

# Komplikacije liječenja Hodgkinovog limfoma

---

Goja, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:025507>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-15**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Goja**

**Komplikacije liječenja Hodgkinovog  
limfoma**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti  
Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom doc.dr. sc. Zdravka Mitrovića i predan je na ocjenu u  
akademske godine 2019./2020.

## **Popis kratica**

HL - Hodgkinov limfom

NF-kB - eng. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

RS - Reed-Sternbergove stanice

CD - razlikovni biljeg

LDH - laktat dehidrogenaza

CT - kompjutorizirana tomografija

PET - pozitronska emisijska tomografija

IPF - internacionalni prognostički faktor

EFRT - eng. Extended Field Radiation Treatment

IFRT - eng. Involved Field Radiotherapy

INRT - Involved Node Radiotherapy

G-CSF - eng. granulocyte-colony stimulating factor

GHSG - eng. German Hodgkin Study Group

EORTC - European Organisation of Research and Treatment of Cancer

MMAE - monometil auristatin E

AML - akutna mijeloična leukemija

MDS - mijelodisplastični sindrom

MR - magnetna rezonanca

SIR - standardizirani omjer incidencije

KVB – kardiovaskularne bolesti

# SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1.Uvod.....	1
2.Epidemiologija.....	1
3.Etiologija i patogeneza.....	2
4.Patohistološka podjela.....	3
5.Kliničke manifestacije bolesti i prognostički faktori.....	4
6.Dijagnostika.....	6
7.Liječenje .....	7
7.1.Radioterapija .....	7
7.2.Kemoterapija .....	9
7.3.Novi lijekovi.....	11
7.4.Transplantacija .....	11
8.Komplikacije liječenja Hodgkinova limfoma.....	12
8.1.Rane komplikacije liječenja .....	12
8.2.Kasne komplikacije liječenja .....	18
9.Sprječavanje komplikacija i redukcija toksičnosti liječenja.....	26
10.Zaključak .....	28
11.Zahvale .....	29
12.Literatura .....	30
13.Životopis.....	36

# SAŽETAK

## Komplikacije liječenja Hodgkinovog limfoma

**Marija Goja**

Hodgkinov limfom hematološka je neoplazma koja uglavnom zahvaća limfne čvorove. Javlja se kao posljedica klonske pretvorbe stanica B-limfocitnog podrijetla i karakteriziran je Reed-Sternbergovim stanicama. Najčešće se prezentira bezbolnom limfadenopatijom koja može biti praćena B simptomima koji uključuju vrućicu, profuzno noćno znojenje i gubitak tjelesne mase. Liječenje ovisi o stupnju proširenosti bolesti koje se određuje Ann Arbor klasifikacijom. Stadiji I i II dijele se na rani prognostički povoljni i nepovoljni, dok se III i IV smatraju uznapredovalim. Trenutni standard liječenja je kombinacija kemoterapije i radioterapije. Recentni pokušaji izostavljanja radioterapije u ranom stadiju upotrebom PET-CT-a nisu dali željeni rezultat. Obzirom da se danas preko 85% bolesnika uspije izliječiti, najveći izazov i problem predstavljaju komplikacije liječenja. Dijele se na rane i kasne. Rane nastaju kao posljedica primjene kemoterapije i radioterapije, a uključuju mučninu, povraćanje, alopeciju, neutropeniju, umor, anemiju, radijacijski dermatitis. Kasne komplikacije javljaju se godinama nakon završetka liječenja. Najvažnije su sekundarni tumori i kardiovaskularne bolesti. Ostale komplikacije su smanjena plodnost, endokrina i pulmonalna disfunkcija, kronični umor, muskularna atrofija i kognitivni poremećaji. Unatoč smanjenju doze radioterapije, smanjenim poljima zračenja i novim radijacijskim tehnikama te smanjenoj primjeni alkilirajućih citostatika, nije reducirana pojava kasnih komplikacija u zadnja dva desetljeća. Danas smo svjedoci komplikacija kemoterapije, a posebno radioterapije otprije 20-30 godina. Budućnost će pokazati može li primjena današnjih metoda liječenja smanjiti njihovu pojavnost. Uloga liječnika je pratiti preživjele bolesnike, poticati ih na zdrav život i smanjenje rizičnih faktora kao što je pušenje. Također, potrebno je provoditi programe ranog otkrivanja malignih i kardiovaskularnih bolesti.

Ključne riječi: Hodgkinov limfom, rane komplikacije, kasne komplikacije

# SUMMARY

## Complications following treatment of Hodgkin lymphoma

**Marija Goja**

Hodgkin lymphoma (HL) is a hematological neoplasm, mostly affecting lymph nodes. It occurs as a result of clonal transformation of B-lymphocytes and is characterized with Reed-Sternberg cells. Patients usually present with painless lymphadenopathy which can be accompanied with B symptoms including fever, profuse night sweating and weight loss. Treatment depends on stage of disease and it is determined by Ann Arbor classification. Stage I and II represent early favorable or unfavorable disease, while stage III and IV are considered to be advanced. Current treatment is a combination of chemo- and radiotherapy. Recent attempts to omit radiotherapy in early stages of HL by using PET-CT scan were somewhat disappointing. Considering the cure rate of more than 85%, complications of treatment present the most challenging problem today. Complications can manifest as early or late ones. Early complications result from consequences of radiotherapy and chemotherapy and include nausea, vomiting, alopecia, neutropenia, anemia, fatigue, and radiation dermatitis. Long-term survivors are at an increased risk of late effects years after the treatment. Secondary malignancies and cardiovascular diseases are the most important. Other late effects have also been identified, such as subfertility, endocrinal and pulmonary dysfunction, chronic fatigue, muscular atrophy and cognitive impairment. Although, the dose of radiotherapy is reduced with smaller fields and novel irradiation techniques applied, and less alkylating chemotherapeutics is used the late complications have not been reduced over the past two decades. Today, we witness complications following chemotherapy and especially radiotherapy that was used 20-30 years ago. Conversely, the complications of today's treatment will be seen in future. The role of physician is to follow the survivors, encourage the patients to promote healthy lifestyle and avoid risk factors such as smoking. In addition, the screening programs for early detection of malignancies and cardiovascular diseases should be performed.

Key words: Hodgkin lymphoma, early complications, late complications

## 1. Uvod

Hodgkinov limfom hematološka je neoplazma koja nastaje u limfnim čvorovima. Morfološki je bolest karakterizirana Reed-Sternbergovim (RS) stanicama okruženim s obiljem upalnog infiltrata. Za podrijetlo RS dugo se nije znalo, ali danas se zna da tumorske stanice potječu od B limfocita (1). Hodgkinov limfom prvi put je opisan 1832. godine. Opisao ga je Thomas Hodgkin, po kojem je bolest kasnije i dobila naziv. Prilikom obdukcije sedam pacijenata uočio je povećane limfne čvorove i slezenu bez znakova tuberkuloze, upale ili neoplazme (2).



Slika 1. Thomas Hodgkin (1798.-1866.)

## 2. Epidemiologija

Incidencija Hodgkinova limfoma u razvijenim zemljama iznosi 2,1/100000 stanovnika u godini dana, dok je u slabije razvijenim zemljama 0,6/100000. Regije u kojima je pojavnost limfoma češća su Amerika (1,5/100000), Istočni Mediteran (1,5/100000) i Europa (2/100000). Istočni Mediteran ima najveću stopu mortaliteta od navedenih (3). U Hrvatskoj je 2015. godine dijagnosticirano 98 novih slučajeva, od toga 55 muškaraca i 43 žene (4). Za Hodgkinov limfom karakterističan je bimodalni oblik dobne krivulje. Prvi vrh krivulje kreće se između 15. i 35. godine života te nakon 55. godine incidencija ponovno raste. Za Japan je karakteristično da nedostaje prvi dio krivulje, a u zemljama Trećeg svijeta prvi je vrh krivulje u dječjoj dobi. Bolest je češća u muškaraca nego u žena te se zbog toga razmišljalo da je bolest spolno ili hormonalno vezana. Histološki, najčešći je oblik nodularne skleroze. Osobe



koje žive same s roditeljima, prvorođena djeca, oni s manjim brojem srodnika, bez puno prijatelja i oni koji imaju srodnika s Hodgkinovim limfom, tonzilektomirani i osobe s određenim HLA antigenom imaju veće predispozicije za obolijevanje. Također, bolest se češće javlja kod osoba s imunodeficijencijama i autoimunim bolestima (5).

### **3. Etiologija i patogeneza**

Kod klasične Hodgkinove bolesti dolazi do zloćudne preobrazbe postgerminalnog B-limfocita, dok se transformacija u germinalnom centru limfnog čvora događa kod nodularne limfocitne predominacije (6,7). Normalno, u svom razvoju B limfocit dolazi u doticaj s različitim antigenima te se pod utjecajem somatskih mutacija razvijaju protutijela na membrani stanica koja izražavaju pojačani ili smanjeni afinitet prema antigenu ili ga u potpunosti gube. Oni limfociti koji prestanu izražavati protutijela ulaze u apoptozu, a svi ostali izbjegavaju apoptozu ekspresijom bcl-2 gena. RS stanice potječu od klonskih limfocita germinativnog centra limfnog čvora. Upalni infiltrat oko njih čine CD4+ i CD8+ T-limfociti, B-limfociti, plazma stanice, eozinofili, histiociti, neutrofil i mastociti. U klasičnom obliku HL-a pod utjecajem defektnih mutacija ne dolazi do ekspresije protutijela na tumorskoj stanici. Za moguć način njihovog opstanka smatra se odgovornim konstitutivni nuklearni faktor NF-kB. Protein c-REL koji pripada NF-kB igra glavnu ulogu u transformaciji limfocita u RS stanicu. Infekcija Epstein-Barrovim virusom također na ovaj način dovodi do razvoja bolesti (8). Proteini koji su eksprimirani u HL čine EBNA-1 koji je potreban za replikaciju virusa, LMP-1 koji preko CD40 receptora aktivira NF-kB put. LMP-1 ima sposobnost aktivacije ostalih signalnih puteva kao što su JAK-STAT, PI3K, p38 i AP1 koji su bitni u daljnjem preživljenju RS stanica (9).

