sprovedenog planiranog tretmana procena uspeha lečenja je od izuzetne važnosti. Nalaz kompjuterizovane tomografija (CT) često opisuje zaostalu masu, bez mogućnosti jasnog određivanja da li se radi o zaostalom fokusu bolesti ili o fibrozi tkiva. PET ima sposobnost da razlikuju prisustvo residue tumora i fibroze sa specifičnošću od 90-95%. Dokazano je da prvo nastaju funkcionalne promene u tkivu, pa tek onda nastaje promena u jačini signala koja može da se dijagnostikuje konvencionalnim imidžing metodama. Upravo zbog pomenutog razloga, informacije koje PET pruža od nedavno su integralni deo smernica kod evaluacije odgovora pacijenata obolelih od limfoma.

Kriterijumi za evaluaciju prema međunarodnoj radnoj grupi (*IWC: initial International Workshop Criteria*) prikazani su u shemi 4.

Shena 4. Prikaz kriterijuma za evaluaciju bolesti.

ishod lečenja	IWC*	revizija IWC**
kompletna remisija (CR)	nedetaktabilan fokus bolesti, IgI > 1,5 cm mora smanjiti na ≤ 1.5 cm	CR CRU , PR ili SD prema krtiterijumima IWC i PET negativan koštana srž negativan
nepotvrđena kompletna remisija(uCR)	IgI > 1,5 cm, SUV >75%; umerena reakcija kosne srži	više ne postoji
parcijalan odgovor (PR)	SUV >50%	CR CRU , PR prema krtiterijumima IWC i pozitivan PET ≥ 1 prethodno zahvaćenog nodusa
stabilna bolest (SD)	SUV <50%, ali bez progresije bolesti	SD prema krtiterijumima IWC i pozitivan PET prethodno zahvaćenih regija
progresija bolesti (PD)	nova lezija, SUV > 50% bilo kog IgI	PD prema krtiterijumima IWC i pozitivan PET novog ili povećanje postojećeg IgI > 1,5cm

Mnoge sprovedene studije potvrdile su prediktivnu vrednost PET/CT-a za period do ponovnog javljanja bolesti (progression free survival -PFS) i ukupno preživljavanje (overall survival -OS). U istraživanju Vajhrah M. (Weihrach M.) i saradnika ispitivana je dijagnostička i prognostička vrednost PET nalaza kod pacijenata sa HL na rezidualnom mestu u medijastinumu nakon sprovedene terapije. Kod 28 pacijenata rezidualna masa je bila >2cm nakon sprovedene hemioterapije, a od 19 kod kojih je nakon inicijalne terapije sprovedena odložena hemioterapija, 9 je imalo rezidualnu masu. Rezultati studije govore u prilog značaja PET kao prediktivnog faktora, naime negativna prediktivna vrednost je nakon perioda od 1 godine iznosila 95% (negativan PET nalaz i remisija), dok je pozitivna prediktivna vrednost za isti period bila 60% (pozitivan PET nalaz i relaps) [13].

Drugu veliku studiju sproveo je Picardi M. sa saradnicima u kojoj je istraživana uloga radioterapije kod pacijenata sa rezidualnom masom negativnim nalazom PET-a. Nakon primljene hemioterapije pacijenti su randomizovani u dve grupe sa radioterapijom i bez radioterapije. Rezultati govore u prilog tačno interpretiran PET nalaz isključuje javlajnje recidiva kod

pacijenata koji nisu tretirani zračnom terapijom sa tačnošću od 86%. Lažno negativni rezultati PET-a opisani su u 14% slučajeva. Studija je sugerisala da dodavanje radioterapije kod opisanih pacijenata utiče na preživljavanje u smislu pojava neželjenih efekata primenjenog lečenja event free survival (EFS) [8,13].

1.6.7. Lažno pozitivni i lažno negativni nalazi

18-F-Fluorodeoksiglukoza se u fiziološkim procesima nakuplja u mozgu, urinarnom traktu i crevima [28]. Kada se PET/CT pregledom traga za malignim tumorom, lažno pozitivni nalazi se mogu javiti kod inflamatornih, infektivnih i granulomatoznih bolesti. Pojačano nakupljanje FDG-ja se javlja u koštanoj srži u toku hemioterapije i radioterapije, zatim u mrkom masnom tkivu kod mršavih osoba, u predelu miokarda kod ishrane bogate mastima i kod unosa kofeinskih napitaka. Takođe diuretici i laksativi dovode do pojačanog signala u crevima i mokraćnoj bešici, a zabeleženo je pojačano nakupljanje FDG-ja kod sinusitisa, ezofagitisa, paralize glasnih žica, mioma materice i u predelu ingvinalne hernije. Kod žena se za vreme menstrualnog krvarenja pojačano nakuplja FDG u regiji materice. Navedene nalaze uvek treba uzeti u obzir prilikom interpretacije skenova PET/CT-a da ne bi došlo do greške u postavljanju dijagnoze [43].

U studijama o solitarnim plućnim čvorovima gde su negativne prediktivne vrednosti oko 90%, prijavljeni su neki faktori, koji utiču na učestalost lažnih negativnih nalaza [38]. Neke histološke podgrupe, kao karcinoidni tumori ili adenokarcinomi niskog stepena malignosti ne mogu akumulirati 18F-FDG, ali to obično ne utiče na planiranje radioterapije i ovi slučajevi su relativno retki. Male lezije, odnosno lezije < 1cm ne mogu da se detektuju 18F-FDG-PET metodom. Kod pacijenata koji su dijabetičari lažno negativan nalaz 18F-FDG-PET može da se pojavi tokom snimanja ako je nivo glukoze povećan za vreme snimanja. Nakon prve nedelje posle primenjene hemioterapije rezidualne tumorske ćelije mogu smanjiti metabolizam glukoze i biti ne- detektabilne, odnosno dati lažno negativan nalaz [45]. Smanjenja u standardizovanim apsorpcionim vrednostima (SUV) u post-hemoterapijskom podešavanju mogu biti od prognostičkog značaja u određenim kliničkim stanjima [12,44], ali mogu učiniti neke lezije ne- detektabilnim za PET.

1.7. Terapija HL

Savremeni pristup u lečenju Hočkinovog limfoma ima multidisciplinarni pristup, koji zahteva saradnju radiologa, specijaliste nuklearne medicine, medikalnog onkologa, patologa i radioterapeuta. HL spada u bolesti kod kojih je stopa petogodišnjeg preživljavanja oko 85%. Upravo zbog dobrog ishoda i povoljne prognoze veliki značaj pridaje se traganju za protokolima koji će za osnov imati minimalnizaciju primene hemioterapije i radioterapije u smislu doze i veličine polja, ali bez uticaja na efikasnost lečenja.

Lečenje se sastoji od hemioterapije po protokolu ABVD i radioterapije. Prema smernicama ESMO i NCCN [4,11], kod ranog stadijuma preporuka je da se zračnom terapijom tretiraju samo inicijalno involvirani limfni nodusi, a kod uznapredovalog stadijuma samo oni regioni ili limfni čvorovi koji su nakon sprovedene radioterapije zaostali. Modalitet radioterapijskog tretmana koji se preporučuje je IFRT, odnosno radioterapija involviranog polja. Prema literaturnim podacima hemioterapija povećava ukupno preživljavanje, dok dodatak radioerapije povećava lokalnu kontrolu bolesti. [11].

1.7.1. Indikacije za radioterapiju

Radikalna radioterapija Hočkinovog limfoma [4,5,11]

- ✓ stadijum I-IIA sa povoljnim prognostičkim faktorima
- ✓ stadijum IA-IIB sa nepovoljnim prognostičkim faktorima
- ✓ III-IVA,B nakon sprovedene hemioterapije, kod parcijalne remisije, „bulky“ oblika, kada je inicijalno limfni nodus veći od 5cm
- ✓ NLPHL (nodularno limfocitni tip-predominantno HL)

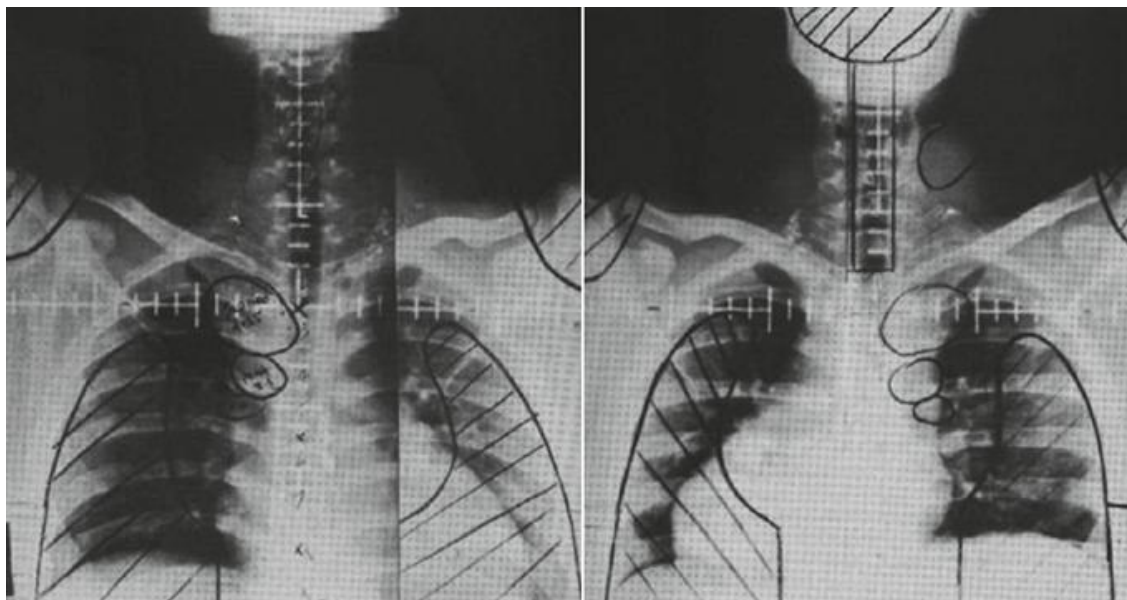
1.7.2. Istorija radioterapije Hočkinovog limfoma

Prvi podaci o Hočkinovoj bolesti beleže se davne 1902. godine kada je kod 4 –godišnjeg dečaka dijagnostikovana Hočkinova bolest. Tehnički i tehnološki napredak dozvoljavao je da se veće površine tela ozrače većim dozama. Među prvim radioterapeutima koji su počeli da primenjuju veća zračna polja u planiranu radiološkog lečenja sa većim dozama, a u cilju postizanja remisije, bila je švajcarkinja Rene Gilbert. Razvojem linearnih akceleratora 1956. započela je era primene radioterapije- tehnike proširenog polja na sve velike regione limfnih nodusa. Ova tehnika je poznata pod nazivom iradijacija celog tela- total body irradiation. Hemioterapija je donela novinu u terapiji Hočkinovog limfoma, jer je njenom primenom kao standard lečenja bila primena kombinovanog modaliteta koji se sastojao od hemioterapije i radioterapije proširenog polja. Praćenje pacijenata nakon sprovedenog radiološkog lečenja zabeležilo je velike sekvele. Upotreba efikasnijih hemioterapijskih lekova dovela je do toga da primena radioterapije proširenog polja više nije potrebna. Radioterapijske metode totalne iradijacije tela i subtotalne iradijacije ustupile su mesto tehnici ozračivanja involviranih polja. Daljim napretkom i razvojem naprednih tehnika, uključujući i imidžing i konformalnu radioterapiju, stvorila se mogućnost da se u tretirani volumen zračne terapije uključuju samo limfni nodusi zahvaćeni bolešću [14]. Radioterapija i dalje je veoma efikasan tretman za Hočkinov limfom. Implantacijom savremenih metoda u planiranju zračna terapija može da se koristi kao efikasan i precizan alat za postizanje remisije u većom uspešnošću uz istovremenu minimalnu toksičnost [16].

1.7.3. Radioterapijske metode HL

Metode koje su korištene su bile mantl fild i “obrnuto Y” u zavisnosti od lokalizacije bolesti. Kod subdijafragmalne lokalizacije mantl fild je bio metoda izbora, a kod infradijafragmalne lokalizacije “obtnuto Y”. Mantl fild podrazumeva metodu radiološkog lečenja koja je koristila 2D tehniku i koja je u iradirani volumen uključivale sve limfatike iznad dijafragme: bilateralni limfni nodusi cervikalne, supraklavikularne, infraklavikularne, aksijalne, medijastinalne i hilarne grupe.

Pored pomenute tehnike postoje i mini mantl fild i modifikovani mantl fild. Dok su kod prvog uključene pomenute grupe limfnih čvorova, izuzev hilarnih i medijastinalnih, kod modifikovanog oblika isključeni su limfni nodusi aksijalne grupe.



Slika 8. Mantl fild tehnika

Pomenute tehnike u eri 3D konformalne tehnike zamenili su: extend-fild “extended field radiotherapy”(3D mantl fild, odnosno 3D “obrnuto Y”), involvd fild (“involved-field radiotherapy”- IFRT), involvd node (“involved node radiotherapy” - INRT), involvd said (“involved site radiotherapy”- ISRT) [13,14,16].

Za pacijente u ranim i prelaznim fazama bolesti protokoli su uključivali primarno radioterapiju proširenog polja (mantl fild ili obrnuto Y) u kombinaciji sa hemioterapijom, ranom, ili naknadnom, kod pojave relapsa. Kod ovakvog protokola postizalo se 15-20-godišnje preživljavanje, ali je smrtnost od srčanih oboljenja i drugih sekundarnih malignoma premašivala smrtnost od osnovnog oboljenja. Ipak, rezultati novijih randomiziranih studija pokazali su da primena hemioterapije –kraći ciklusi u kombinaciji za radioterapijom involviranih polja (IFRT), daje ekvivalentnu stopu preživljavanja sa onom koja se dobija primenom radioterapije proširenog polja, uz pojavu manje kasne toksičnosti. Radioterapija je, dakle, i dalje nezaobilazan deo lečenja, kojim se postiže lokoregionalna kontrola bolesti [11,16,14].

Kod ranih stadijuma HL, I i II faza bolesti, primenjuje se, u zavisnosti od prognostičkih faktora, II do IV ciklusa hemioterapije i lokalna radioterapija. Pomenuti protokol lečenja daje 5-godišnju stopu preživljavanja 90-95%. Studije su pokazale da se nakon primene samo hemioterapije recidivi javljaju u limfnim čvorovima koji su primarno bili zahvaćeni. Prema poslednjim dostupnim podacima pokazano je da korišćenje savremenih radioterapijskih tehnika involviranih limfnih čvorova (INRT) može biti jednako delotvorno kao i radioterapija involviranih polja (IFRT), a da pri tome organi od rizika (srce, pluća, dojke) budu obuhvaćeni manjom dozom. Manji ciljni volumen i niže doze zračenja unapređuju terapijski indeks kod pacijenata u ranim fazama bolesti. Čekaju se rezultati trajala koji istražuju da li je moguće izostaviti radioterapiju kod pacijenata kod kojih je nalaz PET skena negativan nakon sprovedene hemioterapije.

Kod uznapredovalih stadijuma bolesti nosilac lečenja je hemioterapija u kombinaciji sa radioterapijom kod onih pacijenata kod kojih se ne postigne potpuna remisija. Terapija izbora kod pojave relapsa Hočkinovog limfoma je hemioterapija sa visokim dozama, kao i kada je to moguće autologna transplantacija matičnih ćelija sa stopom preživljavanja od 50%. Kod ostalih pacijenata sa recidivom izbor je hemioterapija i radioterapija, koje mogu dati zadovoljavajući odgovor. Radioterapija takođe može biti palijativna za ublažavanje simptoma koji potiču iz limfnih čvorova ili drugih tumorskih masa, a izazivaju bol, opstrukciju ili krvarenje [13,14].

Prema Engertu (Engertu) i saradnicima primena radioterapije kao jedinog modaliteta lečenja naspram kombinovanog lečenja odnosno primene hemioterapija i EFRT pokazuje značajnu statističku razliku u trajanju perioda do javljanja recidiva u korist kombinovanog modaliteta 88% naspram 67%, bez uticaja na ukupno preživljavanje. Takođe u među sprovedenim istraživanjima je i ono dizajnirano od strane Nordijka (Noordijk) i saradnika 2005. koje je pokazalo da primena hemioterapije naspram kombinovanog modaliteta- hemioterapije izračne terapije, daje statistički značajnu prednost kombinaciji cito terapije i radiološkom lečenju u pogledu javljanja lokalnog recidiva bolesti (70% vs. 87%). Istraživanje koje je poredilo EFRT i IFRT u okviru Milanskog trajala 2004. pokazalo je nakon 12-godišnjeg praćenja da nema razlika u ukupnom preživljavanju kao i ponovnoj progresiji bolesti. Izneti dokazi su nivoa I [55,58].

U radioterapijskom tretmanu Hočkinove bolesti danas su preporučene terapijska doza:

- ✚ I-II povoljni stadijum: IFRT TD=20Gy-30Gy
- ✚ I-II nepovoljni stadijum: IFRT TD=30Gy-35Gy za bulky oblik bolesti ili za rezidualnu masu >5cm
- ✚ Uznapredovali stadijum: HT ima centralno mesto nodularna limfocitna predominacija
RT kao terapija konsolidacije TD=30-40Gy
- ✚ NPHL nodularna limfocitna predominacija
 - samo RT involvirani regioni: TD=30-36Gy
 - neinvovirani regioni TD=25Gy-30Gy
 - kombinovano: IFRT TD=30Gy
- ✚ kod dece: IFRT TD=15-25Gy

Ukoliko se radioterapija primenjuje kao jedini oblik lečenja, preporučena doza za involvirane regione je TD=35–44 Gy, a za neinvovirane regione TD=30-36Gy. Primena zračne terapije kao jedinog modaliteta lečenja preporučuje se samo kada postoji alergijska reakcija na citostatsku terapiju ili kada pacijent odbije primenu hemioterapije.

1.7.4. Planiranje radioterapije

Konformalna radioterapija predstavlja pojam koji podrazumeva više radioterapijskih tehnika - 3D konformalna radioterapija, IMRT i stereotaksična radioterapija. Navedene tehnike se izvode primenom brojnih sofisticiranih tehničkih rešenja u toku pripreme i sprovođenja zračenja. Primena savremene radioterapije zahteva visok nivo tehničke opremljenosti za imobilizaciju pacijenta, imidžing i planiranje [8 ,42].

Takođe, konformalna radioterapija zahteva kontinuiranu kontrolu kvaliteta procesa radioterapije na svim nivoima. Izvođenje konformalnih tehnika zračenja zahteva sprovođenje više pripremnih procedura u cilju izrade terapijskog plana kojim su definisani brojni terapijski parametri neophodni za precizno izvođenje zračenja. Kada se specifično programiranim softverskim metodama analizira i potvrdi tačnost terapijskog plana, svi terapijski parametri se iz sistema za 3D planiranje, kao glavne komande, prenose na terapijski aparat koji na osnovu tih parametara emituje zračenje. Geometrijske i dozimetrijske karakteristike zračenja su precizno

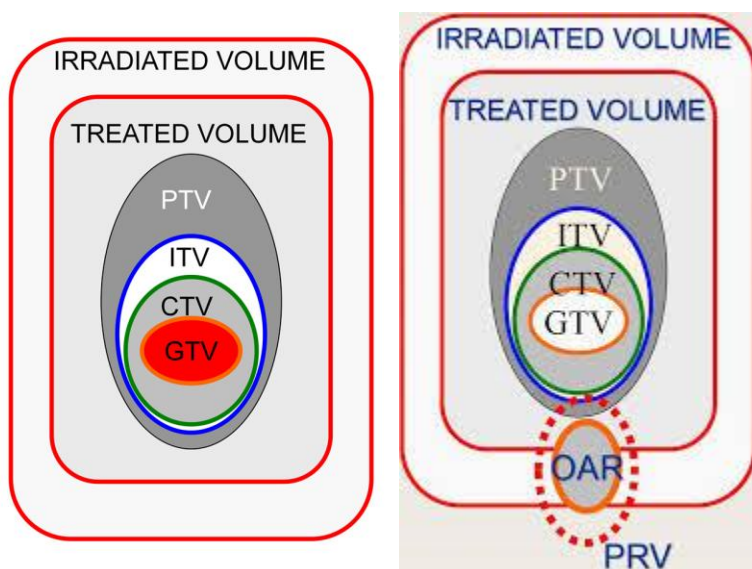
definisane. Pripremne procedure konformalne radioterapije su pozicioniranje i imobilizacija pacijenta, imidžing za planiranje radioterapije, definisanje kontura ciljnog volumena i rizičnih organa kao i planiranje radioterapije. U toku planiranja radioterapije vrši se određivanje geometrije zračnih snopova i polja, preskripcija doze zračenja, analiza distribucije doze u odnosu na ciljni volumen i rizične organe.

