

Karakteristike pacijenata liječenih zbog limfoma u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u dvogodišnjem razdoblju

Nekić, Dominik

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:198544>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Dominik Nekić

KARAKTERISTIKE PACIJENATA LIJEČENIH ZBOG LIMFOMA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU

RIJEKA U DVOGODIŠNJEM RAZDOBLJU

Diplomski rad

Rijeka, 2023. godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Dominik Nekić

KARAKTERISTIKE PACIJENATA LIJEČENIH ZBOG LIMFOMA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU

RIJEKA U DVOGODIŠNJEM RAZDOBLJU

Diplomski rad

Rijeka, 2023. godina

Mentor rada: doc. dr. sc. Neven Franjić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____, pred
povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Toni Valković, dr. med.
2. izv. prof. dr. sc. Goran Poropat, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med.

Rad sadrži 35 stranica, 1 sliku, 21 tablicu, 19 literaturnih navoda.

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Hodgkinov limfom	1
Klinička slika.....	3
Dijagnoza	4
Ann-Arbor klasifikacija.....	5
Nepovoljni prognostički pokazatelji	5
Liječenje.....	5
3. Ne-Hodgkinovi limfomi.....	6
Klasifikacija ne-Hodgkinovih limfoma	6
Klinička slika.....	7
Dijagnoza	8
Liječenje.....	8
4. Ispitanici	11
5. Postupci	11
6. Rezultati.....	12
Karakteristike pacijenata liječenih zbog agresivnog B- limfoma	13
Karakteristike pacijenata liječenih zbog indolentnog B- staničnog limfoma	16
Karakteristike pacijenta liječenih od Hodgkinovog limfoma.....	19
Karakteristike pacijenata liječenih zbog limfoma plaštene zone	22
Karakteristike pacijenata liječenih zbog T- staničnog limfoma	24
7. Rasprava	26
8. Zaključak.....	29
9. Sažetak.....	30
10. Summary.....	31
11. Literatura	32
12. Životopis	35

Popis skraćenica i akronima

BL- Burkittov limfom

DLBCL- difuzni B- velikostanični limfom

FL- folikularni limfom

LH stanice- Limfnohistiocitne stanice

MSCT- višeslojna kompjutorizirana tomografija

NHL- ne-Hodgkinov limfom

PET/CT- pozitronska emisijska tomografija-kompjutorizirana tomografija

RS stanice- Reed-Sternbergove stanice

1. Uvod

Limfomi su primarni zloćudni tumori limfatičnog tkiva koji nastaju malignom transformacijom T-limfocita, B-limfocita ili NK stanica. Bolest može započeti unutar limfnih čvorova (nodalni limfomi) ili u limfatičkom tkivu pridruženom drugim organima (ekstranodalni limfomi). Limfomi se temeljno dijele na Hodgkinove i ne-Hodgkinove. Razlika između ovih dviju skupina temelji se prvenstveno na patohistološkom nalazu: Hodgkinove limfome karakterizira mali udio tumorskih stanica unutar ukupne tumorske mase, dok kod ne-Hodgkinovih limfoma tumorske stanice dominiraju. Osim spomenute patohistološke analize, ove dvije skupine limfoma se razlikuju i prema citogenetici, imunofenotipu i kliničkim karakteristikama [1].

2. Hodgkinov limfom

Hodgkinov limfom predstavlja maligno oboljenje limfnog tkiva za koje je karakteristična pojava Reed – Sternbergovih stanica (RS) ili njihovih mononuklearnih varijanti; Hodgkinove i limfnohistiocitne stanice (LH stanice) [1].

Dugo vremena se nije znalo podrijetlo navedenih malignih stanica, no napretkom medicine, a posebno imunologije, danas se zna da su te stanice podrijetla B-limfocita. Osim navedenih stanica, za dijagnozu i terapiju bitan je i mikrokoliš u kojem se nalaze navedene stanice. Iz

toga proizlaze dvije glavne grupe Hodgkinova limfoma: klasični Hodgkinov limfom i nodularna limfocitna predominacija [2].

Epidemiološki gledano, Hodgkinov limfom ima bimodalnu pojavnost pri čemu prvi vrh se bilježi u trećem, a drugi u šestom desetljeću života. Od ove bolesti nešto češće oboljevaju muškarci [3].

Kao i kod većine malignih oboljenja tako se ni kod Hodgkinovog limfoma ne zna točan uzrok bolesti. Njegova pojavnost se povezuje s Epstein-Barrovim virusom kao uzročnikom česte bolesti u doba adolescencije, infektivnom mononukleozom. Osim toga genetička predispozicija jest vrlo važan čimbenik u etiopatogenezi ove bolesti, jer je dokazano da se bolest češće pojavljuje kod osobe čiji su rođaci u prvom koljenu također bolovali od Hodgkinovog limfoma [1].

Nodularna limfocitna predominacija čini 5-10% svih Hodgkinovih limfoma. Karakteristika ove grupe limfoma jest nodularna proliferacija limfocita uz rijetke LH stanice. Bolest se češće pojavljuje u cervikalnim, aksilarnim i ingvinalnim limfnim čvorovima. Imunofenotipski ove stanice karakterizira prisutnost CD20, CD45, CD75 i CD79a antigena. Bolest je karakterizirana sporom progresijom te dobrim odgovorom na liječenje, a u manjem postotku zabilježena je transformacija u agresivnu formu ne-Hodgkinovog limfoma, difuzni B-velikostanični limfom [4].

Klasični Hodgkinov limfom čini 90-95% svih Hodgkinovih limfoma. Limfom karakterizira prisutnost Reed-Sternbergovih ili Hodgkinovih stanica uklopljenih u reaktivni stanični infiltrat kojeg čine limfociti, eozinofili te neutrofil. Ovisno o patohistološkom nalazu i kliničkim karakteristikama mogu se razlikovati četiri podtipa: nodularna skleroza, mješovita celularnost, limfocitna deplecija i limfocitna dominacija. Najučestaliji podtip među

nabrojenim jest nodularna skleroza koja se pojavljuje u oko 70% slučajeva. Ovaj podtip karakteriziraju lakunarne RS stanice uz mješovit upalni infiltrat i obilje vezivnog tkiva. Najčešće je prisutna medijastinalna limfadenopatija te vrlo dobra prognoza bolesti. Dobra prognoza je karakteristika i podtipa mješovita celularnost, kod koje je glavni patohistološki nalaz prisutnost klasičnih RS stanica bez vezivnih tračaka. Za razliku od prethodno navedenih, podtip limfocitna deplecija ima najlošiju prognozu. Glavno obilježje je stanični infiltrat oskudan limfocitima te prisutnost intraabdominalne limfadenopatije. Dijametralno suprotna obilježja su prisutna kod podtipa limfocitna dominacija. Patohistološki, osim klasičnih RS stanica, prisutni su i mnogi mali limfociti uklopljeni u stanični okoliš. Limfocitna dominacija se povezuje s odličnom prognozom [4].

