

## Streszczenie w języku polskim

Chłoniaki to grupa nowotworów powstająca na skutek klonalnej proliferacji komórek układu immunologicznego. Stanowią one około 5% nowotworów złośliwych. Nowotwory te zostały podzielone na dwie grupy ze względu na heterogeniczność: chłoniaki ziarnicze (ang. *Hodgkin lymphoma*, HL) oraz nieziarnicze (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Częściej zachorowania dotyczą typu NHL (90%) niż HL (10%). Istnieje ok. 90 podtypów chłoniaków jednak w diagnostyce i terapii stosowany jest podział chłoniaków ziarniczych na klasyczne i nieklasyczne, a nieziarniczych na, te które pochodzą z komórek typu B, T lub komórek naturalnej cytotoxicności (ang. *natural killer T*, NK).

Przyczyny zachorowania na chłoniaki dzielą się na genetyczne, infekcyjne i środowiskowe. Zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia chłoniaka niosą zakażenia wirusowe: m. in. *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter jejuni* i ludzki wirus limfotropowy komórek T.

Na zachorowanie mogą mieć wpływ również niedobory odporności wywołane zakażeniem wirusem HIV, przewlekła immunosupresja po przeszczepieniu narządu. Ponadto osoby z genetycznymi zaburzeniami odporności oraz chorujący autoimmunologicznie mogą być bardziej podatni na zachorowanie na chłoniaki.

Wiedza ostatnich dwóch dekad dowodzi, że zwiększone ryzyko zachorowania na chłoniaka Hodgkina może zależeć od płci, wieku i położenia geograficznego. Do osób o podwyższonym ryzyku zachorowania na chłoniaka Hodgkina należą mężczyźni, nastolatki i młodzi dorośli, osoby z przebyłym zakażeniem wirusem Epsteina-Barra, HIV/AIDS. Ponadto bardziej narażone na zachorowanie są osoby z chorobami autoimmunologicznymi, narażone na zanieczyszczenia środowiska, palące papierosy oraz posiadające genetyczne predyspozycje rodzinne. Stwierdzono również, że częstość występowania chłoniaka Hodgkina zależy od wielkości rodziny i statusu społeczno-ekonomicznego.

Ponieważ epidemiologia chłoniaka Hodgkina jest różna w różnych regionach i może zmieniać się w czasie, jej globalny schemat rozprzestrzeniania się, czynniki ryzyka i trendy czasowe muszą być oceniane w celu opracowania środków zapobiegawczych dostosowanych do potrzeb poszczególnych krajów.

Na przestrzeni ostatnich dwóch dekad zachorowalność na chłoniaki zmieniła się nieznacznie w poszczególnych grupach wiekowych, nadal obserwowane jest wysokie zachorowanie na chłoniaki u dzieci i młodych dorosłych.

W przypadku chłoniaka Hodgkina zachorowalność wynosi 0.98/100 000. Chłoniak Hodgkina nie należy do nowotworów występujących najczęściej, najliczniej chorują osoby w wieku 15 – 19 lat.

Przez wzgląd na lepsze przystosowanie metod diagnostycznych i terapii śmiertelność osób chorych na chłoniaka Hodgkina zmieniła się i wynosi do 0.26/100 000. W Polsce ogółem dla chłoniaków śmiertelność wynosi od 0.08 – 0.18/100 000 w grupie osób w wieku 20-34 oraz 0.15 – 0.33/100 000 w grupie osób w wieku 50-64 lata.

Przeżywalność po chłoniaku zależy od wieku osób chorujących, czynników ryzyka oraz stopnia zaawansowania, który może przybrać postać łagodną lub ciężką.

Wskaźnik przeżywalności po przebyciu chłoniaka Hodgkina wynosi 90% w przypadku łagodnej postaci chłoniaka oraz 80% w przypadku postaci ciężkiej.

Uwzględniając w badaniach chłoniaki nieziarnicze i ziarnicze istnieje możliwość lepszego poznania patogenezы występowania chłoniaków. O ile patogenezа chłoniaków nieziarniczych jest znana i coraz dokładniej opisywana o tyle chłoniaki ziarnicze nie mają do końca poznanego i wyjaśnionego pochodzenia. Zachorowania młodych dorosłych, których wskaźnik przeżywalności maleje ze względu na HL motywuje do szukania właściwych metod terapii.

