Liječenje indolentnih limfoma kemoterapijom temeljenom na fludarabinu

Čančarević, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:988912

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Čančarević

Liječenje indolentnih limfoma kemoterapijom temeljenom na fludarabinu

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti KBC Zagreb, na Zavodu za hematologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Igora Aurera, specijalista hematologa i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS KRATICA

ATKS – transplantacija autolognih krvnih matičnih stanica

BIS – bolnički informacijski sustav

EFS – preživljavanje bez događaja

eMZL – ekstranodalni limfom marginalne zone

ESHAP – kemoterapijski protokol: etoposid, metilprednizolon, citarabin, cisplatin

FL – folikularni limfom

G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor (faktor rasta)

HL – Hodgkinov limfom

HSV – Herpes simplex virus

KR – kompletna remisija

LPL – limfoplazmocitni limfom

MZL – limfom marginalne zone

NHL – non-Hodgkinov limfom

NK – Natural Killer Cells („prirodne ubilačke stanice“)

nMZL – nodalni limfom marginalne zone

NOPP – kemoterapijski protokol: mitoksantron, vinkristin, prednizon, prokarbazin

NR – bez odgovora na kemoterapiju

OS – ukupno preživljenje

PB – progresija bolesti

PET – pozitronska emisijska tomografija

PR – parcijalna remisija

(R)-CHOP – kemoterapijski protokol: (rituksimab), ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon

(R)-CNOP – kemoterapijski protokol: (rituksimab), ciklofosfamid, mitoksantron, vinkristin, prednizon

(R)-CVP – kemoterapijski protokol: (rituksimab), ciklofosfamid, vinkristin, prednizon

(R)-DHAP – kemoterapijski protokol: (rituksimab), deksametazon, citarabin, cisplatin

(R)-FC – kemoterapijski protokol: (rituksimab), fludarabin, ciklofosfamid

(R)-FND – kemoterapijski protokol: (rituksimab), fludarabin, mitoksantron, deksametazon

(R)-ICE – kemoterapijski protokol: (rituksimab), ifosfamid, carboplatin, etoposid

(R)-miniCHOP – kemoterapijski protokol nalik (R)-CHOP-u, ali manja doza

RR – odgovor na kemoterapiju

SB – stabilna bolest

SLL/KLL – limfom malih limfocita / kronična limfocitna leukemija

TTNT – preživljavanje bez terapije

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija

SADRŽAJ

SADRŽAJ **4**

SAŽETAK **6**

SUMMARY **8**

1. UVOD **10**

1.1. Limfomi 10

1.2. Indolentni limfomi 10

1.3. Terapija i prognoza indolentnih limfoma 12

1.4. R-FND protokol 15

1.5. Procjena odgovora na terapiju 16

2. CILJ RADA **18**

3. ISPITANICI I METODE **19**

3.1. Ispitanici 19

3.2. Podaci i ishodi 19

3.3. Statistička analiza 20

3.4. Etički aspekti 20

4. REZULTATI **21**

4.1. Dob i spol pacijenata 21

4.2. Tip limfoma 21

4.3. Broj linija terapije i protokoli prije R-FND-a 22

4.4. Stanje bolesti prije početka liječenja 24

4.5. Stadij bolesti na početku terapije R-FND-om 26

4.6. Broj ciklusa R-FND-a i primjena filgrastima 27

4.7. Nuspojave i transfuzije 27

4.8. Odgovor na R-FND 30

4.9. Daljnje liječenje u remisiji 32

4.10. Preživljenje 32

4.11. Uzroci smrti i sekundarni tumori 34

4.12. Prognostički čimbenici 34

5. RASPRAVA **38**

6. ZAKLJUČAK **41**

7. REFERENCE **42**

8. ZAHVALE **47**

9. ŽIVOTOPIS **48**

SAŽETAK

Indolentni limfomi su skupina sporo progresivnih hematoloških malignih bolesti. Pacijenti s takvim bolestima mogu nerijetko preživjeti više godina bez terapije. Karakteriziraju ih ponavljajući relapsi i remisije, pri čemu remisije bivaju sve kraće i teže za postići. Cilj ovog rada bio je analizirati rezultate liječenja indolentnih limfoma kombinacijom rituksimaba fludarabina, mitoksantrona i deksametazona (R-FND) koji je do široke dostupnosti bendamustina bio najčešće korišten terapijski protokol u kasnijim linijama liječenja. Podaci su prikupljeni retrospektivno, iz medicinske dokumentacije. Analizirali smo rezultate liječenja 68 bolesnika, 37 muškaraca i 31 žene. Medijan dobi je bio 60 godina, a raspon 33-78. 26 pacijenata je imalo folikularni limfom (FL), 24 limfom malih limfocita, odnosno B-kroničnu limfocitnu leukemiju (SLL/KLL), 11 limfom marginalne zone (MZL), 5 limfoplazmocitoidni limfom (LPL), a 2 nespecificirani indolentni B-stanični limfom. Na liječenje R-FND-om je odgovorilo 58 pacijenata (84%), 26 (38%) je postiglo kompletnu, a 31 (46%) parcijalnu remisiju. Nakon medijana praćenja od 31 mjesec (raspon 2-142), medijan ukupnog preživljenja (OS) je 41 mjesec, a preživljavanja bez relapsa ili progresije (EFS), odnosno preživljavanja bez terapije (TTNT) 24 mjeseca. 22 (31%) pacijenata je tijekom liječenja razvilo infekciju, 24 (35%) hematološke nuspojave 3. ili 4. stupnja, 8 ih je trebalo transfuziju eritrocita ili trombocita, a 2 (3%) su umrla od komplikacija liječenja. Muški spol je bio jedini statistički nepovoljan prognostički faktor za OS (p=0,04). Bolesnici s FL su imali statistički značajno bolji EFS i TTNT od onih sa SLL/KLL (p=0,011 i 0,046), a oni s kasnim relapsom od onih s refraktornom bolešću (p=0,028 i 0,021). Zaključno, naši rezultati liječenja R-FND-om slični su onima drugih autora s prihvatljivom razinom nuspojava, no čine se lošiji i s više nuspojava, nego oni kombinacije bendamustina i rituksimaba.

Ključne riječi: indolentni non-Hodgkinovi limfomi, B-kronična limfocitna leukemija, rituksimab, fludarabin, mitoksantron, deksametazon

SUMMARY

Indolent lymphomas are a group of slowly-progressive haematological malignancies. Some patients with such conditions can live for many years without treatment. They are characterized by multiple relapses and remissions, with remissions becoming progressively shorter and harder to achieve. The goal of this paper was to analyze results of treatment of indolent lymphomas with a regimen consisting of rituximab, fludarabine, mitoxantrone and dexamethasone (R-FND) which was, before the widespread availability of bendamustine, the most frequently used salvage regimen. Dana were collected retrospectively, from patient files. We analyzed the outcome of 68 patients, 37 males and 31 females. Median age was 60 years, range 33-78. 26 patients had follicular lymphoma (FL), 24 small lymphocytic lymphoma or B-chronic lymphocytic leukemia (SLL/CLL), 11 marginal zone lymphoma, 5 lymphoplasmocytoid lymphoma, and 2 unspecified indolent B-cell lymphoma. 58 patients (84%) responded to R-FND treatment, 26 (38%) achieved complete, and 31 (46%) partial remission. After median follow-up of 31 months (range 2-142), median overall survival (OS) was 41 months, and event-free survival (EFS) and treatment-free survival (TTNT) 24 months. During treatment, 22 (31%) patients developed infections, 24 (35%) hematologic toxicity grade 3-4, 8 (11%) needed red blood cell or platelet transfusions, and 2 (3%) died of treatment-related toxicities. Male sex was the only statistically significant negative prognostic factor for OS (p=0,04). Patients with FL had statistically significantly superior EFS and TTNT in comparison to those with SLL/CLL (p=0,011 and 0,046), and patients in late relapse in comparison to those with refractory disease (p=0,028 and 0,021). In conclusion, our results with R-FND are similar to those published in the literature; the toxicity is acceptable. However, results seem inferior and toxicity more prominent than with the bendamustine plus rituximab regimen.

Key words: indolent non-Hodgkin lymphoma, B-chronic lymphocytic leukemia, rituximab, fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone

1. UVOD

1.1. Limfomi

Limfomi je zajedničko ime za tumore limfnog tkiva. Mogu biti među najagresivnijim, ali i najindolentnijim poznatim malignim bolestima. (1) Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) limfocitni zloćudni tumori se dijele u pet velikih skupina: nezrele (prekursorske) limfocitne tumore, zrele (periferne) B-stanične tumore, zrele T i NK-stanične tumore, Hodgkinov limfom (HL) i limfoproliferativne bolesti povezane s imunodeficijencijom. Pojam non-Hodgkinovi limfomi (NHL) obično obuhvaća bolesti iz svih skupina osim HL i tumora plazma stanica. Prema tijeku bolesti NHL se dijele u tri skupine: indolentne, agresivne i vrlo agresivne. (2) Limfomi ne nastaju uvijek u limfnom čvoru. Oko trećine svih NHL nastaju u ekstranodalnom limfnom tkivu, a 85-90% su B-staničnog porijekla. (3)

Stupanj proširenosti limfoma se određuje prema Ann Arbor klasifikaciji. Prvi stadij odgovara zahvaćenosti jednog ekstranodalnog organa, čvora ili jedne skupine čvorova. Drugi stadij odgovara zahvaćenosti dviju ili više skupina čvorova, odnosno ekstranodalnog organa i čvorova, s iste strane dijafragme. Zahvaćenost čvorova s obje strane dijafragme smatra se trećim stadijem, a difuzno zahvaćanje ekstranodalnih organa se smatra četvrtim stadijem. (4)

1.2. Indolentni limfomi

Indolentni limfomi su non-Hodgkinovi limfomi koji sporo napreduju zbog čega bolesnici s njima mogu živjeti više godina, često i bez terapije. U skupinu indolentnih limfoma spada više različitih entiteta. Najčešći oblici su limfom malih limfocita ili B-kronična limfocitna leukemija, folikularni limfom, limfom marginalne zone te limfoplazmocitoidni

limfom. S incidencijom od 7,5-10 slučajeva na 100.000 stanovnika oni čine oko polovicu svih dijagnosticiranih limfoma. (5, 6)

Najčešći tip indolentnog limfoma je folikularni limfom (FL) koji čini oko 30% svih limfoma. (7) Incidencija FL u Europi je 2.18 slučajeva na 100.000. (5) Folikularni limfomi se histološki dijele prema gradusu, odnosno stupnju. Najčešće nastaje iz B stanica germinalnih centara limfnih čvorova te je povezan s kromosomskim translokacijama koje uključuju BCL2 gen. (3) Najčešće se prezentiraju bezbolnom adenopatijom. Karakteristični „B simptomi“ koji uključuju noćno znojenje, gubitak na težini i povišenu temperaturu javljaju se u oko 10% slučajeva. (8)

Limfoplazmocitni limfom (LPL) je rijedak tumor građen od zrelih B stanica koji često zahvaća koštanu srž i slezenu. Incidencija mu je oko 8,3 slučajeva na milijun stanovnika. Značajan dio tumorskih stanica se diferencira u plazma stanice koje zatim luče monoklonalno IgM antitijelo u količini dovoljnoj da izazove hiperviskozni sindrom koji se naziva Waldenströmova makroglobulinemija. (3) Waldenströmova makroglobulinemija je daleko najčešća klinička manifestacija LPL-a. (9)

Kronična limfocitna leukemija (KLL) i limfom malih limfocita (*small lymphocytic lymphoma*, SLL) se smatraju jednom bolesti. KLL se odnosi na leukemijsku sliku bolesti, odnosno na akumulaciju stanica u krvi, dok se SLL odnosi na solidnu tumorsku tvorbu. (10) KLL se smatra najčešćim oblikom leukemije u zapadnom svijetu. U SAD-u na KLL otpada 30% svih dijagnosticiranih leukemija. (11) Većina pacijenata se prezentira bezbolnim povećanjem limfnih čvorova, iako to nije pravilo. Čak 25% slučajeva se otkrije prilikom rutinskih pretraga krvi. (10)

Limfom marginalne zone (MZL) može biti nodalni (nMZL) i ekstranodalni (eMZL). Među ekstranodalnim treba posebno istaknuti splenički limfom marginalne zone.