Klinička slika

Limfadenopatija i prisutnost B-simptoma glavna su klinička obilježja Hodgkinovog limfoma. Limfadenopatija označava prisutnost povećanih limfnih čvorova (>1 cm, osim u području ingvinuma gdje im normalna veličina može biti i do 2 cm). Maligno uvećane limfne čvorove karakteriziraju simptomi poput bezbolnosti, fiksiranosti prema drugim limfnim čvorovima i prema podlozi te gumasta konzistencija. Patognomoničan znak predstavlja bolnost limfnih čvorova nakon konzumacije alkohola. Prisutnost B- simptoma uključuje pojavnost febriliteta, izraženo noćno znojenje i/ili izraženog gubitka tjelesne težine, a od ostalih simptoma se navode: Pel – Epsteinov tip temperaturne krivulje (periodi subfebriliteta se izmjenjuju s periodima afebrilnosti), umor, slabost i nemoć.

Ukoliko dođe do infiltracije pluća ili srca prisutni su simptomi poput dispneje i kašlja, koštana se bol pojavljuje kod zahvaćanja kosti, a glavobolje kod intrakranijalne diseminacije bolesti [1,5].

Dijagnoza

Pri svakoj obradi limfadenopatije treba diferencijalno dijagnostički isključiti i druge uzroke lako pamtljive prema akronimu MIAMI. Tako se limfadenopatija može pojaviti i kod drugih malignih oboljenja, infekcija, autoimunih bolesti, primjene lijekova (alopurinol, atenolol, karbamazepin) te drugih bolesti i stanja, npr. hipertireoze. Laboratorijski nalazi su nespecifični te uključuju leukocitozu s neutrofilijom, eozinofilijom, normocitnom, normokromnom anemijom te rijetko hemolitičkom anemijom. Prisutna je i elevacija CRP-a te ubrzanje sedimentacije eritrocita. Vrlo bitan parametar za praćenje aktivnosti je enzim laktat dehidrogenaza (LD). Zlatni standard za postavljanje dijagnoze Hodgkinova limfoma je patohistološka analiza bioptata uvećanog limfnog čvora. Ekstiripacija cijelog limfnog čvora ukoliko je to moguće, uvijek je bolji izbor, jer se promatra promijenjeni limfni čvor u cjelini. Za dodatnu analizu koristi se imunohistokemijsko bojanje preparata, eventualno imunofenotipizacija aspirata zahvaćenog tkiva. Tako klasični oblik Hodgkinova limfoma karakterizira fenotip CD15+, CD30+ i CD20-, dok nodularnu limfocitnu predominaciju karakterizira CD15-, CD30- i CD20+ imunofenotip [1,7].

Za procjenu proširenosti bolesti koriste se različite radiološke pretrage od jednostavnijih kao što su ultrazvuk i radiogram torakalnih organa do složenijih kao što su višeslojna kompjutorizirana tomografija, (MSCT, engl. *multislice computerized tomography*) vrata, prsnog koša, trbuha i zdjelice. Hibridna dijagnostička pretraga PET/CT svojim PET dijelom prati nakupljanje pozitronom obilježene fluorodeoksiglukoze, molekule slične glukozi koju nakupljaju metabolički aktivne tumorske stanice, dok se CT dijelom precizno lokalizira mjesto patološkog nakupljanja FDG-a [2].

Ann-Arbor klasifikacija

Ann-Arbor klasifikacija je jedan od prvih prognostičkih modela, kojim se na temelju proširenosti limfoma procjenjivalo preživljenje. Prvi stadij označava zahvaćenost jedne regije limfnih čvorova ili jednog ekstralimfatičnog organa, drugi stadij označava zahvaćenost više regija limfnih čvorova ili struktura s iste strane dijafragme, treći stadij s obje strane dijafragme, a četvrti stadij difuzno zahvaćanje ekstralimfatičnih organa. Za sve stadije dodaje se slovo A (bez B- simptoma) ili B (B- simptom/i prisutni). Također od prvog do trećeg stadija dodaje se slovo S ako je zahvaćena slezena ili E ako je fokalno zahvaćen ekstralimfatični organ [5].

Nepovoljni prognostički pokazatelji

Nepovoljni prognostički pokazatelji kod bolesnika s Hodgkinovim limfomom jesu: dob iznad 45 godina, hemoglobin ispod 105 g/L, četvrti stadij bolesti, muški spol, leukociti viši od $16 \times 10^9/L$, limfociti niži od $0,6 \times 10^9/L$ te albumini niži od 40 g/L. Poznavanje nepovoljnih prognostičkih pokazatelja vrlo je bitno za određivanje protokola liječenja [1].

Liječenje

Osnova liječenja Hodgkinova limfoma temelji se na kemoterapiji uz zračenje zahvaćenog polja. U prvom i drugom stadiju bez nepovoljnih prognostičkih pokazatelja primjenjuju se dva ciklusa ABVD protokola uz zračenje zahvaćenih regija dok se u istom stadiju, ali s nepovoljnim prognostičkim pokazateljima primjenjuju četiri ciklusa ABVD protokola uz zračenje. Pacijenti u trećem i četvrtom stadiju, a mlađi su od 60 godina trebaju primiti šest ciklusa eBEACOPP protokola. Zračenje je indicirano za regije u parcijalnoj remisiji,

ekstranodalne lokalizacije kao i PET negativne regije s inicijalno velikom tumorskom masom [5].

3. Ne-Hodgkinovi limfomi

Za razliku od Hodgkinovih limfoma u kojima maligne stanice imaju podrijetlo B-limfocita, ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) predstavljaju malignu transformaciju T i B-limfocita unutar limfatičnog tkiva. Patohistološki u tumoru se nalazi veliki udio tumorskih stanica. Ekstranodalna pojavnost je također češća nego kod Hodgkinovih limfoma. Epidemiološki, incidencija i prevalencija bolesti su u porastu, incidencija raste s dobi tako da je prosječna dob pri postavljanju dijagnoze 50 godina. Etiologija bolesti nije razjašnjena. Kao i kod Hodgkinovih limfoma kombinacija okolišnih i genetskih čimbenika spominje se kao uzrok oboljevanja od ne-Hodgkinova limfoma [1].

Klasifikacija ne-Hodgkinovih limfoma

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, ne-Hodgkinovi limfomi mogu se podijeliti obzirom na podrijetlo zloćudno promjenjenih stanica na neoplazme prekursorskih T i B- stanica, neoplazme zrelih B-stanica i neoplazme zrelih T i NK stanica. Prema kliničkim osobinama, limfomi se mogu podijeliti na indolentne koji sporo rastu te agresivne i vrlo agresivne (slika 1) kod kojih smrt nastupa brzo (unutar nekoliko dana do tjedana) ukoliko se ne započne s liječenjem [9].

Najučestaliji ne-Hodgkinov limfom je difuzni B velikostanični limfom (DLBCL). Spada u skupinu agresivnih limfoma. Ova vrsta limfoma može nastati de novo ili Richterovom

transformacijom iz indolentnih limfoma. Osim nodalne lokalizacije, DLBCL može zahvatiti i probavni sustav, kožu, dojku, testise, pluća i druge ekstranodalne lokalizacije. Ukupno petogodišnje preživljenje iznosi oko 60%.