Dodatkowo w młodszej grupie wiekowej (15 – 19 lat) 10 – 15% pacjentów zostaje włączonych do badań klinicznych, a w wieku 20 – 30 lat jest to jedynie do 2% pacjentów. Stąd obserwuje się zwiększenie skuteczności leczenia w młodszej grupie badanych. Co do najstarszej grupy zwiększonych zachorowań na HL, nie ma informacji o udziale w badaniach klinicznych z uwagi na zwiększone ryzyko chorób współistniejących.

Nowoczesne techniki leczenia takie jak terapia przeciwciałami, szczepienia, terapia genowa wspomagają udoskonalone w ostatnich latach techniki radioterapii i wielolekowej chemioterapii.

Niemniej jednak zastosowanie łączonej terapii chłoniaka Hodgkina u dzieci i młodych dorosłych od początku nosiła oznaki kontrowersji. Wynikało to z zastosowania technik leczenia

(zastosowanie radioterapii i chemioterapii) które wiążą się z obciążeniem pacjenta dawką promieniowania oraz efektami ubocznymi związanymi z podaniem chemioterapeutyków. Pomiedzy cyklami terapeutycznymi są wykonywane badania kontrolne również związane z wpływem promieniowania jonizującego na pacjenta. W zależności od wskazań są to tomografia komputerowa, zdjęcia rentgenowskie, scyntygrafia i pozytonowa tomografia emisyjna.

Prowadzone programy kliniczne, do których włączano młodych pacjentów na przełomie ostatniej dekady również ewoluowały. Najpopularniejszym międzynarodowym programem leczenia jest *EuroNet - Paediatric Hodgkin's Lymphoma (EuroNet-PHL) Group – International Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents*. Pierwsza edycja tego programu klinicznego (EuroNet-PHL-C1) rozpoczęła się w 2006 roku i zakończyła w 2013 roku. Kolejna edycja programu (EuroNet-PHL-Interimphase) trwała do października 2015 roku. Obecnie obowiązuje trzecia wersja protokołu badawczego dla młodej grupy chorych na klasyczny chłoniak Hodgkina - EuroNet-PHL-C2, której zakończenie przewidywane jest we wrześniu 2026 roku.

Protokoły te na przełomie wskazanych lat różniły się między sobą zastosowaniem metod leczenia oraz przebiegiem jak i sposobami kontroli w czasie leczenia. W protokole EuroNet-PHL-C1 zastosowanie radioterapii uzależniano od odpowiedzi na leczenie dwoma cyklami chemioterapeutyku. Stosowane metody diagnostyczne w czasie kontroli pomiędzy cyklami leczenia oraz przed rozpoczęciem leczenia: tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*, CT), pozytonowa tomografia emisyjna ze znacznikiem fluodeoksyglukozą połączona z tomografią komputerową (ang. *18-Fluoro-2-Deoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography*, 18F-FDG PET/CT) oraz rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI), ultrasonografia i zdjęcia rentgenowskie. Jak łatwo zaobserwować większość z zastosowanych technik diagnostycznych wykorzystuje promieniowanie jonizujące, którego efektem jest dostarczenie pacjentowi dawki pochłoniętej w czasie badania. Dawka ta ze względu na ogólne reguły związane z zasadą ALARA (ang. *As Low As Reasonable Achievable*) (która mówi o tym, aby zachować tak niską dawkę podczas badania jak tylko jest to możliwe dla uzyskania diagnostycznie odpowiednich efektów) nie przekraczała poziomów granicznych dla zdrowia. Niemniej jednak z uwzględnieniem procedur radioterapii mogły stanowić duże zagrożenie dla zdrowia młodego człowieka w dorosłym życiu. Dowiedziono, że zbyt duża liczba procedur z użyciem promieniowania jonizującego prowadzi do dawki skumulowanej, która może wywołać w przyszłości kolejne zachorowanie na nowotwór. Młody organizm ze względu na budowę biologiczną jest bardziej podatny na wpływ promieniowania jonizującego, ponieważ jest

bardziej uwodniony oraz przebiega w nim dużo więcej podziałów komórkowych niż w organizmie dorosłego człowieka.