Karakteristika ovih tipova limfoma je da često nastaju u tkivima zahvaćenim nekim kroničnim upalnim procesom, a ukoliko se uzrok upalnog procesa ukloni, mogu i regredirati. Klasičan primjer toga bio bi eMZL želuca kod kroničnog gastritisa uzrokovanog bakterijom *Helicobacter pylori* koji može regredirati nakon eradikacije uzročnika. (3) Klinička slika ovisi o zahvaćenoj lokaciji. (12-14)

Jedna od značajki indolentnih limfoma je njihova sklonost transformaciji u agresivne oblike limfoma. Najčešće se javlja transformacija folikularnog limfoma u difuzni velikostanični. Nakon toga je odgovor na terapiju uglavnom slab te je prognoza loša i medijan preživljenja je oko godinu dana. (15)

1.3. Terapija i prognoza indolentnih limfoma

Terapija indolentnih limfoma je dugotrajna i kompleksna. Tijek bolesti je karakteriziran brojnim remisijama i relapsima. Remisije s vremenom bivaju sve kraće, a relapsi sve lošije odgovaraju na liječenje. U konačnici pacijent najčešće umire od infekcije. Obzirom na spori tijek bolesti, značajan broj pacijenata umire od nepovezanih uzroka (7).

Više kliničkih studija je pokazalo da rano liječenje nema prognostičku prednost u odnosu na redovito praćenje kod bolesnika bez simptoma bolesti. (17) U rijetkim slučajevima mogu se javiti spontane kompletne remisije. Nešto češće, u otprilike 20% slučajeva, zabilježene su spontane parcijalne remisije. (18)

Studija provedena od strane *British National Lymphoma Investigation* je pokazala da je učinak rane terapije upitan čak i kod pacijenata s asimptomatskom uznapredovalom bolesti. Rezultati te randomizirane kontrolne studije su pokazali da je prosječno preživljenje skupine pacijenata s asimptomatskim uznapredovalim NHL liječene

klorambucilom bilo jednako prosječnom preživljenju skupine koja je samo klinički praćena uz kontrolu lokalnih simptoma zračenjem tih regija. (17)

Značajan napredak u preživljenju pacijenata s indolentnim limfomima je donijela primjena imunoterapije monoklonskim protutijelima od kojih je najznačajniji rituksimab. Rituksimab se može primjenjivati uz standardnu kemoterapiju ili kao jedina terapija, uglavnom za održavanje remisije. Schulz i Bohlius su sa suradnicima objavili rezultate meta-analiza koji su pokazali značajno dulje preživljenje te veću ukupnu stopu odgovora ako se uz standardni kemoterapijski protokol primjenjivao i rituksimab. (19, 20)

Kemoterapija se najčešće koristi kod simptomatske bolesti ili brze progresije. (7) Proširene oblike bolesti nije moguće izliječiti uobičajenom imunokemoterapijom. Intenzivniji protokoli dovode do veće stope postizanja kompletne remisije i duljeg trajanja remisije. U Hrvatskoj se donedavna najčešće terapija započinjala protokolom CHOP. On se sastoji od ciklofosfamida, doksorubicina, vinkristina i prednizona. U nekim drugim zemljama se češće terapija započinjala CVP protokolom (vinkristin, ciklofosfamid i prednizon). Uglavnom kod bolesnika s KLL/SLL u prvoj liniji se koristi FC protokol (fludarabin i ciklofosfamid). (2)

Nakon provedene indukcijske terapije i postizanja parcijalne ili kompletne remisije, često se provodi terapija održavanja rituksimabom. (2) PRIMA studija je pokazala da pacijenti koji su primali terapiju održavanja rituksimabom tijekom dvije godine su, u odnosu na skupinu koja je primala placebo, imali veću stopu održavanja kompletne remisije nakon 24 mjeseca, veću stopu preživljavanja bez progresije bolesti nakon 36 mjeseci, ali i češće infekcije te druge nuspojave rituksimaba. (21)

Nakon relapsa bolesti kod pacijenata liječenih R-CHOP-om, u Hrvatskoj se donedavna najčešće koristila imunokemoterapija po protokolu R-FND (fludarabin, mitoksantron, deksametazon). Nedostatak protokola temeljenih na fludarabinu je što su toksični za matične stanice pa se ponekad tim bolesnicima ne može prikupiti transplantat za autolognu transplantaciju matičnih stanica. (2)

Zadnjih godina se u prvoj i kasnijim linijama liječenja sve više umjesto CHOP-a, odnosno FND-a koristi bendamustin.

Protokoli bazirani na CHOP-u su vjerojatno i najbolja moguća kemoterapija transformacije indolentnog u agresivni limfom. Pacijenti liječeni na taj način imaju medijan preživljenja oko godine dana, a oko trećine pacijenata budu živi nakon tri godine. (22) Budući da kod tih pacijenata remisije najčešće traju vrlo kratko, najbolja terapijska opcija je transplantacija matičnih stanica. Nekoliko studija je pokazalo da i nakon transformacije limfoma pacijenti liječeni autolognom transplantacijom matičnih stanica često žive godinama, a oko polovice pacijenata 5 godina nakon transplantacije nemaju znakove bolesti. (23, 24)

Od transplantacijskih metoda koriste se alotransplantacija (aloTKS) i autotransplantacija (ATKS) matičnih krvotvornih stanica. AloTKS može dovesti do izlječenja, ali uz visoku stopu smrtnosti zbog komplikacija pa se rijetko koristi, uglavnom za KLL. (20, 25) ATKS se uglavnom koristi u kasnijim remisijama FL, rjeđe MZL i LPL. (2) Rezultati studije koju su proveli Schouten i suradnici su pokazali znatno produljeno četverogodišnje preživljenje te veću stopu remisije dvije godine nakon provedene terapije. (26)

Više studija je pokazalo učinkovitost radioterapije u liječenju ranih stadija folikularnog limfoma. (27-29) 10-godišnje preživljenje tih pacijenata je oko 75%, a medijan preživljenja 19 godina. (27)

Kod uznapredovale bolesti, ima smisla zračiti velike tumorske mase zaostale nakon kemoterapije. (2)

1.4. R-FND protokol

R-FND je najkorišteniji protokol liječenja indolentnih limfoma baziran na fludarabinu. Uključuje davanje rituksimaba, fludarabina, mitoksantrona i deksametazona. Najčešće se daje po jedan ciklus svakih 28 dana. Rituksimab se u intravenskoj infuziji daje prvi dan u dozi od 375 mg/m^2. Fludarabin se daje intravenski od prvog do trećeg dana u dozi od 25 mg/m^2. Mitoksantron se daje prvi dan intravenski u dozi od 10 mg/m^2. Deksametazon se u izvornoj inačici daje od prvog do petog dana u dozi od 20 mg. (2)

Fludarabin djeluje inhibicijom triju važnih enzima: DNA polimeraze alfa, ribonukleotid reduktaze te DNA primaze. Sveukupno antitumorsko djelovanje se temelji na inhibiciji DNA sinteze. Njegovu učinkovitost u liječenju indolentnih limfoma dokazale su MDAH i SWOG studije. (30)

Mitoksantron djeluje stvaranjem vodikove veze s molekulom DNA te u konačnici to vezanje dovodi do pucanja lanaca. Također je potentan inhibitor topoizomeraze II. (31)

Deksametazon je kortikosteroid. (32)

FND se rijetko koristi kao prva linija terapije indolentnih limfoma. Znatno češće se koristi kao druga linija terapije, kod recidiva ili refraktorne bolesti. (2) Unatoč tome, postoje studije koje pokazuju da i kao prva terapija može biti alternativa CHOP-u. Xiao-

xiao, Yan i suradnici su proveli studiju koja je pokazala da R-FND može odgoditi progresiju bolesti na dulji period od R-CHOP protokola. Međutim, incidencija infekcija i mijelosupresije je bila znatno veća u skupini liječenoj R-FND-om nego u skupini liječenoj R-CHOP-om. Vrijednost te studije donekle ograničava relativno mali uzorak od samo 107 pacijenata. (33)

Drugu značajnu studiju proveli su Tsimberidou, McLaughlin i suradnici. Oni su uspoređivali učinak liječenja IV. stadija indolentnih limfoma FND protokolom s učinkom liječenja alternativnim protokolom koji se sastojao od naizmjenične primjene DHAP, ESHAP, CHOP i NOPP protokola. Rađena je randomizirana kontrolna studija. Svi pacijenti su primali terapiju održavanja interferonom. FND u toj studiji nije doveo do duljeg trajanja odgovora u odnosu na drugu terapiju, ali su pacijenti liječeni FND-om imali manje nuspojava. (34)

Danas se umjesto R-FND-a sve češće koristi kombinacija bendamustina i rituksimaba (BR). Velika randomizirana studija je pokazala da je u kasnijim linijama liječenja indolentnih NHL BR učinkovitiji od kombinacije fludarabina i rituksimaba. (35) Smatra se da je bendamustin i manje toksičan za matične stanice. Kako BR i R-FND nisu nikada direktno uspoređeni, odlučili smo analizirati naše rezultate s potonjim protokolom kako bismo procijenili ima li opravdanja za ovaj trend.