## 4. Patohistološka podjela

Hodgkinov limfom možemo histološki podijeliti na dva tipa. Prvi tip je nodularna limfocitna predominacija, dok su svi ostali grupirani u klasični HL kojeg čine nodularna skleroza, limfocitima bogat Hodgkinov limfom, miješana celularnost i limfocitna deplecija.

Nodularna limfocitna predominacija predstavlja promijenjen limfni čvor infiltriran zloćudnim stanicama, folikularnim dendritičkim stanicama, limfocitima T, B te stanicama germinativnog centra. Zloćudne stanice su takozvane L+H (limfociti i histiociti) stanice koje izražavaju CD20, CD45, CD75 i CD79a biljeg. One su velike, imaju veliku jezgru koja je nalik na kokice (engl. „popcorn cells“) i oskudnu citoplazmu.

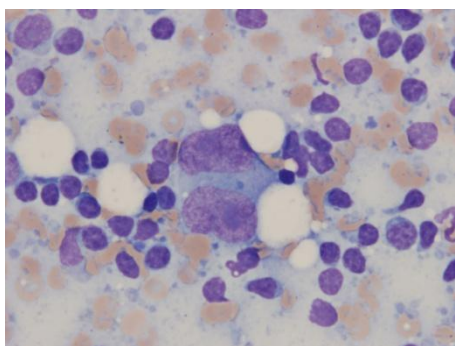
Klasični Hodgkinov limfom građen je od mononuklearnih Hodgkinovih stanica i multinuklearnih RS-stanica te upalnih stanica (1).

Nodularna skleroza najčešći je podtip koji se javlja u 60% slučajeva. Čine je noduli koji su odvojeni vezivom. Mogu se naći i nekrotična područja, a RS stanice su lakunarnog tipa.

Limfocitima bogat HL sastoji se od RS stanica i malih limfocita. Nalikuje limfocitnoj predominaciji, a RS stanice su lakunarnog ili klasičnog oblika. Javlja se u samo 1% slučajeva.

Mješovita celularnost javlja se u 20-25% slučajeva. Sadržava RS stanice i difuznu infiltraciju.

Limfocitna deplecija rijedak je oblik, javlja se u manje od 1% slučajeva. Infiltrat je difuzan i često hipocelularan. Najčešći je podtip kod osoba pozitivnih na virus humane imunodeficijencije (10,11).



Slika 2. RS stanica

## 5. Kliničke manifestacije bolesti i prognostički faktori

Hodgkinov limfom većinom ima tipičnu prezentaciju karakteriziranu bezbolnom limfadenopatijom, najčešće cervikalno i supraklavikularno (7). Nodularna skleroza javlja se kod adolescenata i mladih ljudi i zahvaća medijastinalne, cervikalne i supraklavikularne limfne čvorove. Za razliku od nje, miješana celularnost češća je kod starijih ljudi i djece, povezana je s lošijom prognozom jer se otkrije kad se bolest već proširila. Limfocitna deplecija se također javlja kod starijih ljudi te se manifestira značajnom limfadenopatijom i ekстранodalnim zahvaćanjem. Limfocitima bogat HL sličan je nodularnoj limfocitnoj predominaciji koja je češća kod muškaraca nego kod žena i zahvaća cervikalne limfne čvorove, dok medijastinalne ne zahvaća (12). Više od 50% pacijenata ima i medijastinalnu masu koja može biti asimptomatska ili se prezentirati dispnejom, kašljem i sindromom gornje šuplje vene. Sistemski simptomi javljaju se u oko 25% pacijenata. Vrućica, profuzno noćno znojenje i gubitak tjele ne težine više od 10% unatrag zadnjih šest mjeseci čine B simptome i značajan su nepovoljan prognostički faktor. Ostali simptomi poput pruritusa, umora i boli u limfnim čvorovima nakon konzumiranja alkohola nisu prognostički značajni i ne ubrajaju se u B simptome (7). Simptomi koji se također mogu javiti, ali su izrazito rijetki su normocitna anemija, Coombsova pozitivna hemolitička anemija, nodozni eritem, splenomegalija, nefrotski sindrom. Bolest također može zahvatiti i druge organske sustave, među češćima to su kost, koštana srž. U 10-20% bolesnika bolest može zahvatiti i pluća. Hepatosplenomegalija većinom se vezuje uz prošireni oblik bolesti, dok slezena može biti normalne veličine, ali zahvaćena bolešću. Neurološki simptomi javljaju se kod pritiska na izlazišta živaca ili kralježničnu moždinu (8). Utvrđivanje stadija bolesti važno je radi odabira ispravnog liječenja. Danas se i dalje koristi Ann Arbor klasifikacija. Bolesnici se svrstavaju kao A ili B ovisno o postojanju B simptoma. Prognostički faktori definirani su ovisno o tome imaju li pacijenti lokalizirani ili uznapredovali oblik. Lokalizirani stadiji (stadij I i II po Ann Arbor klasifikaciji) dijele se na povoljne i nepovoljne ovisno o prisutnosti ili odsutnosti jednog ili više rizičnih faktora: dob, kombinacija ubrzane sedimentacije eritrocita i B simptoma, velika medijastinalna masa, zahvaćenost limfnih nodusa i ekстранodalne lezije. U uznapredovalom stadiju bolesti (stadij III i IV po Ann Arboru) prema IPS-u (internacionalni prognostički faktor) je 1998. na temelju 1618 pacijenata izneseno sedam neovisnih faktora koji smanjuju

preživljenje, tzv. Hasenclever indeks. Faktori uključuju dob od 45 godina ili više, muški spol, 4. stadij bolesti, anemiju ( $Hb < 10.5 \text{ g/dl}$ ), leukocitozu ( $Le \geq 15 \times 10^9/L$ ), limfopeniju ( $< 0.8 \times 10^9/L$ ) i hipoalbuminemiju. Svaki faktor reducira preživljenje za 7-8% (10).

Tablica 1. Costwoldova modifikacija Ann Arbor klasifikacije. Modificirano s:

[https://www.medscape.com/viewarticle/559870\\_6](https://www.medscape.com/viewarticle/559870_6)

Stadij I	zahvaćena je jedna regija limfnih čvorova ili jedan ne-limfatični organ (slezena, timus, Waldeyerov limfni prsten)
Stadij II	zahvaćene su dvije ili više regija limfnih čvorova s iste strane ošita
Stadij III	zahvaćene su regije limfnih čvorova s obje strane ošita
Stadij IV	proširena bolest uz zahvaćenost nelimfatičnih organa
A	bez simptoma
B	$t \geq 38.5^{\circ}\text{C}$ , profuzno noćno znojenje i gubitak tjelesne težine veći od 10% untrag zadnjih šest mjeseci
X	masa koja zauzima više od 1/3 širine medijastinuma
E	zahvaćenost jednog ekстранodalnog mjesta, proksimalno ili susjedno zahvaćenom čvoru
CS	klinički stadij
PS	patološki stadij

## 6. Dijagnostika

U razgovoru s bolesnikom važno je saznati postoji li prisustvo B simptoma. Nakon uzimanja anamneze u kliničkom pregledu palpiramo limfne čvorove te jetru i slezenu. Potrebno je napraviti i laboratorijske nalaze koji uključuju sedimentaciju eritrocita, kompletnu krvnu sliku, serumski kreatinin, testove jetrene funkcije, koncentraciju mokraćne kiseline, kalcij i laktatdehidrogenazu (LDH). Unatoč prisustvu bolesti, laboratorijski nalazi mogu biti normalni. Sedimentacija eritrocita ubrzana je kod polovice bolesnika, dok se leukocitoza s granulocitozom javlja kod 25% bolesnika. Mogu biti prisutne eozinofilija i limfocitoza, a limfopenija je pokazatelj proširenog oblika bolesti. Anemija je najčešće mikrocitna, hipokromna. Trombociti su većinom normalni. Serumski bakar, haptoglobin,  $\alpha$ 2-globulin i fibrinogen su povišeni. Analiza citološkog aspiracijskog punktata nije dovoljna za postavljanje dijagnoze te je potrebna histološka potvrda. Za histološku potvrdu najčešće se odabire najveći limfni čvor i on se u potpunosti ekstirpira. Tako patolog može odmah odrediti i tip bolesti. Sljedeći korak je utvrditi koliki je stupanj proširenosti bolesti. Za to je najpogodnije napraviti CT vrata, prsnog koša, trbuha i zdjelice. Pozitronska emisija fluorodeoksiglukozom (FDG-PET) danas se koristi i u dijagnostici bolesti. Fluorodeoksiglukozu se metabolizira u stanicama tumora te iz njih ne može izaći nakon što se fosforilira. PET, tako, ima mogućnost prikazivanja potrošnje glukoze u tumorski aktivnim mjestima. Kao najnoviji standard dijagnostike danas se sve više upotrebljava PET-CT što zapravo predstavlja fuziju CT-a i FDG-PET-a. PET-CT može se koristiti za procjenu proširenosti pri dijagnozi, za procjenu odgovora i eskaliranje ili deeskaliranje daljnje kemoterapije -tzv. „interim PET-CT“, za procjenu metaboličke aktivnosti rezidualnih limfnih čvorova nakon kemoterapije i prije odluke o konsolidacijskoj radioterapiji te za procjenu odgovora nakon provedene radioterapije. Biopsija kostiju je u eri PET-CT-a indicirana kod povišene alkalne fosfataze te nejasne citopenije (8). Kost je zahvaćena u samo 5-8% pacijenata s bolesti, a u ranom stadiju zahvaćenost je manja od 1% pa zbog toga biopsija nije indicirana osim u slučaju prethodnih znakova (7).