W programie EuroNet-PHL-C1 uznano za złoty standard oceny kontroli w czasie leczenia oraz diagnostyki wstępnej i klasyfikacji przed leczeniem metodę 18F-FDG PET/CT. Liczne badania i obserwacje, poczynione w trakcie obowiązywania tego protokołu wskazywały na konieczność poszukiwania taktyki zastosowania diagnostyki obrazowej, która zapewni jak największe bezpieczeństwo dla chorych w młodym wieku. Wobec tego w kolejnej edycji terapii EuroNet-PHL-Interimphase uznano zastąpienie badania tomografii komputerowej przez metodę rezonansu magnetycznego, w szczególnych przypadkach. Był to krok do dalszego sprawdzenia skuteczności badania rezonansu magnetycznego w obrazowaniu poszczególnych części ciała u osób chorych na HL.

Z uwagi na małą dostępność i dużą kosztowność badań MRI niestety nie były one popularne w mało rozwiniętych lub rozwijających się krajach, w tym w Polsce. Dlatego ich zastosowanie wymagało dopracowania technicznego, zakupu odpowiedniego sprzętu oraz zatrudnieniu specjalistów, którzy utworzyli dedykowane protokoły MR do obrazowania rozległych obszarów anatomicznych zajętych u chorych w HL oraz protokołów MR jednoczasowego badania całego ciała. Przystosowanie w Polsce pracowni diagnostycznych do tego typu badań onkologicznych trwało kilka lat. Optymalnym rozwiązaniem dla dzieci i młodych dorosłych z HL byłoby „przeniesienie” jak największej liczby badań diagnostycznych z pracowni TK do pracowni MR.

Jak wspomniano wyżej złotym standardem diagnostycznym dla pacjentów pediatrycznych z chłoniakiem Hodgkina jest 18F-FDG PET/CT, którego miarą ilościową jest współczynnik SUV (ang. *Standard Uptake Value*). Celem wykonania pomiaru SUV (współczynnika wychwytu znacznika 18F-FDG) w metodzie 18F-FDG PET/CT jest wsparcie wstępnej diagnozy i kontrola efektów leczenia. Badanie 18F-FDG PET/CT jest obligatoryjne przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie terapii po pierwszych cyklach podania leków (czas wykonania badania zależy od zastosowanego leczenia / grupy terapeutycznej, do której zakwalifikowany jest pacjent). Zarówno na etapie diagnostyki jak i wczesnej kontroli w leczeniu metodami wspomagającymi 18F-FDG PET/CT są CT oraz MRI. Natomiast po zakończeniu chemioterapii badanie to nie jest już obligatoryjne. Mają tutaj zastosowanie badania CT, MRI oraz USG.

Schemat zastosowania metod diagnostycznych jest w każdej edycji programu terapeutycznego EuroNET-PHL podobny. Nie zmienia się stanowisko co do przydatności badania 18F-FDG

PET/CT, natomiast w dwóch kolejnych programach EuroNet-PHL-Interimphase oraz EuroNet-PHL-C2 zmianie ulega zastosowanie technik CT i MR - w wielu przypadkach zastąpienie CT przez MRI.

Na uwagę zasługuje fakt, że każdy protokół onkologiczny przewiduje długotrwałą kontrolę po leczeniu (*follow up*), w celu nadzoru nad remisją nowotworu, jak również zapewnia ocenę odległych skutków leczenia onkologicznego – m.in. wystąpienia przedwczesnej menopauzy u kobiet lub bezpłodności u mężczyzn. *Follow up* po przejściu choroby Hodgkina trwa w zależności od protokołu od 5 do 6 lat od momentu zakończenia leczenia i w pierwszej edycji programu EuroNet-PHL-C1 opiera się głównie na wielokrotnych badaniach CT, dopiero w kolejnych edycjach pojawia się możliwość zamiany badania CT na MR.

Przez wzgląd na młody wiek pacjentów stosowane metody badań CT oraz 18F-FDG PET/CT wykorzystujące promieniowanie jonizujące są obciążające. Wynika to z faktu, że w ich efekcie przekazywana jest dawka pochłonięta, której kumulacja może objawiać się u tych pacjentów w postaci chorób towarzyszących lub w przyszłości doprowadzić do nowotworu wtórnego w ich dorosłym życiu. Ze względu na to bardzo ważne jest, aby przeprowadzane badania były wykonywane z odpowiednim uzasadnieniem oraz w (jeżeli to tylko możliwe) ograniczonej ilości.