1.5. Procjena odgovora na terapiju

Kategorije odgovora na terapiju su: kompletna remisija (KR), parcijalna remisija (PR), stabilna bolest (SB) i progresija bolesti (PB). KR i PR spadaju u pozitivne odgovore (RR), dok su stabilna bolest i progresija nepovoljne jer predstavljaju nedostatak odgovora (NR).

Kriteriji za pojedinu kategoriju su sljedeći: (5, 36)

Tablica 1. Kriteriji odgovora indolentnih limfoma na kemoterapiju (5, 36)

KR	Sva 3 kriterija: 1. Nema kliničkih niti laboratorijskih znakova bolesti. Jetra i slezena se ne pipaju. 2. CT: Limfni čvorovi koji su prije liječenja u najvećem promjeru bili > 1,5 cm su ≤ 1,5 cm. Manja dimenzija čvorova zahvaćenih bolešću koji su prije liječenja bili 1,1x1,1 - 1,5x1,5 cm je ≤ 1,0 cm. Fokalne promjene u jetri i slezeni, ako ih je bilo, su nestale. ili PET: B-LCL, HL ili FL ili su prije početka liječenja sva sijela bolesti vidljiva na CTu bila PET+: nema patološkog nakupljanja (bez obzira na veličinu rezidualne mase). U suprotnom: nema patološkog nakupljanja i ispunjeni su CT kriteriji za KR. 3. Koštana srž je bez histoloških i citoloških znakova infiltracije tumorom.
PR	Sva 4 kriterija: 1. Regresija veličine čvorova za > 50%. 2. Koštana srž je bez histoloških i citoloških znakova infiltracije tumorom. 3. Nema novih sijela limfoma. 4. Nisu ispunjeni kriteriji za KR.
SB	Nisu ispunjeni kriteriji ni za jednu drugu kategoriju.
PB	Barem 1 kriterij: 1. Novo sijelo limfoma. 2. Povećanje bilo kojeg čvora ili fokalne promjene za > 50% u odnosu na najmanju izmjerenu vrijednost s tim da obje dimenzije čvora moraju biti > 1,5 cm. 3. Čvorovi, odnosno fokalne promjene moraju biti PET+ ako se radi o B-LCL, HL ili FL ili su prije početka liječenja bile PET+.

2. CILJ RADA

Cilj ovog rada bio je analizirati učinkovitost i toksičnost R-FND imunokemoterapije u bolesnika liječenih na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb.

Podaci su prikupljeni retrospektivno, iz papirnatih ili elektronskih povijesti bolesti bolesnika.

Specifični ciljevi rada bili su:

1.Utvrditi ukupno preživljavanje (OS), preživljavanje bez događaja (EFS) i preživljavanje bez terapije (TTNT) nakon liječenja R-FND-om u bolesnika s indolentnim limfomima, FL, SLL/KLL, MZL i LPL.

2.Ustanoviti prognostičko značenje dobi, spola, broja ranijih linija liječenja, ranije primjene rituksimaba, vrste limfoma i trajanja odgovora na prethodnu liniju liječenja na navedena tri ishoda.

3.Ustanoviti toksičnost terapije, posebno: učestalost teške granulocitopenije, anemije i trombocitopenije, potrebe za transfuzijama, učestalost infekcija tijekom liječenja te pojavu drugih tumora.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

U istraživanje su uključeni bolesnici koji su zbog indolentnog limfoma (FL, MZL, LPL, SLL/KLL i nespecificirani indolentni B-NHL) u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb dobili barem jedan ciklus imunokemoterapije po R-FND protokolu, a u arhivi KBC-a Zagreb smo uspjeli naći njihove povijesti bolesti. U istraživanje nisu uključeni bolesnici liječeni zbog agresivnih limfoma, transformacije indolentnog limfoma ili limfoma plaštenih stanica kao ni oni koji su iz bilo kojeg razloga, npr. alergije ili refraktornosti na rituksimab, liječeni samo FND-om.

3.2. Podaci i ishodi

Prikupljeni su sljedeći podaci: datum rođenja, spol, datum dijagnoze, tip limfoma, broj linija terapije prije početka R-FND-a, ranije korišteni protokoli i ishodi, jesu li ranije liječeni rituksimabom, stanje bolesti na početku liječenja, datum početka R-FND-a, stadij pri početku R-FND-a, broj R-FND ciklusa, nuspojave, primjena filgrastima, odgovor na R, daljnje liječenje, datum zadnje kontrole ili smrti, datum relapsa ili progresije nakon terapije R-FND-om, datum početka sljedeće linije terapije, pojava drugog tumora te uzrok smrti.

Stanje bolesti na početku liječenja ocijenjeno je kao kasni relaps ako su od završetka prethodne linije liječenja do početka R-FND-a prošle > 2 godine, rani relaps ako je bolesnik na prethodnu liniju odgovorio, ali je nakon < 2 godine započeo s R-FND-om te refraktorna bolest ako nije odgovorio na prethodnu liniju liječenja. Analizirane su nuspojave od početka R-FND-a do završne procjene odgovora, a zabilježene sve

teške nuspojave (3. i 4. stupnja po CTC verziji 4.0 kriterijima), infekcije, potreba za transfuzijama i hitne hospitalizacije. Odgovor na liječenje klasificiran je kao kompletna remisija (KR), parcijalna remisija (PR) ili izostanak odgovora (NR). U potonju kategoriju su ubrojeni stabilna bolest (SB), progresivna bolest (PB) ili smrt zbog toksičnosti liječenja.

Na temelju navedenih podataka izračunati su ukupno preživljenje (OS – vrijeme od početka R-FND-a do zadnje kontrole ili smrti), preživljenje bez događaja (EFS – vrijeme od početka R-FND-a do zadnje kontrole ili relapsa odnosno smrti) te preživljenje bez terapije (TTNT – vrijeme od početka R-FND-a do zadnje kontrole ili početka sljedeće linije terapije odnosno smrti). Transplantacija u remisiji i terapija održavanja rituksimabom nisu smatrane događajem za analizu EFS i TTNT.

3.3. Statistička analiza

Podaci su opisani deskriptivnim statističkim metodama – medijan i raspon za kvantitativne te broj i postotni udio za kvalitativne podatke. Vremenski ishodi, OS, EFS i TTNT su izračunati Kaplan-Meierovom metodom, a statistička značajnost razlika određena *log-rank* testom.

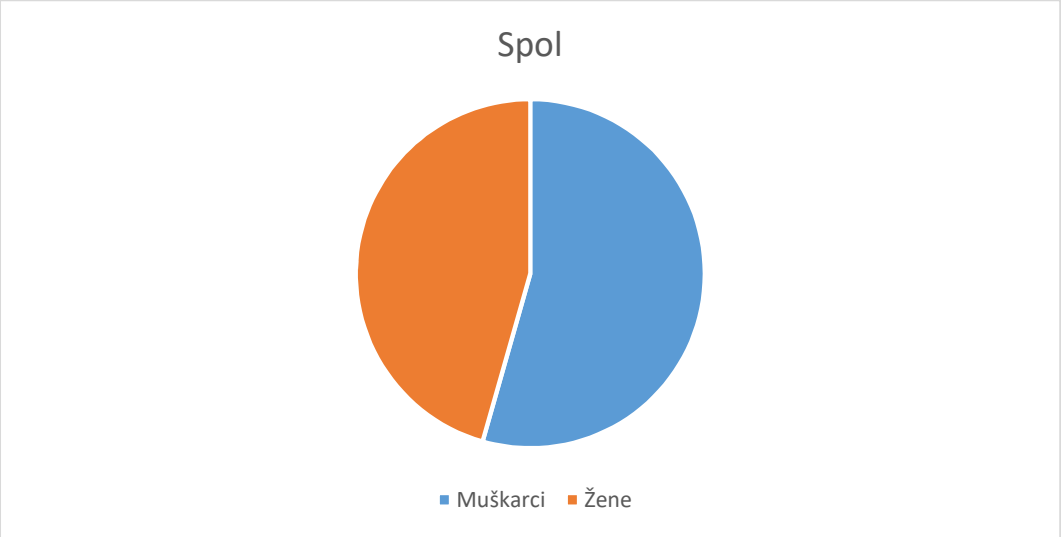
3.4. Etički aspekti

Suglasnost za provedbu istraživanja dalo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Nisu prikupljeni niti prikazani podaci na temelju kojih bi se mogao otkriti identitet ispitanika.

4. REZULTATI

4.1. Dob i spol pacijenata

Identificirano je 68 bolesnika koji su ispunjavali uključne kriterije. Među njima je bilo 37 muškaraca (54%) i 31 žena (46%).



Slika 1. Udio muškaraca i žena u obrađenom uzorku

Medijan dobi pacijenata bio je 60 godina, uz raspon od 33 do 78. Među muškarcima je medijan dobi 61, a raspon od 34 do 78 godina. Među ženama je medijan dobi 58, a raspon od 33 do 69 godina.

4.2. Tip limfoma

Daleko najveći broj obrađenih pacijenata bolovao je od folikularnog limfoma te limfoma malih limfocita / kronične limfocitne leukemije. Od 68 analiziranih pacijenata, 26 (38%) je bolovalo od folikularnog limfoma. Među njima je najviše (13 pacijenata; 50%) imalo folikularni limfom gradusa 1. Oni su činili 19% ukupnog uzorka. Po 6 pacijenata (9%

ukupnog uzorka, odnosno 23% pacijenata s folikularnim limfomom) su imali FL gradusa 2 i 3. Za 1 pacijenta gradus FL nije bio definiran. 24 pacijenta (35%) su bolovali od limfoma malih limfocita / B-kronične limfocitne leukemije (SLL/KLL). U 11 pacijenata je dijagnosticiran limfom marginalne zone (MZL). Od njih je 6 imalo ekstranodalni oblik (eMZL) (9% svih, odnosno 55% pacijenata oboljelih od MZL), dok je 5 pacijenata imalo nodalni oblik (nMZL) (7% svih, odnosno 45% pacijenata oboljelih od MZL). Isti broj, 5 pacijenata, je bolovao od limfoplazmocitnog limfoma (LPL). Dva pacijenta (3%) su imala nespecificirani indolentni B-stanični limfom.

