

Učinkovitost i nuspojave radioterapije infradijafragmalnih polja u bolesnika s limfomima

Galunić Bilić, Lea

Doctoral thesis / Disertacija

2019

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:105:186545>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lea Galunić Bilić

**Učinkovitost i nuspojave radioterapije
infradijafragmalnih polja u bolesnika s
limfomima**

DISERTACIJA



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lea Galunić Bilić

**Učinkovitost i nuspojave radioterapije
infradijafragmalnih polja u bolesnika s
limfomima**

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena na Zavodu za planiranje i provođenje radioterapije, Klinike za onkologiju, KBC Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Fedor Šantek

Zahvaljujem mentoru, prof.dr.sc. Fedoru Šanteku na prijateljskoj i stručnoj pomoći i savjetima.

Zahvaljujem prof.dr.sc. Igoru Aureru na poticaju, povjerenju i podršci u stručnom i znanstvenom radu.

Hvala mojoj obitelji na vjeri i ljubavi koju mi je dala i kojoj me poučila.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1 LIMFOMI	1
1.1.1 HODGKINOV LIMFOM.....	2
1.1.2 NE-HODGKINOVIM LIMFOMI.....	3
1.1.2.1 FOLIKULARNI LIMFOM	4
1.1.2.2 LIMFOM MARGINALNE ZONE	4
1.1.2.3 B-VELIKOSTANIČNI LIMFOM.....	5
1.2 RADIOTERAPIJA U LIJEČENJU LIMFOMA.....	5
1.2.1 2D ZRAČENJE LIMFOMA.....	7
1.2.2 3D KONFORMALNO ZRAČENJE LIMFOMA	9
1.2.3 RADIOTERAPIJA INDOLENTNIH LIMFOMA	12
1.2.3.1 RADIOTERAPIJA FOLIKULARNIH LIMFOMA.....	12
1.2.3.2 RADIOTERAPIJA LIMFOMA MARGINALNE ZONE	12
1.2.4 RADIOTERAPIJA AGRESIVNIH LIMFOMA	13
1.2.4.1 RANI STADIJI AGRESIVNIH LIMFOMA	13
1.2.4.2 UZNAPREDOVALI AGRESIVNI LIMFOMI	14
1.3 NUSPOJAVE ZRAČENJA	15
1.3.1 ORGANI RIZIKA.....	16
1.3.1.1 KRALJEŽNIČNA MOŽDINA	17
1.3.1.2 ŽELUDAC I CRIJEVO	17
1.3.1.3 JETRA.....	18
1.3.1.4 GUŠTERAČA	18
1.3.1.5 BUBREZI.....	19
1.3.1.6 KOŠTANA SRŽ.....	19
1.3.1.7 GONADE	19
2. HIPOTEZA	21
3. CILJEVI RADA.....	22
4. MATERIJALI, ISPITANICI I METODE	23
5. REZULTATI.....	25
5.1 ANALIZA ISPITIVANE POPULACIJE	25
5.2 ANALIZA PREŽIVLJENJA PREMA ISPITIVANIM PARAMETRIMA	27
5.3 ANALIZA RELAPSA.....	38
5.4 NUSPOJAVE ZRAČENJA INFRADIJAFRAGMALNIH POLJA	43
5.5 USPOREDBA UČINKOVITOSTI 2D I 3D RADIOTERAPIJE	48
6. RASPRAVA	56
6.1 NUSPOJAVE.....	63

6.2	UČINKOVITOST I NUSPOJAVE 2D I 3D RADIOTERAPIJE	68
7.	ZAKLJUČCI.....	71
8.	KRATAK SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU	72
9.	KRATAK SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU	73
10.	LITERATURA	74
11.	KRATKA BIOGRAFIJA.....	91

POPIS OZNAKA I KRATICA:

3D-CRT - trodimenzionalna konformalna radioterapija

ABVD - akronim za terapiju doksorubicinom, bleomicinom, vinblastin i dakarbazin

ATKS - autologna transplantacija koštane srži

cHL – klasični Hodgkinov limfom

CHOP - akronim za terapiju ciklofosfamidom, doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom

CNS - središnji živčani sustav (engl. Central Nervous System)

CTV - engl. Clinical Target Volume

CVP - kemoterapijski protokol ciklofosfamid, vinkristin, prednizon

DFS - preživljenje bez znakova bolesti (engl. Disease Free Survival)

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

DLBCL - difuzni B-velikostanični limfom (engl. diffuse large B-cell lymphoma)

BEACOPP – kemoterapijski protokol koji uključuje bleomicin, etopozid, adriamicin, ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin i prednizon

ECOG - Eastern Oncology Cooperative Group

EFRT - zračenje proširenog područja (engl. Extended-Field Radiation Therapy)

EFS - preživljenje bez događaja (engl. event-free survival)

FL - folikularni limfom

GI - gastrointestinalno

GTV - engl. Gross Tumor Volume

HL - Hodgkinov limfom

ICRU - engl. International Commission on Radiation Units Measurement

IFRT - zračenje zahvaćenog polja (engl. Involved-Field Radiation Therapy)

IMRT- radioterapija moduliranog intenziteta (engl. Intensity-Modulated Radiation Therapy)

INRT - zračenje zahvaćenog čvora (engl. Involved-Node Radiation Therapy)

IPI - međunarodni prognostički indeks (engl. International Prognostic Index)

ISRT - zračenje zahvaćenog mjesta (engl. Involved-Site Radiation Therapy)

KR - kompletna remisija

KT - kemoterapija

LDH - laktat-dehidrogenaza

LET - engl. linear energy transfer

MALT - engl. Mucosa associated lymphoid tissue

MZL - limfomi marginalne zone

NCCN - Nacional Comprehensive Cancer Network
NLPHL - nodularna limfocitna predominacija Hogkinova limfoma
NHL - Ne-Hodgkinov limfom
NOS - neklasificiran (engl. not otherwise specified)
OAR - rizični organi (engl. Organs at Risk)
OS - ukupno preživljenje (engl. Overall Survival)
P - vjerojatnost
PFS - preživljenje bez znakova bolesti (engl. Progression Free Survival)
PS - opće stanje (engl. Performance Status)
PTV - engl. Planning Treatment Volume
QUANTEC - engl. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic
R - rituksimab
RILD - bolest jetre inducirana zračenjem (engl. Radiation Induced Liver Disease)
RT – radioterapija
SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SMN - sekundarne maligne neoplazme
SWOG - Southwest Oncology Group

1. UVOD

1.1 LIMFOMI

Limfomi su zloćudni tumori limfocitne loze, čija se podjela temelji na histološkim i genskim obilježjima tumora u kombinaciji s imunosnim i kliničkim značajkama. Limfocitni zloćudni tumori dijele se u pet osnovnih skupina: nezrele (prekursorske) limfocitne tumore, zrele (periferne) B-stanične tumore, zrele T i NK-stanične tumore, Hodgkinov limfom i limfoproliferativne bolesti povezane s imunodeficijencijom. Svi oblici toga poremećaja su maligni i u većini slučajeva, ako se ne liječe, smrtonosni (1).

Radi se o heterogenoj skupini bolesti s različitom kliničkom slikom, laboratorijskim parametrima, histološkom nalazu, imunološkom podrijetlu malignih stanica, odgovoru na terapiju te prognozom bolesti. Biološka heterogenost je najvjerojatnije posljedica činjenice da do zloćudne transformacije može doći na svakom stupnju diferencijacije limfocita od djevičanskih do memorijskih, citotoksičnih ili plazma stanica. Obzirom na složenost klasifikacije, za postavljanje dijagnoze limfoma je, osim uobičajene patohistološke analize, nužna imunohistokemija, a nerijetko i citogenetika, odnosno molekularne metode.

Prema tijeku bolesti zloćudni tumori mogu se podijeliti u indolentne, agresivne i vrlo agresivne. Indolentni limfomi su bolesti koje sporo napreduju i s kojima bolesnik može živjeti godinama i bez liječenja. Agresivni limfomi su karakterizirani bržim porastom tumorske mase, a bez liječenja bolesnik umire u roku od nekoliko mjeseci. Kod vrlo agresivnih je to razdoblje svedeno na nekoliko tjedana ili dana (2).

Za određivanje stadija bolesti koristi se Ann Arbor klasifikacija (Tablica 1.). Pomoću te klasifikacije limfomi se svrstavaju u stadije I - IV što je važno jer o proširenosti bolesti nerijetko ovisi plan liječenja.

Tablica 1. Ann Arbor klasifikacija limfoma

STADIJ	DEFINICIJA
I	Zahvaćenost jedne regije limfnih čvorova
II	Zahvaćenost dvije ili više regija limfnih čvorova s iste strane dijafragme (II) ili lokalizirano zahvaćanje jednog nelimfatičnog organa sa ili bez zahvaćenosti limfnih čvorova s iste strane dijafragme (IIE)
III	Zahvaćenost regija limfnih čvorova s obje strane dijafragme (III), što može biti praćeno lokaliziranim zahvaćanjem nelimfatičnog organa (IIIE) ili slezene (IIIS) ili oboje (IIIES)
IV	Diseminirana zahvaćenost jednog ili više nelimfatičnih organa, sa ili bez zahvaćenosti limfnih čvorova, ili izolirana zahvaćenost nelimfatičnog organa sa zahvaćanjem udaljenih (neregionalnih) limfnih čvorova
Svakom stadiju mogu se dodati oznake:	
A	Bez B simptoma
B	Najmanje jedan pozitivan unutar posljednjih 6 mjeseci:
	a. Gubitak težine > 10%
	b. Neobjašnjiva vrućica iznad 38 ⁰ C
	c. Noćno znojenje
E	Ekstranodalno zahvaćanje dodano zahvaćenom limfnom čvoru
X	Masivna bolest (≥ 6 cm ili $> 1/3$ intratorakalnog promjera)

1.1.1. HODGKINOV LIMFOM

Hodgkinov limfom (HL) dobio je naziv prema liječniku koji ga je prvi opisao- Thomasu Hodgkinu (3). Za dijagnozu je nužan nalaz Reed-Sternbergovih ili Hodgkinovih stanica, ali one obično čine manje od 1 % stanica u limfnom čvoru infiltriranom HL. Većinu tumorske mase čine reaktivni eozinofili, limfociti, plazma stanice, fibroblasti i druge upalne stanice. Hodgkinov limfom dijeli se na dva osnovna tipa, nodularnu limfocitnu predominaciju (NLPHL) i klasični Hodgkinov limfom (cHL). NLPHL je puno rjeđi (< 10 %) obično lokaliziran, tumorske stanice su CD20+ i najčešće se liječi zračenjem zahvaćenih područja. cHL se dijeli na 4 podtipa: nodularnu sklerozu, miješanu celularnost, limfocitima bogat i

limfocitima siromašan podtip (4). Tumorske stanice su velike s obilnom citoplazmom, CD30 pozitivne, često CD 15 pozitivne, dok su B stanični biljezi redovito negativni (5,6).

HL je razmjerno rijetka bolest. Godišnja incidencija je 1 - 3 novih bolesnika na 100 000 stanovnika, a muškarci obolijevaju nešto češće od žena. Razdioba pojavnosti po dobi je bimodalna, s najvećom incidencijom pojavnosti u 3. i 7. desetljeću života (7).

Klinički se bolest očituje povećanjem limfnih čvorova koji su bezbolni, čvrste konzistencije i postepeno rastu. U oko 40 % bolesnika prisutni su B simptomi (povišena tjelesna temperatura, noćno znojenje, gubitak tjelesne težine). HL je bolest limfnih čvorova, ekstrapodnodalno zahvaćanje u odsutnosti pozitivnih limfnih čvorova je iznimno rijetko. Limfni čvorovi vrata su kod dijagnoze zahvaćeni u 80% bolesnika, dok je medijastinum zahvaćen u više od polovice bolesnika. Bolest rijetko zahvaća probavni sustav, središnji živčani sustav, kosti, kožu i koštanu srž, a najčešće ekstrapodnodalno sjelo je slezena (8).

U prvoj liniji liječenja koriste se najčešće dva kemoterapijska protokola: ABVD i eBEACOPP s ili bez zračenja zahvaćenih limfnih čvorova. Oko 5 – 35 % bolesnika je refrakturno na prvu liniju liječenja ili uđe u relaps. Većina relapsa se javlja u 3 godine od pojave bolesti, no ima i vrlo kasnih relapsa, nakon više od 10 godina. Tada se bolesnici liječe visokodoznom polikemoterapijom nakon koje slijedi autologna transplantacija matičnih krvotvornih stanica. Takvim pristupom se može izliječiti oko 60 % bolesnika u relapsu i oko 30 – 40 % onih s refrakturnom bolešću (9-11).

1.1.2. NE-HODGKINOVIM LIMFOMIM

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) uključuju tumore zrelih B-stanica (osim tumora plazma stanica), tumore zrelih T- ili NK stanica te limfoproliferativne bolesti povezane s imunodeficijencijom (PTLD) koje nemaju morfologiju HL ili plazmastaničnih tumora. NHL u svim krajevima svijeta spadaju u deset najčešćih tipova tumora. Učestalost u razvijenim zemljama Europe, pa tako i u Hrvatskoj, je oko 15 novih slučajeva na 100 000 stanovnika. NHL su 1,4 puta češći u muškaraca, a najčešće zahvaćaju osobe srednje i starije životne dobi (7). U našim krajevima na tumore B limfocita otpada 80 % - 85 % slučajeva, T limfocita 15 % - 20 %, dok su tumori NK (natural killer) limfocita vrlo rijetki. Bolest se najčešće očituje bezbolnim povećanjem limfnih čvorova, a rjeđe poremećajima u drugim organskim sustavima zbog limfomske infiltracije organa. Tumor najčešće zahvaća limfne čvorove (65 %), a rjeđe (35 %) limfno tkivo ekstrapodnodalnih organa. Terapija ovisi o tipu limfoma, fazi bolesti te

značajkama bolesti i bolesnika, a najčešće se koriste kortikosteroidi, kemoterapeutici, monoklonska protutijela i radioterapija.