Z doświadczenia wiemy, że do 2017 roku w Polsce pacjenci chorzy na HL w trakcie terapii byli częściej badani kontrolnie za pomocą metod wykorzystujących promieniowanie jonizujące, a program terapeutyczny i możliwości Zakładów Diagnostyki Obrazowej nie umożliwiły zastąpienia ich metodą mniej inwazyjną. W związku z tym ryzyko późniejszych negatywnych skutków terapii odczuwanych przez dzieci w przyszłości nie malało.

Wobec tego zaczęto analizować liczne światowe i europejskie doniesienia o zastosowaniach bezinwazyjnego badania WB MRI (ang. *Whole Body Magnetic Resonance Imaging*) z DWIBS (ang. *Diffusion - weighted Imaging with Background body signal Suppression*), w których dowiedziono przydatność metody w obrazowaniu całego ciała pacjentów z chłoniakami.

W związku z tym, że wcześniej przeprowadzano badania na mało licznych, niejednorodnych wiekowo grupach (zarówno dorosłych jak i dzieci) chorych na różne typy chłoniaków w tym badaniu postanowiono uwzględnić grupę homogeniczną pacjentów pediatrycznych z jednokową diagnozą. Uwzględniono jedynie zachorowania na HL, aby ściśle wnioskować o tej szczególnej grupie badanej.

Głównym celem przeprowadzonego badania było wykazanie przydatności badania rezonansu magnetycznego całego ciała (WB MRI) z sekwencją dyfuzji z supresją tła (DWIBS) w diagnostyce oraz na wczesnym etapie leczenia pacjentów w wieku od 8 do 20 roku życia z nowo rozpoznany chłoniakiem Hodgkina. Badanie zostało przeprowadzone w sposób retrospektywny, uwzględniając badania diagnostyczne, które odbyły się w latach 2016-2020 u pacjentów z rozpoznany chłoniakiem Hodgkina leczonych według protokołów EuroNet-PHL (wszystkich 3 edycji).

Osiągnięcie powyżej wykazanego celu badawczego było możliwe dzięki porównaniu skuteczności diagnostycznej WB MRI z dotychczasowym złotym standardem 18F-FDG PET/CT. Ponadto oprócz oceny przydatności metody wykonano próbę wskazania optymalizacji oceny ilościowej badania WB MRI za pomocą rzeczywistego współczynnika dyfuzji  $ADC_{mean}$  (ang. *Apparent Diffusion Coefficient*), który został porównany ze znormalizowanym współczynnikiem wychwytu znacznika SUVmax w metodzie 18F-FDG PET/CT.

W badaniach dowiedziono, że WB MRI w badanej grupie pacjentów dostarcza informacji o większej ilości obszarów węzłowych niż 18F-FDG PET/CT ze swoistością 0.77 oraz czułością 0.90 ( $p < 0.0001$ ) oraz współczynniki ADC i SUV są zależne od siebie odwrotnie proporcjonalnie ( $Rho = -0.48$ ;  $p < 0.0001$ ). Dzięki temu, możliwe było zaproponowanie poziomu odcięcia ADC dla obecności HL w węzłach chłonnych, na poziomie  $0.98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $p < 0.0001$ ).

Otrzymane wyniki wskazują, że parametr  $ADC_{mean}$  ( $AUC = 0.87 \pm 0.001$ ,  $p < 0.001$ ) wyznaczany w metodzie DWIBS potrafi wskazać obszary węzłowe zajęte przez HL z porównywalną (niewiele wyższą) skutecznością jak SUV ( $AUC = 0.83 \pm 0.001$ ,  $p < 0.001$ ) mierzony w metodzie 18F-FDG PET/CT. Zastosowanie obydwu metod obrazowania ( $AUC = 0.91 \pm 0.01$ ,  $p < 0.001$ ) pozwala na wyższą skuteczność diagnostyczną niż zastosowanie tylko jednej z nich na etapie diagnostyki oraz kontroli w czasie leczenia. Porównanie metod w zakresie rozpoznawania obszarów węzłowych pozwala stwierdzić, że istnieje możliwość, aby parametr  $ADC_{mean}$  z poziomem odcięcia równym lub mniejszym niż  $0.98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  stanowił dodatkowy wskaźnik ilościowy świadczący o obszarze zajęтым przez HL zarówno w czasie diagnostyki jak i ocenie leczenia młodych pacjentów z HL.