Za razliku od DLBCL-a koji je najučestaliji agresivni limfom, folikularni limfom je najučestaliji indolentni limfom. Većina bolesnika je asimptomatska, a bolest se prezentira bezbolnom limfadenopatijom. Također, rjeđe se susreću B simptomi. Liječenje se indicira kod bolesnika s proširenom bolesti te B simptomima. Petogodišnje preživljenje kreće se oko 70%.

Limfom plaštenih stanica prema kliničkoj klasifikaciji može se ponašati kao agresivni no i kao indolentni limfom. Pretežno se javlja u starijoj životnoj dobi i u trenutku postavljanja dijagnoze već pokazuje znakove diseminacije bolesti. Petogodišnje preživljenje kreće se oko 40%.

Table 12.9 WHO classification of NHL

	B-cell lymphoma	T-cell lymphoma
Indolent	B-cell chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma B-cell prolymphocytic leukaemia Lymphoplasmacytic lymphoma Hairy cell leukaemia Plasma cell myeloma/plasmacytoma Follicular lymphoma Marginal zone B-cell lymphoma Mantle cell lymphoma	T-cell large granular lymphocyte leukaemia Mycosis fungoides T-cell Mycosis fungoides prolymphocytic leukaemia Enteropathy associated T cell lymphoma (EATL)
Aggressive	Diffuse large B-cell lymphoma Burkitt lymphoma Precursor B lymphoblastic leukaemia/lymphoma	Anaplastic large cell lymphoma Peripheral T-cell lymphoma Adult T-cell lymphoma/leukaemia Precursor T lymphoblastic leukaemia/lymphoma

More common conditions are given in bold

Slika 1: klasifikacija ne-Hodgkinovih limfoma prema kliničkim osobinama

Klinička slika

Kao i kod Hodgkinovih limfoma, glavni simptomi bolesti jest limfadenopatija s prije opisanim kriterijima malignosti te prisutnost B-simptoma. Ne-Hodgkinovi limfomi pokazuju veliku

sklonost zahvaćanja i limfatičnog tkiva pridruženog drugim organima. Najčešće je zahvaćen probavni sustav (želudac), ali mogu biti zahvaćeni i kost, jetra, pluća, bubreg, središnji živčani sustav, nadbubrežne žlijezde, testis i dojka. Stoga zahvaćenost tih organa sugerira i specifične simptome poput probavnih smetnji, hematemeza i melena uslijed zahvaćenosti probavnog sustava, dispneja i grudna bol kod limfoma pluća, pancitopenija kod zahvaćenosti koštane srži ili palpabilna tumorska masa dojke ili testisa [1].

Dijagnoza

Kako je već prije spomenuto, limfadenopatija kao glavni simptom ne-Hodgkinovog limfoma nije specifična stoga je zlatni standard za postavljanje dijagnoze biopsija ili limfadenektomija s patohistološkom analizom. Osim patohistološke analize, imunofenotipizacija i citogenetska analiza pomažu pri diferencijaciji limfoma.

Proširenost bolesti određuje se PET/CT-om ili MSCT-om. Za utvrđivanje limfoma središnjeg živčanog sustava najčešće se koristi magnetna rezonancija mozga. Biopsijom kosti određuje se zahvaćenost koštane srži. Ann-Arbor klasifikacija procjenjuje proširenost bolesti [7].

Liječenje

Temeljno pitanje koje se postavlja nakon dijagnosticiranja ne-Hodgkinovog limfoma je potreba za liječenjem. Već je navedena klinički važna podjela na agresivne i indolentne limfome koji se razlikuju ne samo u preživljenju već i u terapijskim opcijama. Naime, neke stanice kod indolentnih limfoma su u fazi mirovanja te su kao takve otporne na djelovanje kemoterapije. Zloćudne stanice kod agresivnih limfoma se vrlo brzo dijele te su kao takve osjetljivije na djelovanje kemoterapije. Stoga se može zaključiti da su agresivni limfomi

potencijalno izlječivi dok su indolentni limfomi zalječivi. Kada se postavi dijagnoze agresivnih limfoma potrebno je odmah pristupiti liječenju dok kod indolentni limfoma u procjeni treba uzeti u obzir i tumorsko opterećenje, prisutnost B simptoma te laboratorijske nalaze (anemija, trombocitopenija). Na osnovu toga donosi se odluka ili o liječenju ili o praćenju oboljelih pacijenata.

Terapijske opcije za liječenje NHL jesu kemoterapija, biološki lijekovi, radioterapija, transplantacija matičnih stanica koštane srži te CAR-T terapija. Osnova liječenja sistemske bolesti je imunokemoterapija. Neki od kemoterapijskih protokola jesu: CHOP/EPOCH protokol (agresivni limfomi) bendamustin (indolentni limfomi) ili kombinacija s imunoterapijom, npr. R-CHOP. Biološki lijekovi podrazumijevaju primjenu monoklonskih protutijela koja su usmjerena na specifične antigene smještene na površini tumorskih stanica te CD20 je specifičan biljeg B-limfocita, stoga je primjena rituksimaba (R) kao protutijela usmjerena na CD20 opravdana kod B staničnih limfoma. Obinutuzumab predstavlja humaniziranu varijantu anti CD20. Kod CD30 pozitivnih limfoma (npr. anaplastični limfom velikih stanica) može se primijeniti anti-CD30 protutijelo, brentuksimab. Nova podskupina bioloških lijekova su bispecifična protutijela, kod kojih dva kraka protutijela prepoznaju različite CD molekule (glofitamab i eporitamab imaju anti-CD20 i anti-CD3 aktivnost). Prednost u odnosu na bazične biološke lijekove je u tome što osim što se vežu za molekule na malignim stanicama (CD20), drugim krakom vežu T-limfocite (CD3), čime pojačavaju protutumorsku aktivnost imunološkog sustava osobe oboljele od limfoma. Uz svu navedenu terapiju, primjena glukokortikoida također ima svoje mjestu pri liječenju limfoma posebno ukoliko tumorska masa stvara spaciokompresivni efekt na okolne organe. Radioterapija se temelji na preciznom zračenju tumorske mase X zrakama. Temeljna načela pri primjeni radioterapije jesu: manja polja zračenja, manja doza i suvremene radioterapijske tehnike

zračenja. Indikacije za primjenu radioterapije jesu lokalizirana bolest, ostatna tumorska masa nakon provedene kemoterapije te liječenje hitnoća, kod kojih je bitna brza redukcija tumorske mase (pr. sindrom gornje šuplje vene). CAR-T (*engl. chimeric antigen receptor – T lymphocyte*) terapija predstavlja personaliziranu terapiju usmjerenu prema aktivaciji imunog sustava oboljele osobe modificiranjem T limfocita pacijenta. Limfociti T osobe oboljele od limfoma se izoliraju te se genetički modificiraju lentivirusnim vektorom koji kodira anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR). Takvi modificirani T-limfociti infuzijom se vrata u oboljelu osobu. Modificirani T-limfociti prepoznaju tumorske stanice kao strane, te se pokreće specifični imunološki odgovor [6-8].