Za potrebe liječenja, osobito zračenja, NHL se najčešće dijele u indolentne i agresivne. U području abdomena se od indolentnih limfoma najčešće javljaju ekstrapodalni limfomi marginalne zone (MALT limfom želuca) i folikularni limfomi, a od agresivnih je to B-velikostanični NHL.

1.1.2.1. FOLIKULARNI LIMFOM

Folikularni limfomi (FL) je bolest odraslih, medijan dobi pri pojavljivanju je 59 godina i nešto se češće javlja u žena (m : ž je 1 : 1,7). FL, osobito gradusa I i II imaju indolentan tijek s medijanom preživljenja oko 8 - 10 godina. Bolest predominantno zahvaća limfne čvorove, iako se može naći i u koštanoj srži u 40 % bolesnika. Bolesnike u stadiju I i II moguće je izliječiti samo zračenjem (12,13), dok one u uznapredovalim stadijima načelno nije moguće izliječiti. Vjerojatnost relapsa u tih bolesnika je oko 15 – 20 % godišnje. U mnogih bolesnika folikularni limfom se transformira u agresivne oblike NHL (14). Dolazi do histološke transformacije u difuzni oblik i velikostaničnu morfologiju te do kliničke progresije bolesti. Mali broj bolesnika, koji se prezentiraju lokaliziranom bolešću, liječi se zračenjem. Liječenje bolesnika u stadiju II - IV je primarno sistemskom imunokemoterapijom. Terapija se bez štete za bolesnika može odgoditi, dok se ne razviju simptomi zbog postojanja FL, oštećenje organa, citopenija, masivna bolest (tumor > 7 cm ili 3 i više tumorskih masa > 3 cm), splenomegalija ili brza progresija bolesti. U prvoj liniji liječenja se obično koristi imunoterapija rituksimabom ili obinutuzmabom u kombinaciji s bendamustinom, CHOP ili CVP kemoterapijskim protokolima.

1.1.2.2. LIMFOM MARGINALNE ZONE

Limfomi marginalne zone (MZL) čine oko 7 – 8 % svih B-staničnih limfoma. Mogu zahvaćati limfne čvorove, ali najčešće zahvaćaju ekstrapodalna područja. Tada se zovu MALT limfomi (mucosa-associated lymphoid tissue).

MALT limfomi se mogu naći u brojnim ekstrapodalnim sijelima, najčešće zahvaćaju želudac, zatim žlijezde slinovnice, Waldeyer-ov prsten, debelo i tanko crijevo, štitnu žlijezdu, oko, pluća, dojku i kožu. Većina tih limfoma ograničena je na primarno sjelo bolesti u vrijeme dijagnoze, ili mogu zahvaćati priležeće limfne čvorove. Klinički su indolentni. Često ostaju

lokalizirani. Najčešće sjelo MALT limfoma je želudac. Budući je često povezan s infekcijom *Helicobacter pylori*, antibiotsko liječenje je primarno liječenje MZL želuca (15).

1.1.2.3. B-VELIKOSTANIČNI LIMFOMI

Najčešći tip agresivnih B staničnih limfoma je difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL). On čini oko trećine svih slučajeva NHL. Nešto je učestaliji u muškaraca, a pojavljuje se i u djece. Incidencija mu raste s dobi, s medijanom dobi prezentacije bolesti u šestom desetljeću. To su limfomi velikih stanica B-limfocitne loze čije su jezgre jednako velike ili veće od makrofaga. U oko 30 % bolesnika se nalazi povećana ekspresija antiapoptotičkog proteina BCL6, a u daljnjih 30 % BCL2. Bolest se obično prezentira brzorastućom masom koja zahvaća limfni čvor ili ekstrapodalno područje (2).

B-velikostanični limfom je izlječiv kombinacijom kemoterapijskih protokola s ili bez zračenja. CHOP je osnova kemoterapije novodijagnosticiranih bolesnika, a dodatak rituksimaba povećava preživljenje bolesnika za 10 do 20 % (16).

1.2 RADIOTERAPIJA U LIJEČENJU LIMFOMA

Radioterapija je oblik onkološkog liječenja koji putem ionizirajućeg zračenja kontrolira rast ili ubija maligne stanice, tj. tumor. Otkrićem X zraka, 1895. godine te otkrićem radioaktivnosti 1898. godine stvorili su se temelji korištenja zračenja u ljudskim potrebama. Terapijska primjena ionizirajućeg zračenja uslijedila je ubrzo po otkriću tada nepoznatih X zraka. Već 1902. godine Pussy je u Journal of the American Medical Association objavio rad o provedenom liječenju zračenjem djeteta s Hodgkinovim limfomom (17). Zatim je Senn 1903. godine objavio rad o terapijskom učinku X zraka, također kod bolesnika s limfomom (18). Još se dugo vremena provodilo liječenje samo zračenjem te su se primjenjivala velika polja koja su obuhvaćala sve limfne čvorove (TNI - total nodal irradiation) ili barem limfne čvorove s jedne strane dijafragme (EFRT - extended field radiotherapy).

X-zrake nastaju u RTG cijevi kada se brzi elektroni naglo zaustavljaju i dio njihove kinetičke energije se pretvara u elektromagnetsko zračenje. U modernoj radioterapiji linearni akcelerator se koristi kao izvor ionizirajućeg zračenja. Ionizacija je pojava kada, pod utjecajem zračenja, elektron izleti iz atoma svoga domaćina. Zračenje koje može izazvati ovu pojavu naziva se ionizirajuće zračenje. Rezultat takva događaja su parovi naelektriziranih

čestica - elektrona i pozitivnih iona. Ionizacijsko zračenje, prolazeći kroz medij predaje svoju energiju, oslobađajući brojne brze elektrone u procesima poznatim kao fotoelektrični efekt, Comptonov efekt (neelastično raspršenje) i stvaranje parova. Doza zračenja koju primi bolesnik mjeri se u grejima (Gy). Doticajem zračenja i materije nastaje međudjelovanje, pri čemu se mijenjaju i svojstva zračenja i svojstva materije (19).

Zbog iradijacije stanica mogu nastati biološki, somatski i genetski (hereditarni) učinci. Biološki učinci nastaju zbog oštećenja DNK, koja predstavlja najkritičniju metu u stanicama. Kada se direktno ionizirajuće zračenje apsorbira u biološkom materijalu oštećenje stanica nastaje: direktno (radijacija djeluje izravno na kritičnu metu, atomi se ioniziraju ili ekscitiraju putem Coulombovih interakcija, te nizom fizikalnih i kemijskih događaja dovode do biološkog učinka) ili indirektno (radijacija ulazi u interakciju s drugim molekulama i atomima- najviše vodom, stvara slobodne radikale npr. ion vode i hidroksi-radikal, koji dalje difuzijom oštećuju ciljne mete unutar stanice). Slobodni radikali kidaju kemijske veze i dovode do kemijskih promjena koje uzrokuju biološko oštećenje.

Somatski efekti se javljaju zbog oštećenja koja djeluju na individuu tijekom života, a uključuju npr. sterilitet, oštećenje očne leće, karcinogenezu, skraćenje života. Genetski ili hereditarni efekt se očituje induciranjem mutacije gena ili DNK koje dovode do defektnih potomaka.

Zbog radijacijskog oštećenja nastaje: 1. smrt stanica (unutar nekoliko sati do nekoliko dana); 2. onkogeno oštećenje (indukcija karcinoma) čija ekspresija je odgođena za nekoliko godina te 3. kasne posljedice zračenja (fibroza, genetska oštećenja, skraćivanje životnog vijeka). Zbog smrti stanica koja nastaju djelovanjem zračenja u vremenu kada se stanica pokušava dijeliti, rezultira ranim tkivnim reakcijama (deterministički efekt, predvidljiv, nestohastički), ako je ubijeno mnogo stanica. Biološki učinci zračenja mogu biti i stohastički (nepredvidljivi), a posljedica su oštećenja normalnih stanica (pretpostavlja se da je vjerojatnost za njihovu pojavu kod niskih doza mala). Do izražavanja vidljivih bioloških oštećenja u ozračenom organizmu mogu proći sati, dani, godine i desetljeća. Biološka oštećenja uočena nakon tog latentnog perioda vrlo su različita (od "malih" promjena u genima, maligne alteracije, skraćanja života pa do smrti) (19-21).

Karakteristike ionizirajućeg zračenja su direktno ili indirektno stvaranje lomova DNK i vođenje stanice u apoptozu, tj. staničnu smrt. Direktno stvaranje lomova na DNK događa se kad zrake visoke energije (LET, engl. linear energy transfer) pogode obje uzvojnice DNK i dovedu do ireverzibilnog loma te više ne može doći do popravka genetskog materijala. Indirektni lom DNK nastaje kad zrake niske energije (niskog LET-a) ulaze u stanicu,

elektroni pogađaju molekulu vode te tvore hidroksilne ione - slobodne radikale vode. Hidroksilni radikali imaju kratak poluvijek života i mali domet (23). Ako se nađu u neposrednoj blizini molekule DNK, dovode do loma na jednoj od uzvojnica. Ovisno o veličini oštećenja na uzvojnici, stanica može popraviti oštećenje ili se dovesti u programiranu smrt, ako je u pitanju veće oštećenje. Sve stanice i tkiva ne dijele se jednakom brzinom te nemaju isti potencijal obnavljanja oštećenja. Stanice koje se brže dijele podložnije su zračenju te bolje odgovaraju na terapiju zbog manje sposobnosti popravka oštećenja. Postoje dokazi kako stanice u različitim fazama staničnog ciklusa nisu jednako osjetljive na zračenje. Najsenzibilnije su u fazi mitoze ili kasne G2-faze (12-23).

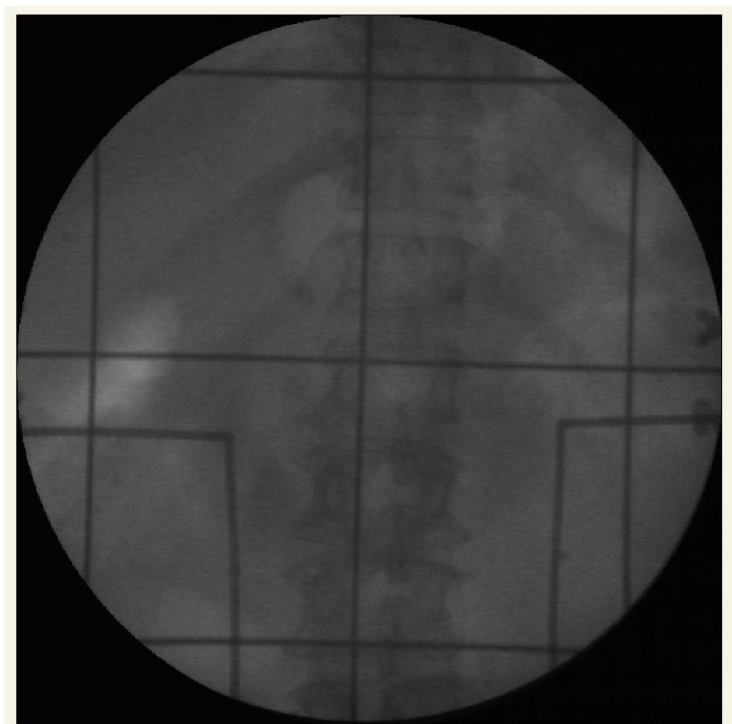
Svrha radioterapije je dati optimalnu dozu zračenja na ograničeni prostor tumora s ciljem zahvaćanja što manje zdravog okolnog tkiva. Često je to ograničavajući čimbenik kako bi došlo do potpunog uništenja tumora. Zdravo tkivo ne podnosi visoke doze zračenja koje bi trebalo isporučiti tumorskom tkivu. Zbog tih ograničenja pri zračenju tijela bolesnika doći će do nuspojava. Radioterapija, sama po sebi, je bezbolna, a većina mogućih nuspojava su predvidive i očekivane.

Promatrani biološki učinak u odnosu na dozu koju smo promijenili u liječenju prikazujemo krivuljom doza-odgovor. Kako se povećava doza, povećava se i učinak ili efekt zračenja (u težini reakcije, npr. gradus oštećenja i u frekvenciji npr. incidencija, ili oboje). Nema doza ispod koje je vjerojatnost komplikacija jednaka nuli.

1.2.1 2D ZRAČENJE LIMFOMA

Planiranje zračenja ovisi o području i putovima širenja tumora, a kod nodalnih limfoma put širenja je predvidiv, stoga su i ciljni volumeni i tehnike zračenja standardizirane. Kod planiranja zračenja infradijafragmalnih područja u polje zračenja su se uključivali periaortalni limfni čvorovi do bifurkacije aorte, zatim su produženi kako bi zahvatili i zdjelične te ingvinalne (uključivo femoralne i ilijačne) limfne čvorove. Zaštitni blokovi su upotrebljavani kako bi u zdjeličnom dijelu štitili mokraćni mjehur i nešto tankog crijeva s posebnom pažnjom kako se ne bi kompromitirala i smanjila pokrivenost limfnih čvorova u zdjelici. Oblik tog polja oblikuje slovo Y, te se naziva „obrnuti Y“. Kod mladih bolesnika, kojima je dijagnosticirana HL, neophodno je zaštititi ovarije i testise (24). U dizajniranju polja zračenja nužno je bilo odrediti regiju koja će se zračiti, a ne individualni čvorovi. Granice su dizajnirane u odnosu na koštane strukture te dizajnirane na dvodimenzionalnim standardnim simulatorima. Za određivanje lokalizacije i veličine polja nužne su bile informacije o pre- i

postkemoterapijskom nalazu zahvaćenih čvorova. Abdominalna regija je obuhvaćala paraaortalne limfne čvorove, a sezala je od gornjeg ruba Th11 kralješka (ili najmanje 2 cm iznad prekemoterapijskog volumena) do donjeg ruba L4 kralješka (ili 2 cm ispod prekemoterapijskog volumena). Rub lateralnih polja sezao je do rubova transversalnih nastavaka kralješaka, ili 2 cm od lateralnog ruba post-kemoterapijskog volumena (25). U dizajniranju tih volumena važno je bilo uključiti u polje cijelu zahvaćenu regiju prije kemoterapijskog liječenja, a osigurati očuvanje rizičnih struktura, osobito bubrega, u određivanju lateralnih granica polja. Zdjelični limfni čvorovi su obuhvaćali ingvinalne, femoralne i vanjske ilijačne limfne čvorove, a to je značilo dizajniranje polja gore od sredine sakroilijakalnih zglobova do 5 cm ispod malog trohantera dolje, a lateralno do velikog trohantera, ili 2 cm od inicijalno zahvaćenih limfnih čvorova. Medijalna granica je obturatorni foramen ili 2 cm medijalno od zahvaćenih limfnih čvorova. To zračenje omogućavalo je maksimalnu lokalnu kontrolu uz minimalno zračenje područja niskog rizika za povrat bolesti, te tako smanjujući vjerojatnost akutnih i kasnih nuspojava zračenja.