Procedure koje se primenjuju u sprovođenju radioterapije su verifikacija preciznosti zračenja koja se izvodi tokom prve frakcije zračnog tretmana i sprovođenje fraksionisanog zračenja uz periodičnu proveru preciznosti zračenja. Pacijent se tokom izvođenja CT simulacije i tokom svake frakcije zračenja pozicionira u precizno definisanom terapijskom položaju. Ponovljivost terapijskog položaja se obezbeđuje sredstvima za imobilizaciju koja mogu da budu opšta ili specifična za regiju koja se zrači. Sistem za imobilizaciju zavisi od regije tela koja se zrači, a mogu biti mala ili velika maska od termoplastičnog materijala, vakum jastuk, fiksatori za kolena i stopala, i wing board (wing board). CT imidžing omogućava precizno definisanje kontura tela, ciljnog volumena i okolnih zdravih organa. 3D rekonstrukcijom u sistemu za planiranje radioterapije dobija se model 3D virtuelnog pacijenta čija geometrija odgovara u potpunosti geometriji realnog pacijenta. Time se obezbeđuje osnova za planiranje geometrije zračnih snopova i polja kao i za preskripciju i analizu distribucije doze zračenja. Radi boljeg prikaza anatomskih struktura i preciznije delineacije, pacijentima se prema protokolu snimanja određene regije tela tokom CT pregleda aplikuje kontrastno sredstvo (oralno ili intravenski).

U tačkama projekcije lasera na CT simulatoru na koži pacijenta ili na imobilizacionom sistemu (npr. maska) trajno se obeležavaju pozicije referentnih (set up) tačaka. Preko referentnih tačaka lepe se olovne kuglice kako bi referentne markacije bile prepoznatljive na CT snimcima i omogućile reproducibilnost. Geometrijski parametri pacijenta se povezuju sa geometrijskim parametrima linearnog akceleratora primenom programiranog softvera radne stanice za CT simulaciju koja funkcionalno povezuje CT aparat, sistem pokretnih lasera u CT prostoriji i sistem za planiranje zračenja. Digitalizovanjem tačke na CT preseku u nivou tumora određuje se izocentar, koji se definiše kao tačka u kojoj se seku ose zračnih snopova. Na osnovu kompjuterskog proračuna pozicije ove tačke u odnosu na centar koordinatnog sistema pacijenta, koji je definisan inicijalnom projekcijom zraka laserskog sistema i položajem referentnih markacija na površini tela, automatizovano se pomeraju sva tri lasera iz set up pozicije u terapijsku poziciju, a nove projekcije se obeležavaju na pacijentu. Time se vrši poklapanje

izocentra sa tačkom definisanom u pacijentu kroz koju prolaze centralne ose zračnih snopova [8,42].

Pripremljeni CT preseki pacijenta se lokalnom mrežom prenose do radne stanice sistema za planiranje radioterapije na kojoj se izvode preostale procedure planiranja zračenja. Određivanje kontura referentnih struktura za izradu plana zračenja izvodi radijacioni onkolog. Na svakom CT preseku na kome su prikazane referentne strukture, radijacioni onkolog definiše njihove konture-površinu tela, primarni tumor ili tumorsko ležište, regionalne limfne čvorove i rizične organe. Konturisanje (delineacija) referentnih struktura se vrši na osnovu međunarodnih preporuka ICRU 50, ICRU 62 i ICRU 83 (International Commission on Radiation Units and Measurements).



Slika 9. Ciljni volumeni u radioterapiji, ICRU 50, ICRU 62, ICRU 83

Referentne strukture su sledeće:

Volumen tumora - GTV (Gross Tumor Volume) – predstavlja delineacija tumora koji je vidljiv imidžing metodama.

Klinički ciljni volumen -CTV (Clinical Target Volume) – je delineacija volumena koji se ne prikazuje imidžing metodama, a predstavlja zonu subkliničkog i verovatnog lokoregionalnog širenja karcinoma. Konturisanje CTV zahteva veliko teorijsko i kliničko onkološko iskustvo, s

obzirom na činjenicu da se njegove granice ne mogu odrediti ni jednom dijagnostičkom metodom.

Planirani ciljni volumen - PTV (Planning Target Volume) –predstavlja delineaciju margine oko CTV koja treba da obuhvati zonu fizioloških pokreta organa unutar koga se nalazi CTV, varijacije u veličini i obliku organa koji u sebi sadrži CTV, varijacije odnosa geometrije zračnog snopa i položaja tumora u pacijentu, naročito u toku repozicioniranja pacijenta pre svake frakcije zračenja.

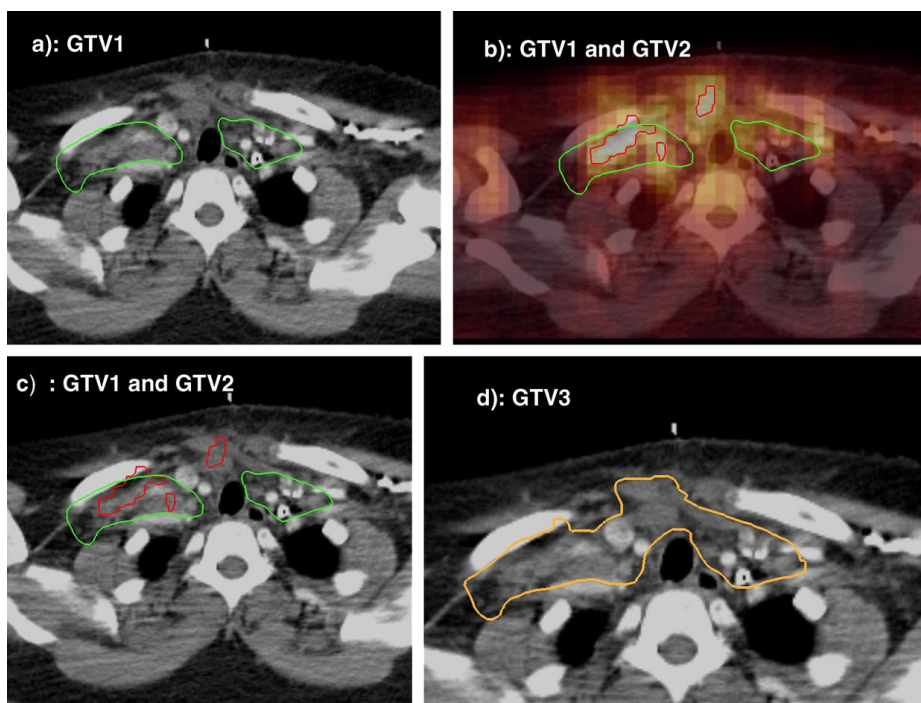
Nakon delineacije referentnih kontura na svakom CT preseku, 3D softverskom rekonstrukcijom kontura u sistemu za planiranje dobija se 3D prikaz odgovarajućih anatomskih struktura i virtuelni pacijent koji se koriste za planiranje geometrije zračenja, odnosno, definisanje optimalne tehnike i distribucije doze zračenja kao i preskripcija odgovarajuće doze zračenja. Pomoću BEV (Beam Eye View) opcije sistema za planiranje, medicinski fizičar je u mogućnosti da na optimalan način odredi uglove zračnih snopova u odnosu na ciljni volumen i rizične organe i da modelira oblik zračnog snopa što se vrši definisanjem rasporeda lamela multilamelarnog kolimatora. Digitalnorekonstruisana radiografija (DRR) se koristi za dokumentovanje geometrijskih parametara zračnih snopova (polja) i dobija se softverskom rekonstrukcijom CT vrednosti svakog od volumnih elemenata CT slike (voxel) koji su duž pravca prostiranja zračnog snopa projektovani u nivou izocentra na ravnoj površini. DRR predstavlja referentnu geometriju radioterapijskog plana koja se pre prve frakcije zračenja poredi sa realnom geometrijom zračnih polja na linearnom akceleratoru. Nakon toga se prepisuje doza zračenja (Gy) i proračun njene distribucije u odnosu na ciljni volumen i rizične organe. Grafički prikaz i analiza 3D distribucije doze u odnosu na referentne anatomske strukture predstavlja se kao prikaz 3D izodozne površine. Ova analiza se izvodi na osnovu prikaza matematičko-statističkog proračuna volumne distribucije doze kroz sve 3D definisane strukture od interesa pomoću histograma volumne doze (DVH-Dose Volume Histogram). DVH u vidu grafikona i numerički prikazuje odnos volumena 3D definisane structure (na y osi) i doze zračenja koja je aplikovana na taj volumen (na x osi). Analiziranjem DVH-a može da se napravi i komparacija distribucije doze zračenja za više terapijskih planova, te da se odabere najoptimalniji [8,42].

Nakon planiranja, analize i izbora optimalnog terapijskog plana, terapijski parametri se prenose informacionim sistemom do centralnog kompjutera radioterapijskog uređaja. Preciznost

zračenja se analizira poređenjem referentne geometrije radioterapijskog plana (DRR) i realne, terapijske geometrije zračenja koja se prikazuje na portal-grafiji kada je pacijent postavljen u terapijski položaj. Odstupanje ovih dveju geometrija naziva se geometrijska greška i ona ne sme biti veća od klinički prihvatljive (3%), odnosno definisane terapijskim protokolom [8].

U planiranju radioterapije HL u tehnici involviranog polja -IFRT u CTV uključuju se kako makroskopski zahvaćeni limfni nodusi (GTV), tako i nezahvaćene limfne žlezde involviranog nodalnog regiona.

CTV se definiše pomoću početnog obima zahvaćenih limfnih čvorova, odnosno početnog GTV-a, prikazanog na snimcima CT-a, MR-a i FDG-PET/CT-a načinjenim u cilju stejdžinga (staging). Ova snimanja kao što je više puta naglašeno treba da se, kad kog je to moguće, izvode u poziciji za radioterapiju u svrhu preciznog preklapanja sa naknadnim CT snimcima za planiranje radiolške terapije, načinjenim nakon sprovedene hemioterapije. Kad se RT koristi kao primarna GTV je prisutan i klinički i na snimcima. Posle sprovedene hemioterapije može doći do potpunog terapijskog odgovora (PET i CT negativni), bez GTV-a, ili delimičnog odgovora kada postoji rezidualni GTV [13,14].



Slika 10. Delineacija ciljnih volumena (tumorski volumen)

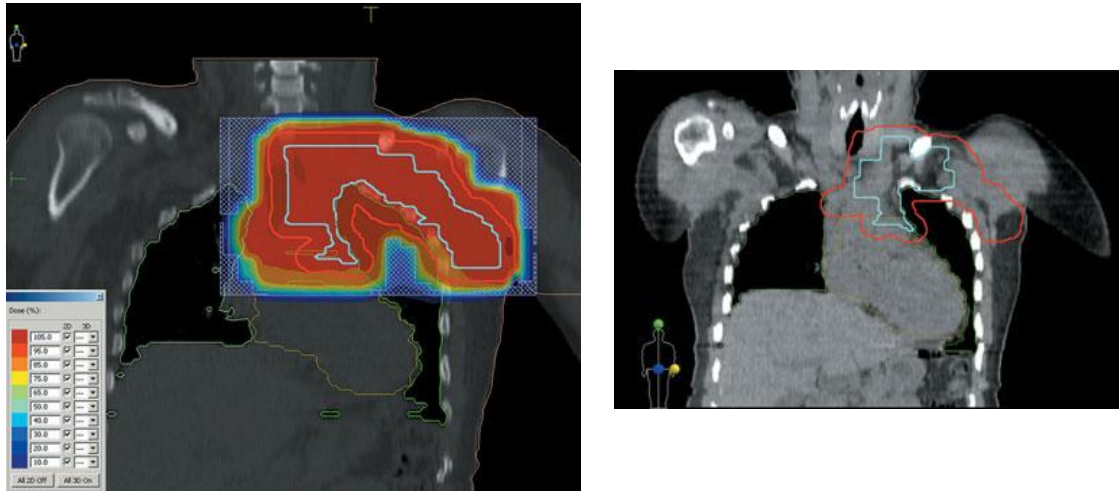
Originalni GTV se konturiše na post-hemioterapijskim CT snimcima načinjenim za planiranje RT korišćenjem preklapanja (fuzije) sa inicijalnim CT i PET snimcima. Anatomija pacijenta će nakon hemioterapije biti izmenjena, ali je princip da se označi mesto primarnog tumorskog procesa, a da se smanji toksičnost na normalna tkiva koja nisu involvirana tumorskim procesom. Anatomske strukture predstavljaju granice i ciljni volumen ne bi trebalo da zahvata susedne kosti, vazduh ili unutrašnje organe.

I za IFRT i INRT kod medijastinuma, pre-hemioterapijski volumen se koristi za kranio-kaudalnu granicu, a post-hemioterapijski volumen za aksijalne granice, da bi se smanjila radijaciona doza na krvne sudove, srce, koronarne arterije i pluća koji mogu da se vrate u svoj normalni (fiziološki) položaj. U slučaju da je inicijalno postojala tumorska infiltracija okolnih tkiva, ceo obim treba da bude uključen u ciljni volumen.

CTV za IFRT obuhvata klinički i radiološki zahvaćene limfne čvorove označene kao GTV sa pridodatim nezahvaćenim limfaticima primarno zahvaćene anatomske regije. Za CT konturisanje limfnih čvorova koriste se Ann Arbor stejdžing sistem uz pomoć atlasa kao što su oni koje su objavili Gregoar za glavu i vrat, odnosno Tejlor za limfatike karlice.

CTV-PTV margina koja se dodaje zbog pomeranja organa, razlikuje se za različite lokalizacije, npr. trebalo bi da bude 5 mm za medijastinalne limfne čvorove. Dodatnih 5-10 mm margine stavlja se zbog svakodnevne varijacije u set-up-u, a tačna vrednost je određena individualnim protokolom odeljenja, i obično iznosi 10-15 mm od CTV-a do PTV-a.

Ciljni volumen kod INRT i ISRT zasniva se na početnoj makroskopskoj bolesti pre hemioterapije (GTV), više nego na regionu limfatika u kome se promena nalazi, a definiše se pomoću inicijalnog CT i PET pregleda koji se kasnije preklapaju (fuzionišu) sa CT-om urađenom u cilju planiranja radioterapije. Ukoliko nakon primenjene hemioterapije dođe do kompletnog odgovora pa limfni nodusi nisu više vidljivi, CTV predstavlja ležište početne promene.



Slika 11: IFRT IIA stadijum HL, kod potpune remisije nakon sprovede HT

Za vratne, medijastinalne i paraaortalne limfne čvorove, margina za GTV-CTV je 20 mm kranio-kaudalno i 10 mm u drugim pravcima. Za hilarne, supraklavikularne i zajedničke ilijakalne čvorove, margina je 10 mm u antero-posteriornom pravcu, odnosno 20 mm u drugim pravcima. Za aksilarne, spoljne i unutrašnje ilijakalne, preponske i femoralne čvorove, GTV-CTV margina je 20 mm u svim pravcima. Ove promenljive margine definisane su na osnovu posmatranja i određene su tako da isključe inicijalno izmeštene normalne strukture koje su se vratile u svoje uobičajene pozicije [5,6,8,9].

Margina od 5-10 mm na CTV-PTV za 3D radiološku terapiju je u skladu sa anatomskom regijom i greškama merenja pri pozicioniranju.

INRT se može koristiti za adjuvantnu radioterapiju nakon hemioterapije. Ako je postignuta samo delimična remisija, rezidualni GTV se definiše na post-hemioterapjskim CT snimcima. Ovo se koristi za kreiranje boost CTV-a, koji je predstavljen kao GTV plus margina od 10-15 mm, kako bi se dala dodatna doza na rezidualnu bolest [9].

Kada je radioterapija primarni izbor modaliteta lečenja za IE stadijum non-Hoćkinskih limfoma, GTV obično predstavlja kompletan zahvaćeni organ kao što je želudac, dojka ili orbita sa odgovarajućim marginama da bi se dobio CTV. Za solidne organe ciljni volumen je određen početnim GTV-om sa GTV-CTV marginom od 15 mm u kranio-kaudalnom pravcu. U AP i lateralnim pravcima, na rezidualni, ne inicijalni, GTV se dodaje margina od 15 mm u 3D planiranju RT da bi se smanjile doze na normalna tkiva. CTV-PTV margina varira u zavisnosti

od pokretljivosti organa, npr. za želudac u kranio-kaudalnom pravcu iznosi 20 mm zbog disanja [6,8,9].

Korišćenjem 3D CT planiranja može se dobiti najprikladniji konformalni plan sa više polja. Ređe se koriste tehnika iz 2 polja- prednje i zadnje uz upotrebu multilifkolimatora kako bi se zaštitila normalna tkiva. IMRT može da se koristi i ima prednost kod promena smeštenih u blizini kičmene moždine, ali se mora voditi računa da se izbegne povećanje doze na pluća, srce i dojke.

1.7.5. Tehnike fuzije skenova različitih imidžing metoda

Precizno određivanje lokalizacije tumora i njegove ekstenzije je esencijalni cilj radijacione onkologije. Kompjuterski sistemi za 3D planiranje radioterapije imaju softversku opciju za fuziju odgovarajućih CT, MR i PET preseka, čija primena omogućava preciznije konturisanje ciljnih volumena, a time i preciznije sprovođenje zračenja. Radiosenzitivnost okolnih organa limitira veličinu iradiranog volumena i ovaj problem može delimično biti prevaziđen fuzionisanjem preseka. Nakon CT simulacije po određenom protokolu, preseci se eksportuju u sistem za planiranje radioterapije. Skenovi svakog pacijenta od PET/CT pregleda prethodno skladišteni u bolnički informacioni sistem povlače se u sistem za planiranje. Svi podaci su skladišteni elektronski u DICOM formatu. Skenovi se koreliraju i postavljaju u isti koordinatni sistem gde se softverski fuzionišu. Na fuzionisanoj slici moguće je manuelno vršiti pomeranje i rotaciju slajsova čime se nakon automatskog poklapanja skenova još dodatno obezbeđuje preciznost. Kontrola fuzije se vrši na svakom fuzionisanom slajsu. Rezultat je prikaz preseka pacijenta sa anatomskim detaljima CT imidžinga i detaljima metaboličkih karakteristika tkiva na osnovu PET imidžinga. Delineacija na ovaj način znatno je preciznija, jer se bolje vizualizuju limfni nodusi koji nakupljaju FDG.

Nakon što se sprovede planiranje radiološke terapije, sledi verifikacija plana i početak zračenja. U cilju kontrole kvaliteta preporuka je da se rade provere portala i to prva tri dana zračenja, a potom jednom nedeljno.

1.7.6. Rizični organi OR

Akutna neželjena dejstva zavise od anatomske regije koja se zrači. Reakcije na koži su obično blage, osim ako se koristi bolus. Brisker reakcije se viđaju u predelu pazuha, prepona i perineuma. U terapiji može da se koristi 1% hidrokortizon. Privremena okcipitalna epilacija i suva usta mogu da se jave kod iradijacije gornje cervikalne regije, kao i bolovi u grlu, promuklost i disfagija kod zračenja niže cervikalne regije. Simptomatska terapija je podsticanje lučenja pljuvačke i analgezija. Iradijacija limfnih čvorova u predelu prepona i karlice može da dovede do akutnog cistitisa i dijareje. Može da se javi supresija koštane srži naročito kod velikih karličnih polja posle sprovedena hemioterapije, a u krvnoj slici mogu da se jave neutropenija i trombocitopenija. Može da se javi i kašalj zbog blagog pneumonitisa. Lermitov (Lhermitte-ov) sindrom se danas retko javlja zbog zaštite kičmene moždine kod konformalne RT i IMRT. Mantl fild tehnika se koristila za elektivno ozračivanje aksila i obuhvatala je lateralne delove dojke. To dovodi do povećanja učestalosti drugih malignih tumora, posebno raka dojke kod pacijenata lečenih u mlađem životnom dobu, kao i do raka pluća kod pušača. Rezultati nakon desetogodišnjeg praćenja pacijenata pokazali su da upotreba IFRT u radioterapiji nakon sprovedene HT sa manjom dozom na organe od rizika-dojke, srce i pluća dovodi do manje učestalosti sekundarnih malignih tumora [6,8].