## 7. Liječenje

Liječenje Hodgkinovog limfoma započinje 1930-ih kada se koristila radioterapija za lokalizirane oblike bolesti, a sredinom 1960-ih uvodi se kombinacija kemoterapije i radioterapije za uznapredovali oblik. Od tada se bilježi konstantan napredak u liječenju (13). Odluka o načinu liječenja donosi se na temelju kliničkog stadija bolesti, prisutnosti B-simptoma, histološkom tipu bolesti (klasični Hodgkinov limfom naspram nodularne limfocitne predominacije), veličini tumorske mase i prognostičkom bodovnom sustavu (10).

### 7.1. Radioterapija

Hodgkinov limfom visoko je radiosenzitivan, a prvi slučaj liječenja radioterapijom zabilježen je nekoliko godina nakon otkrića X-zraka. Unatoč impresivnom odgovoru na liječenje, neizbježne su bile posljedice zračenja na okolne regije. Napredak tehničkih mogućnosti doveo je do ozračenja većih i dubljih volumena i proširio radijacijska polja uključujući većinu glavnih limfnih regija te je razvijena totalna limfoidna radioterapija. Iako je zračenje većih volumena limfnog tkiva dovodilo do značajnog napretka u liječenju bolesti, velik je udio zračenja odlazio na okolna zdrava tkiva. S razvojem kemoterapije, nije više bilo potrebno koristiti velike doze zračenja. U prošlosti je radioterapija predstavljala jedini način liječenja, dok je danas dio kombinirane modalne terapije. U samim počecima korištene su doze od 40 Gy. S modernom kombiniranom terapijom, randomizirane studije pokazale su da su niže doze jednako učinkovite ovisno o bolesnikovim rizičnim faktorima i određenoj sistemskoj terapiji. Snižavanje doze zračenja dovodi i do manjeg ozračivanja zdravog tkiva (14).

Na početku liječenja koristila se Extended-field radiation treatment (EFRT). Osim zahvaćenog mjesta, zračili su se i limfni čvorovi te regije. EFRT je bila podijeljena na područje iznad dijafragme i subdijafragmalno područje. Područje iznad dijafragme uključivalo je cervikalne, limfne čvorove sredoprsja i aksilarne, a oblik tog područja nalikovao je na plašt. Subdijafragmalno područje, poznato kao "obrnuto Y" uključivalo je paraaortalne, ilijakalne, ingvinalne i femoralne limfne čvorove. Nakon EFRT uvedena je IFRT (Involved-Field Radiotherapy) kako bi se smanjila toksičnost. Dok se IFRT koncentrira na

zahvaćenu regiju limfnih čvorova, INRT (Involved Nodal Radiation Therapy) i ISRT (Involved Site Radiation Therapy) koriste se za ciljanu iradijaciju inicijalno zahvaćenih čvorova. Dokazano je znatno manje ozračivanje zdravog tkiva s INRT u odnosu na IFRT (15).

### **Radioterapija u ranom prognostički povoljnom stadiju**

Zlatni standard u ranom prognostički povoljnom stadiju uključivao je IFRT s dozom zračenja od 36 Gy, ali danas se ta doza smatra previsokom (7). Doza je danas smanjena na 20 Gy jer nije bilo razlike u učinkovitosti, a time se i smanjuje rizik od kasne toksičnosti (16). Zbog kasne toksičnosti radioterapije, u studijama je ispitivano izostavljanje radioterapije kod PET-CT negativnih bolesnika nakon kemoterapije. Međutim, to ipak dovodi do nešto lošijeg preživljenja bez znakova bolesti (PFS) za otprilike 4% (17,18).

### **Radioterapija u ranom nepovoljnom stadiju**

Zlatni standard u ovom stadiju je IFRT s dozom od 30 Gy kao konsolidacija nakon kemoterapije (7,20). Pokušaj izostavljanja kemoterapije u PET-CT-negativnih bolesnika i ovdje je pokazao nešto lošije rezultate (18).

### **Radioterapija u uznapredovalom stadiju**

Uznapredovali stadij bolesti obično zahtijeva primjenu intenzivnije terapije kao što je eBEACOPP. Radioterapija u tom kontekstu ima ulogu tek kod broja bolesnika s rezidualnom PET+ tumorskom masom (19) odnosno na mjestima inicijalno masivne bolesti kod bolesnika liječenih ABVD-om.

### **Radioterapija u relapsu i refraktornom stadiju**

Indikacije za radioterapiju u relapsu i refraktornom stadiju uključuju lokalizirani relaps i rezidualnu tumorsku masu nakon provedenog liječenja (20).

### **Radioterapija u nodularnoj limfocitnoj predominaciji**

U ranom stadiju bolesti preporuča se samo radioterapija s desetogodišnjim preživljenjem od 89%. U uznapredovalom stadiju potrebna je kemoterapija (20).

## **7.2. Kemoterapija**

Otkriće kemoterapije dovelo je do poboljšanja u liječenju. Od njezinog otkrića pa do danas prolazila je kroz razne promjene (21).

Prvu kombiniranu kemoterapiju uveli su De Vita i suradnici 1965. godine. MOPP se sastojao od mekloretamina, vinkristina, prokarbazina i prednizona (21).

Nakon MOPP terapije uvedena je ABVD terapija koja uključuje doksorubicin, bleomicin, vinblastin i dakarbazin (21). Standardna je terapija u SAD-u, dok se u ostatku svijeta uglavnom koristi za liječenje ranijih stadija bolesti. ABVD ima manje toksične učinke na koštanu srž od MOPP i ne toliko značajnu uspješnost petogodišnjeg preživljenja u odnosu na MOPP (66% za MOPP, 73% za ABVD). Problem kod obe terapije je rizik od 30 do 35% za progresiju bolesti i relaps unutar 5 godina. Prednosti ABVD terapije leže u tome što se daje intravenski, manja mijelotoksičnost, niži rizik za pojavu sekundarnih tumora i manji rizik za infertilnost.

BEACOPP terapiju osmislila je GHSG (German Hodgkin Study Group) 1990-ih, a sastoji se od bleomicina, etopozida, doksorubicina, ciklofosfamida, vinkristina, prokarbazina i prednizona. Ciklusi se izmjenjuju svaki 21. dan. To je izrazito učinkovit protokol koji dovodi do izlječenja u preko 90% slučajeva, čak i u uznapredovaloj bolesti (19). Međutim, toksičnost je veća u odnosu na ABVD. Među ostalim, povećana je incidencija akutne mijeloične leukemije i mijelodisplastičkog sindroma (19).

### **Kemoterapija ranog prognostički povoljnog Hodgkinova limfoma**

Standardna terapija za ovaj stadij uključuje dva ciklusa ABVD-a nakon čega se u slučaju dobrog odgovora na PET-CT-u primjenjuje radioterapija u dozi od 20 Gy. U slučaju slabijeg ili dvojbenog odgovora, prije zračenja se preporučuje još 1 do 2 ciklusa ABVD-a. Kao što je ranije navedeno, izostavljanje radioterapije je moguće, ali uz povećanu šansu za recidiv bolesti (20).



### **Kemoterapija ranog prognostički nepovoljnog stadija**

Najčešće korištena terapija sadržava 3 do 6 ciklusa ABVD u kombinaciji s 30 Gy ISRT. (20) Alternativno, njemačka grupa (GHSg) preporučuje primjenu eBEACOPP dva ciklusa kao početnu terapiju, a zatim još dva ciklusa ABVD-a i zračenje (24). Također, moguće je započeti terapiju s ABVD-om, a u slučaju nepovoljnog odgovora na „interim“ PET-CT eskalirati terapiju na eBEACOPP. I ovdje je pokazano da izostavljanje radioterapije, unatoč negativnom „interim“ PET-CT-u, dovodi do nešto slabijeg ishoda liječenja (18).

### **Kemoterapija u uznapredovalom stadiju**

Ovdje GSHg preporučuje 4 do 6 ciklusa eBEACOPP-a (25), dok druge skupine autora preporučuju ABVD te ovisno o „interim“ PET-CT-u nastavak ABVD-a sa ili bez bleomicina (kako bi se smanjila plućna toksičnost) ili intenzifikaciju eBEACOPP-om (26). Kao alternativa ABVD-u za smanjenje plućne toksičnosti može se primijeniti brentuksimab vedotin umjesto bleomicina (A+AVD) (27).

### **Kemoterapija relapsa i refraktorne bolesti**

Otprilike 10-15% pacijenata u ranom stadiju bolesti i 20-40% u uznapredovalom stadiju dožive relaps nakon prve linije terapije ABVD-om, obično u prvih dvanaest mjeseci (11). Terapija za relaps i refraktorni stadij sastoji se od visokih doza kemoterapeutika i autologne transplantacije matičnih stanica kod pacijenata ispod 65 do 70 godina. Prognoza pacijenata s relapsom ovisi o vremenu kad se dogodio relaps, stadiju bolesti u vrijeme relapsa i općem stanju pacijenta. Pacijenti s refraktornom bolesti koji dožive relaps u tri mjeseca nakon završetka terapije imaju lošiju prognozu od onih koji relaps dožive nakon postizanja remisije bolesti. Kemoterapija bi trebala uključivati one lijekove koji nisu primljeni u dotadašnjem liječenju. DHAP (deksametazon, citarabin, cisplatina), ESHAP (etopozid, metilprednizolon, citarabin, cisplatina), ICE (ifosfamid, karboplatina, etopozid) i GDP (gemcitabin, deksametazon, cisplatina) najčešće su korišteni. Za pacijente koji ne reagiraju na gore navedene terapije koristi se mini-BEAM (karmustin, etopozid, citarabin, melfalan). Brentuximab vedotin bi također mogao bit uspješan u liječenju relapsa i refraktorne bolesti te se u novije vrijeme pridodaje gore navedenim protokolima (7).