Slika 1. Primjer 2D plana za zračenje paraaortalnih limfnih čvorova sa zaštitama za bubrege.

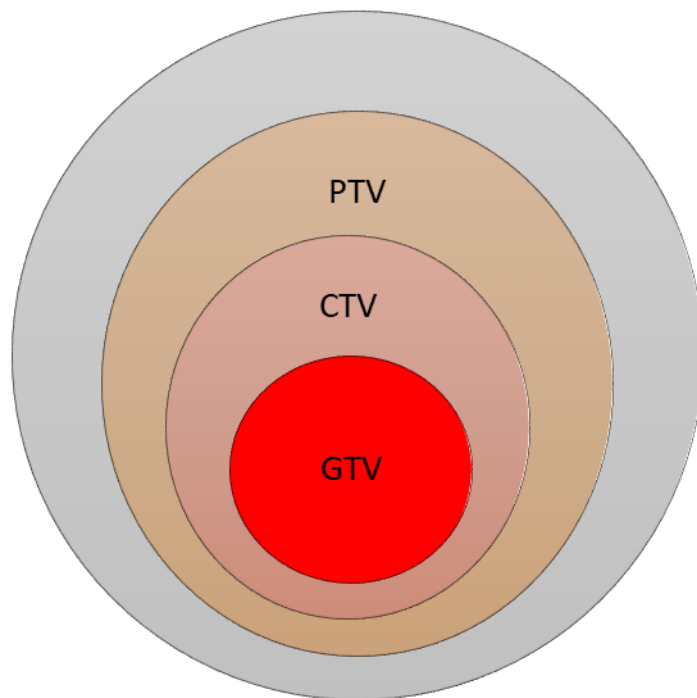
1.2.2 3D KONFORMALNO ZRAČENJE LIMFOMA

Povijesni koncept doza i volumena zračenja su izbačeni dolaskom modernih slikovnih pretraga i radioterapijskih alata za planiranje zračenja. Napredne radioterapijske tehnike omogućavaju postizanje konformalne doze te strmih gradijenata doze uz normalna tkiva. Inicijalne dijagnostičke slikovne pretrage (CT, MR, PET) olakšavaju definiciju ciljnog volumena čime se postiže i značajna redukcija doze zračenja na organe od rizika (pluća, srce, dojke, bubrezi, kralježnična moždina, jednjak, jetra, crijeva,...).

3D planiranje konformalne terapije obično uključuje niz postupaka: utvrđivanje pozicije i imobilizaciju pacijenta, dobivanje slikovno volumetrijskih podataka o pacijentu u terapijskom položaju, ocrtavanje ciljanog volumena i kritičnih normalnih organa pomoću slikovnih podataka volumetrijskih planiranja, određivanja i oblikovanja snopova, blokova, računanje 3D distribucije doze prema planu, evaluaciju plana, i, ako je potrebno, izmjenu plana. Za razliku od klasičnog 2D planiranja za izradu plana koriste se podaci koji se dobiju uz pomoć CT simulatora. Pri tome je bitno da pozicioniranje i imobilizacija bolesnika bude kao kod kasnijeg zračenja. Nekoliko tehnologija združeno je kako bi se radioterapija uvela u novu „eru“ i to u obliku 3D radioterapije odnosno 3D konformalne radioterapije. Moderne slikovne tehnike, CT i MR osiguravaju 3D anatomske modele bolesnika što omogućuje točniju identifikaciju tumorskog volumena i bolju procjenu odnosa s okolnim strukturama, a novi linearni akceleratori imaju „multileaf“ kolimator koji posjeduju takvu vrstu otvora i mogućnost modulacije intenziteta zrake koji osiguravaju precizno oblikovanje distribucije doze. Pri 3D planiranju koristi se veći broj snopova, a u svrhu poboljšanja konformalnosti koriste se konvencionalni modifikatori (klinovi, filteri). Takva se radioterapija naziva tradicionalnom ili konvencionalnom 3D konformalnom radioterapijom (3D-CRT) i razlikuje se od radioterapije moduliranog intenziteta (IMRT) (26).

Za što točniju provedbu zračenja potrebno je pažljivo definirati ciljne volumene i kritične strukture u odnosu na položaj i smjer zraka. Volumeni se planiraju u skladu s preporukama ICRU (International Commission on Radiation Units Measurement) (27-29). GTV označava malignu bolest (tumor) određenu kliničkim pregledom ili slikovnim metodama: GTV primarni i GTV nodalni su dodatni termini koji se koriste kako bi se razlikovala primarna bolest od drugih mjesta makroskopske bolesti kao što su limfni čvorovi, koji su vidljivi na slikovnom prikazu. GTV s okolnim područjem lokalne mikroskopske tj. subkliničke zahvaćenosti čini primarni CTV. Ako je primarni GTV odstranjen kirurški ili je nestao nakon KT liječenja, a

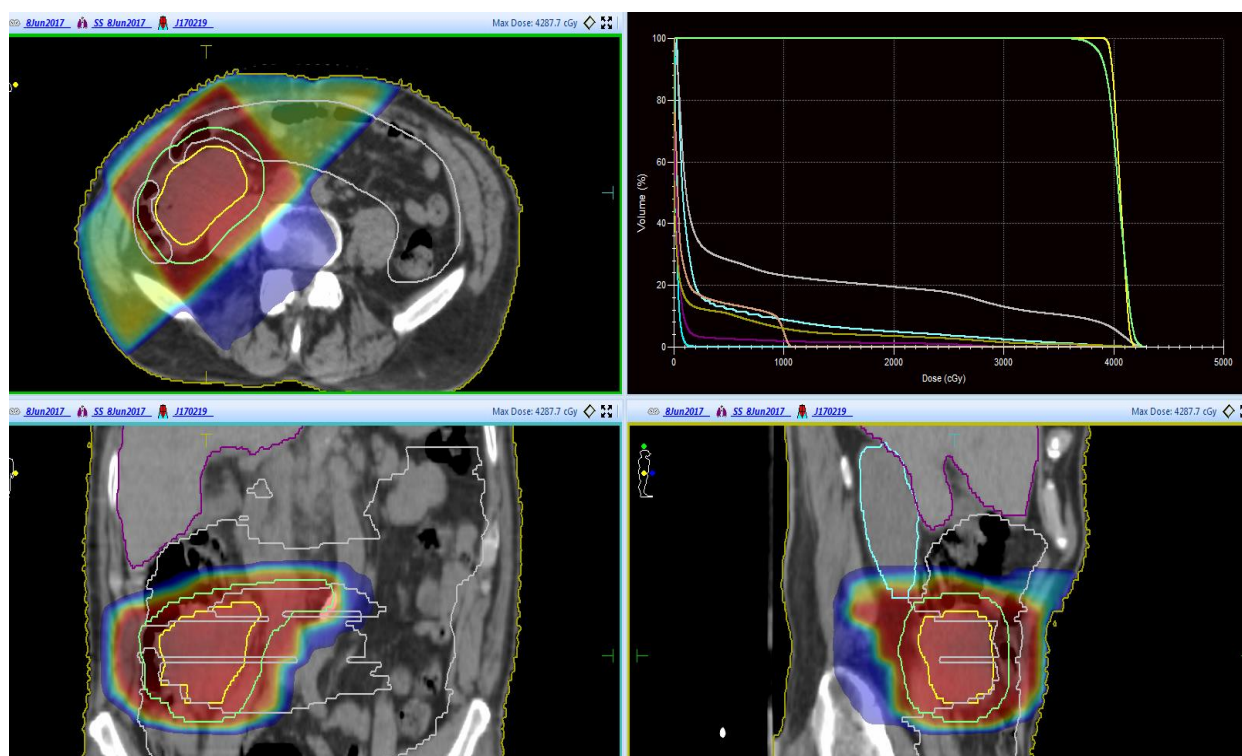
potrebno je zračiti ležište tumora i okolno tkivo, volumen se također označava kao CTV. Pri određivanju CTV-a treba uzeti u obzir ne samo mikroskopsko širenje bolesti blizu GTV-a nego i anatomske puteve širenja bolesti s obzirom na njenu prirodu i lokalizaciju, primjerice limfne čvorove, perivaskularno i perineuralno širenje. Nakon određivanja GTV-a i CTV-a, treba dodati margine na CTV kako bi se dobio PTV koji uzima u obzir geometrijske nesigurnosti. PTV je statički, geometrijski koncept čija veličina i oblik ovise o GTV-u i CTV-u te o posljedicama unutarnjeg pomicanja organa, tumora kao i o tehnici zračenja (smjeru zrake, imobilizaciji bolesnika). Dodatna dva definirana volumena koja nisu anatomska nego se temelje na distribuciji doze su: volumen koji se tretira – volumen unutar izodozne krivulje odabran od strane radioterapijskog onkologa kao onaj koji će dobiti 95 % planirane doze, i volumen koji se zrači – volumen koji će dobiti dozu koja je značajna u odnosu na toleranciju zdravog tkiva, tj. 50 % planirane doze. Također potrebno je odrediti kritične organe, tj. organe od rizika pri čemu se koristi koncept PRV-a (planning organ-at-risk volume) koji se sastoji od kritičnog organa i margine dodane zbog geometrijskih nesigurnosti (pomaka organa, bolesnika) – margina je jednaka onoj dodanoj na CTV u PTV-u (27).



Slika 2. Principi definiranja volumena za zračenje prema ICRU preporukama.

Uporabom 3D konformalne terapije može se postići bolja lokalna kontrola zbog bolje pokrivenosti ciljnog volumena uz veću poštedu okolnih kritičnih organa. Tako se smanjuje akutna i kasna toksičnost radioterapije.

Radioterapija je najučinkovitiji pojedinačni modalitet liječenja limfoma jer omogućava lokalnu kontrolu bolesti i važan je dio liječenja mnogih bolesnika. Limfomi su vrlo radiosenzitivni te je radioterapija bila prva metoda liječenja te bolesti koja je omogućavala izlječenje (19). Međutim, radioterapija je lokalni oblik liječenja pa je kurativni tretman ovim modalitetom liječenja moguć samo ako je moguće svo limfomsko tkivo uključiti u volumen koji će se zračiti propisanom ukupnom dozom zračenja. Oni bolesnici koji imaju rani stadij bolesti, mogu biti liječeni samo radioterapijom kao jedinim modalitetom liječenja. Danas se radioterapija koristi kao primarni modalitet liječenja samo u ranom stadiju nodularne limfocitne predominacije Hodgkinova limfoma i indolentnih non-Hodgkinovih limfoma. Radioterapija je dio kombiniranog modaliteta liječenja u ranim stadijima klasičnog HL i agresivnih NHL, a također se primjenjuje i kada se kemoterapijom ne postiže željeni učinak ili bolest progredira.



Slika 3. Primjer infradijafragmalnog polja zračenja, izrađenog 3D konformalnom tehnikom planiranja. Desno gore je DVH (dozvo-volumni histogram) za rizične organe u polju zračenja (bijelo- crijeva, plavo- bubrezi lijevi i desni, ljubičasto- jetra, narančasto- medula).

Za potrebe liječenja, osobito zračenja, NHL se najčešće dijele u indolentne i agresivne. U području abdomena se od indolentnih limfoma najčešće javljaju ekstrapodalni limfomi marginalne zone (MALT limfom želuca) i folikularni limfomi, a od agresivnih je to B-velikostanični NHL.

1.2.3 RADIOTERAPIJA INDOLENTNIH LIMFOMA

1.2.3.1. RADIOTERAPIJA FOLIKULARNIH LIMFOMI

U bolesnika koji imaju lokalizirani oblik bolesti (stadij I i II) standardni oblik liječenja je zračenje. Rezultati iz studija s velikom serijom bolesnika u stadiju I i II indolentnih limfoma koji su liječeni samo zračenjem, pokazuju ukupno preživljenje i preživljenje bez relapsa od 10 - 15 godina (14, 30-32).

Prema Stanfordskoj studiji (30) kod bolesnika sa stadijem I i II folikularnog limfoma niskog gradusa koji su dugoročno praćeni, moguće je izlječenje. Medijan praćenja je bio 7,7 godina, a medijan preživljenja nakon zračenja oko 14 godina. Samo 5 od 47 bolesnika koji su dosegli 10 godina bez relapsa su razvili kasni recidiv bolesti. Preživljenje u bolesnika koji su zraćeni nakon 60. godine života je znatno kraće nego u mlađih bolesnika, ali to je povezano s drugim uzrocima smrti. Većina relapsa se pojavljuje u područjima koja nisu zraćena unutar prvih 5 - 6 godina nakon provedenog lijećenja.

U starijih i slabih bolesnika s proširenom bolešću se umjesto sustavne imunokemoterapije može primijeniti ISRT 4 - 30 Gy.