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

2.1 Ciljevi

1. Utvrditi prednost u planiranju zračne terapije kombinacijom dve metode (kompjuterizovana tomografija i pozitron emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija i primene tehnike involniranih polja IFRT) u odnosu na standardnu konformalnu 3D zračnu terapiju (samo kompjuterizovana tomografija, primenom tehnike proširenog polja EFRT) kod pacijenata sa supradijafragmalnom lokalizacijom limfoma u ranom stadijumu (I i II).
2. Prema podacima sa dozno zapreminskog histograma utvrditi razlike u maksimalnoj, minimalnoj i srednjoj dozi, koju prime rizični organi (srce, pluća, dojka, kičmena moždina) kada se zračna terapija planira kombinacijom dve metode (kompjuterizovana tomografija i pozitron emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija i primene tehnike involniranih polja IFRT) u odnosu na planiranje standardne konformalne 3D radiološke terapije (samo kompjuterizovana tomografija, primenom tehnike proširenog polja EFRT).
3. Na osnovu podataka sa dozno zapreminskog histograma utvrditi zapremine ciljnog volumena i njegovu obuhvaćenost planiranom dozom u slučaju standardne konformalne 3D zračne terapije (samo kompjuterizovana tomografija, primenom tehnike proširenog polja EFRT) i radiološke terapije planirane kombinacijom dve metode (kompjuterizovana tomografija i pozitron emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija i primene tehnike involniranih polja IFRT).

2.2. Hipoteze

1. Planiranje radiološke terapije na osnovu ranije urađenog pregleda pozitronske emisijne tomografije-kompjuterizovane tomografije (tehnika involviranog polja-IFRT) će kod pacijenata sa supradijafragmalnom lokalizacijom limfoma u ranom stadijumu (I i II) značajno smanjiti ozračeni volumen.
2. Upotrebom pozitron emisijne tomografije-kompjuterizovane tomografije u planiranju zračne terapije i primenom tehnikom involviranog IFRT smanjiće se postiradijacione komplikacije na rizičnim organima (srce, pluća, dojke, kičmena moždina).
3. Preciznijom delineacijom (konturisanjem, označavanjem) ciljnih volumena i upotrebom pozitron emisijne tomografije-kompjuterizovane tomografije u planiranju radiološke terapije smanjiće se pojava lokalnih recidiva (ponovne pojave aktivnih fokusa bolesti).

3. MATERIJAL I METODE

3.1.METODOLOGIJA

Pacijenti kod kojih je patohistološki potvrđen Hočkinov limfom (HL) i kod kojih je u sklopu određivanja stadijuma bolesti urađena pozitronska emisiona tomografija bili su prikazani na Onkološkoj komisiji za limfome IOV (Institut za onkologiju Vojvodine). Indikacije za zračnu terapiju određene su prema preporukama NCCN i ESMO.

U istraživanje je bilo uključeno 40 pacijenata koji su prethodno potpisali pismeni pristanak. Svi pacijenti su imali plan za radiološku terapiju po kom je zračna terapija i bila sprovedena i virtualni plan napravljen u sistemu za planiranje sa ciljem poređenja zapremine ciljnog volumena i primljenih doza na organe od rizika.

Ciljna grupa:

Pacijenti kod kojih je radioterapija planirana na osnovu dve metode (fuzijom CT simulatora i prethodno urađenog PET/CT-a), primenjena radiološka tehnika je bila tehnika involviranog polja- IFRT.

Kontrolna grupa:

U kontrolnoj grupi radiološka terapija je bila planirana samo na osnovu jedne metode (CT simulatora), a primenjena radiološka tehnika je bila tehnika proširenog polja- EFRT.

3.1.1. Pregled PET/CT

Pozitronska emisiona tomografija sa ¹⁸F- flurodezoksiglukozom je urađena na *Siemens Biograph 64 PET/CT* aparatu u Centru za imidžing dijagnostiku, Instituta za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica. U okviru pripreme neophodno je bilo da pacijenti ne konzumiraju hranu ili bilo kakvu tečnost najmanje 4-6 sati pred snimanje i da im se odredi nivo

šećera u krvi neposredno pred iniciranje radiofarmaka, čija vrednosti nije trebala da prelazi 7mmol/ l. Radiofarmak ^{18}F - FDG se incirao u dozama koje su zavise od telesne težine pacijenata, a nakon čega su pacijenti mirovali u prostoru za izolaciju 60-90minuta do snimanja. Neophodno je bilo da pacijenti budu snimljeni na specijalnom ravnom stolu koji je identičan radioterapijskom stolu i u položaju koji će zauzimati prilikom zračne terapije (sredstva za fiksaciju wing board, termoplastična maska, podmetači za kolena i stopala).

Da bi se izbegle greške u interpretaciji FDG-avidnih fokusa, potrebno je standardizovati proces pripreme pacijenta. Četiri sata pre pregleda pacijent ne treba da konzumira hranu, a naročito ne onu bogatu ugljenim hidratima. Poželjno je da popije što više vode, da bi se stimulisala diureza koja što će smanjiti pojavu artefakata od bubrežno-mokraćnog sistema i smanjiti izloženost bešike zračenju. Nakon ubrizgavanja FDG-ja, u fazi distribucije, pacijent treba da bude relaksiran i da ne govori, ne žvaće i izbegava svaku drugu mišićnu aktivnost. Fiziološki pokreti pluća i srca su neminovni te su moguće greške u evaluaciji baza pluća. Ipak, napretkom tehnologije i ovaj problem je delimično rešen. Atenuacija PET snimaka je vršena pomoću CT skenova, a u evaluaciji nalaza su korišteni fuzioni PET/CT preseki debljine 5 mm i nezavisni PET i CT preseki u sve tri ravni (transverzalni, koronalni i sagitalni) kao i obrtni 3D prikaz. Standardizovane vrednosti nakupljanja fluorodeoksiglukoze predstavljaju maksimalne vrednosti (SUV max) unutar regije od interesa izražene u gm/ml. Pacijentima je merena glikemija neposredno pre iniciranja radiofarmaka.

CT za planiranje zračne terapije rađen je se na *Siemens Somatom Plus* CT aparatu u Klinici za radiološku terapiju, Instituta za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica. U okviru pripreme pacijent je bio u istom položaju u kome je i urađen PET/CT. CT pregled je bio izveden uz aplikaciju intravenskog jednog kontrastnog sredstva.

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju su sledeći:

1. Da je dokazan (patohistološki) Hočkinov limfom
2. Da je stadijum bolesti I-II
3. Da je performans status pacijenta (ECOG 0,1 ili 2)
4. Da je starost pacijenta do 75 godina
5. Da pacijent nema navedene komorbiditete: dekompenzovane kardiovaskularne i respiratorne bolesti, infektivna oboljenja, povišene vrednosti azotnih materija u krvi,

neregulisana šećerna bolest.

Pacijenti je dostavio medicinsku dokumentaciju sa podacima o udruženim bolestima i stanjima, a koji su bili od značaja. Takođe su bili dostavljeni podaci o nalazima snimanja drugim metodama ukoliko su takve vršene.

Parametri za isključivanje pacijenta iz studije su sledeći:

1. Da je pacijent alergičan na kontrastno sredstvo
2. Pacijenti koji su lošeg performans statusa (ECOG >2) *
3. Pacijent stariji od 75 godina
4. Da se odustane od radioterapije kao modaliteta lečenja
5. Da pacijent ima značajnije komorbiditete: dekompenzovane kardiovaskularne i respiratorne bolesti, infektivna oboljenja, povišene vrednosti azotnih materija u krvi, loše regulisanu ili neregulisanu šećernu bolest.

Nakon načinjenog pregleda na CT simulatoru, u centru za planiranje radioterapije Klinike za radiološku terapiju IOV, kod pacijenata ciljne grupe urađena je fuzija (preklapanje) dobijenih slika sa prethodno urađenim PET/CT pregledom uz pomoć softvera (softver XiO 4.6). Preklapanje je rađeno automatski i manualno. Na dobijenim fuzionisanim preseccima konturirani su ciljni volumeni i rizični organi. Delineirane su regije tumorskog tkiva ili GTV-a (gross tumor volume) na svakom pojedinačnom slajsu upotrebom alatki programa za planiranje radioterapije. Definisani su GTV (gross tumor volumen- tumorski volumen), CTV (clinical target volume- klinički ciljni volumen) i PTV (planning target volume, planirani volumen). Klinički ciljni volumen CTV se dobija dodvanjem preporočenih margina na tumorski volumen (protokoli RTOG –the Radiation Therapy Oncology Group , ESTRO– European Society for Radiotherapy and Oncology, NCCN–National Comprehensive Cancer Network) i kod koga se uzimaju u obzir biološke karakteristike tumora kao i subkliničko širenje bolesti izvan granica tumora. CTV je potom korišćen za određivanje planiranog volumena PTV-a.

Prilikom definisanja planiranog iradiranog volumena u obzir su se uzimali i fiziološki pokreti organa i tkiva, kao i efekti pokreta pacijenta, i podešavanje greške koja se javlja unutar frakcije (tokom isporuke dnevne doze) i između frakcija (razlike u dnevnim dozama).Velčina

margina koja je bila dodata od CTV (kliničkog volumena) do PTV-a (planiranog volumena) iznosila je 5-10mm u zavisnosti sredstva za imobilizaciju. Ukoliko je korišćen ving bord (wing board) margine su bile 10mm, a kod velike termoplastične maske 5mm.

Poređen je kvalitet planiranja zračne terapije kada se ona planira kombinovanjem dve metode (PET/CT i CT simulatora) u odnosu na obradu za radiološku terapiju na osnovu jedne metode (CT simulatorom). Određivane su zapremine iradiranog tumorskog volumena u ciljnoj i kontrolnoj grupi. Takođe se upoređivao dozno zapreminski histogram i dozno opterećenje na organe od rizika (srce, pluća, dojke, kičmena moždina). Medicinski fizičari su na osnovu kontura formirali 3D plan, sa prikazima DVH za ciljne volumene i organe od rizika. Merene su prosečne vrednosti za PTV i CTV kao i maksimalne, minimalne i prosečne doze u Gy koje su isporučene na organe od rizika.

3.1.2. Radioterapijski informacioni sistem

Radioterapijski informacioni sistem je predstavljen radnim stanicama koje su instalirane na pultovima linearnih akceleratora i drugim mestima radioterapijskog okruženja i ima za cilj objedinjeno funkcionisanje sistema radioterapije. Jedinstvenim mrežnim okruženjem povezani su svi segmenti radioterapijskog procesa objedinjujući ih u funkcionalnu celinu i obezbeđujući njihovu kompatibilnost (CT simulator+klasični simulator+MR aparat+kompjuterski sistemi za 2D/3D planiranje radioterapije+linearni akcelerator+multilamelarni kolimator+ sistem portala za verifikaciju preciznosti zračenja+ostali tehnološki segmenti) [45]. Sistem omogućava izradu imobilizacionih naprava i individualizovano modeliranje oblika zračnih polja, CT ili konvencionalnu simulaciju, transfer imidžing podataka do kompjuterskog sistema za 2D/3D planiranje zračenja, transfer parametara radioterapijskog plana od kompjuterskog sistema za planiranje do linearnog akceleratora, automatizovanu kontrolu frakcionisanja digitalnog linearnog akceleratora, transfer DRR i portal grafiju između kompjuterskog sistema za planiranje i radnih stanica. Takođe se ovim sistemom obezbeđuje automatizovana manipulacija i skladištenje svih digitalnih imidžing podataka za svakog pacijenta, arhiviranje i statističku obradu unetih podataka i elektronsku razmenu podataka [45].

3.2.METODE STATISTIČKE OBRADÉ PODATAKA

Prikupljeni podaci uneti su u posebno kreirane tabele i formirana je baza podataka koja je podvrgnuta statističkoj analizi. Statistička obrada je vršena u paketu SPSS 20. Iz analiza izbačene su vrednosti koje su autlejeri, odnosno koje odstupaju od prosečne vrednosti više od 3,3 standardne devijacije. Takvih vrednosti je bilo šest (0.3%).

U svrhu predstavljanja uzorka su korišćenj deskriptivni pokazatelji funkcije i procenti. Kao centralna analiza u istraživanju za proveru razlika između IFRT i EFRT, korišćen je t-test za zavisne uzorke. Pored toga je za utvrđivanje povezanosti varijabli korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije.

4. REZULTATI

U tabeli 1 prikazana je distribucija uzorka prema radioterapijskoj metodi koja je sprovedena.

Tabela 1. Uzorak ispitanika prema grupama

	IFRT	EFRT	Total
N	21	19	40
%	100,0%	100,0%	100,0%

Grafik 1. Uzorak ispitanika prema grupama.

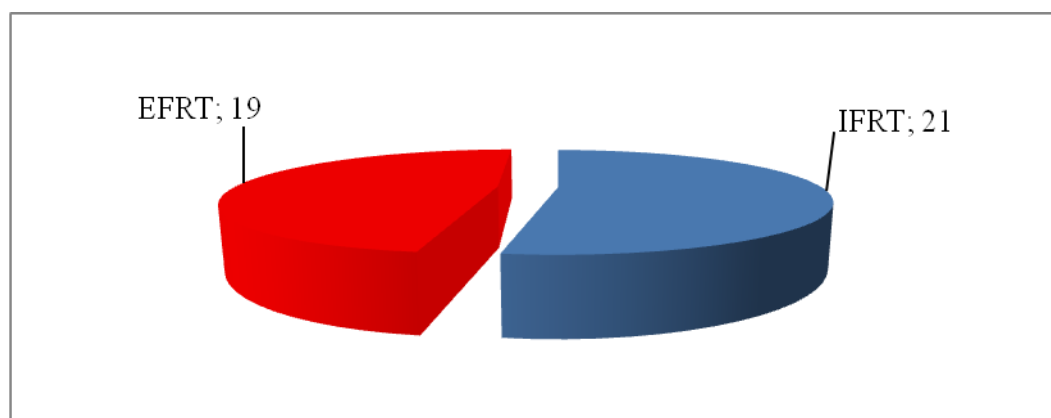
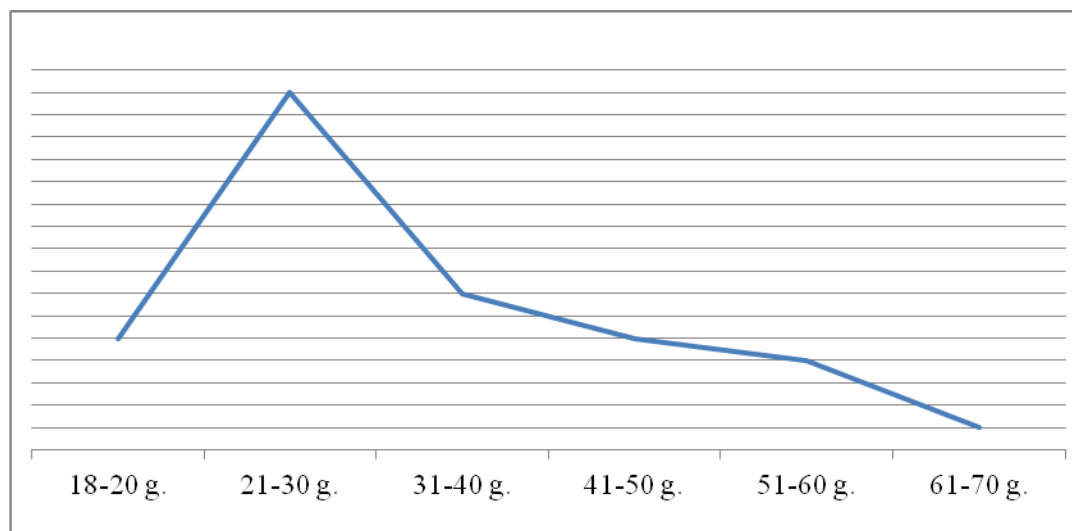


Tabela 2, kao i grafik 2 pokazuje starosnu strukturu uzorka i naglašava prisustvo bimodalne distribucije. Najveći broj ispitanika, njih 16, bio je između 21 i 30 godina, 7 pacijenata je bilo starosti od 31 do 40 godina. Po 5 pacijenata je bilo u grupi od 18 do 20 godina, odnosno od 41 do 50. Ukupno 4 pacijenta je bilo starosti od 51 do 60, a samo 1 je bio stariji od 60 godina.

Tabela 2. Uzorak ispitanika prema starosti

Starosnakategorija	N
18-20 godina	5
21-30 godina	16
31-40 godina	7
41-50 godina	5
51-60 godina	4
61-70 godina	1

Grafik 2. Uzorak ispitanika prema starosti

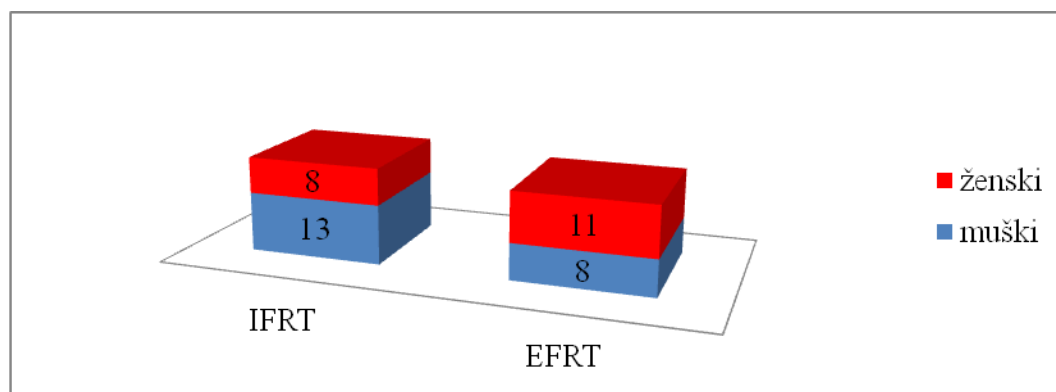


Raspored prema polovima u uzorku prikazana je u tabeli i grafikonu 3. Iz tabele se vidi da je 52,5% pacijenata bilo muškog pola, a 47,6% ženskog pola.

Tabela 3. Uzorak ispitanika prema polu

pol		IFRT	EFRT	Total
muški	N	13	8	21
	%	61,9%	42,1%	52,5%
ženski	N	8	11	19
	%	38,1%	57,9%	47,5%

Grafik 3. Uzorak ispitanika prema polu



Iz tabele 4, kao i grafika 4 vidi se raspored obolelih prema podtipovima. Najzastupljeniji podtip je tip HL nodularna sklerosa sa 37 pacijenata, što je 92,5%, a 5% imalo je LPHNL.