## **Kemoterapija nodularne limfocitne predominacije**

Za pacijente kojima se napravila biopsija i nema znakova rezidualne bolesti donedavno se smatralo da nema potrebe za liječenjem, već samo praćenjem. Međutim, zbog velike mogućnosti relapsa nije se prihvatio ovaj način razmišljanja. Rani stadij bolesti može se liječiti samo radioterapijom. U uznapredovalom obliku bolesti potrebna je kombinacija kemoterapije i radioterapije (7). ABVD se često koristi, obzirom da je riječ o Hodgkinovom limfomu, ali primjenjuje se i terapija za non-Hodgkinov limfom kao što je CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon) uz dodatak rituksimaba, obzirom na CD20 pozitivnost tumorskih stanica (20).

### **7.3. Novi lijekovi**

Brentuximab vedotin je monoklonalno konjugirano protutijelo usmjereno na CD30 stanični receptor (7). Konjugirano je na citotoksični antitubulinski agens monometil auristatin E (MMAE). MMAE inhibira polimerizaciju tubulina u stanicama koje se dijele te uzrokuje staničnu smrt (13). Uglavnom se koristi kao terapija održavanja nakon autologne transplantacije koštane srži kod rizičnih bolesnika, a veliki broj studija trenutno ispituje optimalnu ulogu brentuximab vedotina u kombinaciji s drugim lijekovima u prvoj i drugoj liniji terapije (22).

Nivolumab i pembrolizumab pripadaju skupini check-point inhibitora, tj. PD-1 inhibitorima. PD-1 je protein na površini T-limfocita koji inhibira njihovu aktivaciju. PD-1 inhibitori mogu reaktivirati T- stanice, potencirajući njihovu antitumorsku aktivnost. U ovom trenutku koriste se u liječenju relapsa i refraktornih oblika bolesti (13).

### **7.4. Transplantacija**

Transplantaciju dijelimo na autolognu i alogeničnu. Kod autologne transplantacije pacijent dobiva vlastite krvotvorne matične stanice, dok u alogeničnoj krvotvorne matične stanice

potječu od HLA podudarnog srodnog ili nesrodnog darivatelja, odnosno HLA- poluidentičnog srodnika. Najčešće je davatelj član obitelji, ali ako ga u obitelji nema, traži se u registrima dobrovoljnih darivatelja krvotvornih matičnih stanica (8).

Autologna transplantacija matičnih stanica u kombinaciji s visokim dozama kemoterapije pokazala se korisnom u liječenju kemosenzitivnih relapsa. Korištenje perifernih matičnih stanica, faktora za poticanje rasta i selekcija pacijenata dovelo je do redukcije smrtnosti povezane s transplantacijom na manje od 3% (7).

Alogenična transplantacija ima veću stopu komplikacija i mortaliteta u odnosu na autolognu transplantaciju te je danas pozicionirana kao treća linija liječenja HL tj. u relapsu bolesti nakon autologne transplantacije. Zanimljivo, čini se da transplantacija od poluidentičnog donora (haploidentična) ima najbolje rezultate, a dodatna prednost te vrste transplantacije je da gotovo svaki bolesnik ima donora (23).

## **8. Komplikacije liječenja Hodgkinova limfoma**

Komplikacije liječenja mogu se podijeliti na rane i kasne. Rane (akutne) komplikacije posljedica su primjene kemoterapije i radioterapije, dok se kasne javljaju dugo nakon završetka liječenja i uključuju sekundarne zloćudne bolesti, kardiovaskularne bolesti, smanjenu plodnost, bolesti pluća, štitnjače, kronični umor i kognitivne smetnje.

### **8.1. Rane komplikacije liječenja**

#### **Mučnina i povraćanje**

Mučnina i povraćanje česti su simptomi povezani sa sistemskom kemoterapijom i čest uzrok straha kod pacijenata. Mogu značajno utjecati na kvalitetu života, mentalno zdravlje, uzrokovati metabolički disbalans, nutritivni deficit, anoreksiju. Više od 90% pacijenata koji

primaju kemoterapeutike visokog rizika za izazivanje povraćanja doživjet će epizode povraćanja. Profilaktička antiemetska terapija reducirala je ovaj broj za 30% (28). Akutna mučnina i povraćanje javlja se u prvih 24 sata nakon primljene doze kemoterapije. Akutna faza započinje 1-2 sata nakon intravenske primjene lijeka, tijekom sljedećih 8 sati izrazito je jako povraćanje, a nakon toga se postupno poboljšava. Početak mučnine i povraćanja nakon primjene ciklofosfamida nešto je duži nego kod ostalih lijekova i počinje 9-18 sati nakon intravenske primjene lijeka. Kasna mučnina i povraćanje javljaju se nakon 24 sata od primjene kemoterapije. Unatoč tome što je povraćanje slabijeg intenziteta u odnosu na akutnu fazu, opći status je lošiji uz dehidraciju. Kod nekih pacijenata početak može biti tek nakon 4-5 dana i trajati sljedećih nekoliko dana. Preuranjeno povraćanje javlja se kod pacijenata koji su to već iskusili u prethodnim ciklusima. Kod njih početak može biti prije ili u tijeku primanja kemoterapije (29). Rizični faktori za mučninu i povraćanje ovise o emetogenom učinku lijeka ( visoki, umjereni, niski i minimalni), dozi, primjeni drugih lijekova, radioterapiji. Visoki emetogeni učinak imaju karmustin, ciklofosfamid, dakarbazin; umjereni ifosfamid i doksorubicin; niski brentuksimab vedotin, a minimalni vinkristin, vinblastin i bleomicin. Ženski spol, dob ispod 40. godine, prethodna anamneza o prisustnosti mučnine i povraćanja vezane uz kemoterapiju, previsoka očekivanja od terapije i gubitak tjelesne težine veći od 5% također su rizični čimbenici (28, 29). Prevencija emeze ključna je u liječenju. U prevenciji se koriste serotoninški antagonisti ( antagonisti 5-HT<sub>3</sub> receptora), antagonisti neurokinin-1 receptora (NK1R) i kortikosteroidi. Odabir antiemetika vrši se ovisno o emetogenom učinku lijeka, prethodnom iskustvu s antiemeticima i individualno ovisno o specifičnim značajkama svakog pacijenta. Doze lijekova određuju se samo za prvi ciklus terapije, dok se za ostale cikluse određuje prema odgovoru na terapiju. Rizik za emezu traje najmanje tri dana kod kemoterapeutika visokog rizika i dva dana kod kemoterapeutika umjerenog rizika nakon zadnjeg ciklusa kemoterapije. Pacijenti zato moraju imati zaštitu tijekom cijelog perioda liječenja. U sprječavanju emeze koristi i uzimanje manjih, učestalih obroka, važan je i odabir hrane te konzumiranje hrane sobne temperature (28).

## **Alopecija**

Određeni lijekovi pokazuju veću povezanost s alopecijom uključujući ciklofosamid, ifosfamid, bleomicin, doksorubicin. Također, rizik za pojavu alopecije ovisi o dozi i učestalosti primjene lijeka. Alopecija se najčešće javlja na području vlasišta. Ostala mjesta koja mogu biti zahvaćena čine obrve, trepavice, bradu, a rijetko genitalni organi i aksila. Najčešće gubitak započinje nakon nekoliko dana, tjedana od prve kemoterapije, a pogoršava se tijekom sljedećih 1-2 mjeseca. Pacijenti na početku opisuju pojavu dlaka na jastuku ujutro ili ih pojačano skupljaju nakon pranja kose. Kod žena je gubitak značajniji na frontalnim dijelovima vlasišta. Alopecija je asimptomatska u 50% pacijenata, bol se javlja kod 15,6%, svrbež kod 12%, a svrbež i bol kod 11%. Iako je mnogo pacijenata svjesno alopecije, malo ih je zapravo pripremljeno na to. Ako se posumnja na depresiju ili neki drugi mentalni problem, potrebno je uputiti pacijente psihijatru. Kako bi se to preveniralo, prije početka kemoterapije trebalo bi uputiti pacijenta na pojavu alopecije kao mogućeg štetnog učinka kemoterapije. Odgovarajuće perike i druga pokrivala za glavu služe kao izvor pomoći. Sama prevencija sastojala se od hlađenja vlasišta koristeći led ili uređaj s hladnom kapom 1970-ih. Hipotermija prevenira alopeciju reducirajući protok krvi i na taj način manje kemoterapeutika dopijeva u područje vlasišta. Ne preporučuje se njezino korištenje kod pacijenata s Hodgkinovim limfom zbog razvoja sigurnog okoliša za mikrometastaze. Topički minoksidil nije koristan u prevenciji, ali skraćuje vrijeme ponovnog rasta kose s 137 dana na 50 (29).

## **Neutropenija**

Jedna od posljedica kemoterapije je i neutropenija. Neutropenija označava smanjenje apsolutnog broja neutrofila u krvi. Neutropeniju možemo podijeliti na blagu ( $1-1.5 \times 10^9$ ), umjerenu ( $0.5-1 \times 10^9$ ) i jaku ( $<0.5 \times 10^9$ ) (30). Povećan rizik za neutropeniju imaju osobe starije životne dobi, pacijenti lošijeg općeg stanja, osobe s komorbiditetima, s niskim indeksom tjelesne mase, uznapredovalom bolesti, niskom osnovnom vrijednosti bijelih krvnih stanica (31). Febrilna neutropenija ozbiljnija je od same neutropenije i može imati ozbiljne posljedice. Definira se kao tjelesna temperatura iznad  $38.3^\circ\text{C}$  ili temperature viša od  $38^\circ\text{C}$  koja traje više od sat vremena. To je hitno stanje u onkologiji koje je čest razlog hospitalizacija i

potencijalnih smrtonosnih infekcija. Određeni kemoterapijski lijekovi koji su mijelosupresivni pokazuju veći rizik za neutropeniju. eBEACOPP se povezuje s visokim rizikom za febrilnu neutropeniju, a ABVD s nižim rizikom (30). Neutropenija koja traje kraće od sedam dana bolje reagira na empirijsku antibiotsku terapiju za razliku od one koja traje dulje od sedam dana. Ona lošije reagira na antibiotsku terapiju i povezana je s većom smrtnosti. Najčešće se javljaju bakterijske (često rezistentne, pogotovo ako je bolesnik već primao antibiotike) i gljivične infekcije (*Candida albicans*, *Aspergillus spp.*) Nakon kemoterapije oslabljena je obrana organizma i postoji olakšan prodor mikroorganizama. Infekcije su česte u području usne šupljine, a simptomi općenito ovise o području zahvaćenom infekcijom (29). Liječenje, odnosno prevencija neutropenije vrši se granulocitnim čimbenikom rasta (G-CSF). Predstavnici ove skupine su filgrastim koji se zbog kratkog djelovanja mora davati 1x dnevno do oporavka te pegfilgrastim koji se daje jednokratno. Primjenjuju se 24-72 sata nakon kemoterapije. Profilaksa se daje pacijentima koji primaju BEACOPP, dok se kod ABVD terapije daje samo pacijentima s povećanim rizikom za neutropeniju (30). Nuspojave G-CSF-a uključuju simptome nalik gripi, bolove u kostima i reakciju na mjestu injekcije (28).