Tablica 2. Broj pacijenata s pojedinim oblicima indolentnog limfoma

TIP LIMFOMA	BROJ PACIJENATA	POSTOTNI UDIO
FL	26	38
SLL/KLL	24	35
eMZL	6	9
nMZL	5	7
LPL	5	7
Nespecificirani indolentni B-NHL	2	3

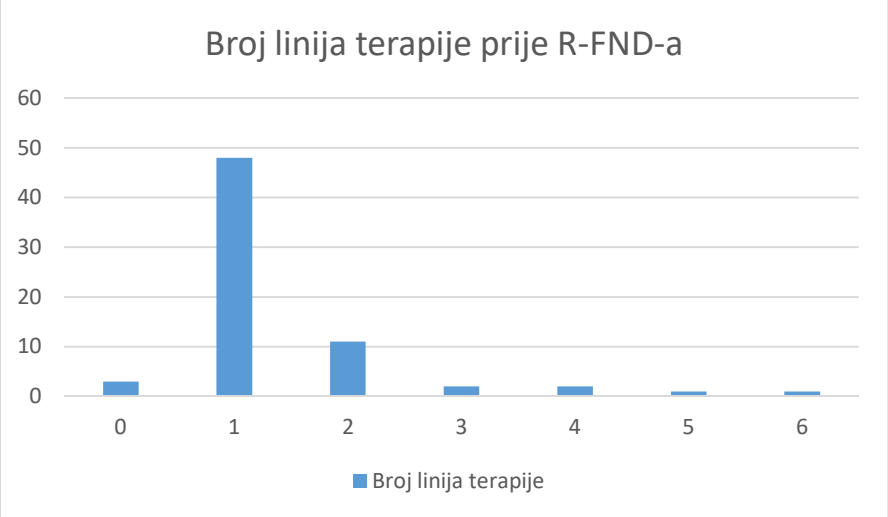
4.3. Broj linija terapije i protokoli prije R-FND-a

Najveći broj pacijenata, 48 (71%) je prije početka terapije po protokolu R-FND primio jednu prethodnu liniju terapije. Raspon je bio od 0 (tim pacijentima je R-FND bio prva linija terapije koju su primali) do 6. Tri pacijenta (4%) su primila R-FND kao prvu liniju

terapije, 11 (16%) kao treću, po 2 (3%) kao četvrtu ili petu liniju terapije te po 1 (1%) kao šestu, odnosno sedmu liniju kemoterapije.

Tablica 3. Broj linija terapije prije početka R-FND-a

BROJ LINIJA TERAPIJE	BROJ PACIJENATA	POSTOTNI UDIO
0	3	4
1	48	71
2	11	16
3	2	3
4	2	3
5	1	1
6	1	1



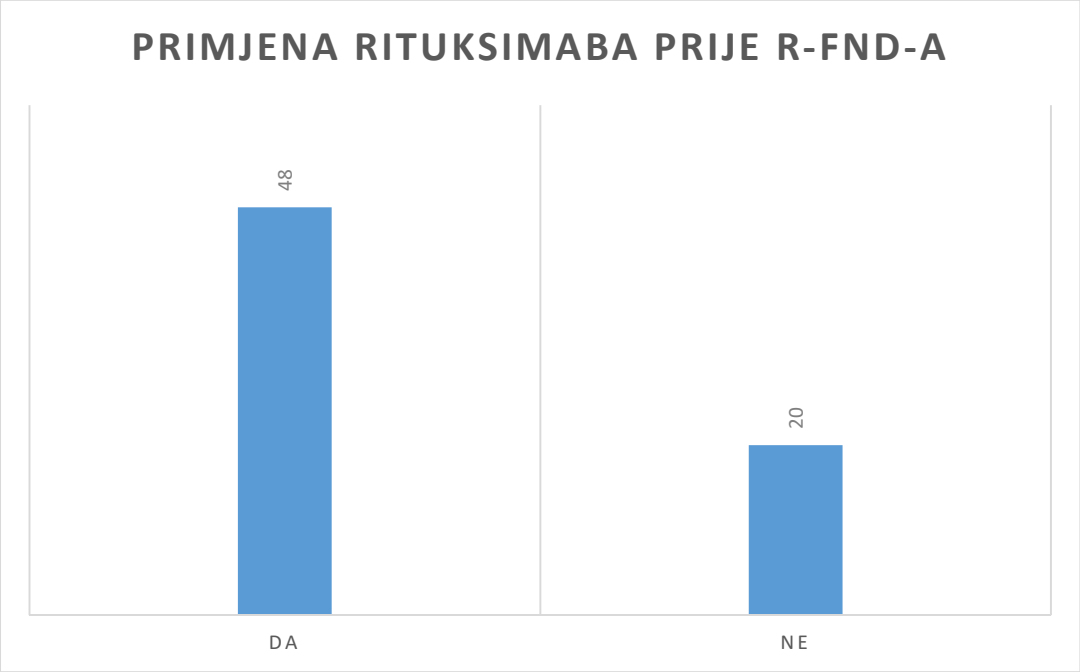
Slika 2. Broj linija kemoterapije prije primjene R-FND-a

Najčešće korišten kemoterapijski protokol prije R-FND-a bio je R-CHOP. Njega je dobilo 38 pacijenata što čini 56% cjelokupnog uzorka, odnosno 58% onih koji su primili barem jednu liniju terapije prije R-FND-a. 21 pacijent (31% cijelog uzorka, odnosno 32% pacijenata koji su primili barem jednu liniju terapije prije R-FND-a) je liječeno

klorambucilom. Ostali korišteni protokoli su bili CVP, monoterapija rituksimabom, CNOP, CEOP, fludarabin, FC, FND, alemtuzumab, DHAP, ICE, kladribin i mini-CHOP.

4 bolesnika su prije početka R-FND-a zračena, 3 su primala terapiju održavanja rituksimabom, a po jedan su bili splenektomirani, odnosno autotransplantirani.

20 pacijenata (29%) nije, a 48 (71%) jest primalo rituksimab prije početka liječenja R-FND-om.



Slika 3. Broj pacijenata koji jesu i koji nisu primali rituksimab prije terapije R-FND-om

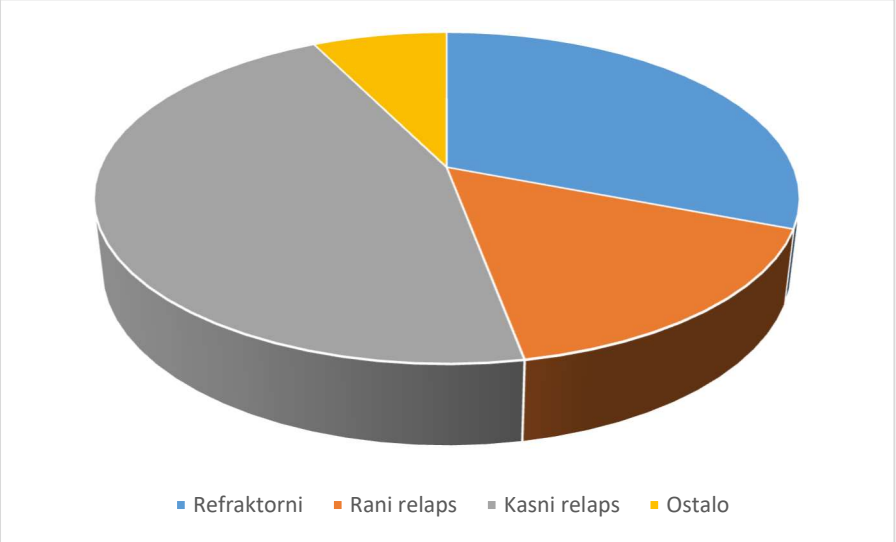
4.4. Stanje bolesti prije početka liječenja

Prema stanju bolesti prije početka liječenja R-FND-om pacijenti su podijeljeni u one s refraktornom bolešću, ranim i kasnim relapsom. Bolest smo smatrali refraktornom ako prijašnjom terapijom nije postignuta kompletna ili parcijalna remisija. Ranim relapsom smo smatrali onaj koji se dogodio unutar dvije godine od završetka prethodne linije liječenja (ne računajući terapiju održavanja rituksimabom), a kasnim onaj koji se

dogodio nakon više od dvije godine. Među analiziranim pacijentima, najveći broj pacijenata je imao kasni relaps, njih 31 (46%). 21 pacijent (31%) je imao refraktornu bolest, a 11 (16%) rani relaps. Kod jednog pacijenta je terapija promijenjena u R-FND zbog nuspojava prethodnog protokola.

Tablica 4. Udio pacijenata koji su imali refraktornu bolest, rani i kasni relaps

STANJE BOLESTI	BROJ PACIJENATA	POSTOTNI UDIO
Refraktorna	21	31
Rani relaps	11	16
Kasni relaps	31	46
Ostalo	5	7



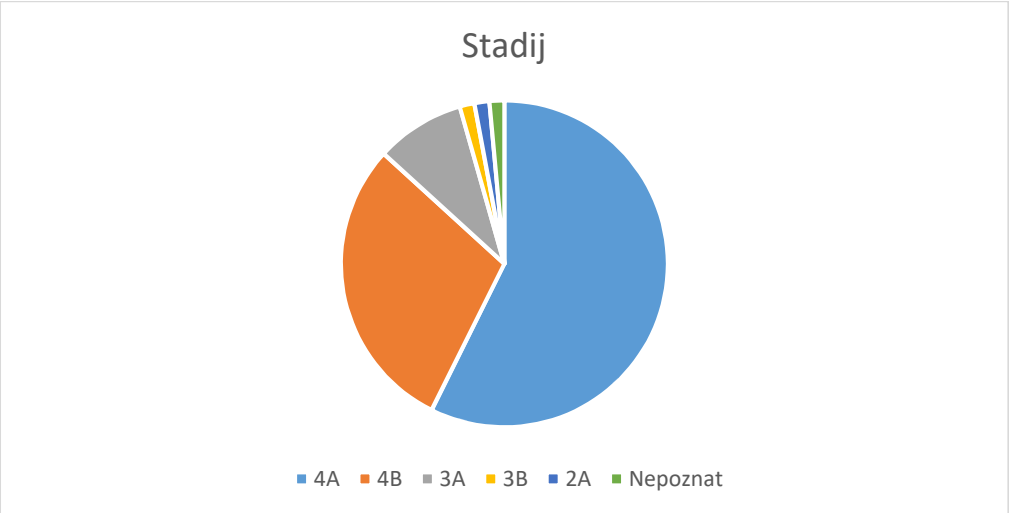
Slika 4. Udio pacijenata koji su imali refraktornu bolest, rani i kasni relaps

4.5. Stadij bolesti na početku terapije R-FND-om

Najveći broj bolesnika je na početku liječenja R-FND-om bio u 4.A stadiju bolesti. Takvih bolesnika je bilo 39 (57%). Sljedeći po učestalosti je bio 4.B stadij u kojem je bilo 20 bolesnika (29%). U 3.A stadiju je bilo 6 bolesnika (9%). U 3.B i 2.A stadiju je bio po 1 bolesnik (1%). Kod jednog bolesnika stadij bolesti na početku liječenja R-FND-om nije bio poznat.

Tablica 5. Udio pacijenata prema stadiju bolesti na početku terapije R-FND-om

STADIJ BOLESTI	BROJ PACIJENATA	POSTOTNI UDIO
4A	39	57
4B	20	29
3A	6	9
3B	1	1
2A	1	1
nepoznat	1	1



Slika 5. Udio pacijenata prema stadiju bolesti na početku terapije R-FND-om

4.6. Broj ciklusa R-FND-a i primjena filgrastima

Medijan broja ciklusa R-FND-a koje su pacijenti primili je bio 6, uz raspon od 1 do 8. Najveći broj pacijenata je primio ili 3 (23 pacijenta) ili 6 ciklusa (30 pacijenata) po R-FND protokolu.