Tabela 4. Uzorak ispitanika prema podtipu

podtip	IFRT	EFRT
nodularna sclerosa	19	18
LPNHL	1	
bog limfocita	1	1

Grafik 4. Uzorak ispitanika prema podtipu

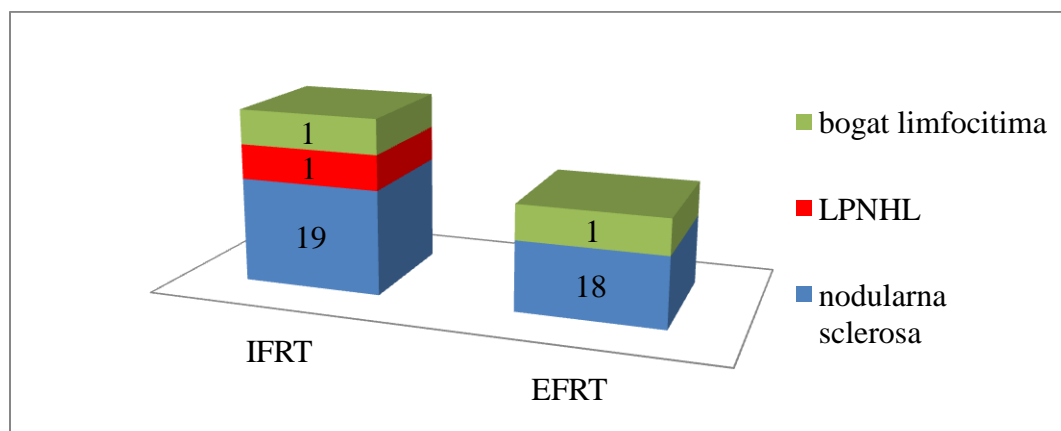
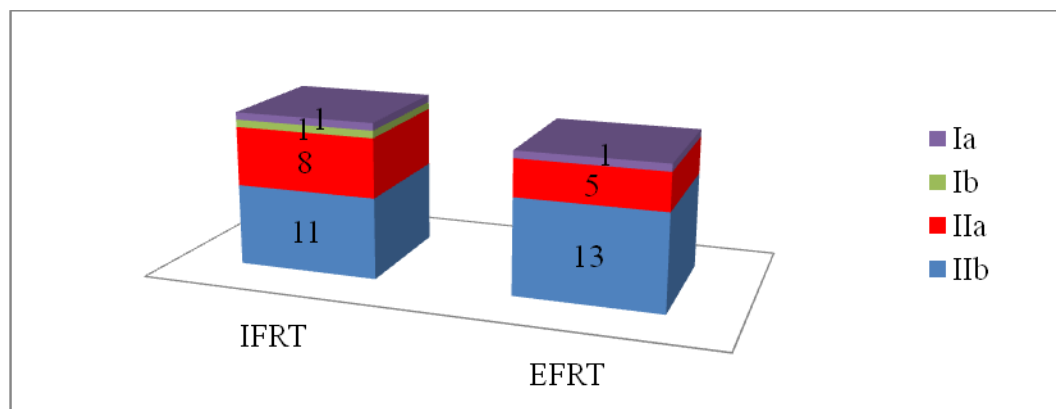


Tabela 5 i grafik 5 daju prikaz uzorka u odnosu na stadijum bolesti pri postavljanju dijagnoze. Prema urađenoj analizi stadijum I Ib je bio najzastupljeniji sa 60%, potom I Ia koji je imao učestalost od 32,5%. Stadijum I ukupno je bio zastupljen sa svega 7% (Ia 5%, Ib 2,5%). U tabeli je prikazano u odnosu na primenjenu metodu distribucija prema stadijumima.

Tabela 5. Uzorak ispitanika prema stadijumu

stadijum		IFRT	EFRT	Total
Ia	N	1	1	2
	%	4,8%	5,3%	5,0%
Ib	N	1	0	1
	%	4,8%	0,0%	2,5%
IIa	N	8	5	13
	%	38,1%	26,3%	32,5%
IIb	N	11	13	24
	%	52,40%	68,40%	60,0%

Grafik 5. Uzorak ispitanika prema stadijumu

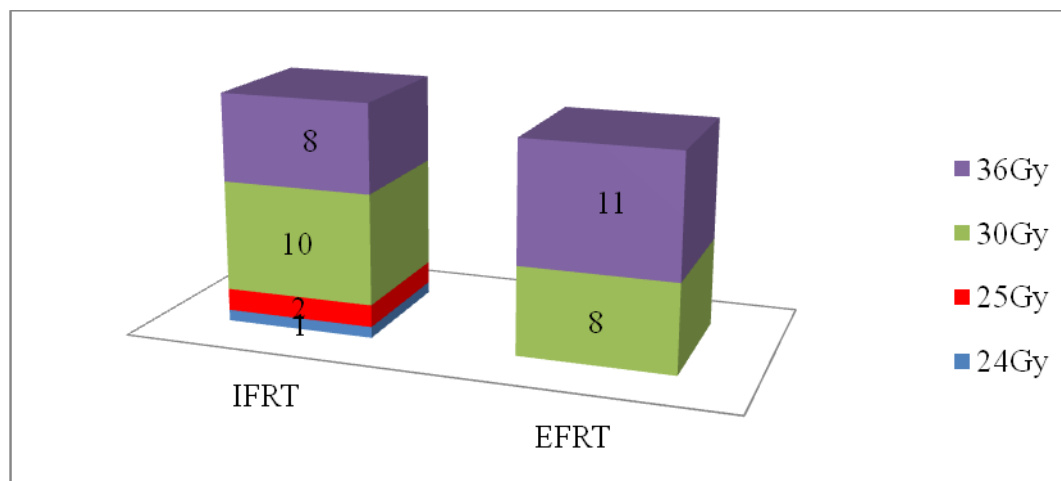


Raspon terapijske doze (TD) bio je između 24Gy-36Gy, a prikazan je u tabeli 6 i grafiku 6.

Tabela 6. Uzorak ispitanika prema aplikovanoj terapijskoj dozi

TD		IFRT	EFRT	Total
24Gy	N	1		1
	%	4,8%		2,5%
25Gy	N	2		2
	%	9,5%		5,0%
30Gy	N	10	8	16
	%	47,6%	42,1%	40,0%
36Gy	N	8	11	16
	%	38,1%	57,9%	40,0%

Grafik 6. Uzorak ispitanika prema aplikovanoj terapijskoj dozi

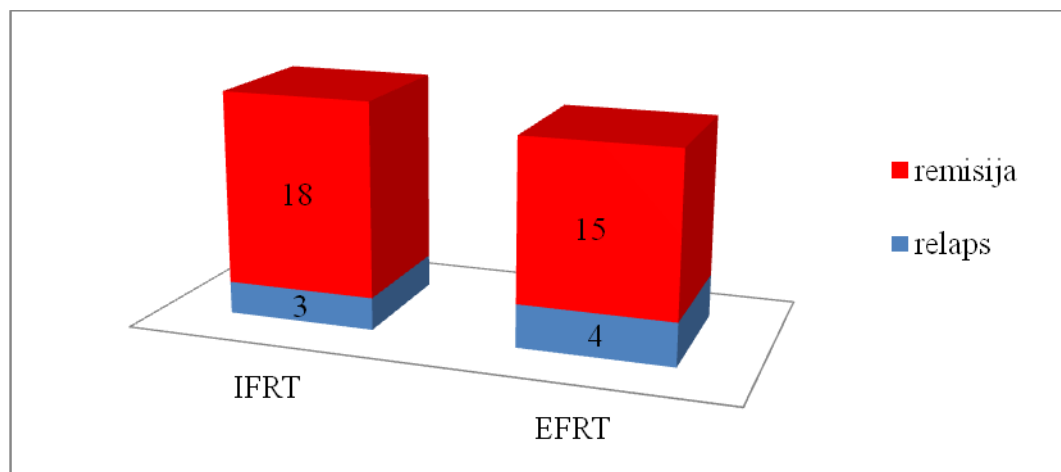


Rezultati lečenja u smislu javljanja lokalnog recidiva u uzorku prikazano je u tabeli 7 i grafiku 7. Remisija je postignuta u 82,5% slučajeva, dok se recidiv javio u 17,5%. i to 14,3% kod pacijenata koji su primili radiološku terapiju IFRT tehnikom, a u 21,1% u grupi pacijenata gde je primenjena EFRT.

Tabela 7. Uzorak ispitanika prema rezultatu lečenja

loc.rec		IFRT	EFRT	Total
relaps	N	3	4	7
	%	14,3%	21,1%	17,5%
remisija	N	18	15	33
	%	85,7%	78,9%	82,5%

Grafik 7. Uzorak ispitanika prema rezultatu lečenja



Prosečan volumen kliničkog ciljnog volumena (CTV) i planiranog ciljnog volumena (PTV) prikazani su u tabeli i grafiku 8, odnosno 9. Kada je primenjena tehnika IFRT (virtualno samo u sistemu za planiranje ili realno) prosečni volumen CTV je bio $404,288\text{cm}^3$, a kod EFRT vrednost je bila $672,384\text{cm}^3$. Standardna devijacija SD je kod IFRT iznosila 218,637, a kod EFRT 110,075. Vrednost t- testa je bila $-7,458$, a stepen slobode df 39. Pomenute vrednosti ukazuju da je uočena statistički značajna razlika u korist IFRT ($p = .000$).

Takođe statistički značajna razlika ($p = .000$) prisutna je i kada se radi o zapremini PTV (IFRT $426,783\text{cm}^3$, a kod EFRT $1282,668\text{cm}^3$). Standardna devijacija za IFRT iznosila je 426,783, a za EFRT 199,979. Vrednost t- testa je bila $-7,063$ a stepen slobode je bio 39.

Tabela 8. Razlika u prosečnom CTV volumenu između IFRT i EFRT metode

metoda	N	M	SD	t	df	p
IFRT	40	404,288	218,637	-7,458	39	.000
EFRT	40	672,384	110,075			

Grafik 8. Razlika u prosečnom CTV volumenu između IFRT i EFRT metode

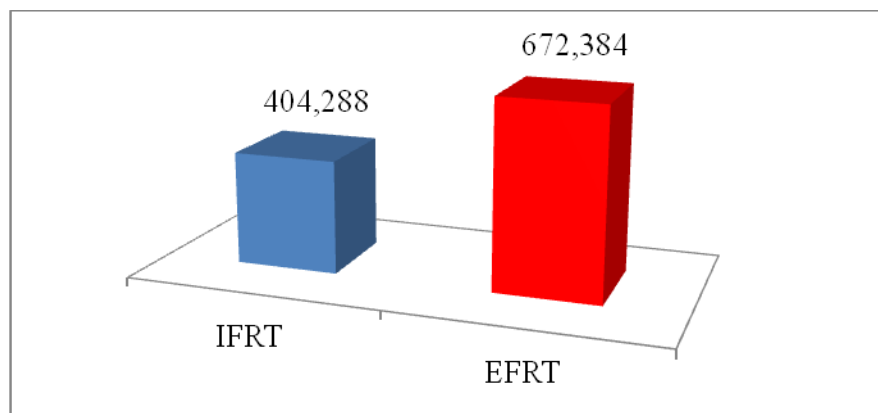
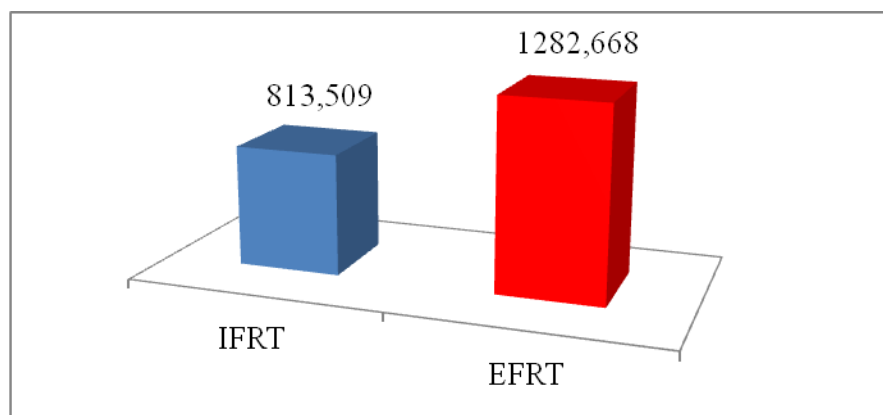


Tabela 9. Razlika u prosečnom PTV volumenu između IFRT i EFRT metode

metoda	N	M	SD	t	df	p
IFRT	40	813,509	426,783	-7,063	39	.000
EFRT	40	1282,668	199,979			

Grafik 9. Razlika u prosečnom PTV volumenu između IFRT i EFRT metode



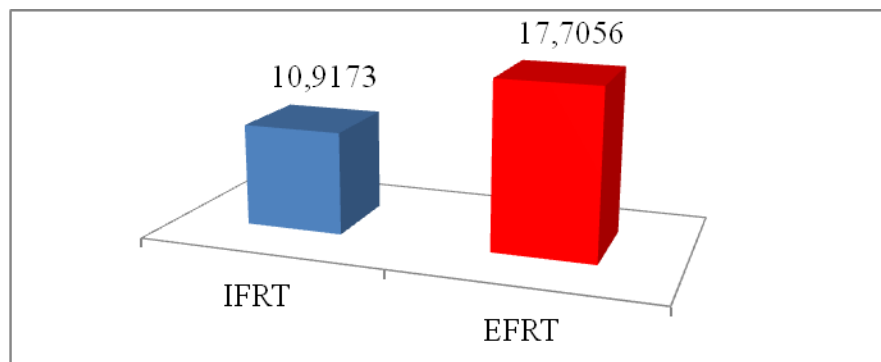
Razlike u prosečnom rasponu terapijske doze date su u tabeli 10 i grafiku 10. Prisutna je statistički značajna razlika ($p=.000$) u rasponu doza kod pomenutih metoda u korist IFRT.).

Standardna devijacija SD za IFRT iznosila je 6,539, a za EFRT 5,268. Vrednost t - testa je bila – 5,972, a stepen slobode df je bio 39.

Tabela 10. Razlika u prosečnom rasponu doze između IFRT i EFRT metode

metoda	N	M	SD	t	df	p
IFRT	40	10,9173	6,539	-5,972	39	.000
EFRT	40	17,7056	5,368			

Grafik 10. Razlika u prosečnom rasponu doze između IFRT i EFRT metode



Razlike u minimalnoj, maksimalnoj i srednjoj dozi planiranog volumena prikazane su u tabeli 11 i grafiku 11. Iz tabele se vidi da je prosečna vrednost minimalne doze za IFRT bila 24,116Gy, a za EFRT 18,103Gy. Vrednost standardne devijacije SD iznosila je 6,108 za IFRT, a za EFRT 5,981. Vrednost t - testa je bila 5,225, a stepen slobode df 39. Iz dobijenih podataka proizilazi da je prisutna statistički značajna razlika u minimalnoj dozi kod ove dve metode (p=.000).

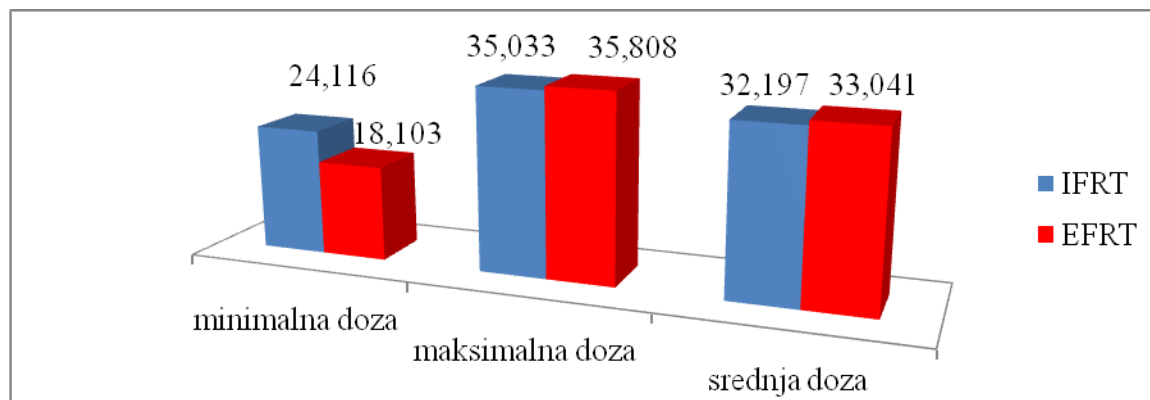
Kada je posmatrana razlika u maksimalnoj dozi koju primi planirani volumen kod pomenutih metoda dobijena je prosečna vrednost za IFRT 35,033Gy odnosno 35,808Gy za EFRT. Standardna devijacija za IFRT je iznosila 3,598, a za EFRT 3,347. Vrednost t - testa je bila –2,521, a stepen slobode df 39. Primena IFRT u pogledu maksimalne metode ima statistički značajnu razliku o odnosu na EFRT (p= 0.016).

Prosečna vrednost srednje terapijske doze na planirani ciljni volumen kod IFRT je iznosila 32.197Gy, a ista vrednost kod EFRT je bila 33,041Gy. Standardna devijacija SD sa vrednošću 4,008 kod tehnike IFRT odnosno 3,398 kod EFRT dali su vrednost $-1,852$ i stepen slobode $df = 39$ i ukazali da kod posmatranog parametra nije uočena statistički značajna razlika ($p = 0.072$).

Tabela 11. Razlika u prosečnoj minimalnoj, maksimalnoj i srednjoj dozi između IFRT i EFRT metode

pokazatelj	metoda	N	M	SD	t	df	p
minimalna doza	IFRT	40	24,116	6,108	5,225	39	.000
	EFRT	40	18,103	5,981			
maksimalna doza	IFRT	40	35,033	3,598	-2,521	39	.016
	EFRT	40	35,808	3,347			
srednja doza	IFRT	40	32,197	4,008	-1,852	39	.072
	EFRT	40	33,041	3,398			

Grafik 11. Razlika u prosečnoj minimalnoj, maksimalnoj i srednjoj dozi između IFRT i EFRT metode

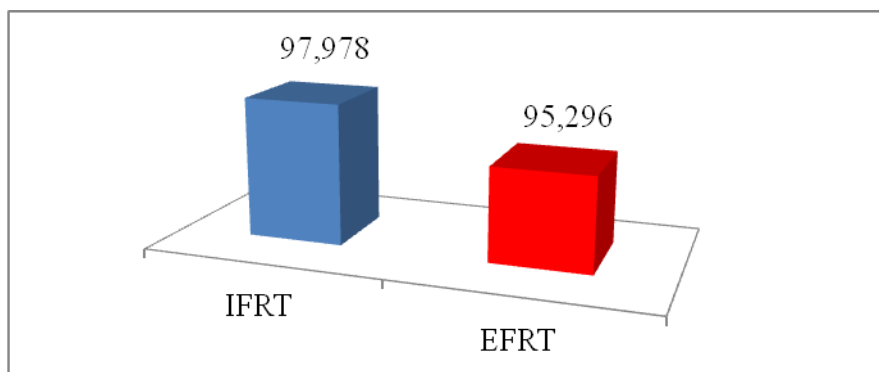


Obuhvaćenost PTV terapijskom dozom prikazana je u tabeli 12 kao i grafiku 12.

Tabela 12. Razlika u obuhvaćenosti između IFRT i EFRT metode

	N	M	SD	t	df	p
IFRT	40	97,978	1,394	8,427	39	.000
EFRT	40	95,296	1,285			

Grafik 12. Razlika u obuhvaćenosti između IFRT i EFRT metode



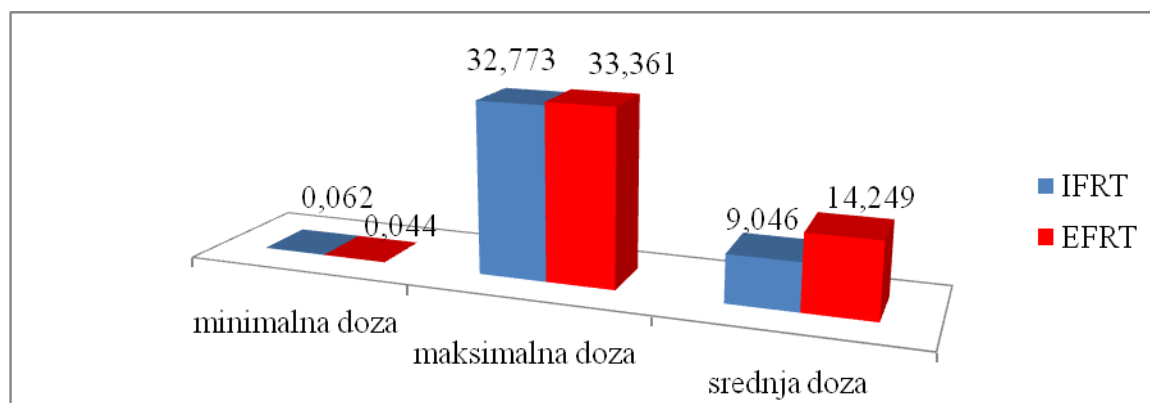
U tabeli 13 i 14, kao i na graficima 13 i 14 dat je prikaz minimalne, maksimalne i srednje doze koju je primila levo odnosno desno plućno krilo. Prikazane su u tabeli 13 vrednosti standardne SD devijacije za minimalnu dozu kada se se primenjuje tehnika IFRT i EFRT. Za IFRT iznosi 0,058, odnosno 0,05, dok je vrednost t testa bila 2,415, a stepen slobode df 39.