Metoda WB MRI ze względu na brak wykorzystywania promieniowania jonizującego co odróżnia ją od metody 18F-FDG PET/CT z założenia jest całkowicie bezpieczna dla młodych pacjentów. Zgodnie z dotychczasowym stanem wiedzy WB MRI nie wnosi ryzyka skutków

ubocznych (w tym zachorowania na inny niż pierwotny nowotwór) w grupie pediatrycznej, które mogłyby ujawnić się w ich dalszym życiu. Dodatkowo 18F-FDG PET/CT oprócz promieniowania jonizującego wynikającego z CT wykorzystuje także promieniowanie wynikające z rozpadu promieniotwórczego znacznika 18F-FDG co wpływa na zwiększenie dawki sumarycznej podczas badań tego typu. Średnia dawka dla jednego pacjenta w czasie diagnostyki i kontroli w czasie leczenia na podstawie badań 18F-FDG PET/CT oraz CT wynosi  $93.82 \pm 19.48$  mSv. Na dawkę sumaryczną w czasie leczenia HL jednak znacznie wpływają pojedyncze badania CT ( $r = 0.98$ ,  $CI = 0.95$ ) niż 18F-FDG PET/CT ( $r = 0.85$ ,  $CI = 0.95$ ) głównie ze względu na liczbę wykonanych badań CT. W metodzie WB MRI oceniano parametr SAR (ang. *Specific Absorption Rate*) – będący względnym wskaźnikiem energii przekazanej do organizmu pacjenta w czasie badania MR. Średnia wartość SAR na jednego pacjenta z wszystkich sekwencji wynosi  $1.163 \pm 0.638$  W/kg. Średnia wartość SAR dla jednej sekwencji wynosi  $1.166 \pm 0.640$  W/kg. W wyniku sekwencji DWIBS zostaje osiągnięty średni SAR:  $0.831 \pm 0.497$  W/kg. Obliczone wartości nie przekraczają limitu 2 W/kg masy ciała przekazanej energii wyznaczonego przez ogólnościowe standardy bezpieczeństwa badań MRI.

Badanie wykazało, że obrazowanie metodą WB MRI z sekwencją DWIBS jest przydatne i z podobnym efektem do 18F-FDG PET/CT potrafi wskazać obszary węzłowe zajęte przez HL. Metoda ta również może wspomagać decyzje terapeutyczne w leczeniu HL, ponieważ wyniki jej wraz z wynikami 18F FDG-PET/CT pozwalają uzyskać pewniejszą diagnozę. Dodatkowo można stwierdzić na podstawie stanu wiedzy wskazanego w tym badaniu, że protokół badania WB MRI został tak skonstruowany, że pochłaniana przez ciało pacjenta energia cieplna nie wykracza poza wskazane limity w trakcie skanowania. Natomiast zastosowanie WB MRI zamiast CT wpływa istotnie na zmniejszenie dawki pochłoniętej u pacjentów leczonych na HL.





**Monografia naukowa**

**Zastosowanie badania rezonansu magnetycznego całego ciała z optymalizacją rzeczywistych współczynników dyfuzji w porównaniu ze znormalizowanym wskaźnikiem wychwytu  $^{18}\text{F}$ -FDG w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową u pacjentów pediatrycznych z chłoniakiem Hodgkina**

**Mgr Katarzyna Matera**

**Nauki Medyczne**

**Promotor**

**Prof. ICZMP dr hab. n. med. Piotr Grzelak**

**Promotor pomocniczy**

**Dr n. med. Dobromiła Barańska**

**Łódź 2023**



## Streszczenie w języku angielskim

Lymphomas are a group of neoplasms arising from clonal proliferation of cells of the immune system. They account for about 5% of malignant neoplasms. These cancers have been divided into two groups due to heterogeneity: granulomatous lymphomas (Hodgkin lymphoma, HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL). NHL is more commonly affected (90%) than HL (10%). There are about 90 subtypes of lymphomas, however, in diagnosis and therapy the division of granulomatous lymphomas into classical and non-classical, and non-Hodgkin lymphomas into those that originate from B cells, T cells or natural killer T (NK) cells is used.

The causes of lymphoma are divided into genetic, infectious and environmental. Increased likelihood of lymphoma is carried by viral infections, i. e.: *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter jejuni*, human T-cell lymphotropic virus.

Immune deficiencies caused by HIV infection, receiving a transplanted organ, and persisting in chronic immunosuppression may also influence the disease. In addition, people with genetic immune disorders and autoimmune diseases may be more susceptible to developing lymphoma.