1.2.3.2 RADIOTERAPIJA LIMFOMA MARGINALNE ZONE

MALT limfomi su često lokalizirani, vrlo osjetljivi na zraćenje i izljećivi radioterapijom. Studije su pokazale da se MZL može učinkovito lijećiti zraćenjem zahvaćenog polja (IF) niskim dozama zraćenja (30 Gy) (33-35). Slično je s bolesnicima s MALT-omom želuca bez H. pylori infekcije ili rezistentnim na antibiotsku terapiju. Zraćenjem takvih bolesnika se postiže biopsijom potvrđena kompletna remisija, a praćenjem kroz 30 mjeseci preživljenje bez znakova bolesti je bilo oko $94 \pm 5 \%$ (36,37).

1.2.4 RADIOTERAPIJA AGRESIVNIH LIMFOMA

1.2.4.1. RANI STADIJI AGRESIVNIH LIMFOMA

Do početka 1980.-ih većina bolesnika u ranom stadiju agresivnih limfoma bila je liječena samo RT. Primjenom zračenja zahvaćene regije (IFRT) ili proširenog polja (EFRT) u stadiju I stopa izlječenja je bila oko 50 %, dok je u stadiju II bila samo 20 %. Većina relapsa u bolesnika liječenih RT je bila ekstranodalna ili izvan polja zračenja. Dolazak učinkovitih kemoterapijskih protokola za agresivne NHL dovelo je praktički do izbacivanja RT iz liječenja bolesnika u ranim stadijima NHL. Nekoliko randomiziranih studija ukazalo je da adjuvantna KT nakon koje slijedi zračenje zahvaćenog ili proširenog polja rezultira signifikantno boljim preživljenjem bez relapsa u odnosu na samo RT u ranim stadijima. U nekim studijama je to bolje preživljenje bez relapsa rezultiralo i boljim ukupnim preživljenjem (38-40).

Istraživanje koje je proveo ECOG uključivalo je bolesnike s masivnom bolesti ili ekstranodalne limfome u stadiju I i II agresivnih limfoma. Svi bolesnici su primili 8 ciklusa CHOP kemoterapije. Kod bolesnika u kojih je postignut samo parcijalni odgovor, primili su IFRT do 40 Gy i u 28 % bolesnika je postignuta KR. U bolesnika u kojih je postignuta KR su randomizirani u skupinu koja je primila RT od 30 Gy na područja koja su bila primarno zahvaćena bolešću i u skupinu koja je praćena. Rezultati 6-godišnjeg praćenja su pokazali statistički značajnu prednost adjuvantne RT. Bolesnici koji su primili adjuvantnu RT imali su bolji DFS u odnosu na samo KT (73% vs 58%; $p = 0,03$) što je rezultiralo i boljim preživljenjem (82 % vs 70 %; $p = 0,06$) (41).

Istraživanje koje je proveo SWOG uključivalo je bolesnike u stadiju I i II. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale ili samo 8 ciklusa CHOP kemoterapije ili 3 ciklusa CHOP kemoterapije pa RT od 40 Gy (uz mogućnost boosta do 55 Gy). Rezultati 5-godišnjeg PFS su značajno bolji u korist kraće KT sheme i RT nego za grupu s 8 ciklusa CHOP kemoterapije bez adjuvantne RT (77 % vs 64 %; $p = 0,03$). Kombinirani modalitet liječenja je rezultirao i boljim OS (82 % vs 72 %; $p = 0,02$). Osim toga, reverzibilne nuspojave terapije su također bile manje u skupini kombiniranog modaliteta liječenja (42).

Obje studije su potvrdile važnost adjuvantne RT na primarno zahvaćena sjela bolesti u bolesnika koji su postigli KR nakon kratke (3 ciklusa) ili dugačke (8 ciklusa) sheme kemoterapijskog protokola. Relativno niske doze zračenja od 30 Gy su dovoljne za bolesnike u kojih je postignuta KR prema ECOG studiji. Više doze zračenja (40 - 55 Gy) su primijenjene u SWOG istraživanju.

Lošiji rezultati postignuti samo zračenjem te pojava relapsa izvan polja zračenja u ranim stadijima NHL dokazali su sistemsku prirodu agresivnih limfoma te naglasili važnost primjene kemoterapije u tim situacijama. S druge strane, ECOG i SWOG studije naglašavaju da je lokalna terapija važna komponenta u liječenju čak i kod postizanja kompletne remisije u bolestima koje su primarno sistemske.

1.2.4.2. UZNAPREDOVALI AGRESIVNI LIMFOMI

Standardno liječenje bolesnika u uznapredovalim stadijima bolesti (III - IV) agresivnih NHLa je imunokemoterapija, od kojih se najviše upotrebljava R-CHOP (43). Primjena RT, kao konsolidacijske terapije kod masivne bolesti ili u bolesnika kod kojih je postignut nekompletni odgovor, se samo primjenjuje rjeđe, no retrospektivne studije su pokazale da je korisna (44). Neke randomizirane studije upućuju da RT, ako se primjeni na područja primarno zahvaćena masivnom bolešću, može značajno pridonijeti preživljenju bez relapsa te ukupnom preživljenju kod bolesnika kod kojih je postignuta KR kemoterapijskim liječenjem (45-49).

Istraživanje provedeno u Meksiku uključivalo je 218 bolesnika sa stadijem IV DLBCL. Nakon primijenjene kemoterapije u 71 % (155) bolesnika je postignuta KR, od kojih je 56 % (88) bolesnika inicijalno imalo masivnu bolest (> 10 cm). Oni su randomizirani u skupinu koja je promatrana i u skupinu koja je dobila IFRT u dozi od 40 - 50 Gy. Nakon 5 godina 72 % bolesnika koji su zračeni, u odnosu na 35 % onih koji nisu, bili su živi i bez znakova bolesti. Najviše relapsa se pojavilo u području primarnog sijela bolesti. Ukupno preživljenje je također bilo bolje u skupini zračenih bolesnika (81 % vs 55 %; $p < 0,01$) (44). U novijoj studiji 341 bolesnik s agresivnim DLBCL i nodalnom masivnom (> 10 cm) bolešću u KR nakon kemoterapije je randomizirano u grupu koja je zračena (IFRT, 40 Gy) ili u grupu koja je praćena. 5-godišnje EFS i OS je značajno bolje u grupi zračenih bolesnika (EFS 82 % vs 55 %; $p < 0,001$ i OS 87 % vs 66 %; $p < 0,01$). RT su dobro podnosili, a akutna toksičnost je bila umjerena (47).

Istraživanje iz Milana prikazalo je rezultate za 97 bolesnika stadija III i IV B-velikostaničnog limfoma koji su nakon postizanja KR kemoterapijskim liječenjem bili ili opservirani ili liječeni konsolidacijskom radioterapijom. Nakon praćenja od 5 godina, bolesnici koji su imali masivnu (> 10 cm) bolest i liječeni radioterapijom su imali znatno dulje vrijeme do relapsa i bolje ukupno preživljenje ($p < 0,05$) u usporedbi s bolesnicima koji nisu zračeni.

Multivarijatna analiza je pokazala da je radioterapija nezavisan povoljan prognostički faktor za relaps ($p < 0,001$) i za preživljenje ($p < 0,05$) (46).

Također, bolesnici kojima je aplicirana visokodozna KT i učinjena transplantacija krvotvornih matičnih stanica, a bili su i zračeni nakon provedenog sistemskog liječenja, imaju bolje preživljenje bez znakova bolesti u odnosu na bolesnike koji nisu zračeni (48).

Nedvojbeno je da su agresivni NHL sistemska bolest te je neophodno primarno KT liječenje u svim stadijima. Iako potencijalna korist RT na masivnu ili rezidualnu bolest nije dokazana u prospektivnim studijama, gore prikazani podaci predstavljaju bazu za opravdanje kombiniranog modaliteta liječenja u odabranim slučajevima.

1.3 NUSPOJAVE ZRAČENJA

Tehnike zračenja limfoma su značajno promijenjene kroz nekoliko posljednjih desetljeća. Do toga je došlo zbog smanjenja granica polja iradijacije uslijed uvođenja kombiniranog oblika liječenja, kao i zbog napretka u tehnikama radijacijskog planiranja, uključujući uvođenje 3D (trodimenzionalne) konformalne radioterapije te IMRT (intensity-modulated radiotherapy). Napredne radioterapijske tehnike omogućavaju postizanje konformalne doze te strmih gradijenata doze uz normalna zdrava tkiva. Inicijalne dijagnostičke slikovne pretrage (CT, MR, PET) olakšavaju definiciju cilnog volumena što omogućava značajnu redukciju doze zračenja na organe od rizika (pluća, srce, dojke, bubrezi, kralježnična moždina, jednjak, jetra, crijeva,...). Radioterapija limfoma napredovala je od EFRT (Extended Field Radiotherapy- zračenja proširenih polja) i IFRT (Involved Field Radiotherapy- zračenja zahvaćenog područja) do zračenja samo čvorova detektabilnih na početku bolesti (ISRT/INRT- Involve Site/ Node Radiotherapy) te je tako smanjena toksičnost uz zadržavanje visokog postotka izlječenja (49 - 53).

Radioterapija ima dugoročne posljedice i učinke zračenja, pa se smatra da velika polja zračenja koja su se primjenjivala imaju neprihvatljive nuspojave u mnogih bolesnika. U bolesnika koji imaju dugo preživljenje nakon provedenog kombiniranog modaliteta liječenja, postoji rizik pojave sekundarnih tumora ili morbiditeta od strane rizičnih organa koji se nalaze u polju zračenja.

Iako se nastoji postići maksimalno konformalna polja zračenja tumora te vrlo precizno planiranje i provođenje zračenja, ciljni volumen u tijeku zračenja sadržava i nešto normalnog zdravog tkiva. Zbog toga učinkovita kurativna RT neizbježno ima posljedice s prihvatljivim

rizikom nuspojava. Budući da su doze kojima se danas zrače limfomi značajno manje od nekada primjenjivanih, očekivane nuspojave su značajno manje, osobito kasne. Optimalna doza zračenja koja služi za izlječenje je ona koja nema ili ima minimalne posljedice u izliječenih bolesnika.

Akutne nuspojave su akutne reakcije koje se javljaju za vrijeme zračenja te najčešće 6 do 8 tjedana nakon terapije, a karakteristične su za organe s populacijom stanica koje se brzo dijele (gastrointestinalna mukoza, koštana srž, koža). Težina oštećenja raste s primijenjenom dozom zračenja. One najčešće uključuju reakciju kože na zračenje i javljaju se na dijelu kože koji se zrači. Akutnim nuspojavama koje se javljaju do tri mjeseca od provedenog zračenja se nazivaju rano odgođenim reakcijama (npr. otežano gutanje, bol iza prsne kosti, mučnina, povraćanje, gubitak apetita, iritacija mjehura...). Simptomi akutnih reakcija na zračenje su reverzibilni, iako nekada mogu uzrokovati teška oštećenja, čak i smrt (npr. Lhermitteov sindrom nakon ozračenja kralježnične moždine, somnolencija nakon zračenja mozga) (19).

Kasne nuspojave se javljaju šest ili više mjeseci od završetka zračenja. Javljaju se u svim organima, a njihov patogenetski put nastajanja je vrlo kompleksan i uključuje parenhim organa, vezivno i vaskularno tkivo. Mogu biti teške, progresivne i ireverzibilne. Nastaju kao rezultat smanjenja broja sporo proliferirajućih stanica unutar organa koji se sporo obnavljaju (epitel tubula u bubregu, endotel u krvnim žilama, fibroblasti u dermisu) (19 - 21).

1.3.1 ORGANI RIZIKA

Organi rizika (OAR- Organs at Risk) su zdravi organi unutar ili u blizini polja zračenja koji dovode do značajnog morbiditeta ukoliko su ozračeni propisanom dozom. Oni utječu na planiranje zračenja i na određivanje doze zračenja koja će se primijeniti. Dosadašnja saznanja o nuspojavama koje uzrokuje zračenje su izvedena iz podataka o zračenju konvencionalnim ili novijim 3D tehnikama zračenja. QUANTEC projekt (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) nam daje podatke koji se trenutno koriste za predviđanje nuspojava radioterapije i vrlo je važan u određivanju mogućnosti provođenja plana zračenja (54). Važan je broj i volumen organa rizika koji se nalaze u planiranom polju zračenja. Pažljivo razmatranje kratkoročne toksičnosti i dugoročnog morbiditeta je osnovno u planiranju zračenja, a prema njima se planira i ciljni volumen.

Organi rizika koji ograničavaju doze zračenja infradijafragmalnih polja su kralježnična moždina, bubrezi, jetra, koštana srž, gastrointestinalni sustav, gonade. Srećom, doze koje se upotrebljavaju za zračenje limfoma su obično ispod praga toksičnosti za većinu organa.

Međutim, ograničenja doze i pridržavanje planova zračenja nisu garancija da se neće javiti nuspojave i komplikacije liječenja. Dugotrajna stopa preživljenja nakon kombiniranog liječenja povećava rizik od sekundarnih malignih bolesti ili morbiditeta koji se javljaju u polju zračenja pa se ni toksičnost malih doza u većine bolesnika ne smije ignorirati

Za postavljanja dijagnoze sekundarnog tumora induciranog prethodnom RT moraju biti prisutni tzv. Cahanovi kriteriji (55) (novonastali sekundarni tumor mora se nalaziti u regiji koja je bila obuhvaćena radioterapijom; sekundarni tumor je različite histologije od primarnog, razdoblje latencije od završetka RT prvog tumora do pojave drugog tumora mora biti dulje od 3 godine; nepostojanje genetskog sindroma koji pacijenta čini sklonim razvoju malignih tumora te postojanje slikovne potvrde da novi tumor nije postojao u doba provođenja RT prvog tumora). Kao drugi, sekundarni tumori najčešće se javljaju akutne leukemije ili mijelodisplazije, osteosarkom (osteogeni sarkom) nakon zračenja retinoblastoma u pedijatrijskih pacijenata, karcinom dojke nakon iradijacije prsnog koša i vrata kod Hodgkinovog limfoma te sarkomi mekih tkiva nakon radioterapije zbog drugih tumora.