Iz izračunatih vrednosti pokazano je da je prisutna statistički značajna razlika ($p=0.021$). Sa druge strane nije uočena statistički značajna razlika za maksimalnu dozu koju je primilo levo plućno krilo (IFRT: $SD=3,771$; EFRT: $SD=3,817$; t - test $-1,561$, df 38). Kada smo poredili srednju vrednost doze zračenja koju je primio ovaj organ od rizika vrednosti standardne SD su iznosile 6,034 za IFRT, odnosno 2,854 za EFRT. Vrednost t testa za prikazani parameter je bila $-4,803$, a stepen slobode df 39 što ukazuje na statistički značajnu razliku ($p=.000$).

Tabela 13. Razlika u primljenoj dozi između IFRT i EFRT metode (levo plućno krilo)

primljena doza	metoda	N	M	SD	t	df	p
minimalna	IFRT	40	0,062	0,058	2,415	39	.021
	EFRT	40	0,044	0,050			
maksimalna	IFRT	39	32,773	3,771	-1,561	38	.127
	EFRT	39	33,361	3,817			
srednja	IFRT	40	9,046	6,034	-4,803	39	.000
	EFRT	40	14,249	2,854			

Grafik 13. Razlikau primljenoj dozi između IFRT i EFRT metode (levo plućno krilo)



Iz tabele 14 se vidi da je prosečna vrednost minimalne doze za IFRT bila 0,071Gy, a za EFRT 0,045Gy. Vrednost standardne devijacije SD iznosila je 0,65 za IFRT, a za EFRT 0,50. Vrednost t - testa je bila 2,750, a stepen slobode df 39. Iz dobijenih podataka proizilazi da je prisutna statistički značajna razlika u minimalnoj dozi kod ove dve metode (p=0.009).

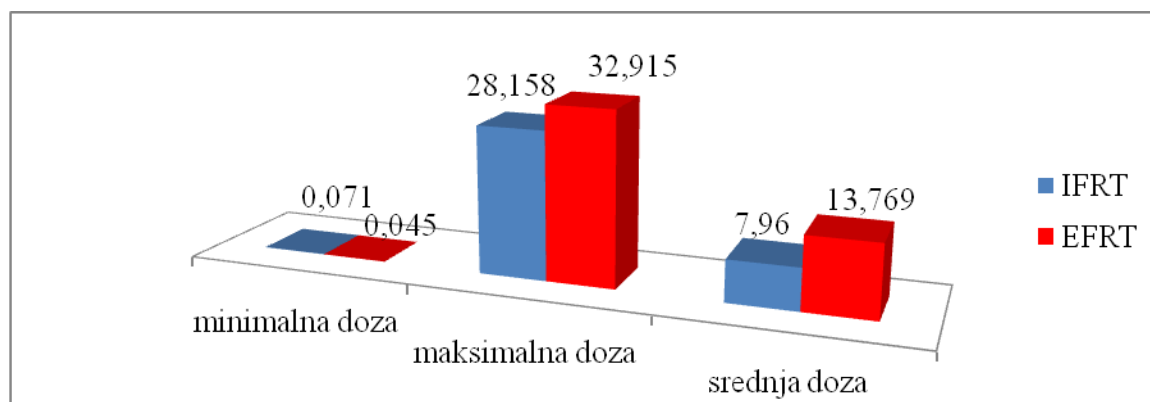
Kada je posmatrana razlika u maksimalnoj dozi koju primi planirani volumen kod pomenutih metoda, dobijena je prosečna vrednost za IFRT 28,158Gy, odnosno 32,915Gy za EFRT. Standardna devijacija SD iznosila je 11,782 kod tehnike IFRT, dok je kod EFRT ta vrednost bila 3,729. t - test je iznosio -2,514, a stepen slobode df 39. Primena IFRT u pogledu maksimalne metode ima statistički značajnu razliku u odnosu na EFRT (p=.016).

Prosečna vrednost srednje terapijske doze na planirani ciljni volumen kod IFRT je iznosila 7,960Gy, a ista vrednost kod EFRT je bila 13,769Gy. Vrednosti standardne devijacije SD su bile 5,924 za IFRT, odnosno 2,906 za EFRT. T- test sa vrednošću $-5,592$ i stepen slobode df koji je iznosio 39 ukazuju da je i u pogledu ovog parametra prisutna statistički značajna razlika u primeni upoređivanih metoda ($p = .000$).

Tabela 14. Razlika u primljenoj dozi između IFRT i EFRT metode (desno plućno krilo)

primljena doza	metoda	N	M	SD	t	df	p
minimalna	IFRT	40	0,071	0,065	2,750	39	.009
	EFRT	40	0,045	0,050			
maksimalna	IFRT	40	28,158	11,782	-2,514	39	.016
	EFRT	40	32,915	3,729			
srednja	IFRT	40	7,960	5,924	-5,592	39	.000
	EFRT	40	13,769	2,906			

Grafik 14. Razlikau primljenoj dozi između IFRT i EFRT metode (desno plućno krilo)



U tabeli 15, kao i na grafikonu 15 dat je prikaz minimalne, maksimalne i srednje doze koju je primilo srce kao rizični organ. Dobijene vrednosti prosečne minimalne vrednosti primljene radijacione doze na srce bile su 0,084 za IFRT, odnosno 0,70 za EFRT. Vrednosti

standardne SD devijacije za minimalnu dozu kada je bila primenjena tehnika IFRT iznosila je 0,102, a 0,091 kod EFRT. i EFRT. T - test je bio 1,180, a stepen slobode df 39.

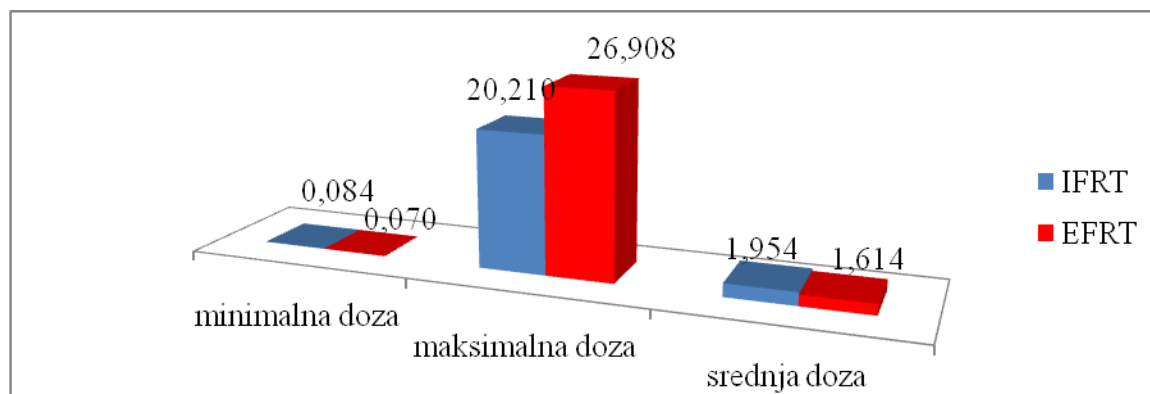
Iz izračunatih vrednosti pokazano je da nije prisutna statistički značajna razlika ($p=0.245$). Sa druge strane uočena je statistički značajna razlika za maksimalnu dozu koju je srce kao rizični organ primilo (IFRT: $SD=14,642$; EFRT: $SD=3,451$; t test $-2,896$, df 38).

Kada smo poredili srednju vrednost doze zračenja koju je primio ovaj rizični organ vrednosti standardne SD su iznosile 2,719 za IFRT, odnosno 2,285 za EFRT. Vrednost t - testa za prikazani parameter je bila $-0,838$, a stepen slobode df 38 što ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika ($p=0.408$).

Tabela 15. Razlikau primljenoj dozi između IFRT i EFRT metode (srce)

primljena doza	metoda	N	M	SD	t	df	p
minimalna	IFRT	40	0,084	0,102	1.180	39	.245
	EFRT	40	0,070	0,091			
maksimalna	IFRT	39	2,210	14,642	-2,896	38	.006
	EFRT	39	26,908	3,451			
srednja	IFRT	39	1,954	2,719	0,838	38	.408
	EFRT	39	1,614	2,285			

Grafik 15. Razlikau primljenoj dozi između IFRT i EFRT metode (srce)



U tabeli 16, kao i na grafikonu 16 dat je prikaz minimalne, maksimalne i srednje doze koju je primila tiroidna žlezda kao rizični organ. Iz tabele 16 se vidi da je prosečna vrednost minimalne doze za IFRT bila 18,497Gy, a za EFRT 26,814Gy. Vrednost standardne devijacije SD iznosila je 12,588 za IFRT, a za EFRT 8,417. Vrednost t - testa je bila -4,310, a stepen slobode df 39. Iz dobijenih podataka proizilazi da je prisutna statistički značajna razlika u minimalnoj dozi kod ove dve metode (p= 0.000).

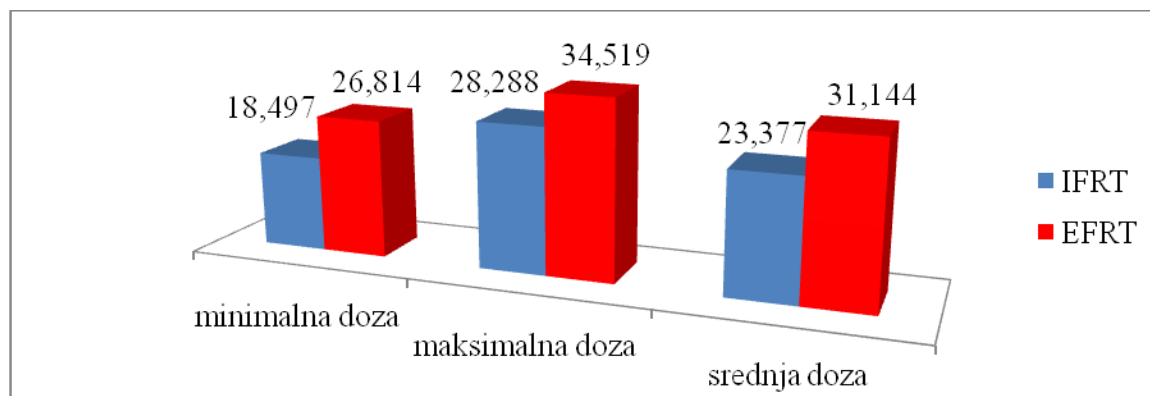
Kada je posmatrana razlika u maksimalnoj dozi koju primi planirani volumen kod pomenutih metoda, dobijena je prosečna vrednost za IFRT 28,288Gy odnosno 34,19Gy za EFRT. Standardna devijacija SD iznosila je 13,652 kod tehnike IFRT, dok je kod EFRT ta vrednost bila 3,520. T - test je iznosio -3,039, a stepen slobode df 39. Primena IFRT u pogledu maksimalne metode ima statistički značajnu razliku u odnosu na EFRT (p= 0.004).

Prosečna vrednost srednje terapijske doze na planirani ciljni volumen kod IFRT je iznosila 23,377Gy, a ista vrednost kod EFRT je bila 31,144Gy. Vrednosti standardne devijacije SD su bile 13,257 za IFRT, odnosno 5,675 za EFRT. T- test sa vrednošću -3,945 i stepen slobode df koji je iznosio 39 ukazuju da je i u pogledu ovog parametra prisutna statistički značajna razlika u primeni upoređivanih metoda (p= 0.000).

Tabela 16. Razlika u primljenoj dozi između IFRT i EFRT metode (tiroidna žlezda)

metoda	metoda	N	M	SD	t	df	p
minimalna	IFRT	40	18,497	12,588	-4,310	39	.000
	EFRT	40	26,814	8,417			
maksimalna	IFRT	40	28,288	13,652	-3,039	39	.004
	EFRT	40	34,519	3,520			
srednja	IFRT	40	23,377	13,257	-3,945	39	.000
	EFRT	40	31,144	5,675			

Grafik 16. Razlikau primljenoj dozi između IFRT i EFRT metode (tiroidna žlezda)



U tabeli 17, kao i na grafikonu 17 dat je prikaz minimalne, maksimalne i srednje doze koju je primila kičmena moždina kao rizični organ. Dobijene vrednosti prosečne minimalne vrednosti primljene radijacione doze na kičmenoj moždini bile su 0,069Gy za IFRT, odnosno 0,047Gy za EFRT. Vrednosti standardne SD devijacije za minimalnu dozu kada je bila primenjena tehnika IFRT iznosila je 0,058, a 0,057 kod EFRT. i EFRT . T -testa bio 2,861, a stepen slobode df 39. Iz izračunatih vrednosti pokazano je da je prisutna statistički značajna razlika ($p=0.007$).

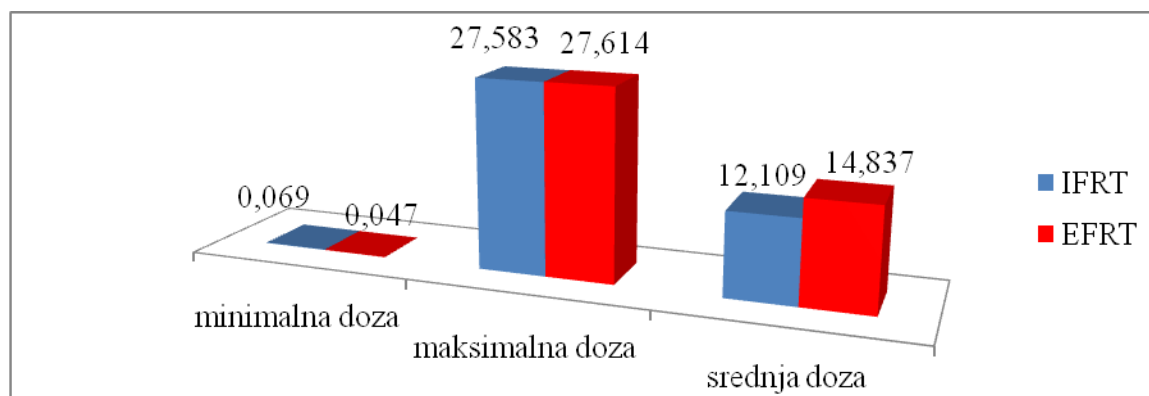
Sa druge strane nije uočena statistički značajna razlika za maksimalnu dozu koju je kičmena moždina primila kao rizični organ (IFRT: SD=5,427; EFRT: SD=3,345; t - test -0,032, df 38).

Kada smo poredili srednju vrednost doze zračenja koju je primio ovaj rizični organ vrednosti standardne SD su iznosile 3,664 za IFRT, odnosno 2,975 za EFRT. Vrednost t - testa za prikazani parametar bila je - 5,290, a stepen slobode df 38 što ukazuje da postoji statistički značajna razlika ($p=.000$).

Tabela 17. Razlikau primljenoj dozi između IFRT i EFRT metode (kičmena moždina)

metoda	metoda	N	M	SD	t	df	p
minimalna	IFRT	40	0,069	0,058	2,861	39	.007
	EFRT	40	0,047	0,057			
maksimalna	IFRT	39	27,583	5,427	-0,032	38	.975
	EFRT	39	27,614	3,345			
srednja	IFRT	39	12,109	3,664	-5,290	38	.000
	EFRT	39	14,837	2,975			

Grafik 17. Razlikau primljenoj dozi između IFRT i EFRT metode (kičmena moždina)

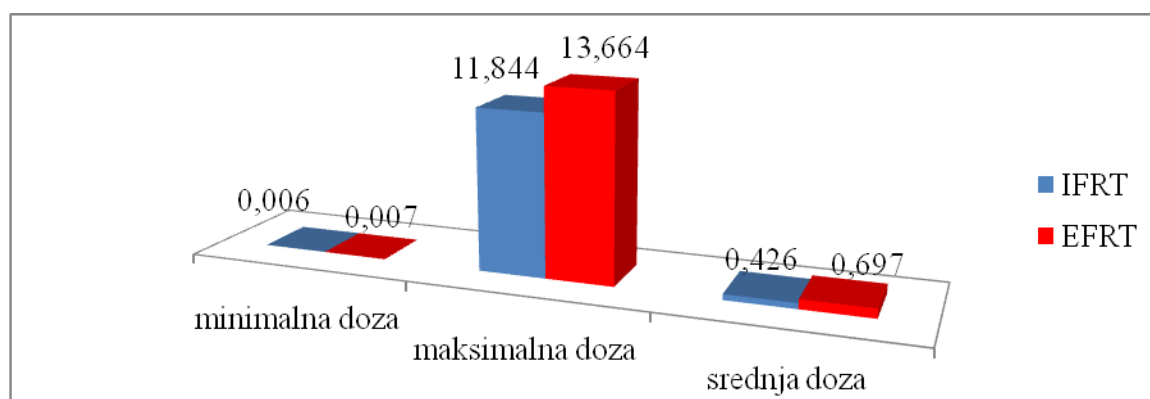


U tabeli 18, kao i na grafikonu 18 dat je prikaz minimalne, maksimalne i srednje doze koju su primile dojke kao rizični organ. Poređenje dozne opterećenosti dojki urađeno je samo kod planova koji su realno sprovedeni. U ovaj segment istraživanja nisu uključene vrednosti doze koju bi u virtuelnom planu u sistemu za planiranje bile dobijene. Poređenjem minimalne, maksimalne i srednje vrednosti doze zračenja koju su primile dojke nisu dobijene statistički značajne razlike (minimalna doza $p=0.856$; maksimalna doza $p=0.573$; srednja doza $p=0.210$).

Tabela 18. Razlika u primljenoj dozi između IFRT i EFRT metode (dojka)

Primljena doza	metoda	N	M	SD	t	df	p
minimalna	IFRT	8	0,006	0,006	-0,184	17	.856
	EFRT	11	0,007	0,008			
maksimalna	IFRT	8	11,844	5,919	-0,575	17	.573
	EFRT	11	13,664	7,377			
srednja	IFRT	8	0,426	0,291	-1,306	16	.210
	EFRT	10	0,697	0,523			

Grafik 18. Razlikau primljenoj dozi između IFRT i EFRT metode (dojka)



Ispitivana je veza između vrednosti SUV i veličine involviranog limfnog nodusa kod obolelih. Rezultat je da je uočena značajna pozitivna korelacija između SUV i veličine limfnog nodusa $r=0,20$, $p=0.0000$

5. DISKUSIJA

Prema podacima Registra za maligne neoplazme Vojvodine u 2009. godini incidenca za Hočkinov limfom iznosila je 2,7 na 100 000 stanovnika, dok je mortalitet bio 1,1 na 100 000 stanovnika. Vrednosti su u korelaciji sa incidencom u svetu. Na osnovu dostupnih podataka Registra za maligne neoplazme Vojvodine beleži se porast u protekloj deceniji.

Disertacija je osmišljena sa ciljem da se prikaže upotreba novih dijagnostičkih metoda kako u odabiru tehnike zračne terapije, tako i u planiranju radiološkog lečenja. Značaj savremenih tehnika u radijacionoj onkologiji ogleda se u činjenici da je Hočkinov limfom bolest koja se obično javlja u mlađim starosnim strukturama. S obzirom da je prognoza lečenja povoljna, vrlo je važno da se neželjeni efekti svedu na najmanju moguću meru.

Primena kombinovanog lečenja u vidu hemioterapije i radioterapije u stadijumima I i II kod supradijafragmalne lokalizacije postiže zadovoljavajuću kontrolu bolesti, ali nosi i povećan rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti, poremećaja u radu štitaste žlezde i pojave sekundarnih karcinoma. Minimalizacija hemioterapijskih doza, a posebno smanjenje veličine zračnog polja i radioterapijske doze doprinosi redukciji neželjenih postterapijskih sekvela. PET/CT kao funkcionalni imidžing pruža nam potrebne informacije za ovakav pristup u lečenju.