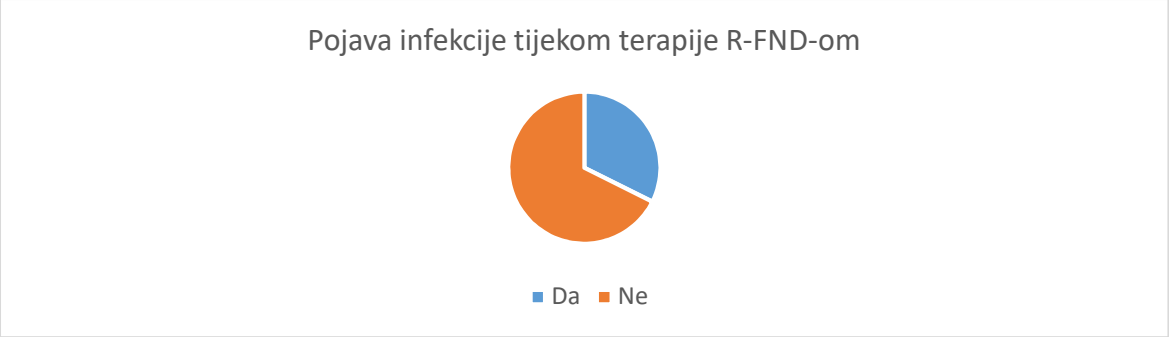
Tri pacijenta (4%) su primili manji broj ciklusa rituksimaba, nego FND-a. Jedan je primio 1 ciklus R-FND-a i 2 ciklusa FND-a, drugi 2 ciklusa R-FND-a i 4 FND-a, a treći 7 ciklusa R-FND-a i jedan FND-a.

22 pacijenta (32%) su primala filgrastim, najčešće kao sekundarnu profilaksu neutropenije.

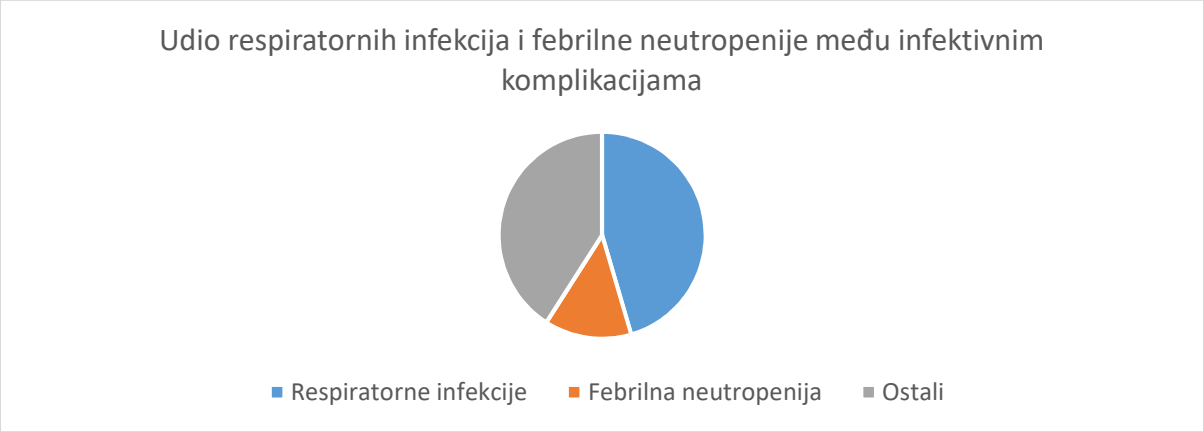
4.7. Nuspojave i transfuzije

Nuspojave su podijeljene u tri skupine: infektivne, hematološke i ostale. Zajedno s hematološkim nuspojavama, analizirano je i jesu li pacijenti dobili transfuziju. Za jednu pacijenticu podaci o nuspojavama nisu bili dostupni.

22 pacijenta (32%) su razvila neku od infektivnih komplikacija. Među njima, najučestalije su bile respiratorne infekcije koje je razvilo 10 pacijenata (45% svih infekcija, odnosno 15% svih pacijenata). Jedan pacijent je razvio aspergilozu pluća, dok su ostali razvili različite virusne i bakterijske respiratorne infekcije. Tri pacijenta (14% svih infektivnih komplikacija, odnosno 4% svih bolesnika) su razvila febrilnu neutropeniju. Ostale zabilježene infektivne nuspojave uključuju: afte, HSV infekcije, infekcije mokraćnog trakta, gastroenterokolitis i sepsu.

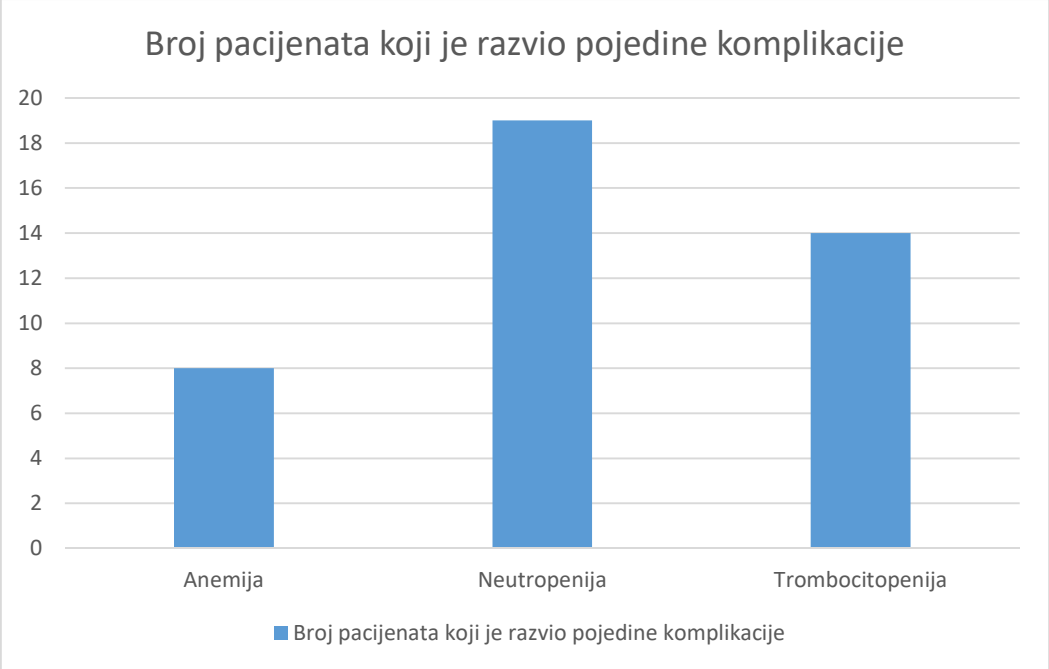


Slika 6. Udio pacijenata koji su razvili neku od infektivnih komplikacija tijekom terapije R-FND-om



Slika 7. Udio respiratornih infekcija i febrilne neutropenije među svim infektivnim komplikacijama

Hematološke nuspojave 3. i 4. stupnja su zabilježene kod 24 pacijenta (35%). Anemiju je imalo 8, neutropeniju 19, a trombocitopeniju 14 pacijenata.

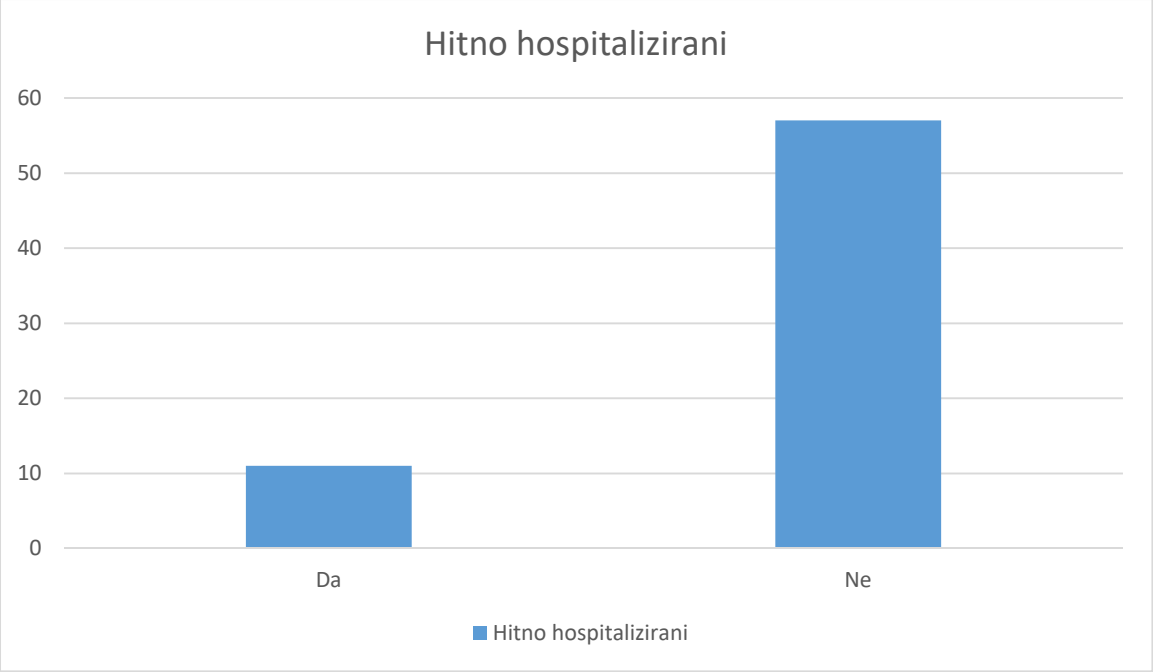


Slika 8. Grafički prikaz broja pacijenata koji su razvili pojedine hematološke komplikacije

Transfuzija je bila potrebna kod 8 pacijenata (12%). Dva pacijenta (25% svih transfuzija, odnosno 3% svih pacijenata) su primila transfuziju eritrocita, jedan (13% svih transfuzija, odnosno 1% svih pacijenata) je primio transfuziju trombocita, dok je 5 (63% svih transfuzija, odnosno 7% svih pacijenata) primilo transfuziju i eritrocita i trombocita.

Ostale nuspojave javile su se kod 22 pacijenta (32%). Najčešća od njih je bio suhi kašalj koji se javio u 5 pacijenata (7%). Kod 2 pacijenta (3%) je zabilježena alergija na rituksimab. Druge zabilježene nuspojave su: bubrežno zatajenje, vrućica, bol u prsima, hipertenzija, dilatativna kardiomiopatija, konstipacija, proljev, mučnina, bolovi u želucu, gubitak apetita, depresija, umor, slabost, onemoćalost, slabost mišića i eritematozni osip.