## **Umor**

Umor se definira kao osjećaj fizičke, psihičke, emocionalne i kognitivne nemoći ili iscrpljenosti koja onemogućuje obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Ne poboljšava se nakon odmora, već, naprotiv, pogoršava. 80% pacijenata koji primaju kemoterapiju ili radioterapiju iskusi osjećaj umora. Kod perifernog tipa umora onemogućen je odgovor perifernog živčanog sustava na stimulacije centralnog živčanog sustava. Centralni tip umora javlja se u centralnom živčanom sustavu i onemogućuje prijenos impulsa na pokretne neurone. Javlja se problem održavanja pažnje i fokusiranja te obavljanja zadataka koji iziskuju određenu motivaciju. Umor je za pacijente zabrinjavajući i otežavajući simptom koji predstavlja veći problem od povraćanja, mučnine i boli (32). Točan mehanizam nastanka umora još uvijek nije poznat. U studiji koja je uključivala 379 pacijenata koji su primali kemoterapiju 91% pacijenata s umorom su izjavili da im je utjecao na normalan način života, a kod 88% na dnevnu rutinu. Utvrđena je i povezanost umora i anksioznosti, depresije i poremećaja raspoloženja. Ovi

simptomi mogu imati negativan utjecaj na ishode liječenja reducirajući preživljenje. Curt i suradnici ustanovili su da umor ima značajne emocionalne posljedice na pacijente. 90% njih izjavili su da su imali osjećaj gubitka emocionalne kontrole, 74% njih osjećali su se usamljeno i izolirano, a 72% utučeno (33). Liječenje bi trebalo biti usmjereno individualno na svakog pacijenta. Potrebno je reducirati anksioznost, smanjiti učestalost umora i njegov utjecaj na svakodnevne aktivnosti. Nefarmakološke mjere uključuju fizičku aktivnost, psihosocijalnu terapiju, masaže i relaksacijske terapije. Od farmakoloških lijekova mogli bi se koristiti metilfenidat i metilprednizolon. Metilfenidat je stimulirajuća droga koja se koristi za liječenje ADHD-a (poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću). Metilprednizolon je glukokortikoid koji u dozi od 16 mg 2x dnevno smanjuje umor i pojačava apetit i raspoloženje. Međutim, glukokortikoidi ako se uzimaju u duljem periodu mogu i sami uzrokovati umor, a uz to imaju i brojne druge nuspojave zbog čega se ne primjenjuju u rutinskoj kliničkoj praksi u ovoj indikaciji (32).

## **Anemija**

Mijelosupresivni učinci kemoterapijskih lijekova mogu uzrokovati anemiju. Mijelosupresivni učinci citotoksičnih lijekova akumuliraju se tijekom ciklusa te rezultiraju pojačanjem anemije. Inhibicijom hematopoeze u koštanoj srži kemoterapijski lijekovi induciraju anemiju. Anemija se očituje brojnim simptomima koji utječu na fizički i funkcionalni status pacijenta te negativno djeluju na liječenje i kvalitetu života. Simptomi uključuju palpitacije, umor, dispneju, mučninu, depresiju, poremećaj kognitivne funkcije i vrtoglavicu. Razinu  $Hb \leq 110g/l$  ili pad veći od  $20g/l$  potrebno je dalje dijagnostički obraditi. Nakon dijagnoze anemije treba odlučiti o potrebi transfuzije crvenih krvnih stanica. Odluka se ne donosi samo na temelju vrijednosti hemoglobina, već o individualnim karakteristikama pacijenta, jakosti anemije i komorbiditetima. Primjena lijekova koji stimuliraju eritropoezu (eritropetin, darbepoetin) pokazala se korisnom u redukciji opetovanih transfuzija, poboljšanju kognitivne funkcije i smanjenju umora. Da bi se započelo liječenje s eritropoetinom, razina hemoglobina treba biti ispod  $100g/l$  ili anemija mora biti simptomatska. Početna doza eritropetina iznosi  $150 i.j/kg$ , a primjenjuje se subkutano triput tjedno. Početna doza darbepoetina je  $2.25 \mu g/kg$  jednom

tjedno. Kod primjene ovih lijekova postoji povećan rizik od tromboembolije, hipertenzije, sindroma sličnog influenci i do smanjenja rezervi željeza. Zbog ovih razloga, u rutinskoj praksi se vrlo rijetko primjenjuju stimulatori eritropoeze, a ukoliko se daju treba ih prekinuti nakon završetka terapije (28).

### **Sindrom raspada tumora**

Sindrom raspada tumora metabolička je komplikacija koja se javlja kao posljedica kemoterapije. Karakteriziran je hiperurikemijom, hiperkaliemijom, hiperfosfatemijom i hipokalcemijom. Zbog brzog raspada tumorskih stanica mogu se javiti srčane aritmije, poremećaji bubrežne funkcije a kao najteža komplikacija i smrt. Porast kalija, urične kiseline i fosfata dovodi do poremećaja homeostatskih funkcija. Iako se simptomi i znakovi mogu pojaviti već nakon par sati od primitka kemoterapije, češće se javljaju 24-48 sati nakon početka liječenja. Rizični faktori uključuju dehidraciju, stariju dob, splenomegaliju, medijastinalnu masu, povećanu razinu kreatinina, urične kiseline ili LDH, zatim poremećaj bubrežne funkcije te rapidnu proliferaciju malignih stanica. Ciklofosamid, deksametazon i rituksimab predstavljaju lijekove povećanog rizika za sindrom raspada tumora. Pacijenti s nižim rizikom za razvitak sindroma liječe se alopurinolom i hidracijom, dok se oni s većim rizikom liječe pojačanom hidracijom i razburikazom. Razburikaza je rekombinantna verzija urat oksidaze za liječenje hiperurikemije. Brzo djeluje i sigurna je u primjeni kod pacijenata koji se liječe od limfoma, međutim, visoka cijena ograničava široku upotrebu (34).

### **Rane nuspojave radioterapije**

Komplikacije radioterapije bilježe se već više od jednog stoljeća. Radijacijski dermatitis je i dalje velik problem radijacijske terapije. Promjene variraju od blagog eritema do ulceracija. Javlja se u 95% pacijenata koji primaju bilo kakav oblik zračenja. Može se pojaviti i nakon minimalnih doza zračenja. Određeni rizični faktori uključuju lokalizaciju i komorbiditete. Manifestacije dermatitisa mogu biti eritem, deskvamacija, edem, diskoloracija. Simptomi se obično javljaju dva tjedna od završetka liječenja, a mogu biti prisutni i do 4 tjedna nakon



provedene terapije. Kronične manifestacije čine epidermalnu atrofiju i ulceracije. Deskvamirana područja trebaju se ispirati vodom i sapunom kako bi se prevenirale infekcije. Akutni eritem liječi se simptomatski. Ulcerirane lezije tretiraju se srebrnim sulfadiazinom i hidrokoloidom. Antibiotici mogu biti potrebni u liječenju kroničnih promjena zbog mogućih infektivnih područja. Pentoksifilin i tokoferol koriste za reduciranje fibroze. Radijacijski „recall” akutna je inflamatorna reakcija na mjestu prethodne radijacije nakon primitka kemoterapije. Zahvaćena mjesta mogu biti koža, mukozne membrane, ali i ostali organi. Javlja se kod 2-12% pacijenata koji nakon radioterapije primaju kemoterapiju. Liječenje je simptomatsko i uključuje hladne zavoje i lubrikantne kreme. Određeni kemoterapeutici poput doksorubicina, cisplatine, bleomicina potenciraju radijacijski učinak te mogu uzrokovati i lezije zdravog tkiva. Promjene mogu varirati od blažih pa sve do nekrotičnih ulceracija koje mogu dovesti do hipopigmentacije. Liječenje je simptomatsko i ovisno o lezijama koje se javljaju (29).

## **8.2. Kasne komplikacije liječenja**

Nakon uvođenja kemoterapije u kombinaciji s radioterapijom HL postao je izlječiva bolest s petogodišnjim preživljenjem većim od 80%. Međutim, kvaliteta života i očekivano trajanje života smanjeni su zbog kasnih komplikacija liječenja. Kod većine osoba koje prebole bolest javi se jedan ili više fizičkih i/ili psihosocijalnih problema. U kasne komplikacije ubrajaju se sekundarne neoplazme, kardiovaskularne bolesti, pulmonalna i tiroidna disfunkcija, smanjena plodnost, preuranjena menopauza, umor. Osim fizičkih, javljaju se i psihocijalni problemi za koje ne postoji specifično liječenje, ali oni znatno smanjuju kvalitetu života. Njih čine poremećaji memorije i koncentracije, depresija i anksioznost, problemi seksualne funkcije i zaposlenja (35).