U ispitivanom uzorku starosna struktura bila je u rasponu od 18-70 godina života. Od ukupnog broja pacijenata najveći broj pacijenata bio je između 21-30 godina, čak 16.7 pacijenata je bilo starosti 31-40 godina., dok je po 5 pacijenata je bilo u grupi od 18-20 godina odnosno 41-50. 4 pacijenta je bilo starosti od 51-60, a samo 1 je bio stariji od 60 godina. Analizom podataka uočena je bimodalna distribucija sa pikom u period 21-30 godina i manji porast nakon 50 godine života. Dobijena raspodela je u saglasnosti sa literaturnim podacima.

Polna distribucija koja je dobijena u analiziranoj grupi pokazala je da neznatno više obolevaju osobe muškog pola, sa zastupljenošću od 52,5% pacijenata, dok je ukupan broj obolelih žena iznosio 47,6%. Karakteristika HL je predominacija muškog pola kod svih histoloških tipova osim kod podtipa nodularne skleroze gde je jednaka učestalost kod oba pola. Dobijen rezultat mora se posmatrati u odnosu na histološke podtipove HL. Obzirom da je najučestaliji histološki podtip upravo tip nodularne skleroze, dobijene vrednosti objašnjavaju

prisustvo gotovo jednakog obolevanja među polovima. Navodi u literaturi govore u prilog dominacije pomenutog tipa sa čak 75% učestalosti. Rezultati su pokazali da se u našem uzorku tip nodularne skleroze javio u 92,5%.

U istraživanje je bilo uključeno 40 pacijenata od kojih je njih 21 imalo realan plan tehnikom IFRT, a kod 19 pacijenata je ova tehnika bila simulirana u sistemu za planiranje, a plan po kome je radiološko lečenje bilo sprovedeno je bilo EFRT. Kod bolesnika kod kojih je realno bio izveden plan tehnikom IFRT, simulirana je bila radioterapija širokog polja (EFRT). Urađen snimak PET/CT pregleda pre započinjanja lečenja omogućio je precizno određivanje stadijuma bolesti i odabir tehnike zračenja manje zapremine ciljnog volumena, čime se istovremeno postiže i bolja zaštita okolnog zdravog tkiva.

Rezultati su pokazali da je remisija postignuta u 82,5% slučajeva. Posmatrano po grupama na osnovu realnog plana kod bolesnika koji su lečeni IFRT remisija se javila u 85,7% dok je vrednost u grupi EFRT bila 78,9%. Ukupno recidiv se javio u 17, 5% i to 14,3% kod pacijenata koji su primili radiološku terapiju IFRT tehnikom, a u 21,1% u grupi pacijenata gde je primenjavana EFRT. Uočena razlika mora da se posmatra uz ograničenje malog broja pacijenata u uzorku. Najnoviji literaturni podaci govore u prilog tome da nema statistički značajne razlike kod primene ovih metoda.

Prema studiji Nordijka i saradnika iz 2005. pokazano je da primena kombinovanog lečenja u smislu primene hemioterapije i radiološke terapije za pacijente koji se nalaze u stadijumu I i II daje statistički značajnu razliku u periodu do javljanja recidiva bolesti u odnosu na pacijente kod kojih je data samo hemioterapija. U pomenutom istraživanju poređena je primena hemioterapije po protokolu EBVP šest ciklusa u odnosu na grupu kod kojih je nakon primene bila aplikovana radioterapija tehnikom IFRT [15, 58]. Literaturni podaci pokazuju da je preporuka jačine dokaza A da se hemioterapija kod HL promenjuje u kombinaciji sa radiološkom terapijom. U NCIC trajalu koji su sproveli Majer (Meier) i saradnici ispitivali su bolesnike u ranim stadijumima sa nepovoljnim prognostičkim parametrima. Poređena je primena zračne terapije tehnikom subtotalnog ozračivanja limfnih nodusa (mantl-fild/“obrnuto Y“) nakon primljene dve serije hemioterapije po protokolu ABVD nasuprot primeni samo citoterapije po istom protokolu u četiri ili šest serija. Dobijeni rezultati govore u prilog primene kombinovanog lečenja i naglašavaju bolje ukupno preživljavanje sa statističkom značajnošću. Nasuprot tome,

kod pacijenata koji imaju povoljne prognostičke faktore imali su slične rezultate u pogledu ukupnog preživljavanja kada su upoređivani navedeni modaliteti lečenja [15, 60].

Savremeni pristup lečenju pacijenata sa HL u radim stadijumima bolesti je prema vodećim preporukama NCCN i ESMO primena kombinovanog lečenja sa hemioterapijom i IFRT tehnikom zračenja. Pomenuta preporuka podrazumeva redukciju u dozi hemioterapije, kao i smanjenje veličine polja i aplikovane radiološke doze. Navedena preporuka ima snagu dokaza A [3,15].

U prethodnih desetak godina ispitivali su se efekti primene IFRT kao tehnike zračenja u odnosu na ozračivanje svih limfnih nodusa supradijafragmalno ili infradijafragmalno. Primeni radioterapije prethodila je citološka terapija. U studiji Bonadon (Bonadonna) i saradnika iz 2004. Posmatrano je ukupno preživljavanje i period do javljanja recidiva ako se primeni ozračivanje po mantl fildu u odnosu na primenu IFRT. Pokazano je da su ukupno preživljavanje i period do progresije na 12-godišnjem nivou bez značajne razlike, odnosno da je ukupno preživljavanje kod mantl filda 96% naspram 94% kod IFRT, a period do javljanja bolesti je kod prve grupe bolesnika iznosio 93% odnosno 94% za drugu grupu ispitanika. Dobijeni rezultati smatraju se nivoom dokaza I (level I) [15].

Ukoliko postoje kontraindikacije za primenu hemioterapije, onda se radiološka terapija primenjuje kao jedini tretman i podrazumeva ozračivanje svih nodusa supra ili infradijafragmalno.

Stadijumi bolesti I i II sa nepovoljnim prognostičkim faktorima su u protekloj deceniji bili ispitivani. Pacijenti su bili u okviru studije EORTC H8U nasumično raspoređeni u grupu kod koje je pored hemioterapija bila primenjena IFRT kao radiološki modalitet nasuprot druge grupe kod koje je tehnika zračenja bila mantl fild (subtotalna iradijacija limfnih nodusa, EFRT). Hemioterapija po protokolu MOPP/ABV u šest serija ili 4 serije je prethodila IFRT, dok je EFRT bila primenjena nakon četiri ciklusa. Nakon 10-godišnjeg praćenja nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju, vrednosti su iznosile 88% vs 85% vs 84%; takođe nije bilo razlike u EFS. Dobijeni rezultati govore u prilog primene IFRT kao modaliteta zračenja s obzirom na manje postiradijacione komplikacije [57]. Značaj ove studije i njenih otkrića ima I nivo dokaza po jačini, a činjenica da su pacijenti sa HL kurabilni i da imaju dugo preživljavanje naglašavaju potrebu o smanjenju neželjenih efekata primenjenog lečenja.

Isti rezultati bili su potvrđeni i u drugim trajalima koji su bili sprovedeni. Neki od njih su EORTC H8F, GHSG HD11 i GHSG HD14. Pacijenti koji su bili uključeni u studije imali su prosek godina, u zavisnosti od studije, 30-34 godine.

Advani je sa saradnicima 2013. godine objavio rezultate trajala G4 koji je ispitivao primenu hemioterapije po protokolu Stanford V i radioterapiju IFRT kombinovano nasuprot samo hemioterapije. Ukupno preživljavanje je bilo superiornije kod pacijenata lečenih samo hemioterapijom 94% naspram 87%, što ukazuje na statističku značajnost. Razlike koje su nastale u ukupnom preživljavanju uglavnom su se odnosile na smrtni ishod koji je bio posledica sekundarnih karcinoma i drugih uzroka koji nisu bili povezanih sa zračenjem. Dobijeni podaci se moraju gledati u svetlu činjenice da se u periodu kada je terapija sprovedena kao modalitet zračenja koristila tehnika mantl filda, a ne IFRT. Primena IFRT povezana je sa smanjenjem rizika od sekundarnih karcinoma [52].

Podaci koji se mogu naći u literaturi, a koji porede EFRT naspram IFRT, pokazali su da nema razlike u ukupnom preživljavanju niti javljanju lokalnog recidiva. Takođe je potvrđeno da se dominantno recidivi javljaju u inicijalno zahvaćenim limfnim nodusima, što takođe govori u prilog primene IFRT pored naravno manje dozne opterećenosti rizičnih organa.

U poslednjih nekoliko godina pored IFRT, kao što je i ranije napomenuto veliki deo pažnje poklanja se tehnici gde se u zračno polje uključuje samo involviran limfni nodus (involved field radiotherapy -INRT). Kako je za ovu tehniku neophodan precizan imidžing i idealna fuzija, mnogi centri nisu u mogućnosti da je primene. Zato je u poslednjih godinu-dve sve veću primenu našla metoda ISRT- involved site radiotherapy, odnosno radioterapija zahvaćenog regiona koji je manji u odnosu na IFRT, ali veći od INRT. Naime ISRT dozvoljava uključivanje u radiološko polje osim nodusa koji je zahvaćen i grupu limfatika kojoj pripada npr. II sprat vrata jednostrano izostavljajući ostale grupe limfatika regije vrata, čije je uključivanje neophodno u IFRT.

U disertaciji su se recidivi kod svih pacijenata javili u inicijalno zahvaćenim limfnim nodusima, nezavisno da li je bila sprovedena tehnika EFRT u odnosu na IFRT. Ovo je u korelaciji sa literaturnim podacima o mestu javljanja recidiva. Naravno, s obzirom da je uzorak mali, rezultati koji su dobijeni moraju se posmatrati sa ograničenjem kvantiteta istraživanja.

Razvoj savremenih tehnika radioterapije u tesnoj vezi je sa razvojem funkcionalne imidžing metode PET/CT-a koji nam obogaćava precizno stažiranje bolesti.

Optimalna delineacija u procesu planiranja zračne terapije je jedan od najznačajnijih koraka za povoljan ishod radiološkog lečenja. Unapređenje definisanja ciljnih struktura može se postići primenom PET/CT-a, čime se kvalitet isporučenog zračenja povećava. Primenom 2D konvencionalne tehnike (mantl fild) bilo je teško osigurati homogenost doze na ciljne strukture (limfne noduse supradijafragmalne lokalizacije). Istovremeno nije bilo moguće odrediti tačnu dozu koju su primili rizični organi, pa su i komplikacije koje su se javljale bile izraženije.

Uvođenjem 3D konformalne zračne terapije- tehnika proširenog polja EFRT omogućilo je preciznije definisanje mete zračenja kao i kontrolu doze koja se isporuči na kritične organe. Unapređenje definisanja ciljnih struktura može se postići primenom PET/CT-a čime se povećava kvalitet radiološkog lečenja. Informacije koje se dobijaju PET/CT pregledom omogućuju primenu radioterapije zahvaćenog polja IFRT, što obezbeđuje smanjenje volumena ciljnog tkiva i bolju zaštitu rizičnih organa (srce, pluća, dojka, kičmena moždina, tiroidna žlezda). Primenom PET/CT nalaza u toku procesa planiranja radioterapijskog lečenja omogućava se bolja lokoregionalna kontrola i isporuka veće tumorske doze.

PET/CT pregled je uvršten u dijagnostički algoritam Hočkinovog i non-Hočkinovog agresivnog B ćelijskog limfoma baš zbog mogućnosti da proceni kako morfološki tako i metabolički stepen proširenosti i odgovora bolesti na datu terapiju i to mu daje prednost u odnosu na ostale imidžing metode, te zbog toga treba da se primenjuje kad god je to moguće [10,11]. Neophodno je da pregled bude urađen u istom položaju u kome će se sprovoditi zračna terapija kako bi se snimci kasnije mogli koristiti u planiranju radiološke terapije [7,12,13,19, 23]. Prema rezultatima Mihaela, Hačinksa, Lofta, Hanzena i saradnika PET/CT menja inicijalni stadijum bolesti kod petine pacijenata, a nakon II-III ciklusa hemioterapije koristi se u evaluaciji terapijskog odgovora [20]. PET je osetljiviji u otkrivanju rezidualne bolesti u odnosu na CT pregled koji ne može da razlikuje fibroznu medijastinalnu masu od aktivnog žarišta bolesti. Ipak, za delineaciju ciljnog volumena potrebno je da se CT koristi u kombinaciji sa PET-om, jer viđene promene predstavljaju samo 25% od celokupne tumorske mase viđene na CT-u [24]. Senzitivnost PET-a kod limfoma je 90% nasuprot 81% kod CT-a, dok je specifičnost 93% u odnosu na 69% [21].

Radioterapija je bitan deo terapijskog algoritma kod limfoma kojim se postiže lokoregionalna kontrola bolesti [6,7]. Za pacijente u ranim i prelaznim fazama bolesti protokoli su uključivali primarno radioterapiju proširenog polja (Mantl-fild ili obrnuto Y) u kombinaciji sa hemioterapijom- ranom ili naknadnom kod pojave relapsa. Kod ovakvog protokola postiže se 15-20 godišnje preživljavanje, ali je smrtnost od srčanih oboljenja i drugih sekundarnih malignoma bila veća od smrtnosti osnovnog oboljenja [4,10,17,18,24].

Protokoli prilikom planiranja zračne terapije sa PET/CT-om treba da budu striktno definisani kako bi se osigurala ista procedura kod svakog pacijenta [24].

PET/CT je znatno precizniji u inicijalnom određivanju stadijuma bolesti i proceni terapijskog odgovora kod Hočkinovog limfoma u odnosu na konvencionalne tehnike stejdžinga. PET podaci mogu sada da se koriste u procesu planiranja zračne terapije [23,24,25].

PET/CT nalaz ima značajnu ulogu za uključivanje limfnih čvorova subkliničkih dimenzija (< 10mm) koji su negativni po CT karakteristikama u ciljni volumen. Takođe, PET/CT pregledom postiže se bolja kontrastna rezolutivnost između patološki izmenjenih limfnih nodusa i normalnog tkiva npr. slezina, jetra, pljuvačne žlezde i creva. Studija nemačkih autora jasno je pokazala potencijalnu korisnost upotrebe 18F-FDG-PET-a u procesu planiranja zračne terapije kod recidiva Hočkinovog limfoma koji su na CT-u negativni, a prema 18-F-FDG imaju pozitivne limfne čvorove [22,24].

Studije su pokazale da PET/CT ima veliki značaj u planiranju radioterapije kod limfoma [4,20,25,26,27,28] zbog mogućnost preciznijeg definisanja tumora (GTV-gross tumor volume), kao i subkliničkog volumena (CTV-clinical tumor volume) i najzad, planirane regije za zračenje (PTV-planning target volume). Ukupni iradirani volumen je manji kada se planiranje vrši na osnovu PET/CT-a [4,25].

U distertaciji dobijeni su rezultati koji sa statističkom značajnošću potvrđuju da postoji razlika u zapremini kliničkog volumena (CTV) ako se planiranje vrši primenom IFRT tehnike.

Prosečna vrednost kliničkog volumena CTV iznosila je $404,288\text{cm}^3$. Ista vrednost za radioterapiju širokog polja bila je $672,384\text{cm}^3$. Mogućnost primene IFRT uslovljena je time da su pacijenti imali inicijalno urađen PET/CT pregled. S obzirom da se klinički ciljni volumen CTV koristi kao osnov za dobijanje planiranog ciljnog volumena, očekivano je bilo da postoji i

značajna razlika u vrednosti ovog radijacionog volumena. PTV je za EFRT iznosila $1282,668\text{cm}^3$, a za IFRT zapremina pomenutog volumena je bila $426,783\text{ cm}^3$. Dobijeni rezultati su u pozitivnoj korelaciji sa studijama koje su sproveli Girinskya i saradnici gde je još prikazan i značaj primene tehnike INRT- radioterapije zahvaćenog limfnog nodusa [7,13,14]. Istaknuto je da su prilikom planiranja radioterapije involviranog limfnog čvora zapremine i kliničkog i planiranog volumena još manje, čime se dodatno dobija na zaštiti zdravog okolnog tkiva. Klinički značaj navedenog je u manjim postiradijacionim komplikacijama, a s obzirom na veliku kurabilnost ove bolesti i dominantno obolevanje u mlađem uzrastu, kvalitet života u dizajniranju lečenja mora imati značajno mesto.

Pored navedene prednosti rezultati su pokazali da postoji i razlika u minimalnoj, maksimalnog i srednjoj dozi na iradirani volumen, bilo da je u pitanju klinički ili planirani ciljni volumen. Prosečna vrednost minimalne doze za IFRT je bila $18,497\text{Gy}$, a za EFRT $26,814\text{Gy}$. Vrednosti za maksimalnu dozu su za IFRT $28,288\text{Gy}$, odnosno $34,19\text{Gy}$ za EFRT, dok je srednja doza na ciljni volumen kod IFRT iznosila $23,377\text{Gy}$, a ista vrednost za EFRT je bila $31,144\text{Gy}$. Dobijena statistička značajnost prilikom poređenja ovih parametara takođe je u saglasnosti sa navodima u literaturi.

Obuhvaćenost PTV-a preskribovanom radijacionom dozom je nezavisni faktor koji oslikava kvalitet isplaniranog zračenja. Preporuke su da njegova vrednost bude između 95-107%. Naravno da je uvek težnja da ona bude što približnija 100%, jer se na taj način postiže homogenost u obuhvaćenosti terapijskom dozom. Ravnomernost obezbeđuje da u planiranom ciljnom volumenu nema podzračenih odnosno prezračenih zona. Ukoliko određeni deo nije obuhvaćen na adekvatan način prepisanom dozom, javljaju se hladne zone koje tokom terapije ne bi dobile potrebnu terapijsku dozu i samim tim bi predstavljale potencijalni rizik za javljanje lokalnog recidiva. Sa druge strane ukoliko je vrednost veća od 107% imamo vruće tačke čime se povećava mogućnost nastanka radijacionih komplikacija. Rezultati su pokazali da ukoliko je primenjivana tehnika IFRT obuhvaćenost planiranog volumena je bila uglavnom 98-99%, dok je za EFRT vrednost bila znatno niža, odnosno 94-95%. Homogenost je bila lošija i veoma često je planirani volumen bio na donjoj granici, dok je klinički volumen bolje ispunjavao preporuke.

HL se svrstava u bolesti za koju se može reći da je izlečivost gotovo 100% prema najnovijim literaturnim podacima. Ono što predstavlja poseban problem jesu kasni neželjeni efekti terapije, na prvom mestu radioterapija, iako i hemioterapija ima svoj nezanemarljiv

doprinos. Kasni neželjeni efekti su ozbiljan razlog za zabrinutost i obično se javljaju kod preživelih nakon 15-20 godina. Manifestuju se pojavom sekundarnih karcinoma, na prvom mestu dojki, pluća i štitaste žlezde. Takođe se javljaju kardiovaskularna oboljenja, mišićna slabost, umor, hipotireoidizam, ali i psihosocijalni poremećaji.

Uvođenjem novih savremenih tehnika u radiološkom lečenju koje se karakterišu smanjenjem veličine polja i doze, stvorena je osnova za napredak u pogledu smanjenja učestalosti neželjenih efekata. Bitno je još jednom istaći da i hemioterapija doprinosi postterapijskim komplikacijama, pogotovo primena doxorubicina koja je dozno zavisna sa pojavom kardiovaskularnih bolesti, mišićne slabosti i umora. Hemioterapeutik bleomicin se dovodi u vezu sa učestalijim obolevanjima od plućnih bolesti nakon njegove aplikacije.