1.3.1.1 KRALJEŽNIČNA MOŽDINA

Konvencionalnim fracioniranjem od 2 Gy po danu, uključujući potpuni poprečni presjek kralježnične moždine, primijenjena ukupna RT doze od 50, 60 i 70 Gy povezana je sa stopom mijelopatije od 0,2 %, 6 % i 50 % (56). Mijelopatija se definira kao mijelitis gradusa 2 i više, prema CTCAE sustavu (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Dijagnoza mijelopatije se temelji na pojavi znakova i simptoma postojanja senzornog ili motoričkog deficita, gubitka funkcije ili pojavom boli, a potvrđuje se snimanjem magnetskom rezonancom (MR). Radijacijska mijelopatija najčešće nastaje unutar tri godine nakon provedenog zračenja, a rijetko se javlja unutar prvih 6 mjeseci od završetka zračenja (57). Spektar oštećenja uključuje prolazne i ireverzibilne sindrome. Najčešća je prolazna mijelopatija 2 - 4 mjeseca nakon zračenja (trnci i bol u rukama ili nogama). Kronična progresivna mijelopatija s parestezijama i promjenama osjeta 9 - 12 mjeseci nakon zračenja se rijetko susreće. Što je veća doza po frakciji, kraće ukupno trajanje liječenja, veća ukupna doza te veći volumen zračene moždine veći je rizik razvoja mijelopatije.

1.3.1.2 ŽELUDAC I CRIJEVO

Želudac i crijevo su vrlo osjetljivi na ionizacijsko zračenje. Radioterapija djeluje citotoksično na brzu proliferaciju epitelnih stanica. Zračenje dovodi do propadanja stanica u crijevnoj

stijenci. Tanko crijevo je često u polju zračenja prilikom RT ciljnih volumena u području gornjeg abdomena, donjeg dijela toraksa ili retroperitoneuma te zdjelice. Akutne nuspojave se razvijaju pri dozi od 10 Gy (19). U bolesnika se u toku zračenja mogu razviti mučnina i povraćanje (unutar nekoliko sati od početka zračenja). U intervalu od nekoliko dana ili tjedana od početka zračenja javljaju se samoograničavajuće mukozne upalne promjene, uzrokujući dispepsiju do ulceracija s mogućim krvarenjem. Mukozitis se može očitovati grčevima u abdomenu, proljevastim stolicama ili melenom što se javlja 7 do 14 dana nakon početka zračenja. Gubitak težine može biti sekundarna posljedica. To su simptomi akutnog enteritisa, a oni obično prestaju 2 - 3 tjedna nakon prestanka zračenja.

Tjednima ili mjesecima nakon završetka RT može se javiti opstrukcija tankog crijeva. Radioterapija u stijenci crijeva inducira fibrozu, uzrokuje adhezije te tako smanjuje pokretljivost i sprečava protok kroz crijevo. Ponekad može biti potrebna i hitna operacija (58). Kronične postiradijacijske posljedice uključuju dugotrajnu dispepsiju i ulceracije. Kronična oštećenja tankog crijeva uključuju kroničnu dijareju, opstrukciju, ulceracije, fistule, perforaciju i krvarenje. Većina simptoma se javlja unutar 3 godine od RT, ali rizik ostaje povećan i dalje. Malapsorpcija je kasna nuspojava koja nije jasno povezana s dozom zračenja ili ozračenim volumenom.

Procijenjene doze zračenja za 5 % i 50 % rizik u 5 godina (TD 5/5 i TD 50/5) za kasne nuspojave želuca i tankog crijeva iznose 50 Gy, odnosno 65 Gy na cijeli organ (59).

Za GI sustav doza tolerancije je oko 45 Gy u odsustvu drugih predisponirajućih faktora (58).

Za kolorektum je doza tolerancije viša nego u ostalom dijelu GI sustava, ali ovisi o volumenu koji je u polju zračenja.

1.3.1.3 JETRA

Bolest jetre inducirana zračenjem (RILD) se očituje nejasnim do intenzivnim bolovima u gornjem abdomenu, pojavom ascitesa i hepatomegalije te povećanjem koncentracije alkalne fosfataze. RILD se obično javlja između 2 tjedna i 3 mjeseca od završetka zračenja. Srednja doza zračenja na cijelu jetru trebala bi biti manja od 28 Gy, jer u 5 % bolesnika može uzrokovati klasični oblik RILD (60).

1.3.1.4 GUŠTERAČA

Zračenje područja paraaortalnih limfnih čvorova povećava rizik od razvoja šećerne bolesti u preživjelih bolesnika s Hodgkinovim limfomima. Doza zračenja ≥ 36 Gy je povezana s dvostrukim povećanim rizikom od šećerne bolesti (61).

1.3.1.5 BUBREZI

O ukupnoj dozi zračenja koju mogu primiti bubrezi ovisi ukupna doza zračenja koju možemo primijeniti na tumor. Bubrezi su vitalno važni, odgovorni za filtriranje metabolita i elektrolita iz krvi, stvaraju eritropoetin koji stimulira stvaranje crvenih krvnih stanica te reguliraju krvni tlak. Incidencija radioterapijskog oštećenja bubrega se često ne bilježi zbog duge latencije i jer disfunkcija bubrega može biti uzrokovana i drugim uzrocima. Oštećenja bubrega mogu biti akutna (unutar 3 mjeseca) ili kronična (> 18 mjeseci). Akutna oštećenja su uzrokovana zračenjem i ona su subklinička npr. smanjena glomerularna filtracija, povećan serumski β_2 -mikroglobulin. Kronična oštećenja se javljaju više od 18 mjeseci nakon RT, a mogu biti: benigna ili maligna hipertenzija, povišen kreatinin, anemija, renalno zatajenje. Ako nema promjena u perfuziji krvi ili glomerularnoj filtraciji unutar 2 godine od RT, kasnije kronično oštećenje je malo vjerojatno.

QUANTEC procjenjuje rizik oštećenja $< 5\%$ u 5 godina kada je srednja doza bubrega ograničena na < 18 Gy (62).

1.3.1.6 KOŠTANA SRŽ

Ozračenje većeg volumena funkcionalne koštane srži, obično zdjelice, može akutno dovesti do granulocitopenije i trombocitopenije jer je polужivot ovih stanica kratak. Anemija se rjeđe javlja akutno jer eritrociti imaju značajno duži polужivot. Osjetljivost koštane srži na zračenje, a time i kliničke posljedice, ovise o volumenu izloženom zračenju, rezervi koštane srži te primijenjenoj kemoterapiji. Neutropenija i limfopenija povećavaju rizik infekcija, trombocitopenija je povezana s krvarenjima, a anemija ima raznolike posljedice koje uključuju umor i hipoksemiju (63).

1.3.1.7 GONADE

Gonade (ovariji i testisi) su vrlo osjetljivi na zračenje. Pri uobičajenom planiranju nastoji se minimizirati dozu na gonade koje ostaju izvan polja zračenja, osim ako se upravo njih ne zrači.

Radioterapija može oštetiti funkciju oocita i dovesti do steriliteta. Doza zračenja potrebna za taj učinak se smanjuje s dobi zbog smanjenja ukupnog broja oocita. Zračenje testisa dovodi do privremene ili trajne azoospermije. Permanentni sterilitet se javlja kod doze 2,5 do 3,5 Gy na gonade. Kada je u pitanju fertilitet, važno je i raspršno zračenje koje se javljalo osobito pri upotrebi kobaltnih uređaja za zračenje (64).

2. HIPOTEZA

Radioterapija infradijafragmalnih područja u bolesnika s limfomima je učinkovita u postizanju lokalne kontrole i dugoročnog preživljenja uz prihvatljivu razinu nuspojava.

3. CILJEVI RADA

OPĆI CILJ: istražiti utjecaj zračenja infradijafragmalnih područja na ukupno preživljenje, preživljenje bez znakova bolesti te na učestalost i intenzitet nuspojava.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. analizirati mjesto relapsa (u ili izvan polja zračenja)
2. identificirati prediktivne faktore za pojavu relapsa
3. usporediti učinkovitost i toksičnost dvodimenzionalne IFRT i trodimenzionalne IFRT

4. MATERIJALI, ISPITANICI I METODE

U ovo retrospektivno istraživanje su uključeni svi bolesnici kojima je patohistološki dokazan limfom, a provedeno je liječenje zračenjem infradijafragmalnog područja u KBC Zagreb između siječnja 2003. i prosinca 2014. godine zbog verificirane infradijafragmalne lokalizacije bolesti. Uključeni su punoljetni bolesnici koji su liječeni u Zavodu za hematologiju odraslih u KBC Zagreb, KB Dubrava i KB Merkur.

Iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su demografski i klinički podaci (dob, spol, tip limfoma, stadij i faza bolesti) i podaci o provedenom liječenju (broj linija KT prije zračenja, provedena ATKs, metoda primijenjenog zračenja, svrha zračenja, područje zračenja, doze zračenja). Prikupljeni su podaci o nuspojavama i toku bolesti te ukupnom preživljenju.

Uključeni bolesnici su bili u različitim stadijima bolesti, a RT je indicirao multidisciplinarni tim za liječenje limfoma. Zračenje se provodilo na kobalt uređaju ili linearnim akceleratorima. Dio bolesnika je liječen 2D tehnikom zračenja, a u dijela bolesnika je primijenjena konformalna 3D radioterapija. Medijan ukupne doze aplicirane na polje zračenja je 36 Gy (raspon 4 - 54 Gy). Zračenje je provedeno kroz 5 dana u tjednu sa srednjom dozom po frakciji od 2 Gy (raspon 1,5 - 7 Gy). Kod nekih bolesnika apliciran je boost od 4 do 23 Gy na mjesta inicijalno velike tumorske mase. Ovisno o odgovoru na prethodno KT liječenje, zračenje je moglo biti: adjuvantno (nakon potpunog odgovora na KT), kurativno (rezidualna tumorska masa nakon provedenog KT liječenja) ili salvage, tj. spasilačko (smanjenje simptoma bolesti, progresivna bolest usprkos primijenjenoj KT).

Prikupljeni su podaci za ukupno 112 bolesnika kod kojih je provedeno zračenje infradijafragmalnih polja. U jednog bolesnika primijenjeno je zračenje kao jedina metoda liječenja, svi ostali bolesnici su prije zračenja primili i kemoterapijsko liječenje. Za 89 bolesnika smo prikupili podatke o dugoročnom preživljenju, dok za preostalih 23 bolesnika medicinski podaci nisu bili dostupni. Obzirom da su za prikupljanje podataka o kasnim nuspojavama bile potrebne dugoročne redovite kliničke i laboratorijske pretrage, te podatke je bilo moguće prikupiti za ukupno 80 bolesnika.

Akutne nuspojave, bilježene u medicinsku dokumentaciju za vrijeme zračenja u svih bolesnika, uključivale su: mučninu, grčeve, proljevaste stolice, trombocitopeniju, leukopeniju, anemiju, umor i bol. Za pojedine bolesnike nije bilo detaljnih podataka o intenzitetu

nuspojava pa je upotrijebljen jednostavniji sustav bodovanja. Nuspojave su svrstane u 3 kategorije: 1. zabilježena nuspojava, 2. pauza u zračenju, 3. prekid zračenja.

Ukoliko su se nuspojave javile 6 i više mjeseci od završetka zračenja, smatralo ih se kasnom toksičnošću. Analizirane su sljedeće kasne nuspojave: dugoročna oštećenja bubrega (renalno zatajenje, povišen kreatinin), poremećena funkcija GI sustava (kronični radijacijski enteritis, opstrukcija crijeva, opstrukcije ili perforacija želuca), jetreno oštećenje (hepatitis, zatajenje jetre), oštećenje gušterače (dijabetes mellitus), sekundarni tumori i neplodnost. Podaci o kasnim nuspojavama prikupljeni su iz medicinske dokumentacije bolesnika liječenih u KBC Zagreb, KB Merkur i KB Dubrava. Kasne nuspojave stupnjevane su na sljedeći način: 1. zabilježena nuspojava, 2. potrebno liječenje, 3. smrt zbog nuspojave.

Od kliničkih parametara učinkovitosti praćeni su odgovor na terapiju, preživljenje bez događaja (engl. event free survival, EFS) i ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS). EFS se računao kao razdoblje od početka RT liječenja do događaja – neuspjeha liječenja (progresija bolesti, započinjanje nekog drugog, neplaniranog antilimfomskog liječenja, relaps bolesti ili smrt od bilo kojeg uzroka) ili do zadnje kontrole. Ukupno preživljenje (OS) se računalo od početka RT liječenja do smrti ili do zadnje kontrole.

Statistička analiza

Kvalitativni podaci opisani su i analizirani tablicama kontingencija (χ^2 test i po potrebi Fisherov egzaktni test). Kaplan-Meierovom analizom s pripadajućim log-rank testom procijenjeno je preživljenje bolesnika s obzirom na smrtni ishod, pojavu relapsa te kasnih nuspojava. Bolesnici koji su bili živi i bez znakova relapsa cenzurirani su na datum zadnje kontrole. Kategorijski podaci prikazani su kroz apsolutne frekvencije i pripadajuće udjele, dok su se kvantitativni podaci prikazali kroz medijane, te minimalne i maksimalne vrijednosti te interkvartilne raspone. Rezultati su interpretirani na 5 %-tnoj razini značajnosti. Za statističku analizu podataka korišten je informatički program IBM SPSS Statistics verzija 25.0 (<https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software>).