## **Sekundarne neoplazme**

Sekundarne neoplazme vodeći su uzrok smrti kod osoba preživjelih od Hodgkinovog limfoma. Povezanost između alkilirajuće terapije i leukemije ustanovljena je još početkom 1970-ih. Tokom vremena osim leukemije javljali su se i drugi solidni tumori. Radioterapija je glavni uzročnik pojave solidnih tumora, iako se u zadnje vrijeme alkilirajući kemoterapeutici povezuju s određenim solidnim tumorima, kao što su rak pluća i gastrointestinalni tumori. Dob, spol, okolišni i genetski čimbenici također imaju bitnu ulogu (36).

## **Leukemija**

Studije su pokazale povećan rizik za leukemiju kod korištenja MOPP i EFRT terapije. ABVD terapija nema leukemičan učinak, dok eskalirani BEACOPP ima. U GHSG H9 studiji pokazalo se da je veća incidencija akutne mijeloične leukemije/ mijelodisplazije kod liječenja s osnovnom i eskaliranom BEACOPP (3.2%) u odnosu na COPP i ABVD (0.4%). Prognoza je loša. GHSG studija pokazala je medijan preživljenja od 7.2 mjeseca kod 106 pacijenata s dijagnosticiranom AML/MDS. Nešto bolje preživljenje imali su oni koji su liječeni alogeničnom transplantacijom matičnih stanica (36).

## **Ne-Hodgkinov limfom**

Postoji povećan rizik za ne-Hodgkinov limfom nakon preboljelog Hodgkinovog limfoma. Pacijenti s nodularnom limfocitnom predominacijom pod većim su rizikom u odnosu na druge histološke tipove. Kohortna studija nizozemskog Instituta za rak proučila je 1939 pacijenta s dijagnozom Hodgkina i najveće šanse za dobivanje ne-Hodgkinova limfoma imali su oni pacijenti koji su inicijalno liječeni kemo- i radioterapijom i kod kojih se bolest vratila te su ponovno liječeni. Kod osoba kojima se postavi dijagnoza B-velikostaničnog limfoma ukupno preživljenje iznosi 54% nakon terapije koja sadržava doksorubicin. Lošiji ishod bolesti javlja se kod osoba koje obole nakon manje od godinu dana od dijagnoze Hodgkinovog limfoma i kod onih koji imaju visoku vrijednost internacionalnog prognostičkog indeksa (37).

## Solidni tumori

Solidni tumori čine 75-80% sekundarnih neoplazmi. Javljaju se prosječno nakon 5-9 godina od inicijalnog liječenja (37). Tumori dojke, tiroidne žlijezde i jednjaka javljaju se nakon 10-15 godina praćenja. Standardizirani omjer incidencije (SIR) veći je kod osoba kojima je u mlađoj dobi postavljena dijagnoza bolesti. Dok je alkilirajuća kemoterapija glavni uzrok pojave leukemija, radioterapija predstavlja glavni uzrok pojave solidnih tumora. Što je veća doza, veći je rizik za njihovu pojavu (35).

## Rak dojke

Studije su pokazale pojavnost raka dojke kod žena koje su primale radioterapiju u dozi od 40-44 Gy. Vrijeme latencije za pojavu raka iznosi 10-15 godina. Također, dokazan je povećan rizik kod žena koje su primale radioterapiju u dobi od 30 godina ili manje. U istraživanju slučaj-kontrola koja je uključivala 120 slučajeva raka dojke nakon HL i 266 kontrola, relativni rizik bio je znatno veći s većom dozom zračenja. Manja polja zračenja dovode do manjeg rizika za pojavu raka. Populacijska studija pokazala je veću smrtnost od raka dojke kod žena koje su preboljele HL u odnosu na one kojima je rak dijagnosticiran de novo. Ovo se može objasniti većom prevalencijom kontralateralnog raka u žena preživjelih od HL, drugačijoj biologiji stanica raka i ograničenjima u terapiji. Prema NCCN smjernicama potrebni su godišnji pregledi 8-10 godina nakon završetka liječenja ili u dobi od 40, ako je žena bila izložena zračenju toraksa ili aksile. Pregledi uključuju mamografiju i MR kod žena koje su primale radioterapiju između 10. i 30. godine života (36).

## Rak pluća

Radioterapija i alkilirajuća kemoterapija utječu na pojavu raka pluća kod osoba preživjelih od HL. Rizik za rak direktno je povezan s radijacijskom dozom. Travis i suradnici pokazali su veću pojavnost raka kod osoba koje su pušači (36). Nadalje, više ciklusa alkilirajuće kemoterapije dovode do većeg rizika za pojavu raka. Prognoza je jako loša, preživljenje je

manje od godine dana. Studije su pokazale da je ukupno preživljenje 30-60% manje u usporedbi s de novo dijagnosticiranim rakom. Pretpostavlja se da uzrok u leži u agresivnijoj biologiji stanica raka i ograničenjima terapije. NCCN i COG smjernice preporučuju slikovne metode za rano otkrivanje raka pluća u visokorizičnih osoba, ali metoda, vrijeme i učestalost pretraga nisu definirane (36).

### Gastrointestinalni tumori

Utvrđen je povećan rizik od raka jednjaka, gušterače, želuca i kolorektalnog kod osoba liječenih od HL. Veće doze zračenja povezane su s većom incidencijom raka želuca. U populacijskoj studiji dokazana je veća smrtnost od raka želuca i transverzalnog kolona u osoba preživjelih od HL u odnosu na novodijagnosticirane. Prokarbazin, platina i dakarbazin povezuju se s većim rizikom od gastrointestinalnih tumora. Kolonoskopija je indicirana svakih pet godina s početkom nakon 10 godina od radioterapije ili u dobi od 35 godina. Ovisno o rezultatima kolonoskopije, indikacije za pregled mogu biti i češće (36).

### Kardiovaskularne bolesti

Radioterapija i antraciklinska kemoterapija mogu uzrokovati kardiovaskularne bolesti. Radioterapija se povezuje s koronarnom bolesti srca, oštećenjima zalistaka, smetnjama provođenja, miokardijalnom disfunkcijom i bolestima perikarda. Antraciklini, ovisno o dozi, mogu dovesti do akutne kardiomiopatije i kroničnih srčanih komplikacija, osobito zatajenja srca. Radioterapija može oštetiti endotel krvnih žila što može dovesti do ateroskleroze i posljedično stenoze krvnih žila i tromboembolija. Za razliku od radioterapije, antraciklini uzrokuju odumiranje miocita te dovode postupno do kardijalne disfunkcije. Kohortna studija pokazala je 2-7x veći rizik od kardijalne smrti kod preživjelih od HL. Rizik je veći kod primjene radioterapije u mlađoj dobi. Van Nimwegen i suradnici ispitivali su rizik od kardiovaskularnih bolesti kod 2524 osobe nakon 5 godina od završenog liječenja. Razdoblje ispitivanja trajalo je od 1965. do 1996. Nakon 35 godina praćenja pokazalo se da preživjeli od Hodgkina imaju 4-6x veći SIR za koronarnu bolest srca i zatajenje srca od opće populacije.

Četrdesetogodišnja kumulativna incidencija obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti iznosila je 50%. Najveći rizik bio je prisutan kod osoba liječenih prije 25. godine života. Zračenje medijastinuma povećalo je rizik obolijevanja za 2.7x od koronarne bolesti srca, 6.6x od valvularnih bolesti i 2.7x od zatajenja srca. Antraciklini su povećali rizik za valvularnu bolest srca 1.5x, a za zatajenje srca 3x. Pacijenti koji su zračeni u području medijastinuma imali su četrdesetogodišnju kumulativnu incidenciju od 54.6% za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti. Nekoliko studija pokazalo je da antraciklini u kombinaciji s radioterapijom povećavaju rizik za obolijevanje 2-3x u usporedbi s radioterapijom kao jedinim oblikom liječenja. Važno pitanje je i kako kardiovaskularni rizični čimbenici utječu na pojavu bolesti kod preživjelih od HL. Nekoliko istraživanja pokazalo je da hipertenzija, hiperkolesterolemija, šećerna bolest i pušenje povećavaju rizik od obolijevanja. Također, dokazano je da radioterapija i hipertenzija povećavaju rizik za kardiovaskularne bolesti (KVB). Van Nimwegen i suradnici istraživali su i utjecaj fizičke aktivnosti te ustanovili da tjelesna aktivnost koja traje više od četiri sata tjedno smanjuje šanse za koronarnu bolest srcu u odnosu na one koji su aktivni manje od jednog sata. Korištenje manjih doza zračenja, danas, trebalo bi smanjiti i rizik od KVB (36). Antraciklini, nasuprot, zbog češćeg korištenja povećavaju rizik. Prema NCCN smjernicama preporuča se kontroliranje rizičnih čimbenika. To uključuje lipidogram jednom godišnje, mjerenje krvnog tlaka, dok agresivno praćenje uključuje ehokardiogram u intervalima od deset godina nakon završetka liječenja COG smjernice preporučuju kontrolu glukoze i lipida svake dvije godine. Elektroardiogram bi se trebao napraviti kod onih koji su dugoročno preživjeli kao i ehokardiogram, a daljnje indikacije ovise o radijacijskoj dozi, dozi antraciklina i dobi u trenutku liječenja (36,38).

## **Plućne bolesti**

Pulmonarna disfunkcija povezuje se s bleomicinom i zračenjem medijastinuma. Toksičnost bleomicina kreće se od 18 do 46% (30). Studije su pokazale povezanost vinblastina i dakarbazina s pulmonalnom disfunkcijom (28). Simptomatski radijacijski pneumonitis rijedak je u osoba s HL. Iako pulmonalna disfunkcija nema toliko značajan udio kod preživjelih, može rezultirati određenim problemima. To uključuje kratkoću daha i smanjenu toleranciju

napora. Smanjena plućna funkcija povezuje se i s kroničnim umorom. NCCN smjernice smatraju da treba razmotriti slikovne pretrage toraksa, spirometriju i testove plućne funkcije kod dugoročno preživjelih. Ovisno o rezultatima pretraga, prilagođavaju se indikacije (37).