Današnji standard u lečenju bolesnika u ranim stadijumima (stadijumi I i II) sa povoljnim prognostičkim faktorima je prema GHSG HD 10 primena dva ciklusa hemioterapije po protokolu ABVD potom radioterapija tehnikom ISRT sa terapijskom dozom 20Gy. Nakon osmogodišnjeg praćenja ukupno preživljavanje je kod ovih pacijenata 95% (OS 95%), a relaps se javio kod 86% ispitanika (freedom from treatment failureFFTF 86%.) [61]. Ukoliko se pak radi o pacijentima sa negativnim prognostičkim stadijumima preporuka trajala kojima je ovo bila ciljna grupa (GHSG HD 11 i HD 14) je primena četiri ciklusa hemioterapije ABVD i zračne terapije u dozi 30Gy. Tehnika radiološkog lečenja je ISRT. Ukupno preživljavanje je bilo 94% (OS 94%), a relaps FFTF 85%. Pomenuta radioterapijska metoda kao što je i ranije u disertaciji navedeno je po zapremini ciljnog volumena manja od tehnike involviranog polja, a u odnosu na tehniku zahvaćenog limfnog nodusa veća, jer dozvoljava uključivanje u tretirani volumen i regiju neposredno oko involviranog limfnog nodusa [62].

Potreba za pronalaženjem ravnoteže između nivoa agresivnosti neophodne terapije i smanjenja njenih neželjenih efekata dovela je do dizajniranja i sprovođenja mnogih trajala, a brojni su još u toku. Jedna od studija koje su sprovedene je i istraživanje Bastiana fon Treskova (Bastian von Tresckowi) saradnika GHSGHD14 o kombinovanom modalitetu lečenja kod pacijenata sa ranim stadijumom HL koji su imali nepovoljne prognostičke faktore [62].

Ispitivana je primena četiri do osam ciklusa hemioterapijskog protokola ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine) ili dva ciklusa BEACOPP (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) u kombinaciji sa dva ciklusa ABVD. Oba hemioterapijska protokola bila su praćena radiološkim tretmanom koji se sastojao iz IFRT. Terapijska doza je bila 30Gy. Rezultati su pokazali bolju

lokalnu kontrolu tumora i povećanje vremena do javljanja recidiva ukoliko se primeni kombinovani hemioterapijski režim 2+2, nego standardni po ABVD protokolu. Akutna toksičnost jeste veća, ali je javljanje lokalnog recidiva manje, kao i kasna toksičnost što ima poseban značaj. Zaključak studije GHSGHD 14 jeste da bi primena dva ciklusa BEACOPP potom dva ciklusa ABVD protokola uz radioterapiju trebalo da bude standard u lečenju mladih pacijenata (mlađih od 60 godina) sa Hočkinovim limfomom u ranim stadijumima ukoliko su prisutni negativni prognostički faktori [63, 64].

U disertaciji je poseban značaj poklonjem rizičnim organima i njihovoj radiosenzitivnosti. Posebno su analizirani pluća (levo i desno plućno krilo odvojeno), srce, dojke, štitasta žlezda i kičmena moždina. Posmatrane su minimalna, maksimalna i srednja doza koju su ovi organi primili tokom zračenja (realni plan) odnosno koliko bi primili u virtualnom planu. Dugogodišnje preživljavanje kod pacijenata sa Hočkinovim limfomom zahteva da se pronade što adekvatniji način zračne terapije kako bi se efekti kasne toksičnosti svele na najmanju moguću meru. Prilikom izrade plana bilo je neophodno da zadovoljava preporuke za toleranciju rizičnih organa, a korišćene su Kvantekove (Quantec-ove) preporuke.

Prema rezultatima kada se posmatra levo odnosno desno plućno krilo uočena je statistički značajan razlika u pogledu minimalne i srednje doze koju prime plućna krila ako se primenjuje tehnika involviranog zračnog polja IFRT. To nam daje osnov za verovanje da možemo da očekujemo da će i kasna toksičnost biti manja. Naravno da se u analizi učestalosti javljanja neželjenih efekata moraju uključiti rizici koje nosi i hemioterapija. Preporuka je da tokom planiranja zračne terapije bude obezbeđeno da volumen pluća koji primi 20Gy bude ispod 33,5% ($V_{20} \leq 33.5\%$). Takođe je potrebno da srednja doza bude ispod 13,5Gy [68].

Ograničenje ovog istraživanja je što je za kliničku procenu značaja primene involviranih polja potrebno da prođe bar 10-15 godina kako bi se mogli izvesti određeni zaključci, jer je prema biologiji malignih neoplazmi bar toliko potrebno da se razviju solidni tumori. Za sada se zna da prilikom primene mantl field tehnike odnosno tehnike proširenog polja postoji povišena incidenca javljanja sekundarnog karcinoma pluća. Takođe ne mogu se isključiti ni drugi etiološki faktori koji su povezani sa malignom neoplazijom pluća, pre svega konzumiranje duvana, pozitivna porodična anamneza, infekcije. Prema nekim ranijim istraživanjima utvrđeno je da su gotovo svi pacijenti koji su oboleli od karcinoma pluća nakon lečenja Hočkinovog limfoma bili pušači [65]. Za sada se nakon sprovedenog tretmana pacijentima savetuje da ostave cigarete i da se redovno kontrolišu kod pulmologa.

Što se tiče srca u tezi je uočena samo statistički značajna razlika kada je u pitanju maksimalna doza koju primi srce, a ista nije bila prisutna kada su komparirane minimalna i srednja vrednost, što nam ipak daje nadu da će manja biti učestalost srčanih bolesti. U literaturi su efekti na srce posebno istraživani sa osvrtom na javljanje kardiovaskularnih bolesti. Pacijenti su praćeni u period od 20 pa čak i do 50 godina nakon sprovede zračne terapije. Rezultati koji su dobijeni moraju se sagledati u svetlu činjenice da je tada standard u lečenju bila dvodimenzionalna tehnika proširenog polja, odnosno mantl field i da nije bilo moguće precizno znati kojom dozom je srce bilo zahvaćeno. Zaštita za srce bila je od olova i pravljena je za svakog pacijenta individualno. Rezultati studije pokazali su da su pacijenti tretirani ovom metodom imali povećanu incidencu javljanja kardiovaskularnih bolesti pre svega oboljenja uzrokovana srčanom insuficijencijom u periodu od 15 godina nakon sprovedene terapije. Posle navedenog perioda njihov rizik se izjednačava sa rizikom ostale populacije [66].

Danska studija koja je posmatrala pacijente u period od 1943. do 2009. dokazala je da u odnosu na ostalu populaciju kod mladih osoba lečenih radioterapijom postoji povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti do 70 godine života [67]. Budućnost će pokazati da li se primenom novih tehnika postigao napredak u ovom segmentu. Ono što je za sada poznato jeste da primena trodimenzionalne radioterapije, ali i primena intenzitet modulirane tehnike zračenja nije dostigla zadovoljavajuće smanjenje doze koju primi srčani mišić. Smatra se da će se tek u narednom periodu primenom protonske terapije i tomoterapije stvoriti uslovi za ostvarivanje ovog cilja. Korak koji je započet u naprednim centrima jeste posmatranje srčanog mišića ne više kao celine, već po delovima. Odnosno individualno se dozno opterećenje računa za levu pretkomoru, desnu pretkomoru i levu pretkomoru. Prema radu koji je objavio Cela L i saradnici više nije dovoljno da V25 10% (10% zapremina srca primi 25Gy), već je potrebno zadovoljiti kriterijum da V30 desne komore bude 65% (65% zapremina desne pretkomore primi 30Gy), V25 leve pretkomore 63% (63% zapremina leve pretkomore primi 25Gy), a leve komore V30 25% (25% zapremina srca primi 30Gy). Prema istom vodiču zasnovanom na kohortnim studijama perikard može da primi srednju dozu 26Gy, a $V30 \leq 46\%$ [66]. Smatra se da će se na ovaj način moći izdvojiti pacijenti koji bi bili u povećanom riziku i koji bi zahtevali intenzivnije praćenje. Takođe je istraživanje čiji su rezultati objavljeni 2015. godine pokazali povećan rizik od bolesti srčanih zalizaka kod preživelih pacijenata [68].

Sadašnje preporuke su da su redovni kardiološki pregledi sa ultrazvučnom kontrolom srca neophodni u ranoj detekciji efekata kasne toksičnosti primenjene citološke i radiološke

terapije, kao i uvođenja adekvatne kardiološke terapije. Maraldo i saradnici posmatrali su rizik od kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata lečenih zračnom terapijom i hemioterapijom. Rezultati do kojih su došli su da je hazard ratio za nastajanje oštećenja na srcu 1,015 po 1 primljenom Gy, dok je za jedan ciklus hemioterapije po protokolu ABVD 1,077. To znači da 5Gy koje srce primi zamenjuje jedan ciklus pomenute citostatske terapije [69].

Štitasta žlezda je organ koji je rizičan uvek kada se radiološkom terapijom tretira regija vrata. S obzirom na lokalizaciju organa vrlo je teško napraviti plan koji je može poštediti, ali je važno da ostane u granicama koje su prihvatljive prema vodičima na prvom mestu Kvantekovom (Quantec-ovom). Potrebno je da $V_{30} \leq 62\%$ odnosno da volumen tiroidne žlezde koji će primiti 30Gy bude manji od 62%. Značajno je napomenuti da se terapijske doze kod Hočkinovog limfoma kreću u rasponu od 20Gy do maksimalnih 36Gy, što takođe doprinosi toleranciji organa nasuprot planocelularnih karcinoma larinksa ili orofarinksa koji zahtevaju mnogo veću dozu od navedene pa su i očekivani efekti kasne toksičnosti veći.

Ipak preživljavanje kod karcinoma glave i vrata je mnogo lošije u odnosu na Hočkinov limfom čime se značaj kasnih neželjenih delovanja smanjuje kod ovih pacijenata. Kao posledica najčešće se javlja hipotireoza što zahteva u najvećem broju slučajeva uvođenje supstitucione terapije. Naravno da je i pojava sekundarnog karcinoma štitaste žlezde moguća, ali na osnovu podataka iz literature može se zaključiti da nije tako česta pojava. U odnosu na zračnu terapiju Hočkinovog limfoma ako se primenjuje EFRT tiroidna žlezdaće uvek biti u polju. Međutim ukoliko se primenjuje tehnika IFRT, a bolest je lokalizovana u aksilama ili u medijastinumu, tiroidea ne predstavlja rizičan organ. Naravno da će, ako su limfatici vrata involvirani, obavezno biti u neposrednoj blizini zračnog polja. Rezultati u disertaciji pokazali su da postoji statistički značajna razlika u minimalnoj, maksimalnoj i srednjoj dozi koju primi štitasta žlezda u korist IFRT. Ovo se objašnjava napred navedenom činjenicom da lokalizacija inicijalno zahvaćenih limfnih nodusa određuje rizične zdrave organe u planiranju radioterapije i da se može desiti da je dizajn zračnog polja takav, da tiroidea ostane neugrožena. Ukoliko samo poredimo minimalnu, maksimalnu i srednju dozu koju primi štitasta žlezda kod bilateralne zahvaćenost limfatika vrata, nema razlike u odnosu na tehniku EFRT.

Kičmena moždina takođe spada u rizične organe. Prema preporukama za toleranciju radiološke doze maksimalna doza koju može da primi kičmena moždina je 45Gy. Naravno da je veoma važno koja dužina organa prima preporučenu dozu. S obzirom da je maksimalna dozakoja

se aplikuje kod Hočkinove bolesti 36Gy u razmatranju akutnih ili kasnih toksičnih efekata kičmena moždina nema značajno mesto u palniranju zračne terapije Hočkinovog limfoma.

Rizični organ kome se posvećuje posebna pažnja su dojke pogotovo kod osoba ženskog pola. Dokazano je da je nedvosmisleno prisutan rizik od nastanka karcinoma dojke. Višestruko veća incidenca od karcinoma dojke je kod pacijentkinja lečenih zračnom terapijom zbog Hočkinovog limfoma naročito kada se radi o mlađim ženama. Ukoliko se radioterapija sprovede u dvadesetim godinama života postoji 10 do čak 15 puta veći rizik za obolevanje od maligne bolesti žlezdanog tkiva dojke. Prikazani podaci odnose se na bolesnice tretirane mantl fild tehnikom [70,71,72,73,74,75]. Bitno je napomenuti da se kumulativni rizik od obolevanja povećava sa godinama koje prolaze od lečenja Hočkinovog limfoma [65].

Analizom dostupnih podataka u literaturi uočava se da se učestalost javljanja sekundarnog karcinoma dojke značajno smanjila nakon što je u protokol lečenja uključena hemioterapija. Istaknuta je pozitivna korelacija između broja ciklusa primenjenih alkalnih citostatika sa incidencom nastajanja sekundarne neoplazije. Smatra se da je uzrok tome supresija ovarijalne funkcije koja se javlja kao neželjeni efekat primenjene hemioterapije [77]. Danas se obolevanja od limfoma, a pre svega Hočkinovog limfoma smatra negativnim prognostičkim faktorom za obolevanja od karcinoma dojke. Primena ranije hemioterapije, a posebno radioterapije medijastinuma dovodi do akumulacije genskih oštećenja koja mogu dovesti do povećanog rizika od obolevanja od maligne bolesti dojki, ali i do lošijeg terapijskog ishoda. Takođe se u razmatranje rizika obolevanja moraju uzeti u obzir i drugi etiološki faktori [78]. Pojava sekundarnih karcinoma uopšte, pa i kod povezanosti lečenja Hočkinove bolesti i maligne neoplazije dojke, je dozno zavisna [79]. Šnajder (Schneider) je sa saradnicima u istraživanju u kome je posmatrana zavisnost nastanka sekundarnog karcinoma i primenjene radiološke doze u terapijske svrhe predstavio model koji može da posluži za procenu rizika za nastanak sekundarnog malignog tumora dojke. Rezultati do kojih su došli su da, ako je primenjavana mantl fild tehnika zračenja, postoji 3,2 puta veći rizik nego kada se samo tretira medijastinum. Dobijena vrednost je u pozitivnoj relaciji sa rezultatima iz drugih studija gde se navodi da je rizik 2,7 puta veći. Istraživanje je pokazalo da je prisutan povećan rizik ukoliko je maksimalna primljena doza koju prime dojke 20Gy. Incidenca kod žena lečenih zračnom terapijom zbog Hočkinovog limfoma je 11,7/100.000. Ovo je u skladu sa još nekim epidemiološkim studijama koje se kreću od 10,5-29,4/100.000. Prikazani model može da doprinese optimizaciji terapijskog modaliteta kod Hočkinove bolesti [79].

Rezultati koji su dobijeni prilikom izrade disertacije nisu pokazali statistički značajnu razliku o odnosu na primenu IFRT ili EFRT kao tehnike radiološkog lečenja u primljenoj minimalnoj, maksimalnoj ili srednjoj dozi. Prosečna vrednost maksimalne doze koju su primile dojke u grupi pacijentkinja koje su imale IFRT je bila 11,844Gy, dok je ista vrednost kod EFRT bila 13,664Gy. Naravno da se zbog veličine uzorka ove vrednosti moraju posmatrati uz veliko ograničenje. Takođe s obzirom da su kod dojki poređeni samo realni planovi, moguće je da sama fizička konstitucija pacijentkinja nije ista, te da je i to doprinelo krajnjem rezultatu. Maksimalna doza koju su dobile dojke bila je ispod navedenih 20Gy prema gore opisanom modelu, tako da postoji mogućnost da je rizik od javljanja sekundarnog karcinoma dojki manji.

Naravno da se najveći broj podataka u literaturi odnosi na primenu dvodimenzionalne konvencionalne tehnike zračenja koja je u prošlosti bila primenjivana. Na jednoj pacijentkinji simulirana je ova metoda i dobijeno je da je maksimalna doza koju su primile dojke bila znatno veća od preskribovane terapijske doze. Maksimalna doza iznosila je na tom simuliranom pacijentu 51,665Gy. Takođe je i sam ciljani planirani volumen kao maksimalnu dozu imao delove vrućih tačaka do 51,448Gy. Razlog je u načinu planiranja iz dva polja antero-posteriorno i postero-anteriorno. Kod iste pacijentkinje kada je rađena tehnika trodimenzionalnog polja EFRT maksimalna doza na dojci je bila 18,68Gy. Planovi koji su rađeni sastojali su se iz više polja, od minimalno 5 pa i do 17 polja, što indirektno pokazuje kompleksnost planova. Takođe objašnjava bolju pokrivenost ciljnih volumena i bolju poštedu zdravog okolnog tkiva. Ranije je navedeno da je pokrivenost u planovima bila u granicama preporuka, a kod simulirane pacijentkinje metodom koja je ranije predstavljala standard zračne terapije Hočkinovog limfoma iznosila je 72%.

Tehnički razvoj omogućio nam je veliki iskorak u lečenju ovih pacijenata. Dojka kao rizični organ nije posmatran kod osoba muškog pola, s obzirom da je i u opštoj populaciji odnos obolevanja kod polova 1:100. U literaturi je takođe uglavnom posmatran rizik kod osoba ženskog pola, mada bi verovatno u nekom budućem istraživanju i rizik kod muškaraca trebalo da bude kvantifikovan. Naravno potrebno je da prođu decenije praćenja ovih bolesnika da bi napredak u modalitetu terapije mogao da bude potvrđen. Preporuka je da se pacijentkinje koje su lečene zračnom terapijom redovno kontrolišu, odnosno da se posle osme godine od tretmana jednom godišnje radi MRI dojki. Neke nove smernice mogle bi u budućnosti da uključe i hormonsku terapiju sa ciljem supresije funkcije jajnika i eventualne prevencije sekundarnog karcinoma dojki.

S obzirom da je u planiranju radiološke terapije korišćen PET/CT pregled urađen inicijalno i da je njegov nalaz fuzionisan sa CT-om, za planiranje zračenja veoma je važno naglasiti da je uočena pozitivna korelacija između veličine zahvaćenog nodusa i njegove SUV vrednosti.

Nedosmisleno je postignuto poboljšanje, ali kako se Hočkinov limfom što je i više puta istaknuto dominantno javlja u mlađoj populaciji, pokušano je da se u daljoj optimalizaciji tretmana još više iskoristi vrednost koju ima nalaz PET/CT-a. Zato je između ostali Strauss sa saradnicima izveo studiju sa ciljem da pokaže njegov prognostički značaj kod pacijenata u ranim stadijumima nakon sprovedena dva ciklusa hemioterapije u pogledu predviđanja perioda do javljanja progresije.

Rezultati koji su dobijeni odnosili su se ukupno na sve pacijente bez obzira na nalaz kontrolnog PET/CT-a, ali i posebno ako je pozitivan odnosno negativan. Period do progresije kod svih pacijenata je na 3-godišnjem nivou praćenja iznosio 77%, dok ako je kontrolni PET/CT nakon dva ciklusa hemioterapije bio negativan i ta vrednost je bila 88%. Posmatrani parametar je, međutim, kod pacijenata kod kojih je nalaz bio pozitivan bio 54% [80].

Dobijeni rezultati pokrenuli su novu nadu da se u daljoj optimalizaciji tretmana Hočkinove bolesti možda na osnovu PET/CT-a radioterapija može i izostaviti. Radi dobijanja jasnih odgovora dizajnirane su tri studije: UK/NCRI/RAPID koja je završena, zatim EORTIC/LYSA/FILL H10 čiji su preliminarni rezultati prezentovani i GHSG HD 16 koja je još u toku [81,82].

Rezultati prve dve studije pokazale su da je period do javljanja progresije na tro-godišnjem nivou praćenja statistički bolji kod pacijenata koji su primali radioterapiju, tako da ove dve studije potvrđuju značajno mesto radioterapije u diferentovanom onkološkom tretmanu kod pacijenata sa Hočkinovim limfomom i ne smatraju da je njegovo izostavljanje bezbedno. Pacijenti sa pozitivnim PET/CT mogu imati agresivniji tretman [81,82]. Naravno čekaju se i rezultati studije nemačke grupe autora, a potrebni su prospektivni trajali koji bi eventualno dali jasniji odgovor na ovo pitanje.

Bez obzira na sve navedeno, poneki pacijenti sa negativnim PET/CT-om mogu biti kandidati za izostavljanje radiološke terapije. Takođe kod pacijenata sa pozitivnim PET/CT

nalazom eskalacija tretmana za pojedince nije najbolje rešenje. Ovo potencira osnovni princip onkološkog tretmana, a to je individualni pristup svakom pacijentu.