5. REZULTATI

5.1 ANALIZA ISPITIVANE POPULACIJE

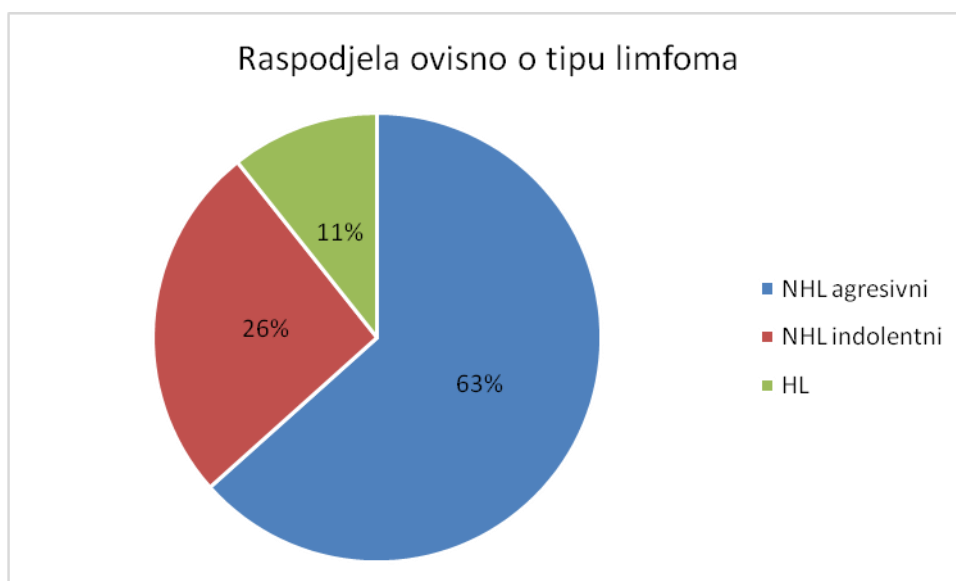
U ispitivanje je uključeno ukupno 112 bolesnika, od kojih je 61 muškarac (54,5 %) i 51 (45,5 %) žena. Omjer M : Ž je 1,2 : 1. Prosječna dob kod postavljanja dijagnoze je bila 53 godine (18 - 81godine).

Medijan praćenja za sve bolesnike od početka liječenja do smrti ili kraja praćenja je bio 79 (raspon 6 – 298) mjeseci. Medijan praćenja za bolesnike od početka zračenja do smrti ili kraja praćenja je 51 (raspon 1 - 185) mjeseci. U tablici 2. su prikazane značajke analiziranih bolesnika.

Tablica 2. Značajke bolesnika

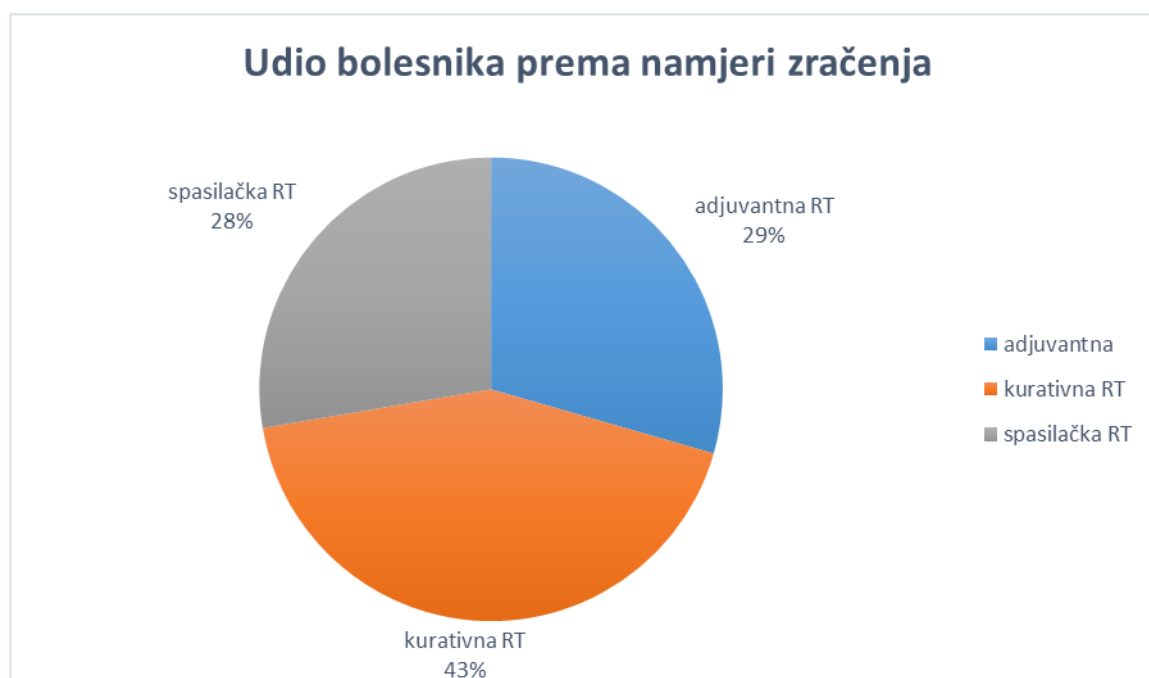
		N	%
Spol	Muški	61	54.5%
	Ženski	51	45.5%
Dijagnoza	NHL	100	89.3%
	HL	12	10.7%
Tip NHL	Agresivni	71	71.0%
	Indolentni	29	29.0%
Namjera zračenja	Adjuvantna	33	29.5%
	Kurativna	48	42.9%
	Spasilačka	31	27.7%
Linija KT prije RT	0	1	0.9%
	1	69	61.6%
	2	16	14.3%
	3	17	15.2%
	4	7	6.3%
	5	2	1.8%
ATKS prije RT	Ne	92	82.1%
	Da	20	17.9%
Metoda zračenja	2D	69	61.6%
	3D	43	38.4%
Zračeno mjesto	Abdomen	72	64.3%
	Abdomen i zdjelica	32	28.6%
	Zdjelica	8	7.1%

Zračeno je 100 (89,3 %) bolesnika s NHL i 12 s HL (10,7 %). Od bolesnika s NHL, 71 (71 %) bolesnika je imalo agresivni tip, a 29 (29 %) indolentni tip limfoma.



Slika 4. Grafički prikaz raspodjele bolesnika ovisno o tipu limfoma u promatranoj populaciji bolesnika.

Nakon primijenjene kemoterapije 33 (29,5 %) bolesnika je adjuvantno zračeno, 48 (42,9 %) bolesnika kurativno, a kod 31 (27,7 %) bolesnika radioterapija je bila spasilačka, slika 5.



Slika 5. Grafički prikaz udjela bolesnika prema namjeri zračenja.

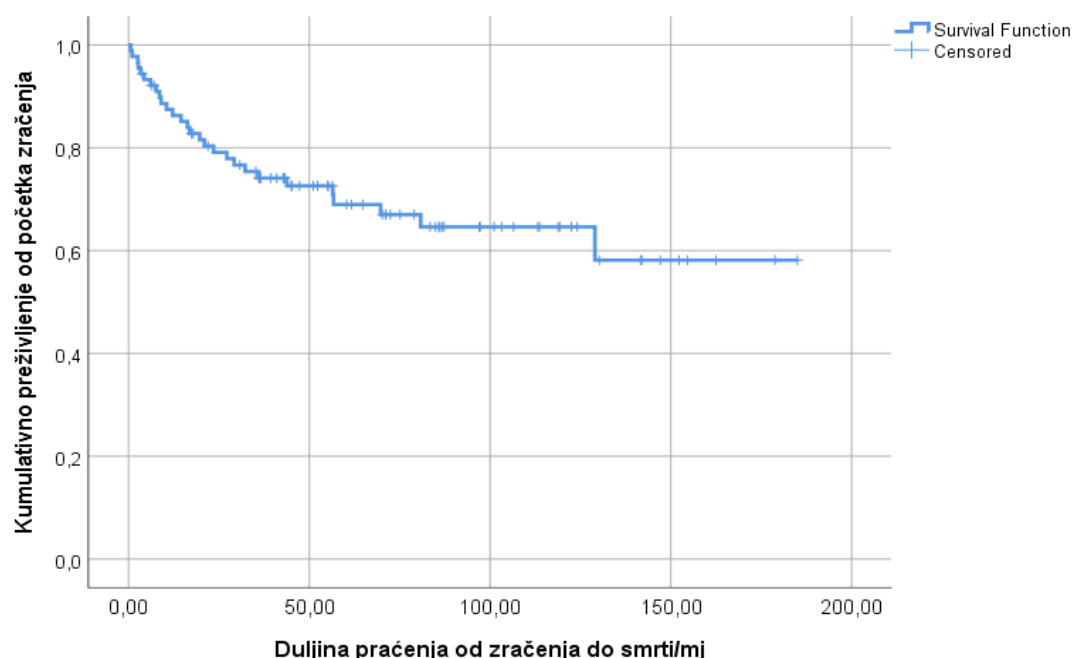
Bolesnici su prije RT bili najčešće primili jednu liniju KT, njih 69 (61,6 %). Samo kod jednog bolesnika (0,9 %) zračenje je provedeno kao jedino liječenje bez prethodne aplikacije KT. Dvije ili više linija kemoterapije je primilo 42 (37,5 %) bolesnika prije zračenja.

Transplantacija matičnim stanicama prije primjene zračenja provedena je u 20 (17,9 %) bolesnika. 2D tehnika zračenja je primijenjena kod 69 (61,6 %) bolesnika, a 3D kod 43 (38,4 %) bolesnika.

Područje abdomena zračeno je u 71 (64 %) bolesnika, u 32 (28,8 %) područje abdomena i zdjelice, a u 8 (7,2 %) bolesnika samo područje zdjelice.

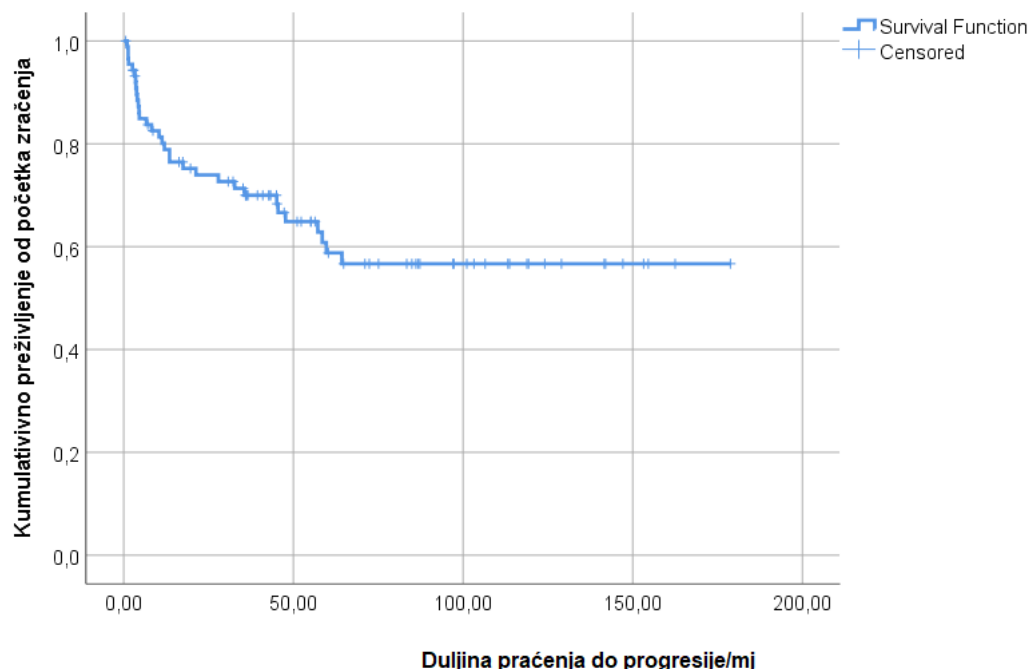
5.2 ANALIZA PREŽIVLJENJA PREMA ISPITIVANIM PARAMETRIMA

Praćeno je 89 od 112 zračenih bolesnika i za njih su dostupni podaci o preživljenju. U promatranom razdoblju umrlo ih je 28 (32 %). Medijan praćenja od zračenja do smrti ili zadnje kontrole je 51 mjesec, a raspon 1 - 185. Medijan praćenja preživjelih je 71 mjesec, a raspon 4 - 185. Medijan praćenja umrlih bio je 17 mjeseci, a raspon 1 - 129. Slika 6. prikazuje ukupno preživljenje za sve promatrane bolesnike od početka zračenja.



Slika 6. Kaplan-Meier krivulja ukupnog preživljenja za sve bolesnike od početka zračenja.

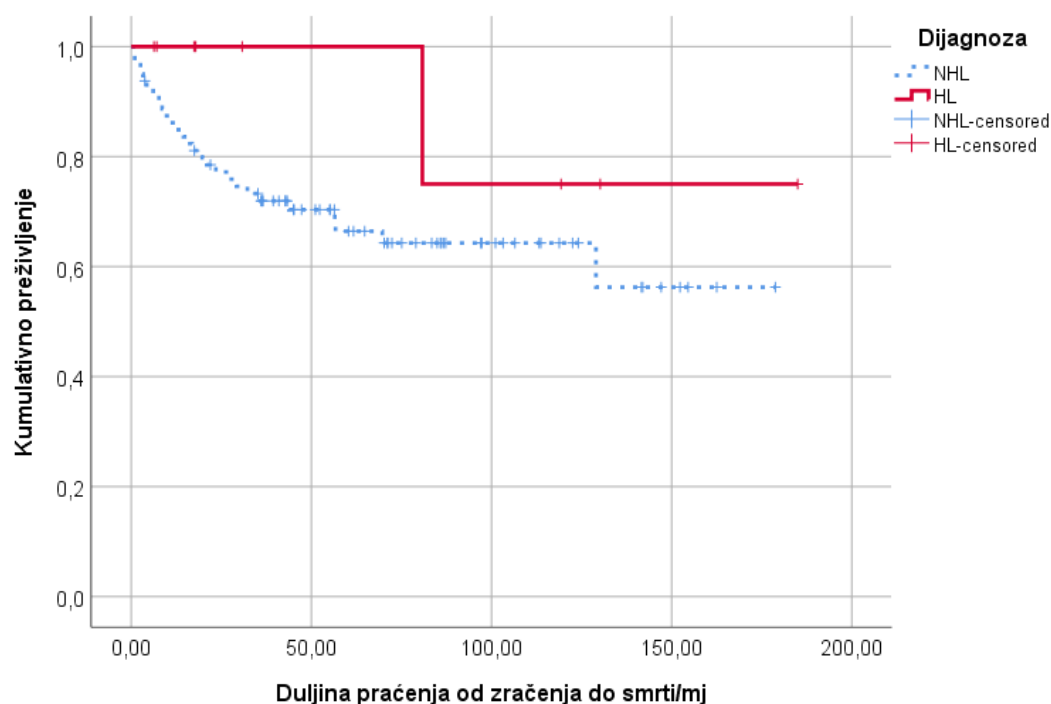
Ukupno dvogodišnje preživljenje je 80 %, petogodišnje je 69 %, a desetgodišnje preživljenje je 58 % za cijelu promatranu skupinu bolesnika. Slika 7. prikazuje preživljenje do relapsa za sve promatrane bolesnike od početka zračenja.