### **Poremećaji štitnjače**

Najčešća posljedica zračenja vezana uz štitnu žlijezdu je hipotireoidizam. Javlja se u otprilike 60% pacijenata. Prema Hancocku i suradnicima rizik od hipotireoidizma iznosi 47% u 26 godina. Studija Sveučilišta u Minnesoti pokazala je rizik od 60% u 11 godina (39). Rizik je veći s većom dozom zračenja. Ostali premećaji štitnjače koji se mogu javiti uključuju Gravesovu bolest, tiroiditis, tireotoksikozu, tumore štitnjače (39,40). Prema NCCN smjernicama preporuča se godišnja kontrola TSH (36).

### **Smanjena plodnost**

I radioterapija i kemoterapija mogu utjecati na plodnost muškaraca i žena ovisno o dozi i terapiji te dobi u kojoj se osoba liječi. Radijacijska doza manja od 0.2 Gy nema utjecaj na razine FSH i broj spermija kod muškaraca. Doze od 1.2 Gy i više dovode do težeg oporavka spermatogeneze. Doze manje od 1.5 Gy rijetko dovode do steriliteta kod žena mlađih od 40 godina. Međutim, doze od 2.5 do 5.0 Gy kod 30-40% žena između 15. i 40. godine života mogu dovesti do insuficijencije jajnika, a 90% žena iznad 40.godine ostat će neplodne. Izlaganje maternice zračenju povezano je s povećanim rizikom od pobačaja, rođenjem djeteta prije termina i smanjenom tjelesnom težinom djeteta. Rizik za neplodnost kod primjene kemoterapije ovisi o lijekovima i dozama. MOPP, ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon i BEACOPP nose veći rizik u odnosu na ABVD. Osnovna i eskalirani BEACOPP terapija mogu uzrokovati azoospermiju u više od 90% muškaraca. U jednoj studiji oko polovica žena koje su primile eskaliranu BEACOPP prijavilo je amenoreju, a rizik je bio veći u uznapređovalom stadiju bolesti, dobi većoj od 30 godina u trenutku liječenja i nedostatkom uzimanja oralnih kontraceptiva tokom liječenja. U GHSG studiji proučavane su žene s uznapređovalim stadijem bolesti koje su primile eskalirani BEACOPP. Rizik za amenoreju

nakon četiri godine od kemoterapije bio je veći što je dob žene pri postavljanju dijagnoze bila manja (38). Prema COG smjernicama preporuča se kontrola FSH, LH i estradiola s 13 godina te kod zakašnjelog puberteta, neredovitih menstrualnih ciklusa, primarne ili sekundarne amenoreje, simptoma estrogenskog manjka. Kod dječaka kontrolira se FSH, LH, testosteron u dobi od 14 godina te kod zakašnjelog puberteta i simptoma manjka testosterona (36).

Za žene trenutno postoje tri metode za očuvanje plodnosti, a to su krioprezervacija oocita, in vitro oplodnja i krioprezervacija ovarijskog tkiva. Unatoč krioprezervaciji oocita, potrebna je i dalje ovarijska stimulacija u trajanju od 4 do 6 tjedana. In vitro oplodnja može se koristiti kod osoba koje imaju stalnog partnera, kod kojih je moguća odgoda kemoterapije i ako je moguća ovarijska stimulacija 9-14 dana, ponekad i 4-6 tjedana. Uspješnost iznosi 18%.

Krioprezervacija ovarijskog tkiva čini se obećavajućom u budućnosti. Kod nje postoji rizik od 50% za gubitak ovarijske rezerve, a moguća je i reimplantacija malignih stanica. Američko društvo za kliničku onkologiju smatra krioprezervaciju embrija i oocita glavnim metodama za očuvanje plodnosti kod žena. Muškarcima bi trebalo ponuditi krioprezervaciju i sakupljanje sjemena prije početka terapije. Sakupljanje sjemena moguće je i nakon početka kemoterapije, ali postoji rizik od genetičkih defekata. Krioprezervacija sjemena smatra se najboljom metodom kod muškaraca (41).

## **Šećerna bolest**

Povećan rizik za diabetes mellitus javlja se kod zračenja paraaortalnih limfnih čvorova. Nimwegen i suradnici pokazali su da doza od 36 Gy ima 2.58 puta veći SIR za diabetes od opće populacije. Povećan rizik utvrđen je i kod zračenja osoba mlađih od 25 godina. Također, rizik se povećavao s godinama preživljenja pa je tako veći 30 godina nakon završetka liječenja (38).

## **Muskuloskeletna atrofija**

Radioterapija može dovesti do cervikoskopularne atrofije. Postoji nemogućnost ekstenzije vrata, a prisutna je fleksija. Patofiziologija nije poznata, a javlja se desetljećima nakon liječenja. Moguć uzrok leži u oštećenjima mišića i živaca. Za pomoć se koriste ovratnici kako bi se vrat održao u pravilnoj poziciji (38).

## **Kronični umor**

Uočena je povećana prevalencija kroničnog umora kod osoba preživjelih od HL. Uzrok je multifaktorijalan i povezan s fizičkim komplikacijama bolesti. Knobel i suradnici pokazali su povezanost između umora i pulmonarne disfunkcije. Osim toga, umor se povezuje i sa srčanim komplikacijama, anksioznosti, depresijom i komorbiditetima. Umor predstavlja značajan problem, povezan s fizičkim i mentalnim zdravljem. Pokazano je da bi tjelovježba mogla imati ulogu u njegovom smanjenju (38).

## **Kognitivni poremećaji**

Kognitivni poremećaji još su jedna komplikacija koja se javlja kao posljedica liječenja. Obuhvaćaju probleme s pamćenjem, pažnjom, koncentracijom i izvršnim funkcijama. Oni mogu biti rijetki ili česti te trajati nekoliko mjeseci i godina nakon završetka liječenja. Dvije studije ustanovile su subjektivne i objektivne kognitivne smetnje nekoliko godina poslije liječenja. Jedna od ranijih studija proučavala je 93 osobe 10 godina od završetka terapije. Kod svih je bilo prisutno oslabljeno kognitivno funkcioniranje. Druga studija procijenjivala je 62 osobe 15 godina nakon završenog liječenja koje je uključivalo kemoterapiju i radioterapiju. 27% osoba imalo je premećaj pažnje, 45% poremećaj pamćenja, 43% imalo je problema u brzini obrade informacija, a 25% poremećaj u izvršnim funkcijama. Budući da liječenje gotovo uvijek uključuje zračenje, teško je reći koliki točno udio ima kemoterapija u ovim poremećajima. Nije pronađen značajan utjecaj radioterapije izuzev torakalnog zračenja koje je povezano s kardiopulmonarnim bolestima koje mogu dovesti do premećaja u središnjem



živčanom sustavu. Antraciklini i ostali kemoterapeutici uzrokuju većinu kognitivnih problema. Klinička evaluacija jako je bitna jer kognitivni poremećaji dovode do lošijeg odgovora na liječenje, smanjene kvalitete života te nemogućnosti rada. Nadalje, ovi poremećaji povezani su s lošijim preživljenjem. Zbrinjavanje ovisi o individualnim karakteristikama osobe. Liječnici bi trebali obratiti pozornost na anksioznost, depresiju i umor te na strategije usmjerene na rješavanje kognitivnih problema (42).

## **9. Sprječavanje komplikacija i redukcija toksičnosti liječenja**

Dugogodišnje preživljenje ovisi o uspješnom izliječenju te izostanku pojave sekundarnih tumora i kardiovaskularnih bolesti. Sukladno tome, cilj je održati balans između efikasnosti liječenja i redukcije toksičnosti. Unatoč redukciji zračenja, osobito u ranijim stadijima bolesti te smanjenom korištenju alkilirajućih kemoterapeutika pitanje je koliko je to pomoglo u smanjenju pojave komplikacija. Nizozemski autori proučili su 3905 osoba liječenih između 1965. i 2000. godine. Radioterapija je bila korištena kod 27.3% pacijenata, kemoterapija kod 12.1%, a kombinirana terapija kod 60.5%. Tijekom praćenja, 1055 sekundarnih tumora dijagnosticirano je kod 908 osoba, što predstavlja 4.6x veći rizik od pojave tumora u odnosu na opću populaciju. Rak pluća, dojke i gastrointestinalni tumori bili su među češćima. Rizik za pojavu tumora, rastao je s godinama od završenog liječenja. Nažalost, istraživanje je pokazalo da rizik ne opada unatoč promjenama u terapiji. Ohrabrujuća činjenica je da sa smanjenjem zračenja dolazi i do smanjene pojavnosti raka dojke, ali ne i raka pluća. Karcinom želuca, gušterače i kolona povezani su s infradijafragmalnom radioterapijom i prokarbazinom. Za buduće pacijente trebalo bi individualizirati i prilagoditi terapiju kako bi se ograničio njen toksični utjecaj, osobito kod onih koji imaju lošiju prognozu (43). Kardiovaskularne bolesti sve manje se javljaju kao posljedica zračenja, ali zbog pojačane uporabe antraciklina, rizik ne opada. Istraživanja su pokazala približno jednaku incidenciju kardiovaskularnih bolesti kod osoba liječenih između 1965. i 1974., 1975. i 1984. te 1985. i 1995. godine (35). Još jedna kohortna studija iz Nizozemske proučavala je 2979 pacijenata liječenih između 1965. i 2000. godine. Nakon otprilike 21 godine praćenja, ustanovljeno je 888 sekundarnih tumora i 1153

kardiovaskularnih bolesti kod 1247 osoba. Nakon 40 godina od završetka liječenja kumulativna incidencija za sekundarnu neoplazmu ili kardiovaskularnu bolest iznosila je 67.8%, dok je za oboje iznosila 17%. Radioterapija i antraciklini povećali su rizik za razvoj neoplazme ili kardiovaskularne bolesti, a supradijafragmalna radioterapija za oboje. Ova studija nije pronašla razliku pojave rizika ovisno o periodu liječenja. Međutim, pretpostavlja se da će osobe liječene poslije 2000. godine manje razvijati bolesti zbog redukcije radioterapije, modernih radijacijskih metoda i liječenja prilagođenom rizicima od komplikacija (44).