Knowledge of the past two decades shows that the burden of Hodgkin's lymphoma may depend on gender, age and geographic location. Those at higher risk of developing Hodgkin's lymphoma include men, teenagers and young adults, people with a history of Epstein-Barr virus or HIV/AIDS infection. In addition, people with autoimmune diseases, exposure to pollution, cigarette smokers and those with a genetic family predisposition are more likely to develop the disease. It was also found that the incidence of Hodgkin's lymphoma depended on family size and socioeconomic status.

Since the epidemiology of Hodgkin's lymphoma varies from region to region and can change over time, its global spread pattern, risk factors and time trends must be evaluated to develop preventive interventions adapted to the needs of individual countries.

As the incidence of lymphoma has changed slightly across age groups over the past two decades, there is still a high incidence of lymphoma in children and young adults .

The incidence of Hodgkin's lymphoma is 0.98/100 000. Although it is not one of the most common cancers, Hodgkin's lymphoma is most common in people aged 15 to 19.

Due to better adaptation of diagnostic methods and therapy, the mortality rate of people with Hodgkin's lymphoma has changed and is up to 0.26/100 000 against all cancers. In Poland,

overall for lymphoma, mortality ranges from 0.08 - 0.18/100 000 in the 20-34 age group and 0.15 - 0.33/100 000 in the 50-64 age group.

Survival after lymphoma depends on the age of patients with the disease and the stage of the disease, which can be indolent or aggressive.

The overall survival rate after Hodgkin's lymphoma is 90% for the benign form of lymphoma and 80% for the active form.

By including non-Hodgkin's and granulomatous lymphomas in the study, there is an opportunity to better understand the pathogenesis of lymphoma occurrence. While the pathogenesis of non-Hodgkin's lymphomas is known and increasingly described in detail, granulomatous lymphomas do not have a fully understood and explained origin. The incidence of young adults with declining survival rates due to HL motivates the search for appropriate therapies.

In addition, in the younger age group (15 - 19 years), 10 - 15% of patients are enrolled in clinical trials, while in 20 - 30 years it is only up to 2% of patients. Hence, there is an increase in treatment efficacy in the younger group of subjects. As for the oldest group of increased incidence of HL, there is no information on participation in clinical trials due to the increased risk of comorbidities.

Modern treatment techniques such as antibody therapy, vaccination, checkpoint inhibitors and cytotoxic T lymphocytes also support radiotherapy and recombinant chemotherapy techniques, which have been improved in recent years.

Nevertheless, the use of recombinant tactics for the treatment of Hodgkin's lymphoma in children and young adults has carried signs of controversy from the beginning due to the safety of the treatment itself (radiotherapy and chemotherapy) and methods to control the patient's condition between therapeutic interventions.

Ongoing clinical trials that have included young patients at the turn of the last decade have also evolved. The most popular international treatment program is the EuroNet - Paediatric Hodgkin's Lymphoma (EuroNet-PHL) Group - International Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents. The first edition of this clinical trial (EuroNet-PHL-C1) began in 2006 and ended in 2013. This was followed by the next edition of the trial (EuroNet-PHL-Interimphase) running until October 2015. Currently, the third version

of the study protocol for a young group of patients with classical Hodgkin's lymphoma - EuroNet-PHL-C2 - is ongoing, with completion expected in September 2026.

These protocols, over the years indicated, differed in the use of treatment modalities and the course as well as methods of control during treatment. The EuroNet-PHL-C1 protocol included radiotherapy as an eventuality dependent on response to treatment with two cycles of the chemotherapeutic agent. Diagnostic modalities used during surveillance between treatments and before treatment included computed tomography (CT), fludeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (18-Fluoro-2-Deoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography, 18F-FDG PET/CT), magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography. Few X-rays were also allowed. As can easily be seen, most of the techniques use ionizing radiation, the effect of which is to deliver an absorbed dose to the patient during the examination. This dose, due to the general rules associated with the ALARA (As Low As Reasonable Achievable) principle (which states to keep the dose during the examination as low as possible for diagnostically appropriate effects), did not significantly affect the risk of exceeding dose reference levels. Nevertheless, with the inclusion of radiotherapy procedures, they could have posed a major health risk to a young people in adulthood. It has been proven that too many procedures with ionizing radiation lead to a cumulative dose that can trigger another cancer in the future. The young body, due to its biological structure, is more susceptible to the effects of ionizing radiation, as it is more hydrated and undergoes many more cell division processes than in the adult body.