Slika 7. Kaplan-Meier krivulja preživljenja do progresije za sve bolesnike.

Medijan preživljenja bez progresije za bolesnike koji su imali događaj bio je 11 mjeseci, a raspon 1 - 64. Dvogodišnje preživljenje bez progresije bolesti bilo je 74 %, petogodišnje 59 % i desetgodišnje 57 %.

Zračenje infradijafragmalnih polja provedeno je kod bolesnika s HL i NHL. Slika 8. prikazuje ukupno preživljenje za bolesnike prema tipu limfoma.

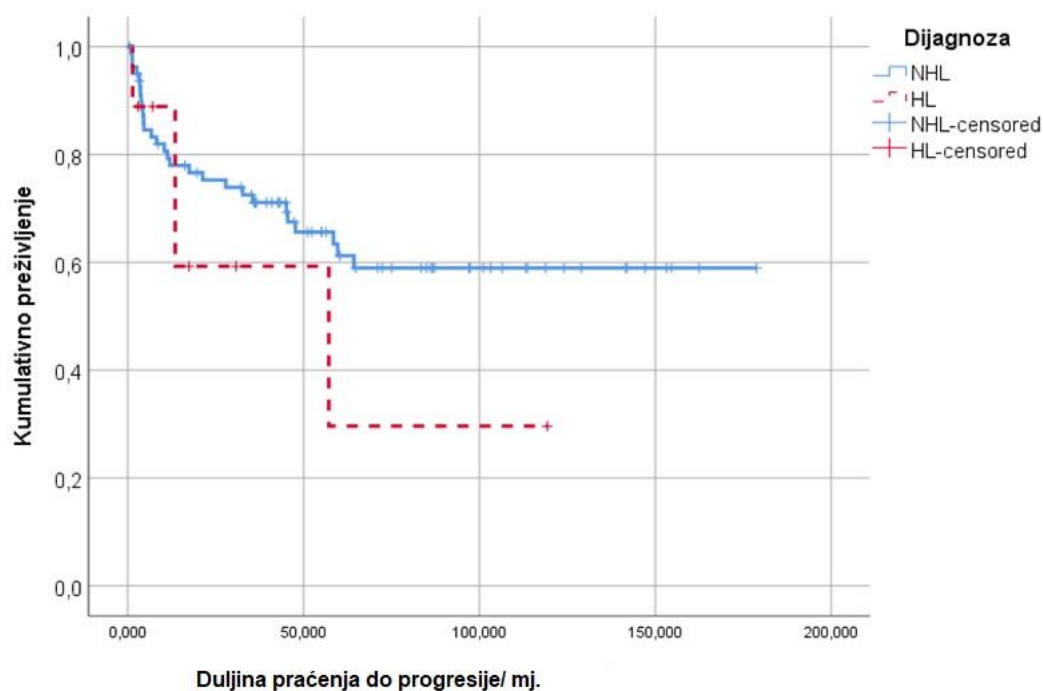


Slika 8. Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja za bolesnike s HL i NHL (log-rank = 1,229, $p = 0,268$).

Statističkom analizom značajnosti razlike preživljenja bolesnika prema tipu limfoma provedeno log-rank testom nije utvrđeno značajne razlike (log-rank = 1,229, $p = 0,268$). Od promatranih 89 bolesnika kod 9 bolesnika s HL i 80 bolesnika s NHL je bila potrebna infradijafragmalna iradijacija. Osam od 9 bolesnika (89 %) s HL i 53 od 80 (66 %) s NHL je bilo živo na kraju praćenja. Ukupno preživljenje za bolesnike s HL i NHL je podjednako, nema statistički značajne razlike (log-rank = 1,229, $p = 0,268$; slika 8.).

Za bolesnike s HL ukupno dvogodišnje preživljenje je 100 %, petogodišnje 100 %, a desetgodišnje preživljenje 75 %. Za bolesnike s NHL ukupno dvogodišnje preživljenje je 89 %, petogodišnje 78 %, a desetgodišnje 63 %.

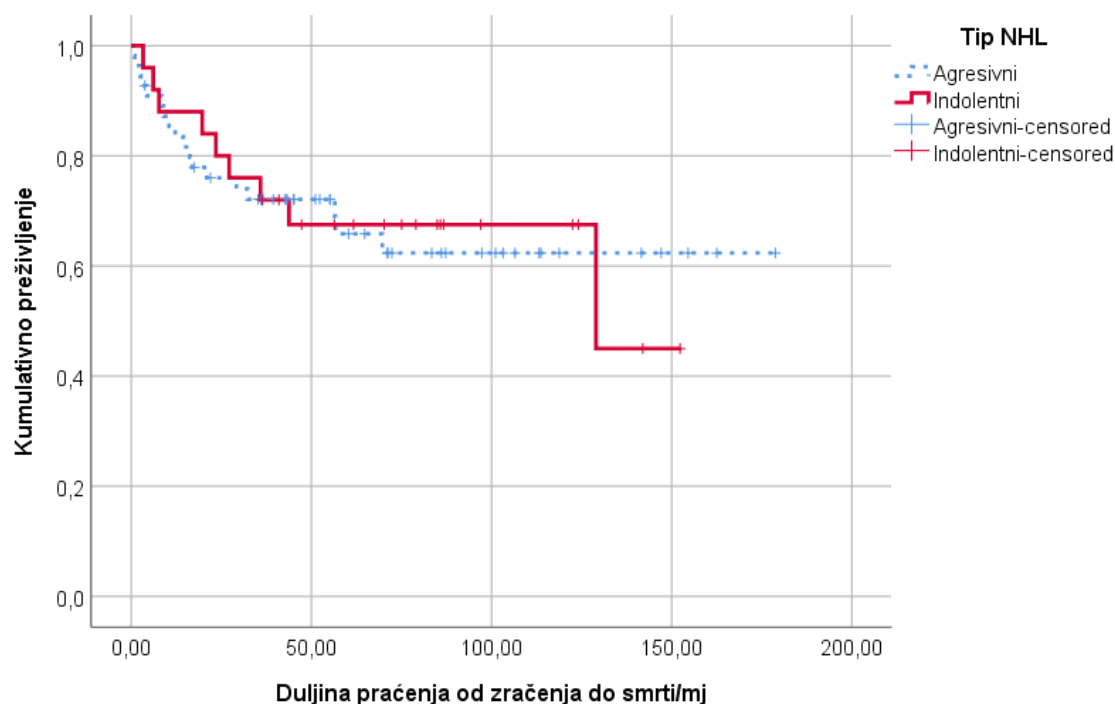
Preživljenje bez progresije za bolesnike ovisno o tipu limfoma, prikazuje slika 9.



Slika 9. Preživljenje bez progresije za bolesnike s HL i NHL (log-rank = 1,132, $p = 0,287$).

Nema statistički značajne razlike u preživljenju bez progresije između bolesnika s HL i NHL (log-rank = 1,132, $p = 0,287$; slika 9.). U skupini NHL 28 od 80 bolesnika je dobilo relaps, lokalna kontrola bolesti je 65 %. U skupini HL, 4 od 9 bolesnika je imalo relaps bolesti. Lokalna kontrola kod HL je 56 %.

Dvogodišnje preživljenje bez progresije bolesti za skupinu bolesnika s NHL je 75 %, petogodišnje 61 % i desetgodišnje 59 %. Za skupinu bolesnika s HL dvogodišnje preživljenje bez progresije bolesti je 59 %, petogodišnje 30 %.

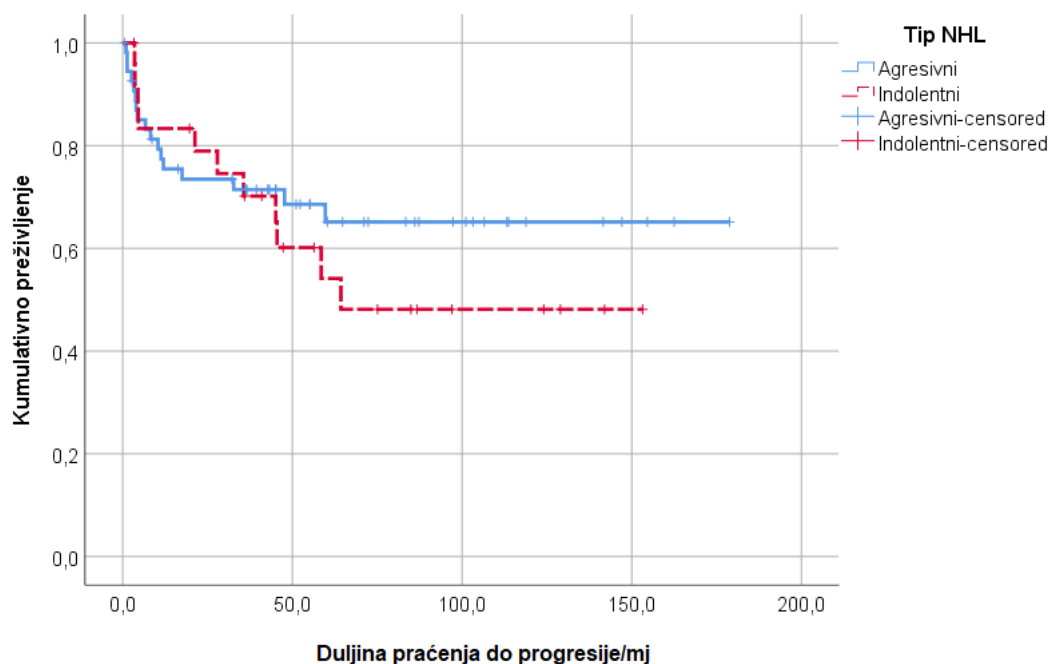


Slika 10. Ukupno preživljenje za bolesnike ovisno o tipu NHLa (log rank test = 0,001, p = 0,975).

Od promatranih 80 bolesnika kojima je dijagnosticiran NHL, 55 je bilo s agresivnim tipom limfoma, a 25 s indolentnim. Na kraju promatranog razdoblja 37/55 (67 %) bolesnika s agresivnim limfomom te 16/25 (64 %) s indolentnim limfomom je bilo živo. Ukupno preživljenje za bolesnike ovisno o tipu NHL je podjednako, razlika nije statistički značajna (log rank test = 0,001, p = 0,975; slika 10.).

Ukupno dvogodišnje preživljenje bolesnika s agresivnim NHL bilo je 87 %, petogodišnje 75 %, a desetgodišnje 64 %.

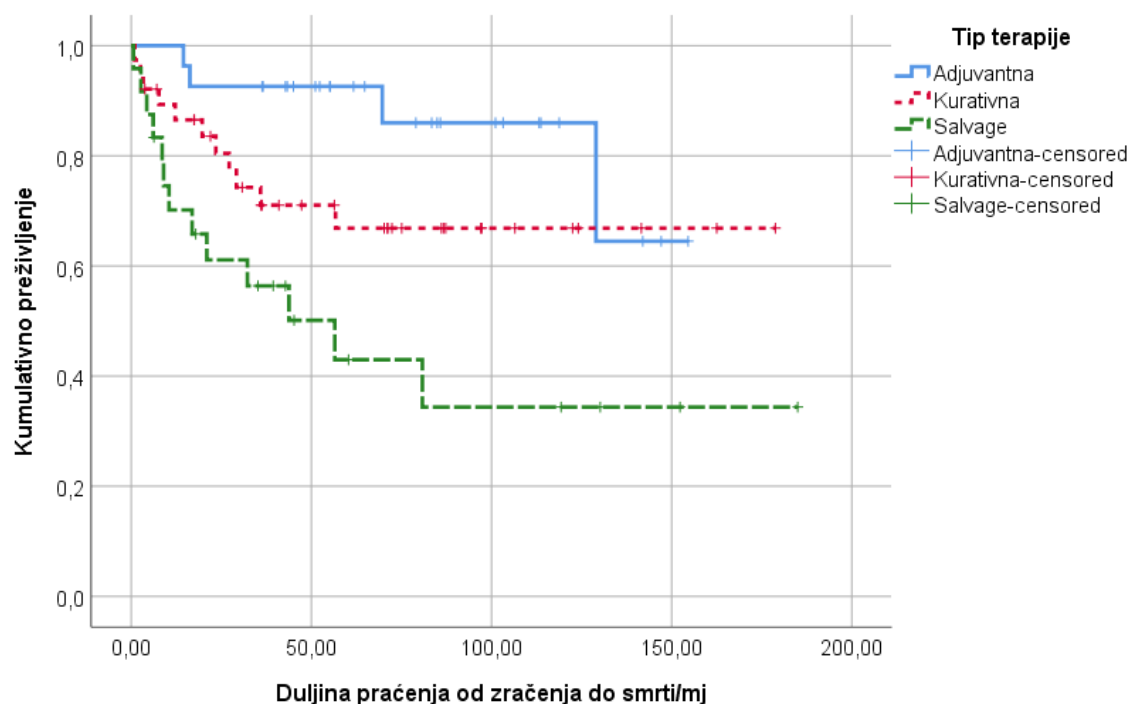
Ukupno dvogodišnje preživljenje bolesnika s indolentnim NHL bilo je 96%, petogodišnje 84%, a desetgodišnje 63%.