Nakon trećeg ili četvrtog ciklusa terapije radi se evaluacija odgovora na istu najčešće procjenom tumorske mase CT-om zahvaćene regije. Nakon provedene terapije radi se opsežnija evaluacija koja uključuje laboratorijske nalaze (kompletnu krvnu sliku, biokemijske nalaze) te neku od slikovnih pretrage: CT ili PET-CT. Odabir navedenih slikovnih pretraga ovisi o kliničkoj klasifikaciji limfoma (npr. kod indolentih limfoma je u re-evaluaciji dovoljan CT). Biopsija kosti je potrebna ukoliko se bolest inicijalno prezentirala s zahvaćenošću koštane srži.

Liječeni pacijenti imaju najveći rizik relapsa unutar prve dvije godine. Kod pacijenata je potrebno pratiti limfni status te prisutnost B simptoma. Prema smjernicama rutinsko praćenje slikovnom dijagnostikom se ne preporučuje. Dugoročni rizici liječenja limfoma jesu sekundarni tumori: leukemije, limfomi, solidni tumori te je takve pacijente potrebno pratiti i s te strane. Također u obzir treba uzeti i organ specifičnu toksičnost nekih kemoterapijskih lijekova. Tako je doksorubicin kardiotoksičan i može dovesti do srčanog zatajenja ili kardiomiopatije, vinkristin oštećuje živčane stanice i može dovesti do polineuropatije.

4. Ispitanici

U ispitivanje su uključene osobe starije od 18 godina kod kojih je patohistološki postavljena dijagnoza limfoma i kod kojih je započeto liječenje limfoma u razdoblju od 01.01.2020. do 31.12.2021. godine u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Iz ispitivanja su isključeni pacijenti kod kojih je postavljena dijagnoza limfoma, ali nije započeto liječenje, bilo zbog indolentnosti bolesti, smrti ili drugog razloga. Korištena je elektronička medicinska dokumentacija Klinike za internu medicinu, Zavoda za hematologiju KBC Rijeka. Obrađeni su demografski podaci, tip i proširenost limfoma, tip liječenja te ishodi liječenja zaključno s 30.06.2023. godine.

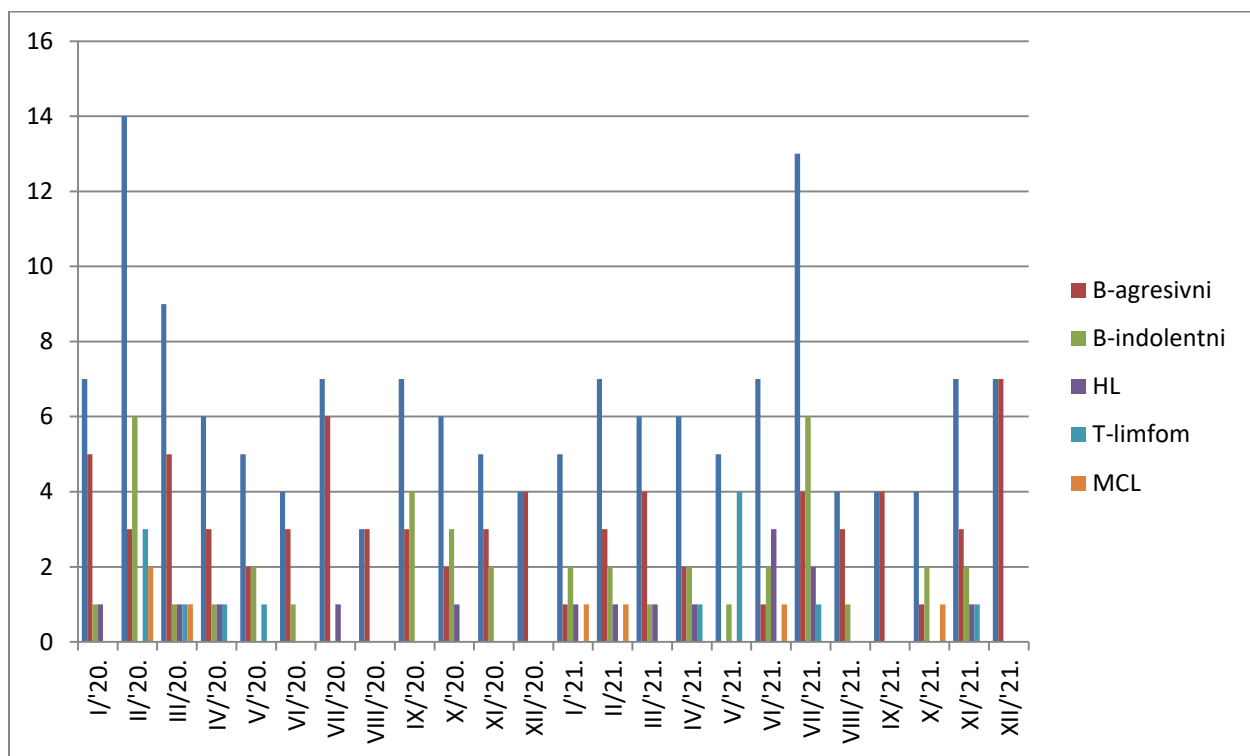
5. Postupci

Podaci su prikupljeni i obrađeni pomoću računalnog programa Microsoft Excel (Office). Za opis varijabli korištene su metode deskriptivne statistike. Radi sistematičnosti, pacijenti su prema podvrsti limfoma grupirani u četiri velike podskupine: agresivni limfomi, indolentni limfomi, Hodgkinovi limfomi i T-stanični limfomi. Obzirom na biološku specifičnost, pacijenti oboljeli od limfoma plaštene zone su odvojeni od ostalih pacijenata oboljelih od indolentnih limfoma u zasebnu, petu skupinu.

6. Rezultati

Na slici 1 prikazana je raspodjela započetih protokola liječenja prema mjesecima, uz raspon od tri (kolovoz 2020. godine) do 14 (veljača 2020. godine) započetih ciklusa liječenja. Prosječno je mjesečno započeto 6 novih ciklusa kemoterapije. U ispitivanom periodu započeta je primjena ukupno 152 kemoterapijska protokola u ukupno 146 pacijenata, 72 muškarca i 74 žene, medijana dobi od 70 godina, uz raspon od 23 do 92 godine.

Slika 1. Započeti ciklusi liječenja prema mjesecima



U tablici 1 prikazane su osnovne karakteristike prema podskupinama limfoma. Najveći broj pacijenata je bio liječen zbog agresivnih B- staničnih limfoma.

Tablica 1. Podjela oboljelih prema spolu

	Agresivni limfomi	Indolentni limfomi	Limfomi plaštene zone	Hodgkinovi limfomi	T-stanični limfomi
Broj oboljelih	73	41	6	15	12
Spol (M/Ž)	42/31	15/26	4/2	7/8	6/6
Dob (raspon)	30-92	46-92	59-82	23-80	46-84

Karakteristike pacijenata liječenih zbog agresivnog B- limfoma

Prema dostupnim patohistološkim nalazima, kod 60 pacijenata od njih 72 postavljena je dijagnoza DLBCL-a (83,3%), od čega je jedan pacijent imao primarni limfom mozga, a šest je nastalo transformacijom iz indolentnog limfoma. Šest pacijenata je imalo limfom visokog gradusa, jedan pacijent je imao Burkittov limfom, dva pacijenta neklasificirani limfom između DLBCL-a i BL-a, dok su po jedan pacijent imali primarni medijastinalni i T- pomagačima bogat B- velikostanični limfom.