## 10. Zaključak

Komplikacije liječenja Hodgkinove bolesti predstavljaju velik problem za preživjele bolesnike jer utječu na dužinu i kvalitetu života. Najviše su zastupljene kardiovaskularne bolesti i sekundarni tumori. Razumijevanje komplikacija liječenja i identifikacija rizičnih čimbenika, ali i pacijentovih individualnih rizika važno je kako bi se preventivnim programima što prije otkrili mogući kasni učinci terapije. Praćenje pacijenata osobito je važno jer rizik od komplikacija ne opada s godinama, unatoč promjenama u vrstama liječenja (barem do 2000-ih). Trenutno svjedočimo komplikacijama radioterapije primjenjene prije 20-30 i više godina kada su polja zračenja bila velika i kad je bila više zastupljena. Danas su polja zračenja manja, tehnika radioterapije je drugačija i radioterapija postaje manje zastupljena zbog upotrebe PET-CT-a, ali i eBEACOPP-a te novih lijekova koji opet sa sobom nose neke druge komplikacije. Budućnost će pokazati hoće li sve prije navedeno imati efekt u smanjenju komplikacija ili će se one pojavljivati neovisno o gore navedenim promjenama. Uloga liječnika je doživotno pratiti takve bolesnike, savjetovati ih o zdravim životnim navikama, (npr. izbjegavanje pušenja) poticati ih na preventivne preglede i pravodobno reagirati u slučaju pojave simptoma i znakova disfunkcije organa povezanih s provedenim liječenjem Hodgkinovog limfoma.

## **11. Zahvale**

Zahvaljujem svome mentoru doc.dr.sc. Zdravku Mitroviću na pomoći i vodstvu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji (tati Marinu i bratu Mislavu), a posebno mami Ines na razumijevanju i podršci.

Hvala mojim kolegama i prijateljima, a najviše Nadi jer me uvijek bila spremna saslušati.

Hvala dragom Bogu jer me vodio kroz cijeli put školovanja.

## 12. Literatura

1. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
2. Wikipedia:the free encyclopedia (Internet) St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc.2001-Thomas Hodgkin ; (pristupljeno 24.2.2020.) Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Thomas\\_Hodgkin](https://en.wikipedia.org/wiki/Thomas_Hodgkin)
3. Union for International Cancer Control:2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines (pristupljeno 25.11.2019.) Dostupno na: [https://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/applications/Hodgkin\\_Lymphoma\\_Adult.pdf?ua=1](https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/Hodgkin_Lymphoma_Adult.pdf?ua=1)
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj (Internet). 2015. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten\\_2015\\_rak\\_final.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf) (pristupljeno 20.2.2020.)
5. Ivančević Ž, Bergovec M, Tonkić A, Štimac D i sur. Principi interne medicine 3.izdanje. Split Placebo; 2008.
6. Labar B, Erik Hauptmann. Hematologija 4. izdanje. Zagreb: Školska knjiga;2007.
7. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. Lancet ( Internet) 2012;380 (9844):836-47 doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60035-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60035-X) Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835602>
8. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž i sur. Interna medicina. 4. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
9. Grewal R, Irimie A, Naidoo N, Mohamed N, Petrushev B, Chetty M, Tomuleasa C, Abayomi Ea. Hodgkin's lymphoma and its association with EBV and HIV infection. Crit Rev Clin Lab Sci (Internet) 2018;55(2):102-114 doi: <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1422692> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29316828>
10. Bröckelmann PJ, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. Semin Hematol. 2016;53(3):155-64 doi:

- 10.1053/j.seminhematol.2016.05.003 Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496306>
11. Rueda Dominguez A, Alfaro Lizasco J, de la Cruz Merino L, Guma I Padro J, Quero Blanco C, Gomez Codina J. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Clin. Transl. Oncol.* 2015;17(12):1005-13 doi: 10.1007/s12094-015-1429-1 Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497354>
12. Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(11):1574-83 doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.005 Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26541251>
13. Glimelius I, Diepstra A. Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma. *J Intern Med.* 2017;281(3):247-260 doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12582> Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27991731>
14. Specht L. Radiotherapy for Hodgkin Lymphoma: Reducing Toxicity While Maintaining Efficacy. *Cancer J.* 2018;24(5):237-243 doi:  
<https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000332>  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30247259>
15. Witkowska M, Maichrzak A, Smolewski P. The role of radiotherapy in Hodgkin's lymphoma: what has been achieved during the last 50 years? *Biomed Res Int.* 2015; 485071 doi: <https://doi.org/10.1155/2015/485071> Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25705661>
16. 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(7):640-52 doi:  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000067> Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=engert+a+nejm+2010>
17. Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1598-607 doi:  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408648> Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25901426>
18. Andre MPE, Girinsky T, Federico M et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma. Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(16):1786-1794 doi:  
<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.6394> Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28291393>

19. Engert A, Haverkamp H, Kobe C. Reduced intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomized, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1791-9 doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61940-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61940-5) Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480758>
20. NCCN guidelines for patients based on the NCCN Clinical practice guidelines in oncology. (Internet) 2019. (pristupljeno 1.2.2020.) Dostupno na: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/hodgkin-patient.pdf>
21. Oza AM, Rohatiner AZ, Lister TA. Chemotherapy of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol*. 1991;4(1):131-56 doi: [https://doi.org/10.1016/s0950-3536\(05\)80288-4](https://doi.org/10.1016/s0950-3536(05)80288-4) Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2039855>
22. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132(25):2639-2642 doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-861641> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266774>
23. Gauthier J, Poire X, Gac AC et al. Better outcome with haploidentical over HLA-matched related donors in patients with Hodgkin's lymphoma undergoing allogeneic haematopoietic cell transplantation-a study by the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(4):400-409 doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0018-z> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29330405>
24. 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(9):907-13 doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5807> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271480>
25. von Tresckow B, Borchmann P, Kreissl S et al. Intensive treatment strategies in advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trials. *Lancet Haematol*. 2018;5(10):462-473 doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30140-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30140-6) Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30290903>

26. Johnson P, Federico M, Kirkwood A. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2419-29 doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510093> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27332902>
27. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(4):331-344 doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708984> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29224502>
28. Scialdone L. Overview of supportive care in patients receiving chemotherapy: antiemetics, pain management, anemia and neutropenia. *J Pharm Pract.* 2012;25(2):209-221 doi: <https://doi.org/10.1177/0897190011431631> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22307093>
29. Aberoff MD, Armitage O, Tepper JE. *Clinical oncology.* 7<sup>th</sup> edition. England;2007
30. Sureda A, Domingo-Domenech E, Gautam A. Neutropenia during frontline treatment of advanced Hodgkin lymphoma: Incidence, risk factors and management. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;138:1-5 doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.03.016> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31092364>
31. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014; 90(3):190-9 doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.12.006> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434034>
32. Kolak A, Kaminska M, Wysokinska E. The problem of fatigue in patients suffering from neoplastic disease. *Contemp Oncol.* 2017;21(2):131-135 doi: <https://doi.org/10.5114/wo.2017.68621> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28947882>
33. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD. Cancer-related fatigue: The scale of the problem. *Oncologist.* 2007;12 doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-4> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573451>
34. Belay Y, Yirdaw K, Enawgaw B. Tumor lysis syndrome in patients with hematological malignancies. *J Oncol.* 2017; 2017:9684909 doi: <https://doi.org/10.1155/2017/9684909> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29230244>



35. van Leeuwen FE, Ng AK. Late sequelae in Hodgkin lymphoma survivors. *Hematol Oncol.* 2017;35 Suppl 1:60-66. doi: <https://doi.org/10.1002/hon.2402> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28591411>
36. Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;(1):488-94 doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.488> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25696899>
37. Ng AK. Late complications after treatment for Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2008;3(3):119-25 doi: <https://doi.org/10.1007/s11899-008-0018-6> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20425456>
38. Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. *Semin Hematol.* 2016;53(3):209-15 doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.05.008> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496313>
39. Ng AK, LaCasce A, Travis LB. Long term complications of lymphoma and its treatment. *J Clin Oncol.* 2011;29(14):1885-92 doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.8427> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483015>
40. Ng AK, Mauch PM. Late effects of Hodgkin's disease and its treatment. *Cancer J.* 2009;15(2):164-8 doi: <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31819e30d7> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390314>
41. Traila A, Dima D, Achimas-Cadariu P. Fertility preservation in Hodgkin's lymphoma patients that undergo targeted molecular therapies: an important step forward from the chemotherapy era. *Cancer Manag Res.* 2018;13;10:1517-1526 doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S154819> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29942153>
42. Williams AM, Zent CS, Janelsins MC. What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with haematological malignancies and areas of needed research. *Br J Haematol.* 2016;174(6):835-46 doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.14211> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27391367>

43. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2499-511 doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505949> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699166>
44. de Vries S, Schaapveld M, van Nimwegen FA. High burden of subsequent malignant neoplasms and cardiovascular disease in long-term Hodgkin lymphoma survivors. *Br J Cancer.* 2018;118(6):887-895 doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.476> Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29381685>

## SLIKE:

Slika 1. Thomas Hodgkin (slika s interneta) Dostupno na: [https://hr.wikipedia.org/wiki/Thomas\\_Hodgkin](https://hr.wikipedia.org/wiki/Thomas_Hodgkin)

Slika 2. Preuzeto uz odobrenje autora doc. dr. sc. Tajane Štoos Veić, Odjel za kliničku citologiju Kliničkog zavoda za citologiju i patologiju KB Dubrava

## 13. Životopis

### OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Marija Goja

Datum i mjesto rođenja: 6.7.1995., Zadar

### OBRAZOVANJE:

2002.-2010. Osnovna škola Šimuna Kožičića Benje, Zadar

2010.-2014. Gimnazija Franje Petrića, Zadar

2014.-danas: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: položen FCE (First Certificate in English), aktivno služenje njemačkim jezikom

Rad na računalu: MS Office