In the EuroNet-PHL-C1 program, the 18F-FDG PET/CT method was considered as the gold standard for evaluation of control during treatment and pre-treatment diagnosis and classification. The course of this treatment program allowed for numerous studies and observations, which inferred the search for tactics to apply imaging methods that will ensure the greatest possible safety of future health for patients at a young age who undergo drug therapy for HL. In view of this, the next edition of the EuroNet-PHL-Interimphase therapy included the replacement of the CT scan by an MRI method, in special cases. This was a step to further validate the effectiveness of MRI in imaging specific body parts in HL patients.

Due to the low availability and high cost of MRI scans, they were unfortunately not popular in underdeveloped or developing countries including Poland. Therefore, their use required technical refinement, the purchase of appropriate equipment, and the hiring of specialists who created dedicated MR protocols for imaging the multiple anatomical areas involved in HL

patients, as well as MR protocols for simultaneous whole-body examination. It took several years to adapt diagnostic laboratories in Poland for this type of oncological examination. The optimal solution for children and young adults with HL would be to "transfer" as many diagnostic examinations as possible from CT laboratories to MR laboratories.

As mentioned above, the diagnostic gold standard for pediatric patients with Hodgkin's lymphoma is 18F-FDG PET/CT, whose quantitative measure is the Standard Uptake Value (SUV). The purpose of measuring SUV (the uptake rate of the 18F-FDG tracer) in 18F-FDG PET/CT is to support initial diagnosis and monitor treatment effects. The 18F-FDG PET/CT test is mandatory before the start of treatment and during therapy after the first cycles of drug delivery (the timing of the test depends on the treatment used / the therapeutic group for which the patient is qualified). At both the diagnostic stage and early follow-up during treatment, CT and MRI are adjunctive methods for 18F-FDG PET/CT. On the other hand, after completion of chemotherapy, this examination is no longer mandatory. CT, MRI and ultrasound are applicable here.

The schedule of applied methods is similar in each edition of the EuroNET-PHL therapeutic program. The approach regarding the usefulness of 18F-FDG PET/CT does not change. In contrast, in two successive EuroNet-PHL-Interimphase and EuroNet-PHL-C2 trials, the replacement of CT by MRI is observed (in several circumstances).

Noteworthy is the fact that each oncology protocol provides for long-term post-treatment follow-up to monitor remission, as well as providing for the evaluation of the long-term effects of cancer treatment - including the onset of premature menopause in women or infertility in men. Follow-up after Hodgkin's disease progression lasts, depending on the protocol, from 5 to 6 years after the end of treatment. In the first edition of the EuroNet-PHL-C1 program is mainly based on multiple CT examinations, only in the following editions is the possibility of replacing CT with MR.

Due to the young age of patients, the CT and 18F-FDG PET/CT method which use ionizing radiation, are becoming health burden. This is due to the fact that they result in the transfer of absorbed dose, the accumulation of which may manifest itself in these patients in the form of concomitant diseases or in the future lead to cancer recurrence in their adult life. Because of this, it is very important that the tests performed be done with proper justification and in (if possible) limited numbers.

From experience, we know that until 2017 in Poland, HL patients on therapy were more often screened with methods using ionizing radiation, and the therapeutic program and capabilities of Imaging Diagnostic Facilities did not provide for their replacement with a less invasive method. Consequently, the risk of later negative effects of the therapy experienced by children in the future did not decrease.

In view of this, a number of worldwide and European reports on the applications of non-invasive WB MRI (Whole Body Magnetic Resonance Imaging) with DWIBS (Diffusion - weighted Imaging with Background body signal Suppression ) began to be analysed, in which the usefulness of the method in imaging the whole body of patients with lymphomas was proved.

In view of the fact that earlier studies were carried out on small-sized groups (both adults and children) of patients with different types of lymphoma, in this study it was decided to include a homogeneous group: paediatric patients due to the special sensitivity of the paediatric organism to the effects of ionizing radiation. In addition, only HL cases were included in order to strictly infer this particular study group.

The main objective of the performed study was to demonstrate the usefulness of whole-body magnetic resonance imaging (WB MRI) with background body suppression diffusion sequence (DWIBS) in the diagnosis and early treatment of patients aged 8 to 20 years with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma. The study was performed in a retrospective manner, taking into account the results of diagnostic examinations that took place between 2016 and 2020 among patients who were participants in clinical trials dedicated to classical HL (all three editions of EuroNet-PHL).