11 pacijenata (16%) je tijekom terapije R-FND-om hitno hospitalizirano.



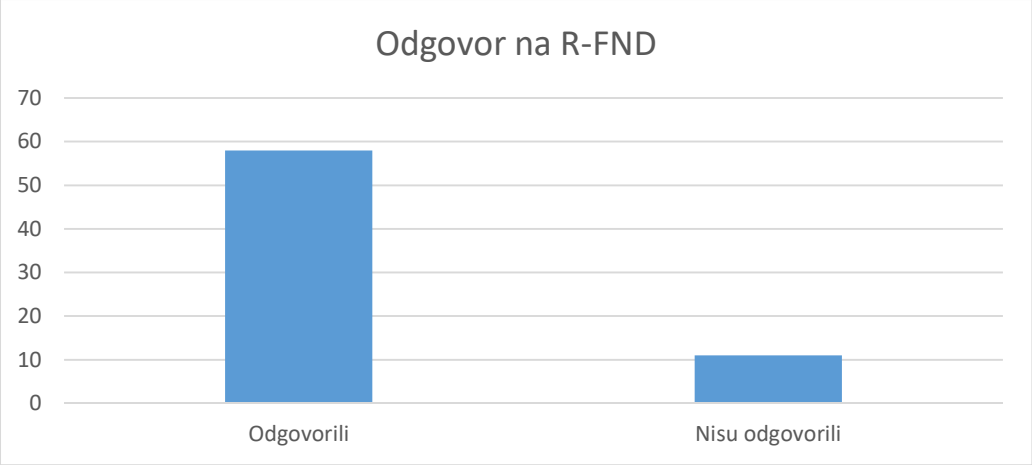
Slika 9. Broj hitno hospitaliziranih pacijenata tijekom liječenja R-FND-a

4.8. Odgovor na R-FND

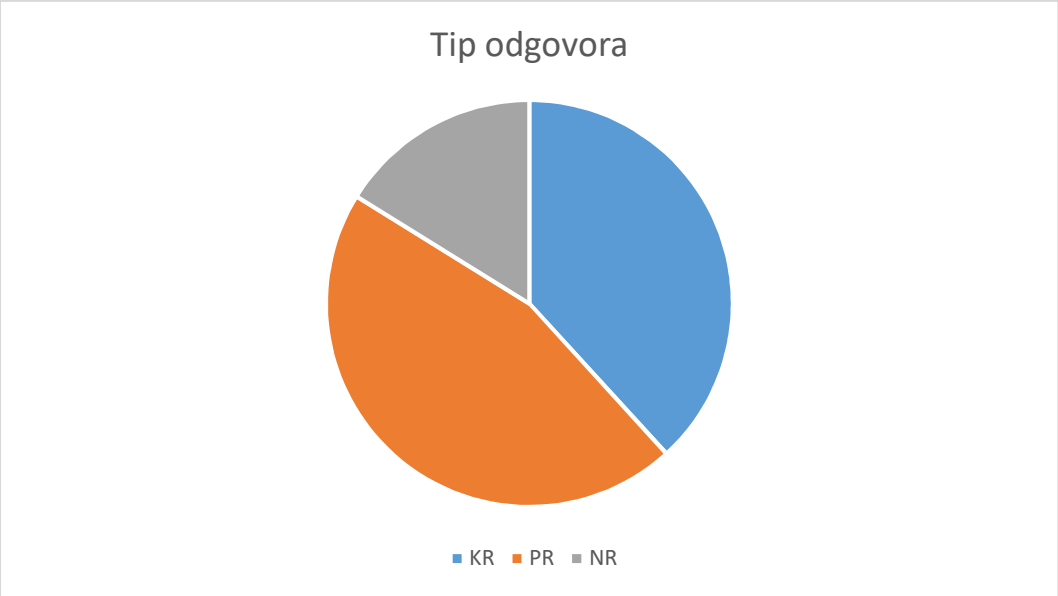
Kategorije odgovora su kompletna remisija (KR), parcijalna remisija (PR), stabilna bolest (SB) i progresija bolesti (PB). KR i PR se smatraju povoljnim odgovorom (RR), dok su SB i PB nepovoljne (NR).

58 pacijenata (84%) je odgovorilo na terapiju; 26 (38%) je postiglo KR, a 31 (46%) PR.

11 pacijenata (16%) nije odgovorilo na R-FND.



Slika 10. Odnos broja pacijenata koji jesu i onih koji nisu odgovorili na R-FND



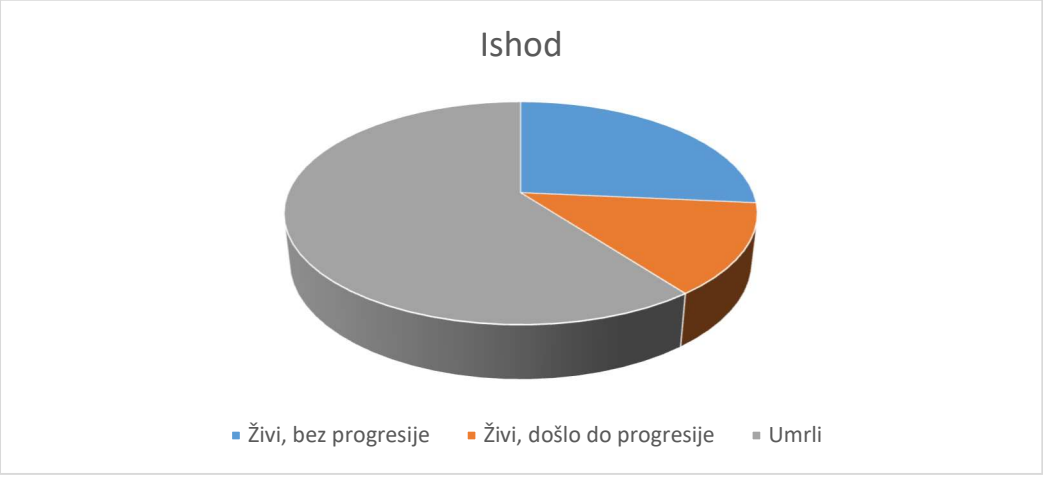
Slika 11. Grafički prikaz odgovora pacijenata na terapiju R-FND-om

4.9. Daljnje liječenje u remisiji

10 pacijenata (15%) je, nakon što je R-FND-om postignuta remisija, liječeno transplantacijom autologni matičnih krvotvornih stanica (ATKS), a 1 (1%) transplantacijom alogeničnih matičnih stanica. Kod 5 pacijenata (7% svih i 31% pacijenata kod kojih je prikupljanje pokušano) se nije uspjelo prikupiti dovoljno matičnih stanica za ATKS, dok jedan, kod kojeg je prikupljen transplantat, nije transplantiran zbog brze progresije limfoma. 7 pacijenta (10%) je nakon R-FND-a primalo terapiju održavanja rituksimabom.

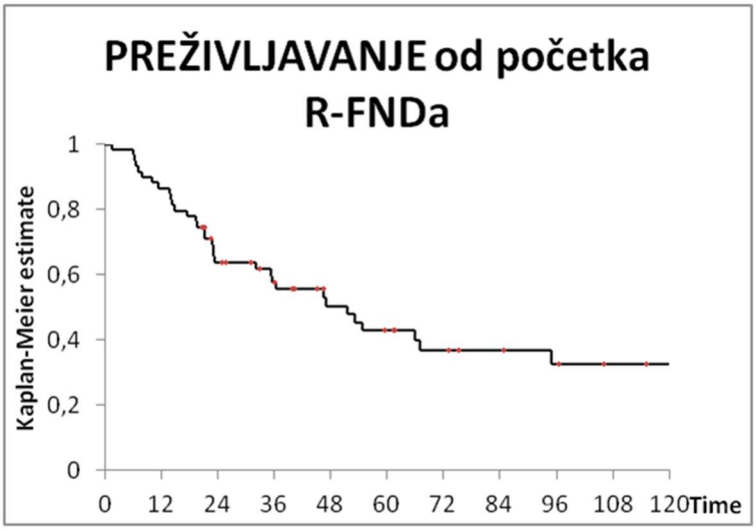
4.10. Preživljenje

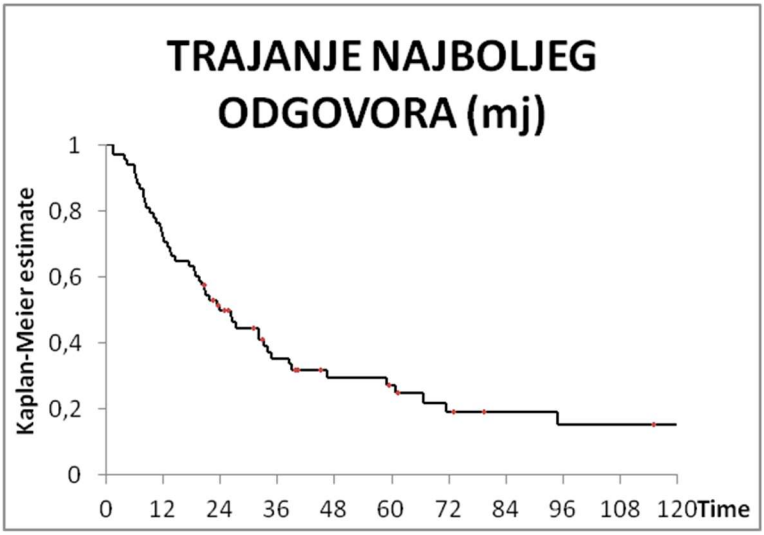
Medijan praćenja pacijenata je 31 mjesec, raspon od 1 do 142 mjeseca. U trenutku pisanja rada je, od praćenih pacijenata, 27 još uvijek živo (40%). Kod 18 od njih (26%) nakon terapije R-FND-om nije došlo do povrata ili progresije bolesti.

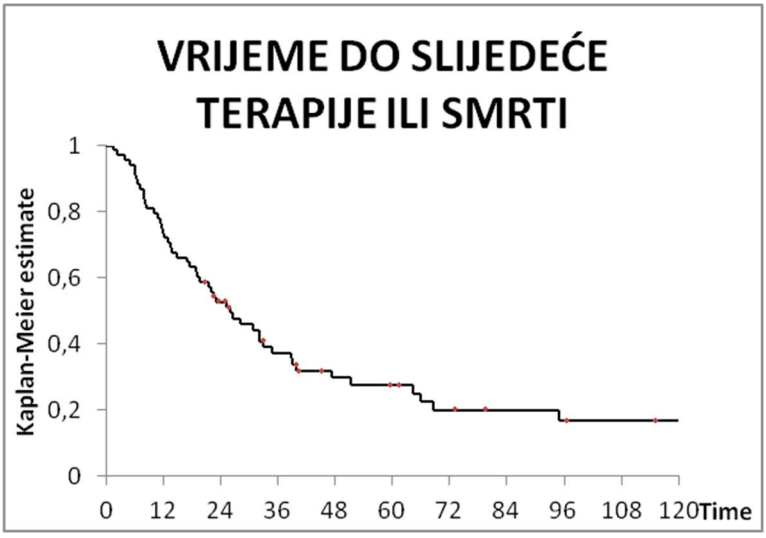


Slika 12. Grafički prikaz ishoda: živi, bez progresije; živi, došlo do progresije; umrli pacijenti

Medijan OS je 41 mjesec, a EFS i TTNT po 24 mjeseca.