Prosječno vrijeme od postavljanja patohistološke dijagnoze do početka liječenja iznosilo je 2 mjeseca te se kreće u rasponu 0 – 36 mjeseci.

Prosječno vrijeme liječenja je iznosilo 4 mjeseca te se kreće u rasponu 0 – 8 mjeseci.

Tablica 2 prikazuje zahvaćenost limfnih čvorova i koštane srži bolešću. Najčešće su bili zahvaćeni abdominalni limfni čvorovi.

Tablica 2. Ishodišna zahvaćenost limfnih čvorova i koštane srži bolešću.

	Broj pacijenata
Koštana srž	19 (26%)
Vratni limfni čvorovi	29 (39,7%)
Aksilarni limfni čvorovi	19 (26%)
Medijastinalni limfni čvorovi	30 (41%)
Abdominalni limfni čvorovi	39 (53,4%)
Zdjelični limfni čvorovi	21 (28,7%)
Preponski limfni čvorovi	16 (22%)

Tablica 3 prikazuje ishodišni stadij bolesti prema Ann-Arbor klasifikaciji. Najčešće su se javljali s uznapredovalim oblikom bolesti (stadij 4) i prisutnim B simptomima (53%).

Tablica 3. Ishodišna proširenost bolesti prema Ann-Arbor klasifikaciji.

	A	B
Stadij 1	4	0
Stadij 2	9	3
Stadij 3	5	3
Stadij 4	15	32

Kontrolna slikovna obrada je uključivala je primjenu PET/CT-a ili CT-a. Tablica 4 prikazuje zastupljenost pojedinih slikovnih pretraga u evaluaciji bolesti. Dominantna početna slikovna pretraga u evaluaciji bolesti je bila CT, a nakon provedene terapije bila je PET/CT, uz napomenu da za neke pacijente ne postoji kontrolna slikovna pretraga zbog smrtnog ishoda.

Tablica 4. Broj pacijenata s obzirom na kontrolnu ishodišnu i završnu slikovnu pretragu.

	Početna evaluacija	Završna evaluacija
PET/CT	28	46
CT	41	9

Pacijenti s agresivnim limfomom su dominantno bili liječeni prvom linijom liječenja (60 pacijenata). U tablici 5 prikazani su podaci o najčešćim kemoterapijskim protokolima koji su se koristili u liječenju pacijenata oboljelih od agresivnog B-staničnog limfoma. Ta dva protokola primilo je ukupno 68% pacijenata. Ostali češće korišteni protokoli bili su: R mini-CHOP, GemOx, R-DHAP.

Tablica 5. Najčešći kemoterapijski protokoli.

Kemoterapijski protokol	Broj pacijenata
R-CHOP	23 (31,5%)
R-da EPOCH	26 (35,6%)

U tablici 6 prikazani su ishodi liječenja – progresija bez povrata bolesti (PFS, (engl. Progression-free survival) i opće preživljenje OS (OS, engl. overall survival) nakon jedne i

nakon dvije godine. Značajno lošiji klinički ishod imali su pacijenti koji su se inicijalno prezentirali višim stadijem bolesti prema Ann-Arbor klasifikaciji. Smrtni ishod se javio u 24 pacijenta (33%), pri čemu je najlošiji ishod bio u skupini pacijenata oboljelih od limfoma visokog gradusa, gdje je od ukupno šest pacijenata preminulo njih četvero. Najčešći uzrok smrti u cijeloj skupini je bila progresija limfoma.

Tablica 6. Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i opće preživljenje (OS) nakon jedne i nakon dvije godine.

	PFS	OS
1 godina	65,8%	74%
2 godine	57,5%	61,6%

Karakteristike pacijenata liječenih zbog indolentnog B- staničnog limfoma

Tablica 1 pokazuju da su indolentni B limfomi rjeđi nego agresivni. Podjednak je broj pacijenata oboljelih od folikularnog limfoma i limfoma marginalne zone. Od indolentnih B- limfoma češće oboljevaju žene.

Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do početka liječenja iznosilo je 3 mjeseca te se kreće u rasponu 0 – 30 mjeseci.

Prosječno vrijeme liječenja je iznosilo 5 mjeseci te se kreće u rasponu 0 – 10 mjeseci.

Tablica 7 prikazuje zahvaćenost limfnih čvorova i koštane srži bolešću. Najčešće su bili zahvaćeni abdominalni limfni čvorovi.

Tablica 7. Zahvaćenost limfnih čvorova i koštane srži.

	Broj pacijenata
Koštana srž	18 (43,9%)
Vratni limfni čvorovi	15 (36,6%)
Aksilarni limfni čvorovi	15 (36,6%)
Medijastinalni limfni čvorovi	14 (34,1%)
Abdominalni limfni čvorovi	24 (58,5%)
Zdjelični limfni čvorovi	12 (29,3%)
Preponski limfni čvorovi	13 (31,7%)

Tablica 8 prikazuje ishodišni stadij bolesti prema Ann-Arbor klasifikaciji. Najčešće su se javljali s uznapredovalim oblikom bolesti (stadij 4).

Tablica 8. Ishodišni stadij bolesti prema Ann-Arbor klasifikaciji.

	A	B
Stadij 1	1	0
Stadij 2	2	0
Stadij 3	4	4
Stadij 4	17	12

Kontrolna slikovna obrada uključivala je primjenu PET/CT-a, CT-a ili ultrazvuk. Dominantna slikovna pretraga u evaluaciji bolesti nakon provedene terapije bila je PET/CT (53,7%).

U tablici 9 prikazani su podaci o najčešćim kemoterapijskim protokolima koji su se koristili u liječenju pacijenta oboljelih od indolentnog B-limfoma. Ta dva protokola primila su 51,3% pacijenata. Ostali češće korišteni protokoli bili su: R-miniCHOP, GB, R-CVP.

Tablica 9. Najčešći kemoterapijski protokoli.

Kemoterapijski protokol	Broj pacijenata
RB	12 (29,3%)
G-CHOP	9 (22%)

U tablici 10 prikazani su PFS i OS nakon jedne i nakon dvije godine. U navedenom periodu nije zabilježena progresija bolesti kod većine pacijenata.

Tablica 10. Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i opće preživljenje (OS) nakon jedne i nakon dvije godine.

	PFS	OS
1 godina	65,9%	78%
2 godine	53,7%	61%

U ispitivanom razdoblju ukupno je preminulo 14 osoba. U tablici 11 prikazani su najčešći uzroci smrti.

Tablica 11. Uzroci smrti kod pacijenata oboljelih od indolentnog B-limfoma.

Uzrok smrti	Broj umrlih pacijenata
Nepoznato	7 (50%)
Limfom	4 (28,6%)
Infekcija	2 (14,3%)
Infekcija SARS-CoV2 infekcija	1 (7,1%)
Druga maligna bolest	0 (0%)
Ostalo	0 (0%)

Karakteristike pacijenta liječenih od Hodgkinovog limfoma

U dvogodišnjem razdoblju ukupno je liječeno 15 pacijenata pod dijagnozom Hodgkinova limfoma (tablica 1). Češće su oboljevale žene i to u starijoj životnoj dobi u odnosu na muškarce.

Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do početka liječenja iznosilo je 2 mjeseca i kreće se u rasponu 1 – 6 mjeseci.

Prosječno vrijeme liječenja iznosilo je 3 mjeseca i kreće se u rasponu 0 – 6 mjeseci.

Tablica 12 prikazuje zahvaćenost limfnih čvorova i koštane srži bolešću. Najčešće su bili zahvaćeni medijastinalni limfni čvorovi.

Tablica 12. Zahvaćenost limfnih čvorova i koštane srži bolešću.

	Broj pacijenata
Koštana srž	0 (0%)
Vratni limfni čvorovi	8 (53,3%)
Aksilarni limfni čvorovi	7 (46,7%)
Medijastinalni limfni čvorovi	10 (66,7%)
Abdominalni limfni čvorovi	7 (46,7%)
Zdjelični limfni čvorovi	3 (20%)
Preponski limfni čvorovi	3 (20%)

Tablica 13 prikazuje ishodišni stadij bolesti prema Ann-Arbor klasifikaciji. Najčešće su se javljali s uznapredovalim oblikom bolesti (stadij 4).

Tablica 13. Ishodišni stadij bolesti prema Ann-Arbor klasifikaciji.

	A	B
Stadij 1	1	0
Stadij 2	2	2
Stadij 3	1	2
Stadij 4	1	6

Kontrolna slikovna obrada uključivala je primjenu PET/CT-a u 100% slučajeva.

U tablici 14 prikazani su podaci o najčešćim kemoterapijskim protokolima koji su se koristili u liječenju pacijenta oboljelih od Hodgkinovog limfoma. Ta tri protokola primila su 66,7% pacijenata. Ostali češće korišteni protokoli bili su: ChIVPP, R-CHOP, ABD i ABVD+ChIVPP+Bv.

Tablica 14. Kemoterapijski protokoli.

Kemoterapijski protokol	Broj pacijenata
eBEACOPP	4 (26,7%)
eBEACOPP, ABVD	3 (20%)
ABVD	3 (20%)

U tablici 15 prikazani su PFS i OS nakon jedne i nakon dvije godine. Većina pacijenata bila je bez progresije bolesti u navedenom periodu.

Tablica 15. Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i opće preživljenje (OS) nakon jedne i nakon dvije godine.

	PFS	OS
1 godina	73,3%	73,3%
2 godine	73,3%	73,3%

Ukupno su preminula 4 pacijenta koja su se liječila od Hodgkinovog limfoma u navedenom razdoblju. Samo kod jednog pacijenta kao uzrok smrti spominje se limfom, dok je kod preostala tri pacijenta uzrok smrti nepoznat.

Karakteristike pacijenata liječenih zbog limfoma plaštene zone

U tablici 1 vidljivo je da su od limfoma plaštene zone dominantno bolovali muškarci. Dijagnoza je postavljena u nešto mlađoj životnoj dobi u odnosu na žene.

Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do početka liječenja iznosilo je 6 mjeseci i kreće se u rasponu 1 – 25 mjeseci.

Prosječno vrijeme liječenja iznosilo je 3 mjeseca i kreće se u rasponu 0 – 7 mjeseci.

Tablica 16 prikazuje zahvaćenost limfnih čvorova i koštane srži bolešću. Najčešće je bolest ishodišno bila prisutna u koštanoj srži.

Tablica 16. Zahvaćenost limfnih čvorova i koštane srži bolešću.

	Broj pacijenata
Koštana srž	4 (66,7%)
Vratni limfni čvorovi	3 (50%)
Aksilarni limfni čvorovi	3 (50%)
Medijastinalni limfni čvorovi	3 (50%)
Abdominalni limfni čvorovi	3 (50%)
Zdjelični limfni čvorovi	2 (33,3%)
Preponski limfni čvorovi	1 (16,7%)

Tablica 17 prikazuje ishodišnu proširenost bolesti prema Ann-Arbor klasifikaciji. Najviše pacijenata bilo je u stadiju 4 B.

Tablica 17. Ishodišna proširenost bolesti prema Ann-Arbor klasifikaciji.

	A	B
Stadij 1	0	0
Stadij 2	0	0
Stadij 3	0	0
Stadij 4	2	4

Kontrolna slikovna obrada uključivala je primjenu PET/CT-a, CT-a ili UZV-a. Dominantna slikovna pretraga u evaluaciji bolesti nakon provedene terapije bila je PET/CT uz napomenu da za neke pacijente ne postoji kontrolna slikovna pretraga zbog smrtnog ishoda ili obavljanja iste u drugoj ustanovi.

Pacijenti su najčešće bili liječeni rituksimab-bendamustin protokolom (3 pacijenta).

U tablici 18 prikazani su PFS i OS nakon jedne i nakon dvije godine.

Tablica 18. Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i opće preživljenje (OS) nakon jedne i nakon dvije godine.

	PFS	OS
1 godina	66,7%	66,7%
2 godine	66,7%	66,7%

Ukupno su umrla tri pacijenta. Kao uzrok smrti zabilježena je SARS-CoV2 virusna infekcija, druga infekcija i druga maligna bolest dok osnovna bolest kao uzrok smrti nije zabilježena.

Karakteristike pacijenata liječenih zbog T- staničnog limfoma

U promatranom vremenskom periodu od T-staničnog limfoma ukupno je liječeno 12 pacijenata, podjednako i muškaraca i žena.

Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do početka liječenja iznosilo je 2 mjeseca i kreće se u rasponu 0 – 7 mjeseci.

Prosječno vrijeme liječenja je iznosilo 2 mjeseca te se kreće u rasponu 0 – 5 mjeseci.

Tablica 19 prikazuje zahvaćenost limfnih čvorova i koštane srži bolešću. Najčešće je bolest ishodišno bila prisutna u medijastinalnim limfnim čvorovima.

Tablica 19. Zahvaćenost limfnih čvorova i koštane srži bolešću.

	Broj pacijenata
Koštana srž	4 (33,3%)
Vratni limfni čvorovi	7 (58,3%)
Aksilarni limfni čvorovi	7 (58,3%)
Medijastinalni limfni čvorovi	11 (91,7%)
Abdominalni limfni čvorovi	10 (83,3%)
Zdjelični limfni čvorovi	6 (50%)
Preponski limfni čvorovi	6 (50%)

Tablica 20 prikazuje ishodišni stadij bolesti prema Ann-Arbor klasifikaciji. Najčešće su se javljali s uznapredovalim oblikom bolesti (stadij 4B).

Tablica 20. Ishodišni stadij bolesti prema Ann-Arbor klasifikaciji.

	A	B
Stadij 1	0	0
Stadij 2	0	0
Stadij 3	1	2
Stadij 4	2	7

Kontrolna slikovna obrada uključivala je primjenu PET/CT-a ili CT. U većini slučajeva rađen je PET/CT.