Achieving the above demonstrated research objective was possible by comparing WB MRI with the current gold standard  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. In addition, to evaluating the usefulness of the method, the quantitative optimization of WB MRI by means of the Apparent Diffusion Coefficient ( $\text{ADC}_{\text{mean}}$ ) was assessed, which was compared with the standard uptake value ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) in the  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT method. It should be noted that patients in the study group undertake therapy on the basis of different diagnostic methods, which determined the next objective of the study, which was to assess patient safety during imaging studies. It should be emphasized that a third objective of the study was also determined, which was to demonstrate the utility of WB MRI in diagnosis and follow-up during treatment of patients with HL.

The study proved that WB MRI in the examined group of patients with a specificity of 0.77 and a sensitivity of 0.90 ( $p < 0.0001$ ) provides information about more nodal areas than 18F-FDG PET/CT (difference in detected lymph nodes: 427) and the ADC and SUV coefficients are inversely related ( $Rho = -0.48$ ;  $p < 0.0001$ ), making it possible to propose an ADC cut-off level for the presence of HL in lymph nodes of  $0.98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ( $p < 0.0001$ ).

The obtained results indicate that the ADC<sub>mean</sub> parameter ( $AUC = 0.87 \pm 0.001$ ,  $p < 0.001$ ) determined by the DWIBS method with comparable (slightly higher) efficiency as SUV ( $AUC = 0.83 \pm 0.001$ ,  $p < 0.001$ ) measured by the 18F-FDG PET/CT method can indicate the nodal areas occupied by HL. The use of both imaging methods ( $AUC = 0.91 \pm 0.01$ ,  $p < 0.001$ ) allows for a higher diagnostic efficiency than the use of only one method at diagnosis and follow-up during treatment. The comparison of the methods in terms of identifying nodal areas allows us to conclude that there is a possibility that the ADC<sub>mean</sub> parameter with a cut-off level of  $0.98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  provides an additional quantitative indicator of the area occupied by HL both at the time of diagnosis and treatment evaluation of young patients with HL. This is confirmed by the SUV<sub>max</sub> cut-off level measurement for nodal areas in the examined group of 3.15.

WB MRI, due to the lack of use of ionizing radiation, which is how it differs from 18F-FDG PET/CT, is by design much safer for young patients. According to the current state of knowledge, WB MRI does not carry the risk of adverse effects in the paediatric group (including the incidence of non-malignant neoplasms) that could manifest in their adult lives. In addition, 18F-FDG PET/CT exam uses radiation from the decay of the radioactive tracer 18F-FDG in addition to external radiation from CT, which increases the total dose during this type of examination. The average dose per patient during diagnosis and follow-up during treatment based on 18F-FDG PET/CT and CT examinations is  $93.82 \pm 19.48 \text{ mSv}$ . However, the total dose during HL treatment is more significantly determined by single CT examinations ( $r = 0.98$ ,  $CI = 0.95$ ) than 18F-FDG PET/CT ( $r = 0.85$ ,  $CI = 0.95$ ). The WB MRI method evaluated the Specific Absorption Rate (SAR) parameter affecting the patient's condition at the time of examined. The average SAR per patient from all sequences is  $1.163 \pm 0.638 \text{ W/kg}$ , while per sequence it is  $1.166 \pm 0.640 \text{ W/kg}$ . For the DWIBS sequence, an average SAR was obtained:  $0.831 \pm 0.497 \text{ W/kg}$ . The calculated values do not exceed the limit of  $2 \text{ W/kg}$  body weight of transmitted energy set by global safety standards for MRI examinations.

The study showed that WB MRI imaging with DWIBS sequence is useful and can identify nodal areas occupied by HL with similar results to 18F-FDG PET/CT. This method can also



support therapeutic decisions in the treatment of HL, as its results, together with those of  $^{18}\text{F}$  FDG-PET/CT, allow a more reliable diagnosis. In addition, it can be concluded from the state of the art indicated in this study that the WB MRI protocol is designed so that the thermal energy absorbed by the patient's body does not exceed the indicated limits during scanning. On the other hand, its use instead of the CT method has a significant effect on reducing the absorbed dose in patients treated for HL.