Slika 13. Grafički prikaz preživljavanja od početka R-FND-a, trajanja najboljeg odgovora i vremena do sljedeće terapije ili smrti

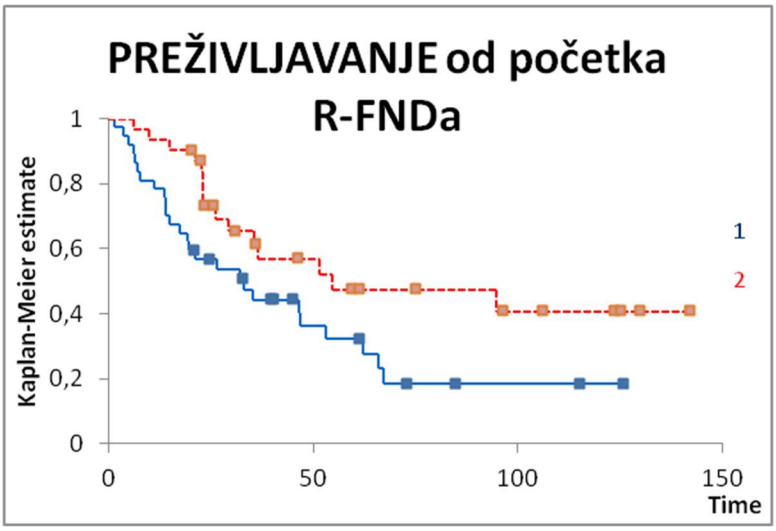
4.11. Uzroci smrti i sekundarni tumori

Među 41 umrlim pacijentom, najčešći uzrok smrti je infekcija/sepsa s 14 zabilježenih slučajeva (34% umrlih, odnosno 21% svih pacijenata). Ostali zabilježeni uzroci smrti uključuju: druge komplikacije limfoma, druge tumore i kardijalnu dekompenzaciju. Dva bolesnika (3%) umrla su od komplikacija liječenja R-FND-om. Jedna pacijentica je umrla od progresivne multifokalne leukoencefalopatije.

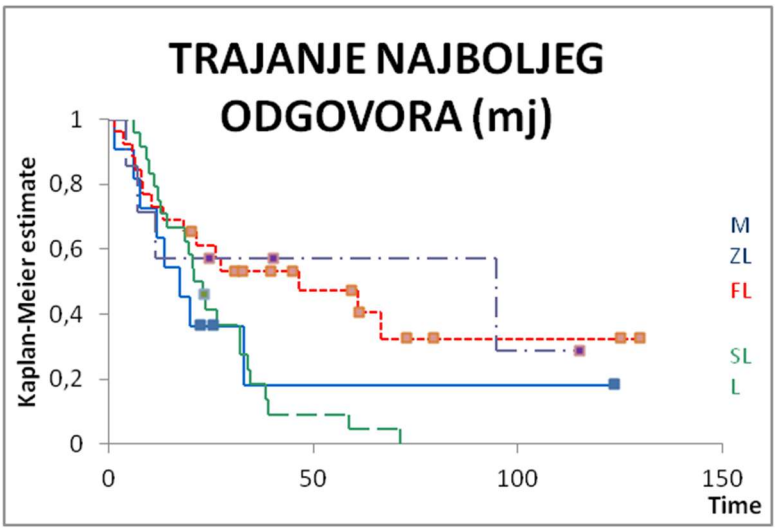
Sekundarni tumori su se razvili u 5 pacijenata (7%). Po jedan je dobio karcinom mokraćnog mjehura, glioblastom, karcinoma jetre i karcinom debelog crijeva dok je u jednog došlo do transformacije indolentnog limfoma u Hodgkinov limfom.

4.12. Prognostički čimbenici

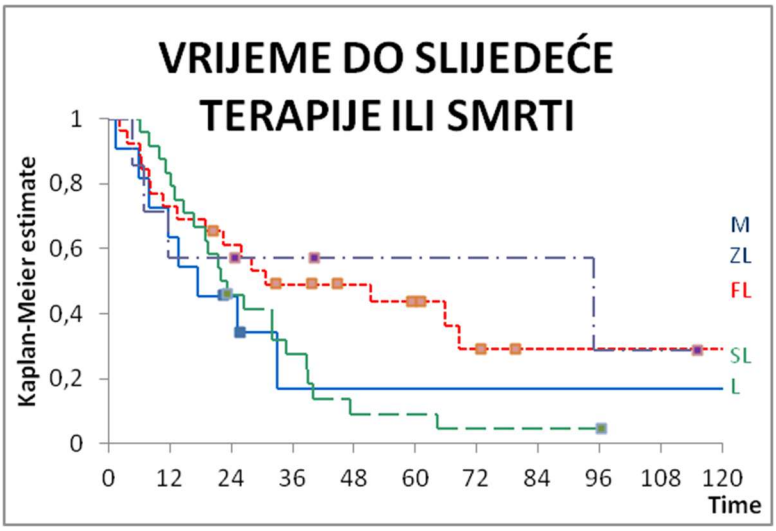
Ispitali smo prognostički utjecaj dobi, spola, broja prethodnih linija liječenja, ranijeg liječenja rituksimabom, tipa limfoma i stanja bolesti prije početka liječenja R-FND-om na OS, EFS i TTNT. Jedini statistički značajan prognostički čimbenik ($p<0,05$) za OS je bio spol, žene su živjele duže od muškaraca. Što se EFS i TTNT tiče, bolesnici s FL su imali povoljnije ishode od onih sa SLL, a bolesnici u kasnom relapsu od onih s refraktornom bolešću. Razlike između onih s FL, odnosno SLL i onih s MZL ili ostalih nisu bile statistički značajne kao ni one između pacijenata s ranim relapsom i kasnim relapsom odnosno refraktornom bolešću.



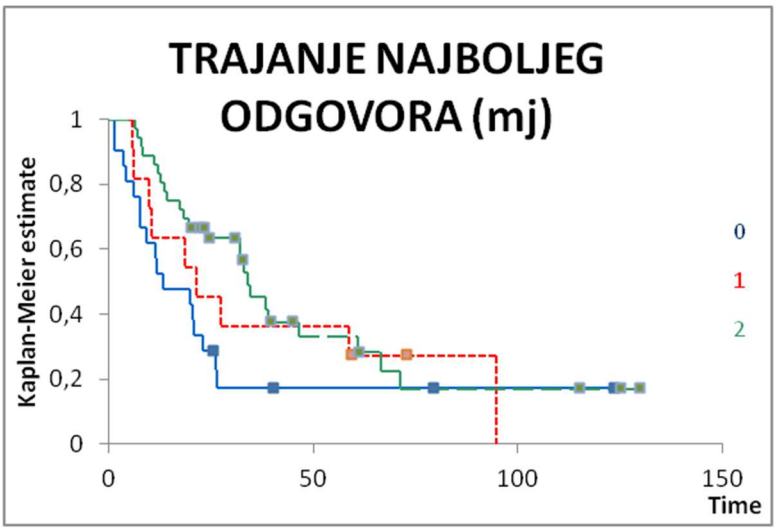
Slika 14. OS u ovisnosti od spola u mjesecima (1 – muškarci, 2 – žene) (p=0,04)



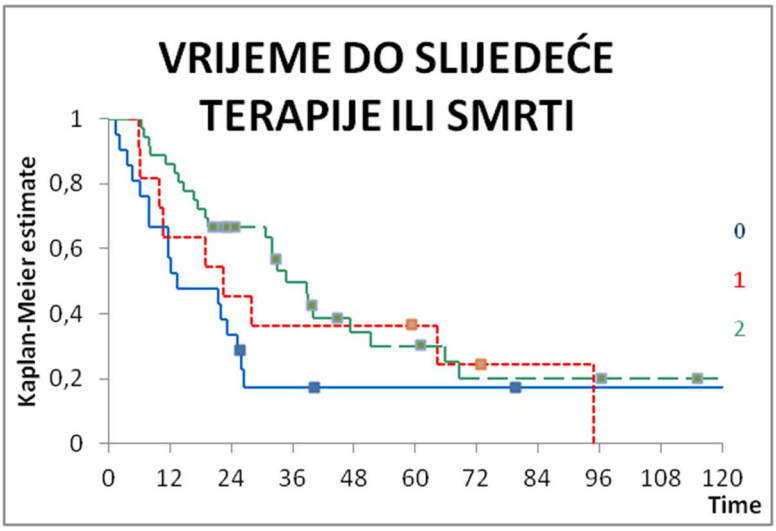
Slika 15. EFS u mjesecima u odnosu na tip limfoma (p=0,09 za sve, a 0,011 za usporedbu FL i SLL)



Slika 16. TTNT u mjesecima u odnosu na tip limfoma (p=0,226 za sve, a 0,046 za usporedbu FL i SLL)



Slika 17. EFS u mjesecima u odnosu na stanje bolesti prije početka R-FND-a (0 – refraktorni, 1 – rani relaps, 2 – kasni relaps ili 1. linija) (p=0,094 za sve, a 0,028 za usporedbu refraktornih i kasnih relapsa)



Slika 18. TTNT u mjesecima u odnosu na stanje bolesti prije R-FND-a (0 – refraktorni, 1 – rani relaps, 2 – kasni relaps ili 1. linija) (p=0,081 za sve, a 0,021 za usporedbu refraktornih i kasnog relapsa)

5. RASPRAVA

Ovo istraživanje imalo je nekoliko nedostataka. Uzorak od 68 pacijenata je manji nego u drugim studijama te zbog toga postoji mogućnost odstupanja. Također, povijesti bolesti nekih pacijenata nisu pronađene. Postoji i mogućnost da liječnici koji su pratili pacijente nisu zabilježili svaku nuspojavu.

S druge strane, u istraživanju je korišten neselektiran uzorak (svi pacijenti liječeni u KBC Zagreb pa je otklonjena mogućnost pristranosti ispitivača) s velikog geografskog područja i širokog raspona dobi.