Pacijenti su primali različite kemoterapijske protokole kao npr. daEPOCH, CEOP, CHOEP, mini CHOP.

U tablici 21 prikazani su PFS i OS nakon jedne i nakon dvije godine. Kod većine pacijenata zabilježena je progresija bolesti u navedenom razdoblju.

Tablica 21. Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i opće preživljenje (OS) nakon jedne i nakon dvije godine.

	PFS	OS
1 godina	16,7%	58,3%
2 godine	8,33%	33,3%

Ukupno je umrlo 10 pacijenata (66,7%), od čega osmero zbog progresije osnovne bolesti.

7. Rasprava

Usporedbom naših rezultata i pregledom literature može se zaključiti da su ne-Hodgkinovi limfomi češći u općoj populaciji nego Hodgkinovi. Naša kohortna skupina primarno je liječena od DLBCL-a kao najučestalijeg predstavnika agresivnih B-limfoma. Prema Vodicka i sur. agresivni B- limfomi primarno pogađaju muškarce u sedmom desetljeću života što i potvrđuje naša ispitivana kohorta pacijenata. U većini slučajeva nastaje „*de novo*“, tako da je u ovom istraživanju svega 6 agresivnih limfoma nastalo na bazi indolentnih limfoma, prvenstveno folikularnog. Velika studija Laurenta i sur. pokazala je da su najčešće zahvaćeni limfni čvorovi vrata i medijastinuma dok su u našoj kohorti pacijenata najučestalije zahvaćeni bili limfni čvorovi trbuha, medijastinuma i na trećem mjestu vrata. Istraživanja Maurera i sur. dovela su do zaključka da su pacijenti oboljeli od agresivnog B-limfoma započinanjem liječenja nakon 2 tjedna imali bolji OS nego pacijenti koji su s liječenjem započeli ranije. To je potvrdio i rad Olsezewski i sur. u kojem su zaključili da ranije započinanje liječenja ima lošije ishode na preživljenje uopće. Navedeno se djelomično, ali ne u potpunosti, može objasniti težom kliničkom slikom i rizičnijim tipom bolesti, zbog čega je i započeto ranije liječenje. U svom radu ističu da je prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do započinanja liječenja iznosilo 22 dana (unutar mjesec dana). Komparirajući te podatke s našom kohortnom skupinom, dolazi se do zaključka da su preminuli pacijenti (kao uzrok limfom ili druge bolesti) započeli s liječenjem unutar prvog mjeseca od postavljanja dijagnoze. Pacijenti oboljeli od agresivnog B-limfoma prvenstveno su se liječili primjenom R-CHOP i R-daEPOCH protokola. Taj terapijski protokol bio je i najzastupljeniji u istraživanju Mamgain i sur. U skupini agresivnih limfoma najlošiji ishod su imali pacijenti oboljeli od limfoma visokog gradusa, gdje

je od šestero pacijenata samo dvoje preživjelo. Vrijeme od početka terapije do smrtnog ishoda se mjerilo u mjesecima, što ukazuje na agresivni tijek bolesti i u podlozi vjerojatne različite maligne klonove, koje standardna kemoterapija ne uspijeva iskorijeniti.

U našoj kohorti pacijenata oboljelih od indolentnih B-limfoma, podjednako su zastupljeni bili folikularni limfom i limfom marginalne zone. Iako literaturni podaci pokazuju da su oba tipa indolentnih limfoma nešto učestaliji u muškaraca, u našoj istraživanoj skupini dominantno oboljele su bile žene. Iako je za indolentnu bolest smrtnost bila visoka (36,8% za folikularni limfom, 21,0% za limfom marginalne zone), treba u obzir uzeti činjenicu da su uključeni samo pacijenti s aktivnom bolešću, a ne svi pacijenti oboljeli od indolentnih limfoma, kao i činjenicu da se radi o osobama starije dobi, s brojnim komorbiditetima. Kod većine pacijenata je bila isporučena cijela terapija i provedena postkemoterapijska reevaluacija bolesti, koja je u većini slučajeva ukazala na kompletnu remisiju bolesti. Navedeno ukazuje na komorbiditete kao važan čimbenik rizika za smrtni ishod u navedenoj skupini pacijenata.

Naša kohorta pacijenata liječenih zbog Hodgkinovog limfoma uključivala je skoro pa podjednak broj muškaraca i žena, dok je u studiji Dinesh i sur. udio liječenih muškaraca iznosio 67%. Sukladno poznatoj činjenici da Hodgkinov limfom ima bimodalnu distribuciju pojavnosti ovisno o dobi, naša kohorta je imala značajnu brojku pacijenata mlađih od 40 godina (33%). Najveći broj pacijenata (86,7%) je liječen u prvoj liniji, sukladno poznatoj činjenici visokog stupnja izlječenja, a osim jednog smrtnog ishoda u šezdesetšestgodišnjaka ostali preminuli pacijenti su bili stare dobi (stariji od 78 godina), koji nisu bili kandidati za agresivnije oblike liječenja, već palijativne protokole. U istraživanjima Brooks i sur. prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do početka liječenja iznosilo je 1,5 mjesec dok je u našoj kohortnoj skupini prosječno vrijeme iznosilo 2 mjeseca. U istraživanjima Laurent i sur.

najučestalije su bili zahvaćeni cervikalni i medijastinalni limfni čvorovi što se podudara s našim rezultatima. PET-CT je potvrđena kao pouzdanija, točnija i šire primjenjivana u kontrolnoj slikovnoj dijagnostici u pacijenata s Hodgkinovim limfomom tako da je u 100 % pacijenata korištena i u našoj kohortnoj skupini. Kemoterapijski protokol koji se najčešće primjenjivao u prvoj liniji liječenja bio je eBEACOPP, a potom ABVD što odgovara i mišljenju nekih autora poput Ullah i sur.

Limfom plaštenih stanica pripada skupini ne-Hodgkinovih limfoma i čini 5% ukupnog broja ne-Hodgkinovih limfoma. U ovom istraživanju 3,4% pacijenata je liječeno pod tom dijagnozom. Rai i sur. epidemiološki obrađujući podatke došli su do zaključka da je limfom plaštenih stanica prvenstveno limfom koji se pojavljuje u starijoj životnoj dobi (medijan 76 godina). Takvi podaci odgovaraju i našoj ispitivanoj skupini. Isti autori navode da je RB najčešći kemoterapijski protokol korišten u liječenju što vrijedi i za ispitivanu skupinu. U relapsu bolesti, lijek izbora je ibrutinib, za pacijente istraživane od strane Rule i sur., što je vrijedilo i u našem slučaju. Iako je od šestero pacijenata troje preminulo, navedeno je razumljivo ukoliko se u obzir uzme da su svi preminuli bili osamdesetogodišnjaci.