Osnovni postulat radioterapije da je potrebno isporučiti maksimalnu terapijsku dozu na cilji volumen uz istovremenu poštedu okolnog zdravog tkiva što takođe ističe značaj personalizacije tretmana. Prilikom odluke o modalitetima lečenja onkoloških pacijenata, pa i onih obolelih od Hočkinovog limfoma moraju se uzeti u obzir mnogi faktori kao što su: godine života, pol, lokalizacija bolesti, rani odgovor na primenjenu terapiju meren PET/CT-om, komorbiditeti, porodična anamneza, psihofizički status pacijenta kao i mnogi drugi. Odabir optimalnog terapijskog modaliteta za svakog pacijenta je odgovornost multidisciplinarnog tipa onkološke komisije koji se sastoji od hematologa-onkologa, radiologa, specijaliste nuklearne medicine, patologa i radijacionog onkologa.

Do sada je kost-efektivnost upotrebe PET/CT-a u preterapijskoj evaluaciji maligne bolesti dokazano samo kod nemikrocelularnog karcinoma pluća [85]. Pokazano je da se promene u određivanju stadijuma javljaju kod 72,3% pacijenata a kod 45% pacijenata dolazi do promene u terapijskom protokolu u odnosu na onaj koji bi bio primenjen da PET/CT nije rađen. Kada su se poredili troškovi na kraju terapije, pokazano je da su kod pacijenata čije lečenje je dizajnirano u odnosu na nalaz inicijalno urađenog PET/CT pregleda, troškovi bili manji za 3,6 %, prvenstveno zbog toga što se izbeglo nepotrebno hirurško lečenje, ali i zbog odabira hemio/radioterapijskog protokola [85]. Time je potvrđeno da je inicijalna primena PET pregleda, a naročito u kombinaciji sa CT-om, visoko kost-efektivna kod dijagnostike i lečenja nemikrocelularnog karcinoma pluća. I druge studije iznose slične rezultate [87], uz isticanje da u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju gde ne postoje skrining programi za maligne bolesti inicijalno određivanje stadijuma na osnovu PET/CT-a ima još veći značaj u smislu manjih troškova lečenja pacijenata na nivou institucija i države. Može se očekivati da u budućnosti isto bude dokazano i kod limfoma, a pre svega kod Hočkinovog limfoma, jer se poboljšanje u kvalitetu radiološke terapije zasnovanom na nalazu PET/CT-a u smislu smanjenja veličine polja i aplikovane terapijske doze u narednim decenijama mora odraziti na smanjenje komplikacija lečenja pogotovo efekata kasne toksičnosti.

Pacijenti se moraju upoznati sa mogućim posledicama primenjene terapije, ali i prognozama ne primenjivanja iste. Nakon sprovedene terapije osnovne bolesti neophodno je

pored redovnih onkoloških kontrola u praćenje pacijenta uključiti kardiologa, pulmologa radiologa i psihologa, a po potrebi i lekare drugih specijalizacija. Multidisciplinarnost u lečenju i praćenju onkoloških bolesnika je poznata, a kod pacijenata obolelih od Hočkinove bolesti je neophodna.

6. ZAKLJUČAK

1. Pozitronska emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija je značajna metoda u inicijalnom odeđivanju stadijuma bolesti kod pacijenata sa Hočkinovim limfomom.
2. Pozitronska emisiona tomografija-kompjuterizovana tomografija može dovesti do promene u modalitetu lečenja kod pacijenata obolelih od Hočkinovog limfoma.
3. Upotreba pozitronske emisije tomografije-kompjuterizovane tomografije omogućava preciznije planiranje trodimenzionalne konformalne radioterapije u odnosu na planiranje samo na osnovu kompjuterizovane tomografije
4. Planiranje radiološke terapije na osnovu ranije urađenog pregleda pozitronske emisije tomografije-kompjuterizovane tomografije i primena tehnike involniranog polja kao radiološke metode je kod pacijenata sa supradijafragmalnom lokalizacijom limfoma u ranom stadijumu (I i II) značajno smanjilo ozračeni volumen.
5. Planiranje radiološke terapije na osnovu ranije urađenog pregleda pozitronske emisije tomografije-kompjuterizovane tomografije i primena tehnike involniranog polja kao radiološke metode je kod pacijenata sa supradijafragmalnom lokalizacijom limfoma u ranom stadijumu (I i II) dovelo do bolje dozne pokrivenosti ciljnih volumena.
6. Upotrebom pozitron emisije tomografije-kompjuterizovane tomografije u planiranju radiološke terapije smanjena je primljena doza na rizične organe a samim tim i očekivane postiradijacione komplikacije na rizičnim organima (srce, pluća, dojke, kičmena moždina, štitasta žlezda) bi trebalo da budu manje.

7. Preciznijom delineacijom (konturisanjem, označavanjem) ciljnih volumena i upotrebom pozitron emisione tomografije-kompjuterizovane tomografije u planiranju radiološke terapije smanjila se pojava lokalnih recidiva (ponovne pojave aktivnih fokusa bolesti).

7. LITERATURA

1. Registar za maligne neoplazme Vojvodine. Sremska Kamenica: Zavod za epidemiologiju Institut za onkologiju Vojvodine (nepublikovani podaci); 2009.
2. IARC International Agency for research on cancer Available from: <http://www.iarc.fr/>
3. Kasper LD, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison principles of internal medicine. 18st ed. The McGraw-Hill Companies 2012.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology V.3.2015. Available from: <http://www.nccn.org/clinical.asp>
5. RTOG The Radiation Therapy Oncology Group. Available from: <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolDevelopmentMaterials/RTQAProtocolPrescriptionGuidelines.aspx>
6. Brady LW, Heilmann HP, Molls M, Nieder C. Decision Making in Radiation Oncology. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.
7. Girinskya T, Maazenb R, Specht L, Alemand B, Poortmanse P, Lievensf Y, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: Concepts and guidelines. *Radiotherapy and Oncology* 2006; 79:270–277
8. Podgorsak E.B. Radiation oncology physics: Handbook for teacher and students. 1st ed. International Atomic Energy Agency. Vienna, 2005.
9. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebrul C. Basic Radiation Oncology. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
10. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. Practical radiotherapy Planning. 4th ed. London. Hodder Arnold, an imprint of Hodder Education, an Hachette UK Company; 2009.
11. D. A. Eichenauer, A. Engert¹, M. André, M. Federico, T. Illidge, M. Hutchings, M. Ladetto. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014; 25 (3): 70-75.
12. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA: From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(1):122S-50S.
13. Girinskya T, Specht L, Ghalibafian M, Edeline V, Bonniaud G, Maazene R, et al. The conundrum of Hodgkin lymphoma nodes: To be or not to be included in the involved node

- radiation fields. The EORTC-GELA lymphoma group guidelines, *Radiotherapy and Oncology* 2008; 88:202–21.
14. Girinskya T, Ghalibafian M, Bonniaud G, Bayla A, Magne N, Ferreira I, et al. FDG-PET scan in patients with early stage Hodgkin lymphoma of any value in the implementation of the involved-node radiotherapy concept and dose painting? *Radiotherapy and Oncology* 2007; 85:178–186.
 15. Lu JJ, Brady LW. *Radiation Oncology An Evidence-Based Approach*. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2008.
 16. Kheng W, Mikhaeel N. Role of radiotherapy in modern treatment of Hodgkin lymphoma. *Hindawi Publishing Corporation Advance in Hematology* 2011; 25:87-97.
 17. Ghalibafian M, Beaudre A, Girinsky T. Heart and coronary artery protection in patients with mediastinal Hodgkin lymphoma treated with intensity-modulated radiotherapy: dose constraints to virtual volumes or to organs at risk? *Radiotherapy and Oncology* 2008; 87: 82–88.
 18. Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M. Comparison of three different mediastinal radiotherapy techniques in female patients: impact on heart sparing and dose to the breasts. *Radiotherapy and Oncology* 2007; 82(3): 301–307.
 19. Engert A, Schiller P, Josting A, Herrmann R, Koch P, Sieber M, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncology* 2003; 21: 3601–8.
 20. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncology* 2005; 16: 1514–23.
 21. Sanjiv S, Czernin J, Schwimmer J, Silverman D, Coleman R, Phelps M. A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. *Journal of Nuclear Medicine* 2001; 42:1S–93S.
 22. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, et al. [18F]Fluoro-deoxy-Dglucose positron emission tomography (FDG–FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005; 106:1376–81.
 23. Arnold P, Bin S. *The PET/CT in radiotherapy treatment planning*. 1st ed. Philadelphia: Saunders, An Imprint of Elsevier; 2008.

24. IAEA, The role of PET/CT in radiation treatment planning for cancer patient treatment. Printed by the IAEA in Austria October 2008.
25. Schinagel DA, Spain P, Oyen W, Kaanders J. Can FDG-PET assist in radiotherapy target volume definition of metastatic lymph nodes in head and neck cancer? *Radiotherapy and Oncology* 2009; 91: 95-100.
26. Spaepen K, Stroobants S, Verhoef G, Mortelmans L. Positron emission tomography with [(18)F]FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; S97–105.
27. Sher DJ, Mauch MP, Van Den Abbeele A, LaCasce AS, Czerminski J, Ng AK. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Annals of Oncology* 2009; 20:1848–1853.
28. Heinzelmann F, Engelhard M, Ottinger H, Bamberg M, Weinmann M. Nodal Follicular Lymphoma, The Role of Radiotherapy for Stages I and II. *Strahlenther Oncology* 2010; 186:191–6.
29. Paulino AC; Margolin J, Dreyer Z, The B, Chiang S. Impact of PET/CT on involved field radiotherapy design for pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatric Blood & Cancer* 2012; 58(6):860-4.
30. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Berthelsen K, Specht L. Clinical impact of FDG-PET/CT in the planning of radiotherapy for early-stage Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematology* 2007; 78:206–12.
31. Bodet-Milin C, Eugène T, Gastinn T, Bailly C, Gouill SL, Dupasc B, et al. The role of FDG-PET scanning in assessing lymphoma in 2012. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013; 94:158—168.
32. Specht L, Yahalom J. *Radiotherapy for Hodgkin Lymphoma*. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011
33. Lynch TB. *PET/CT in Clinical Practice*. 1st ed. London:Springer-Verlag; 2007.
34. Moadel RM, Feng J, Freeman LM. PET/CT in the evaluation of colorectal carcinoma. *Applied Radiology* 2008;7:33-42.
35. Griffith LK. Use of PET/CT scanning in cancer patients: technical and practical considerations. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005 October; 18(4): 321–330.

36. Wagner HN Jr. SNM 1999:fused image tomography-an integrating force. *J Nucl Med* 1999;40(8):13-22.
37. Mihailovic J, Goldsmith SJ, Killeen R. *FDG PET/CT in Clinical Oncology. Case Based Approach with Teaching Points.*Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2012.
38. Gutman F, Alberini JL, Wartski M, Vilain D, Le Stanc E, Sarandi F. Incidental colonic focal lesions detected by FDG PET/CT. *AJR* 2005;185:495-500.
39. Moadel RM, Feng J, Freeman LM. PET/CT in the evaluation of colorectal carcinoma.*Applied Radiology* 2008;7:33-42.
40. Vogel WV, Wiering B, Corstens FHM, Ruers TJM, Oyen WJG.Colorectal cancer:the role of PET/CT in recurrence. *Cancer Imaging* 2005;5:143-48.
41. Soroa VE, Arashiro J, Volpacchio MM, Rang G, Giannone C.Pitfalls encountered in 1500 hybrid PET/CT studies. *Proceedings of the International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine*; 2011 Nov 8-11; Vienna, Austria
42. Mileusnić D, Durbaba M. *Radijaciona Onkologija*, 1 ed, Alta Nova: Beograd 2012.Sauer R, Becker H, Hoyhenberger W, et al. For the German Rectal Cancer Study Group.Pre-operative versus post-operative chemoradiotherapy for rectal cancer.*New Engl J Med* 2004;351:1731-40.
43. Mihailovic J, Goldsmith SJ, Killeen R. *FDG PET/CT in Clinical Oncology. Case Based Approach with Teaching Points.*Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2012.
44. Griffeth LK. Use of PET/CT scanning in cancer patients:technical and practical considerations.*Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005 October; 18(4): 321–330.
45. Mileusnić D, Durbaba M. *Radijaciona Onkologija*, 1 ed, Alta Nova: Beograd 2012.Sauer R, Becker H, Hoyhenberger W, et al. For the German Rectal Cancer Study Group.Pre-operative versus post-operative chemoradiotherapy for rectal cancer.*New Engl J Med* 2004;351:1731-40.
46. Titu LV, Nicholson AA, Hartley JE, Breen DJ, Monson JRT. Routine follow-up by magnetic resonance imaging does not improve detection of resectable local recurrences from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 243:348-52.
47. Simon R. Cherry, James A. Sorenson, Michael E. Phelps, *Physics in Nuclear Medicine*, 4thEdition, Copyright © 2012, 2003, 1987, 1980 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

48. Fred A. Mettler jr., Milton J. Guibertau, Essentials Of Nuclear Medicine Imaging, 6thEdition, Copyright © 2012, 2006, 1998, 1991, 1985, 1983 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
- 48 . Gopal B. Saha, Basics of PET Imaging - Physics, Chemistry and Regulations, Springer Science+Business Media, Inc, New York, 2005.
49. Vibhu Kapoor, Barry M. McCook, Frank S. Torok, An Introduction to PET/CT Imaging, Radiographics Vol. 2, March-April 2004.
50. Dale L Bailey, David W Townsend, Peter E Valk, Michael N Maisey, Positron Emission Tomography - Basic Sciences, Springer Science+Business Media, London, 2005.
51. Uwe Pietrzyk, Positron Emission Tomography - Physical Background and Applications, 2011.
52. Advani RH, Hoppe RT, Baer DM et al Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved field radiotherapy in early stage Hodgkin's disease: mature results of the G4 trial. *Annals of Oncology* 2013; 24: 1044–1048.
53. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1916-1927.
54. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, et al Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4199-4206.
55. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-652.
56. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2012;366:399-408.
57. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:907-13.
58. Noordijk EM, Thomas J, Ferme C, et al. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *ASCO Meeting Abstracts* 2005;23:6505

59. Advani R, Horning SJ, Jonathan E, et al Abbreviated 8-week chemotherapy (CT) plus involved node radiotherapy (INRT) for nonbulky stage I-II Hodgkin lymphoma: preliminary results of the Stanford G5 Study. ASCO Annual Meeting Abstracts 2011;29:8064.
60. Engert A et Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P. et al.Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. N Engl. J. Med. 2010; 363:640-652
61. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Russo AD, Villani F, Valagussa P. ABVD Plus Subtotal Nodal Versus Involved-Field Radiotherapy in Early-Stage Hodgkin's Disease: Long-Term Results. Journal Of Clinical Oncology 2004; 22(14):2835-2841.
62. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova j, Lohri A et al. ,Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin'sLymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. Journal Of Clinical Oncology. 2012; 30(8):907-913.
63. Travis LB, Curtis RE, Bennett PW, Hankey BF, Travi WDs, Boice JD. Lung Cancer After Hodgkin's Disease. Journal of the National Cancer Institute 1995;87 (17).
64. Cella L,Conson M, Pressello MC, Molinelli S, Schneider U, Donato V et al.Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms. Radiation Oncology 2013, 8:22
65. Rugbjerg K, Mellemkjær L, Boice JD, Køber L, Ewertz M, Olsen JH. Cardiovascular Disease in Survivors of Adolescent and Young Adult Cancer: A Danish Cohort Study, 1943–2009J Natl Cancer Inst (2014) 106(6): dju110 doi:10.1093/jnci/dju110
66. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M,van Nimwegen FA, Krol AGE et al. Risk for Valvular Heart Disease After Treatment for Hodgkin Lymphoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2015) 107(4): djv008
67. Fox AM, Dosoretz AP, Mauch PM, et al: Predictive factors for radiation pneumonitis in hodgkin lymphoma patients receiving combinedmodality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 83(1):277–283.
68. Maraldo, MV, Giusti, F, Vogelius, IR et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol.* 2015;

69. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV et al. Risk of second malignancies after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 498–509.
70. Kenney LB, Yasui Y, Inskip PD et al. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med* 2004; 141: 590–597
71. Travis LB, Hill DA, Dores GM et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among women with Hodgkin's disease. *JAMA* 2003; 290: 465–475.
72. Janjan NA, Wilson JF, Gillin N et al. Mammary carcinoma developing after radiotherapy and chemotherapy for Hodgkin's disease. *Cancer* 1988; 61:252–254.
73. Van Leeuwen FE, Chorus AMJ, van den Belt-Dusebout EHM et al. Leukaemia risk following disease: relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment with teniposide combination, number of episode of chemotherapy and bone marrow damage. *J Clin Oncol* 1994; 12 (5): 1063–1073.
74. Aisenber AC, Finkestein DM, Doppke KP et al. High risk of breast cancer after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer* 1997; 79 (6):1203–1210.
75. Travis LB, Hill DA, Dores GM et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (19): 1428–1437
76. Van Leeuwen FE, Travis LB. Second cancers. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 2575–2602.
77. Sanna D, Lorizzo K, Rotmensz N, Bagnardi V, Cinieri S, Colleoni M et al. Breast cancer in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma survivors. *Annals of Oncology* 2007; 18: 288–292,
78. Schneider U, Marcin Sumila M, Robotka J, Gruber G, Mack A and Besserer J. Dose-response relationship for breast cancerinduction at radiotherapy dose. *Radiation Oncology* 2011, 6:67
79. Strauss et al. Improving the Therapeutic Ratio in Hodgkin Lymphoma Through the Use of Proton Blood 2011:117(20): 5314-20
80. Radford J, Barrington S, Counsell N, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J et al. 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. *Proc ASH 2012*; [Abstract 547](#)

81. Raemaekers JMM, Andre MPE', Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E et al. Omitting Radiotherapy in Early Positron Emission Tomography–Negative Stage I/II Hodgkin Lymphoma Is Associated With an Increased Risk of Early Relapse: Clinical Results of the Preplanned Interim Analysis of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(12):1188-1194
82. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al (1999) Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 17:1244–1253
83. Cheson BD, Pfister B, Juweid ME et al (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 5:579–586
84. De Juan R, Cotrina P, Ruiz S, Ruiz A. Additional value of PET/CT based radiotherapy planning in patients diagnosed of head and neck malignancy. Proceedings of the International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine; 2011 Nov 8-11; Vienna, Austria
85. Rangarajan V, Purandare NC, Shah S, Agrawal A, Prabash K, Munshi A. Impact of FDG PET/CT in the initial staging of patients of non-small cell lung cancer: 4 year experience from a tertiary care referral cancer centre in India. Proceedings of the International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine; 2011 Nov 8-11; Vienna, Austria.
86. Strasberg SM, Dehdashti E, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma : a prospective database study. *Annals of Surgery* 2001;233(3):293-99.
87. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014; 25 (3): iii70–iii75.
88. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379:1791–1799.
89. Federico M, Luminari S, Iannitto E et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin*

- Oncol 2009; 27: 805–811.
90. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011; 365: 203–212.
 91. Carde PP, Karrasch M, Fortpied C et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles => 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): first results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts)* 2012; 30: 8002.
 92. Skoetz N, Trelle S, Rancea M et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 943–952.
 93. Ballova V, Rüffer JU, Haverkamp H et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005; 16: 124–131.
 94. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52–59.
 95. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-Dglucosepositron emission tomography is prognostically superior to internationalprognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3746–3752.
 - 99 . Linch DC, Winfield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: resultsof a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051–1054.
 100. Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V et al. Nodular, lymphocyte-predominantHodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuselarge B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma StudyGroup. *Cancer* 2010; 116: 631–639.
 101. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD et al. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*

2010; 28: 793–799.

102 . Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al. Rituximab in relapsed lymphocytepredominantHodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by theGerman Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111: 109–111.

103. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T et al. Pretransplantation functionalimaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation forrelapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010; 116: 4934–4937.

104 . Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections Amonghematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.