Medijan dobi pacijenata je bio 60 godina što je u skladu s rezultatima drugih studija koje sugeriraju da su indolentni limfomi pretežno bolest srednje i starije dobi (1, 2, 5). Također, u skladu s ostalim studijama, najveća je incidencija folikularnih limfoma i SLL/KLL, a najrjeđi od proučavanih tumora je limfoplazmocitni limfom .

Liječenje se u najvećem broju slučajeva provodilo u skladu sa mjernicama. Najčešći protokol s kojim se započinjala terapija indolentnih limfoma u KBC Zagreb bio je R-CHOP, koji je prije R-FND-a primalo 44% pacijenata. Otkad je na listi lijekova HZZO za tu indikaciju, se rituksimab široko koristi u prvoj liniji liječenja indolentnih limfoma pa ga je preko 70% analiziranih pacijenata primalo prije početka protokola R-FND. Mlađi bolesnici, koji zadovoljavaju kriterije za transplantaciju matičnih stanica i kod kojih se uspije prikupiti transplantat, se u značajnom broju tako i liječe.

Odgovor na liječenje bio je zadovoljavajući. Više od 80% pacijenata je odgovorilo na terapiju, a u 38% je postignuta kompletna remisija. Kako je bilo i za očekivati, te brojke su niže od onih iz studija Xiao-xiaoa i suradnika te Tsimberidoua i suradnika (96%, odnosno 97%) koji su R-FND koristili u prvoj liniji liječenja (33, 34). Međutim, značajnije je da je ishod liječenja R-FND-om bio bolji, nego kombinacijom rituksimaba

i fludarabina (FR), ali lošiji nego kombinacijom bendamustina i rituksimaba (BR) iz ključnog istraživanja koje je dovelo do promjena u preporukama o izboru terapije, kako u svijetu, tako i kod nas (35). U toj studiji, u koju su također bili uključeni bolesnici s relapsnim ili refraktornim indolentnim limfomima je medijan EFS-a u skupini bolesnika liječenih FR-om bio godinu dana, a BR-om preko 3 godine, dok je u našoj skupini 2 godine. Prikupljanje matičnih krvotvornih stanica za ATKS nije uspjelo u čak jedne trećine bolesnika kod kojih je pokušano što potvrđuje tezu u fludarabinu kao lijeku koji je toksičan za matične stanice.

Učestalost i težina nuspojava u našem istraživanju je bila vrlo prihvatljiva uz vrlo velik broj pacijenata kod kojih nisu zabilježene nikakve značajne nuspojave. Ozbiljne nehematološke nuspojave poput kardiotoksičnih efekata, zatajenja bubrega ili sepse su bile izrazito rijetke. To je u skladu s rezultatima studije Tsimberidoua i suradnika, ali ne i Xiao-xiaoa (33, 34). Isto tako, toksičnost je slična onoj FR-a i BR-a iz studije Rummela i suradnika (35).

Naši rezultati sveukupno potvrđuju da je bila opravdana odluka hrvatskih hematologa da promijene preporuke o protokolu izbora za liječenje relapsnih ili refraktornih indolentnih NHL.

Što se prognostičkih čimbenika tiče, opažanja da su najlošije ishode imali pacijenti s refraktornim oblikom bolesti te da oni sa SLL/KLL odgovaraju lošije od pacijenata s FL, su bila očekivana. Činjenica da broj prethodnih linija liječenja i ranije liječenje rituksimabom nisu od značajne prognostičke vrijednosti, moguće ukazuju da R-FND ima drugačiji mehanizam djelovanja od ranije korištenih protokola i da ga ima smisla pokušati u bolesnika u kasnijim linijama liječenja. Isto tako, činjenica da se dob nije

pokazala kao značajniji prognostički faktor, ukazuje da se R-FND dobro podnosi i u starijim dobnim skupinama.

Ženski spol je bio jedini statistički značajan prognostički faktor za OS. Što se EFS-a i TTNT-a tiče, također je postojao trend povoljnijeg ishoda kod žena, no razlika nije dosegla statističku značajnost. Za to postoje najmanje dva objašnjenja. Prvo, žene u u dobnim skupinama obuhvaćenima ovim istraživanjem žive duže od muškaraca. Drugo, kod nas žene češće oboljevaju od FL, a muškarci od SLL/KLL, a prva vrsta limfoma ima bolju prognozu od potonje.

Zaključno, iako je danas racionalno koristiti rituksimab i bendamustin kao terapiju izbora zbog studija koje sugeriraju da se radi o boljoj terapiji, bilo bi dobro provesti randomizirano istraživanje i usporediti R-FND i rituksimab-bendamustin kod pacijenata s relapsom indolentnih limfoma. O R-FND-u također treba razmišljati kao o mogućoj terapiji kod pacijenata koji razviju preosjetljivost na bendamustin ili kod onih kojima se nakon terapije bendamustinom razvije novi relaps bolesti.

6. ZAKLJUČAK

1. Indolentni limfomi su pretežno bolest srednje i starije dobi, uz relativno rijetku incidenciju među mlađima.
2. R-CHOP je bio najkorištenija prva linija terapije indolentnih limfoma.
3. Ishodi terapije R-FND-om su usporedivi s rezultatima dobivenim u drugim studijama. R-FND je dobar izbor terapije s prihvatljivim profilom nuspojava.
4. Statistički su značajno lošiji ishodi kod SLL/KLL nego kod FL neovisno o terapiji.
5. Statistički najlošiju prognozu imaju pacijenti s refraktornim oblikom bolesti.
6. Pacijenti liječeni u KBC-u Zagreb imaju prognozu usporedivu prognozi pacijenata liječenih u drugim velikim centrima u svijetu.

7. REFERENCE

1. Longo DL. Malignancies of Lymphoid Cells. U: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J i sur., ur. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19. izd. New York: McGraw Hill; 2015.
2. Labar B i sur., ur. Hematologija. Zagreb: Školska knjiga; 2017. Str. 365-418
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC i sur., ur. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. Str. 596-614.
4. Cheston BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. J Clin Oncol. 2014; 32(27): 3059–3067.
5. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010; 116:3724.
6. Vrhovac B, Jaksic B, Reiner Ž, Vucelić B i sur., ur. Interna Medicina, 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str. 1013-1025.
7. Aurer I. Front-Line Treatment of Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. CML Leukemia & Lymphoma. (7891-352X) 15 (2007); 93-100. Dostupno na: https://bib.irb.hr/prikazi-rad?&rad=338321
8. Pinter-Brown LC et al. Follicular Lymphoma Management Overview. U: Medscape [Internet]. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/203268-overview
9. Freedman AS, Aster JC. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of lymphoplasmacytic lymphoma. U: UpToDate, Post TW ur.

UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017. [Pristupljeno 18.7.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com

10. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111:5446.
11. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63:11.
12. Freedman AS, Aster JC. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of extranodal (MALT) and nodal marginal zone lymphomas. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2016. [Pristupljeno 18.7.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com
13. Traweek ST, Sheibani K, Winberg CD, et al. Monocytoid B-cell lymphoma: its evolution and relationship to other low-grade B-cell neoplasms. Blood 1989; 73:573.
14. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Blood 2003; 101:2489.
15. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25:2426.
16. Ardeshna KM, Smith P, Norton A et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet 2003;362:516–22.

17. Krikorian JG, Portlock CS, Cooney P, Rosenberg SA. Spontaneous regression of non-Hodgkin's lymphoma: a report of nine cases. Cancer 1980; 46:2093.
18. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99:706.
19. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99:706.
20. Freedman AS, Friedberg JW. Initial treatment of advanced stage (III/IV) follicular lymphoma. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2017. [Pristupljeno 18.7.2017.] Dostupno na: http://www.uptodate.com
21. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2011; 377:42.
22. Bastion Y, Sebban C, Berger F, et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. J Clin Oncol 1997; 15:1587.
23. Foran JM, Apostolidis J, Papamichael D, et al. High-dose therapy with autologous haematopoietic support in patients with transformed follicular lymphoma: a study of 27 patients from a single centre. Ann Oncol 1998; 9:865.

24. Williams CD, Harrison CN, Lister TA, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell support for chemosensitive transformed low-grade follicular non-Hodgkin's lymphoma: a case-matched study from the European Bone Marrow Transplant Registry. J Clin Oncol 2001; 19:727.
25. Vignot S, Mounier N, Larghero J, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation can improve event-free survival for indolent lymphoma: a study using patients as their own controls. Cancer 2007; 109:60.
26. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. J Clin Oncol 2003; 21:3918.
27. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64:928.
28. Chen MG, Prosnitz LR, Gonzalez-Serva A, Fischer DB. Results of radiotherapy in control of stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1979; 43:1245.
29. McLaughlin P, Fuller LM, Velasquez WS, et al. Stage I-II follicular lymphoma. Treatment results for 76 patients. Cancer 1986; 58:1596.
30. Drugs.com [Internet]. Fludarabine information from Drugs.com; c2000-10 [Updated: 02/2013; Citirano: 10.7.2017.]. Dostupno na: https://www.drugs.com/pro/fludarabine.html
31. Drugs.com [Internet]. Mitoxantrone information from Drugs.com; c2000-10 [Updated: 06/2015; Citirano: 10.7.2017.]. Dostupno na: https://www.drugs.com/pro/mitoxantrone.html

32. Drugs.com [Internet]. DMT SUIK information from Drugs.com; c2000-10 [Updated: 12/2016; Citirano: 10.7.2017.]. Dostupno na: https://www.drugs.com/pro/dmt-suik.html
33. Xiao-xiao X, Yan B, Zhen-xing W, Yong Y, Xiao-xiong W, Yi-zhou Z. Fludarabine-based versus CHOP-like regimens with or without rituximab in patients with previously untreated indolent lymphoma: a retrospective analysis of safety and efficacy. Onco Targets Ther. 2013; 6: 1385-1392.
34. Tsimberidou AM, McLaughlin P, Younes A, Rodrigues MA, Hagemeister FB, Sarris A, et al. Fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone (FND) compared with an alternating triple therapy (ATT) regimen in patients with stage IV indolent lymphoma. Blood. 100(13): 4351-7. Dostupno na: http://www.bloodjournal.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=12393618
35. Rummel M, Kaiser U, Balser C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17(1):57-66.
36. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007; 25(5):579-86

8. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru, prof. dr. sc. Igoru Aureru koji mi je pomogao u izradi diplomskog rada. Također želim zahvaliti svima onima koji su mi savjetima i podrškom olakšali pisanje ovog rada.

9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 23.8.1992. u Zagrebu. Osnovnu i srednju školu te osnovnu glazbenu školu sam završio u Križevcima. Nakon završetka Prirodoslovno-matematičke gimnazije upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sam tri godine bio demonstrator na Katedri za patofiziologiju. U svibnju 2017. sam odradio kliničku rotaciju na Medicinskom fakultetu Harvard u bolnici Brigham and Women's Hospital. Aktivno se služim engleskim jezikom. U slobodno vrijeme igram tenis.