Naposljetku, T-stanični limfomi predstavljaju značajan terapijski izazov, s obzirom na recidivirajući karakter i često kratkotrajan učinak sistemske kemoterapije. Uključenost T-limfocita u sve vidove obrambenih funkcija u tijelu ograničava mogućnost kemoterapijskih protokola da adekvatnom toksičnošću nadvladaju rezistenciju malignih klonova, dok potentna biološka terapija usmjerena prema T limfocitima zbog blokade cjelokupnog obrambenog sustava rezultira katastrofičnim infekcijama i smrtnim ishodom. Ne pomaže niti činjenica da se radi o bolesti koja ne zahvaća isključivo stariju populaciju, već i osobe srednje dobi. Poznata je i geografska ovisnost pojavnosti, s povećanjem učestalosti od nordijskih

zemalja prema Ekvatoru, čime se naša zemlja pozicionira u zemlje srednje visokog rizika.

Navedene karakteristike se očituju i u našim podacima, uz udio od oko 8% svih limfoma.

8. Zaključak

Limfomi kao maligna oboljena limfatičnog tkiva čine sve veći udio hematoloških malignoma.

Podaci u ovom istraživanju pokazuju da se karakteristike naše ispitivane kohorte drastično ne razlikuju od karakteristika pacijenata koji su prikazati u drugim istraživanjima. Uzimajući u obzir komorbiditete pacijenata i njihovu dob s jedne strane te PFS, OS te smrtnost s druge strane, može se zaključiti da je liječenje u KBC Rijeka u skladu s nacionalnim, ali i svjetskim saznanjima na ovom kompleksom području.

9. Sažetak

Limfomi predstavljaju primarne zloćudne tumore limfatičnog sustava. Njihova temeljna podjela na Hodgkinove i ne-Hodgkinove predstavlja temelj u učenju, razumijevanju, liječenju i prognozi. Svaki podtip Hodgkinovog i ne-Hodgkinovog limfoma ima svoje karakteristike koje su važne u planiranju liječenja pa i očekivanju terapijskih ishoda uopće. Novim saznanjima na području imunologije, hematologije i onkologije, limfomi se u većini slučajeva uspješno liječe s visokim petogodišnjim preživljenjem. Cilj ovog rada bio je prikazati karakteristike pacijenata liječenih u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u dvogodišnjem periodu te usporediti demografske, epidemiološke podatke, podatke o terapijskim modalitetima i ishodima liječenja s dostupnom literaturom što otvara vrata daljnjem istraživanju i mogućim modifikacijama u liječenju.

Ključne riječi: limfom, kemoterapija, limfni čvorovi, Ann-Arbor klasifikacija

10. Summary

Lymphomas are primary malignant tumors of the lymphatic system. Their basic division into Hodgkin's and non-Hodgkin's is fundamental to learning, understanding, treatment and prognosis. Each subtype of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma has its own characteristics that are important in planning treatment and in expecting therapeutic outcomes in general. With new findings in the fields of immunology, hematology and oncology, lymphomas are successfully treated in most cases with a high five-year survival rate. The aim of this paper was to present the characteristics of patients treated at the Rijeka Clinical Hospital Center in a two-year period and to compare demographic, epidemiological data, data on therapeutic modalities and treatment outcomes with the available literature, which opens the door to further research and possible modifications in treatment.

Keywords: lymphoma, chemotherapy, lymph nodes, Ann-Arbor classification

11. Literatura

1. Mihić D., Mirat J., Včev A. Interna medicina. 1.izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021.
2. Zhao J, Guo X, Ma L, Zheng M, Guan T, Su L. PET/CT Evaluation of the Effect of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of T-Cell Lymphoblastic Lymphoma. Contrast Media Mol Imaging. 2022 Aug 16;2022:6057017. doi: 10.1155/2022/6057017. PMID: 36072622; PMCID: PMC9398827.
3. Swerdlow, A.J. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 30 (Suppl 1), S3–S12 (2003). <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1154-9>
4. Satou A, Takahara T, Nakamura S. An Update on the Pathology and Molecular Features of Hodgkin Lymphoma. Cancers (Basel). 2022 May 26;14(11):2647. doi: 10.3390/cancers14112647. PMID: 35681627; PMCID: PMC9179292.
5. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2023 Mar 23. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66038/>
6. PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute
7. Bilten Krohema, studeni 2022. Četvrti hrvatski konzensus o dijagnostici i liječenju limfoma. Dostupna na: <https://www.krohem.hr/wpcontent/uploads/2022/11/Bilten-KROHEM-Vol-14-2.pdf>

8. Miliotou AN, Papadopoulou LC. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(1):5-18. doi: 10.2174/1389201019666180418095526. PMID: 29667553.
9. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016 May 19. 127 (20):2375-90.
10. Laurent C, Do C, Gourraud PA, de Paiva GR, Valmary S, Brousset P. Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jun;94(25):e987. doi: 10.1097/MD.0000000000000987. PMID: 26107683; PMCID: PMC4504656.
11. Vodicka P, Klener P, Trneny M. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Early Patient Management and Emerging Treatment Options. *Onco Targets Ther.* 2022 Dec 6;15:1481-1501. doi: 10.2147/OTT.S326632. PMID: 36510607; PMCID: PMC9739046.
12. Olszewski, A.J., Ollila, T. and Reagan, J.L. (2018), Time to treatment is an independent prognostic factor in aggressive non-Hodgkin lymphomas. *Br J Haematol*, 181: 495-504. <https://doi.org/10.1111/bjh.15224>
13. Mangain G, Singh PK, Patra P, Naithani M, Nath UK. Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. *J Family Med Prim Care.* 2022 Aug;11(8):4151-4158. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2432_21. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36353039; PMCID: PMC9638643.

14. Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of Marginal Zone Lymphoma. *Ann Lymphoma*. 2021 Mar;5:1. doi: 10.21037/aol-20-28. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33829216; PMCID: PMC8020862.
15. Cerhan JR. Epidemiology of Follicular Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020 Aug;34(4):631-646. doi: 10.1016/j.hoc.2020.02.001. Epub 2020 May 5. PMID: 32586570; PMCID: PMC7323888.
16. Brooks EG, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD, Savage KJ, Shenkier TN, Klasa R, Gerrie AS, Skinnider B, Slack GW, Villa D. Impact of time from diagnosis to initiation of curative-intent chemotherapy on clinical outcomes in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):872-9. doi: 10.3109/10428194.2015.1086919. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26325236
17. . C, Do C, Gourraud PA, de Paiva GR, Valmary S, Brousset P. Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(25):e987. doi: 10.1097/MD.0000000000000987. PMID: 26107683; PMCID: PMC4504656
18. Ullah F, Dima D, Omar N, Ogbue O, Ahmed S. Advances in the treatment of Hodgkin lymphoma: Current and future approaches. *Front Oncol*. 2023 Mar 3;13:1067289. doi: 10.3389/fonc.2023.1067289. PMID: 36937412; PMCID: PMC10020509..
19. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, Hernández-Rivas JÁ, Qi K, Deshpande S, Parisi L, Wang M. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019 May;104(5):e211-e214. doi:

12. Životopis

Dominik Nekić rođen je 19. srpnja 1998. godine u Zadru. Školovanje započinje u Osnovnoj školi Bartula Kašića u Zadru te po završetku osnovnoškolskog obrazovanja upisuje Gimnaziju Franje Petrića koju završava 2017. godine. Iste godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci kojeg završava 2023. godine. Tijekom studija obnaša dužnost demonstratora na Katedri za anatomiju.