Slika 11. Preživljenje do progresije ovisno o tipu NHL (log rank = 0,570, p = 0,450).

Nakon provedenog zračenja infradijafragmalnih polja, 17 od 55 bolesnika s agresivnim limfomima je dobilo relaps bolesti. Kontrola bolesti za agresivne limfome je 69 %. U skupini indolentnih limfoma, nakon provedenog zračenja, došlo je do relapsa kod 11 od 25 bolesnika. Stopa kontrole bolesti nakon zračenja indolentnih limfoma je 56 %.

Razlika u preživljenju bez progresije bolesti bolesnika s agresivnim i indolentnim NHL nije statistički značajna (log rank = 0,570, p = 0,450; slika 11.). Dvogodišnje preživljenje bez povrata bolesti u bolesnika s agresivnim NHL bilo je 74 %, petogodišnje 65 % i desetgodišnje 65 %. Dvogodišnje preživljenje u bolesnika s indolentnim NHL bilo je 79 %, petogodišnje 54 % i desetgodišnje 48 %.



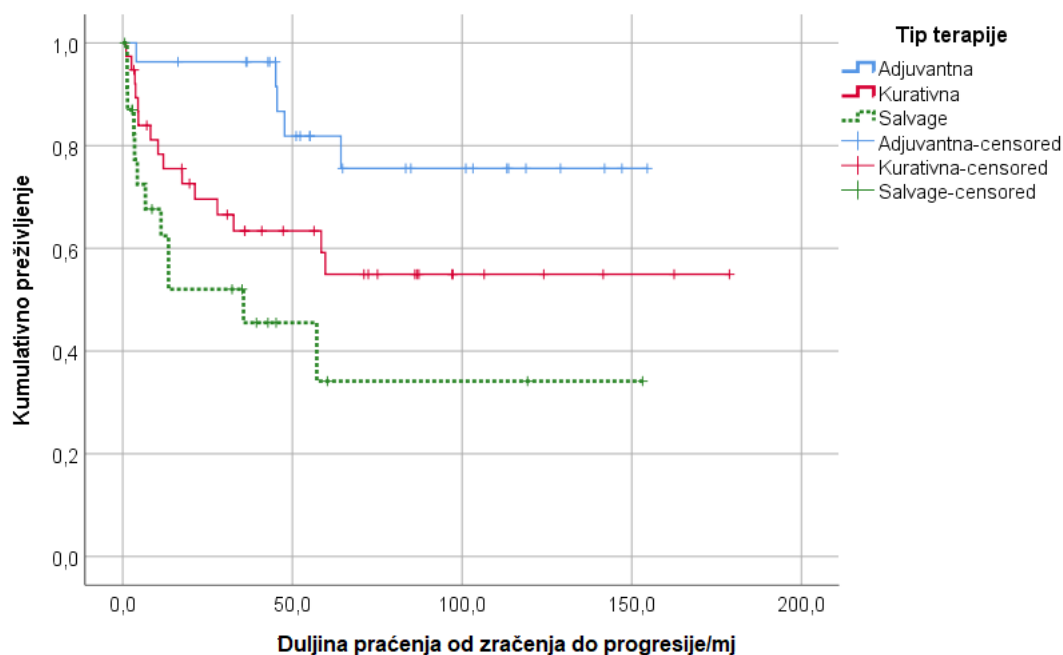
Slika 12. Ukupno preživljenje ovisno o namjeri zračenja (log rank = 11,346, p = 0,003).

Od ukupno 89 bolesnika kojima je zračeno infradijafragmalno područje adjuvantno je zračeno 27, kurativno 38, a spasilački (salvage) su zračena 24 bolesnika. Na kraju promatranog razdoblja u adjuvantnoj skupini 23/27 (85 %) bolesnika, u kurativnoj 27/38 (71 %), a u spasilačkoj skupini 11/24 (46 %) bolesnika bilo je živo. Razlika u preživljenju bolesnika ovisno o namjeri zračenja bila je statistički značajna (log rank = 11,346, p = 0,003; slika 12.).

U skupini bolesnika liječenih adjuvantno ukupno dvogodišnje preživljenje bilo je 93 %, petogodišnje 93 %, a desetgodišnje 87 %.

U skupini bolesnika zračenih kurativnom namjerom ukupno dvogodišnje preživljenje bilo je 89 %, petogodišnje 80 %, a desetgodišnje 62 %.

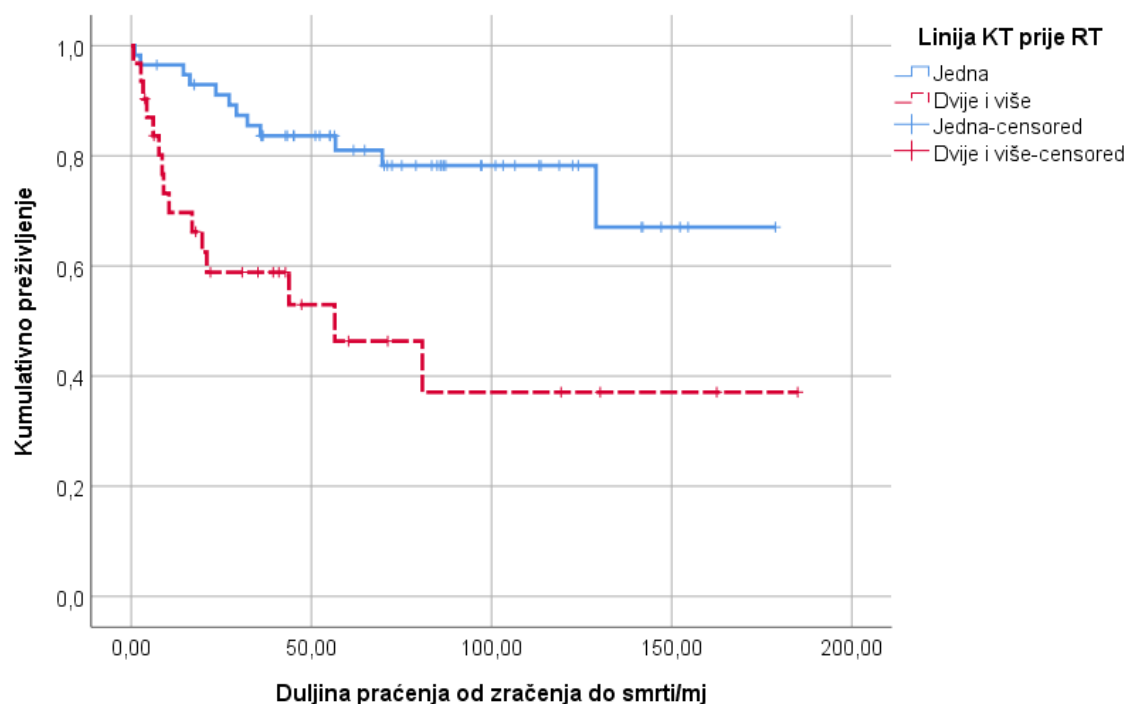
U skupini bolesnika zračenih spasilački ukupno dvogodišnje preživljenje bilo je 91 %, petogodišnje 63 %, a desetgodišnje 44 %.



Slika 13. Preživljenje do progresije ovisno o namjeri zračenja (log rank = 11,257, $p = 0,004$).

Razlika u preživljenju do progresije bolesti ovisno o namjeri zračenja bila je statistički značajna (log rank= 11,257, $p = 0,004$; slika 13). U skupini adjuvantno zračenih 82 %, u kurativnoj 61 %, a u spasilačkoj 50 % bolesnika imalo je kontrolu bolesti nakon provedenog zračenja.

U skupini bolesnika zračenih adjuvantno dvogodišnje preživljenje bez povrata bolesti bilo je 96 %, petogodišnje 82 % i desetgodišnje 76 %. U skupini bolesnika zračenih kurativno dvogodišnje preživljenje bez povrata bolesti bilo je 70 %, petogodišnje 55 % i desetgodišnje 55 %. U skupini bolesnika zračenih spasilački dvogodišnje preživljenje bez povrata bolesti bilo je 52 %, a petogodišnje i desetgodišnje je 34 %.

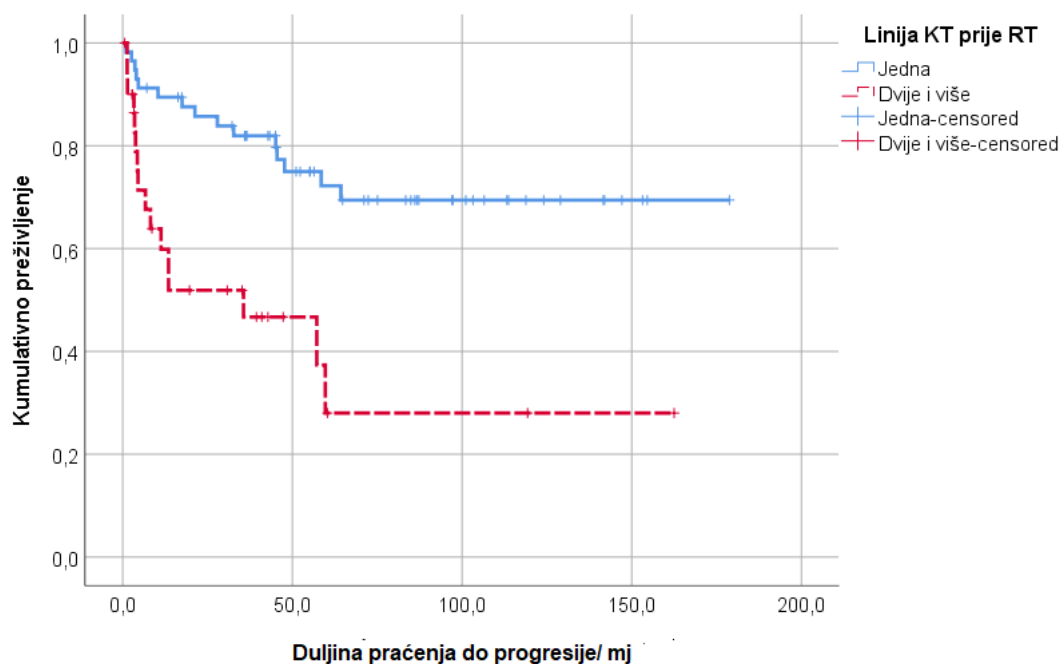


Slika 14. Ukupno preživljenje ovisno o broju linija KT prije zračenja (log rank = 11,322, $p = 0,001$).

Prije zračenja, 57 od 88 bolesnika primilo je jednu liniju, a 31 bolesnik dvije ili više linija kemoterapijskog liječenja. Statistički je vrlo značajna razlika u ukupnom preživljenju bolesnika ovisno o broju linija kemoterapijskog liječenja prije početka zračenja (log rank = 11,322, $p = 0,001$; slika 14.).

U skupini bolesnika koji su primili jednu liniju kemoterapije ukupno dvogodišnje preživljenje bilo je 93 %, petogodišnje 87 %, a desetgodišnje 75 %.

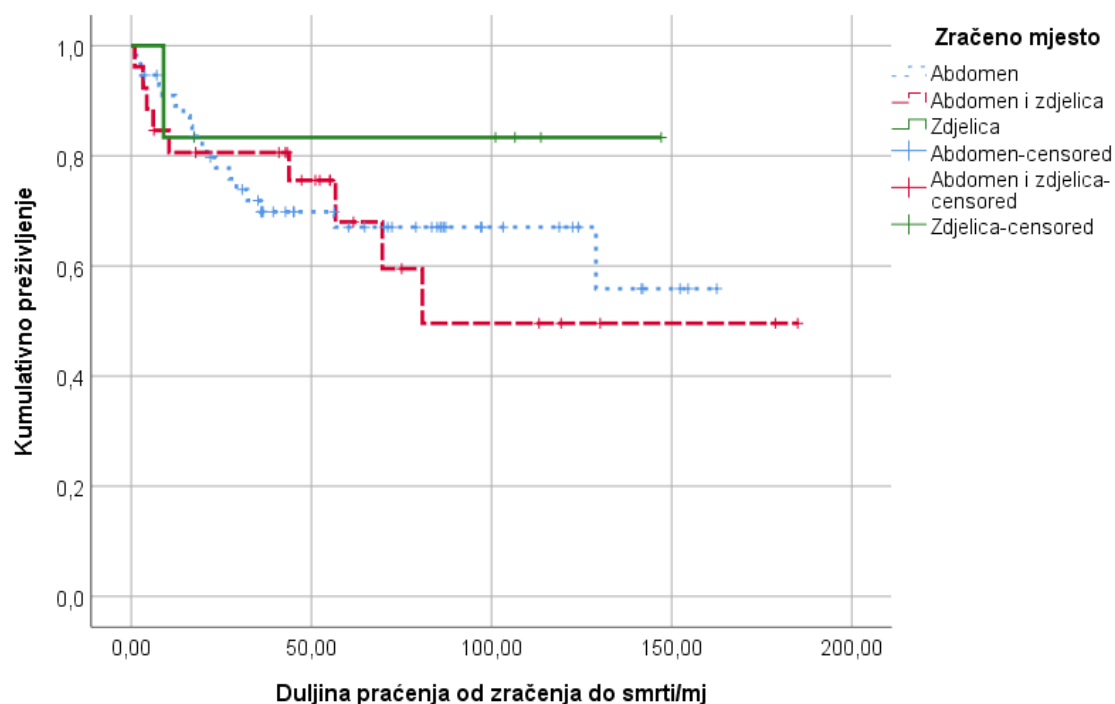
U skupini bolesnika koji su primili dvije i više linija KT prije zračenja ukupno dvogodišnje preživljenje bilo je 90 %, petogodišnje 68 %, a desetgodišnje 47 %.



Slika 15. Ukupno preživljenje do progresije ovisno o broju linija KT prije zračenja (log rank = 13,629, $p < 0,001$).

Razlika u preživljenju do progresije ovisno o broju linija KT prije početka zračenja bila je statistički značajna (log rank = 13,629, $p < 0,001$; slika 15.). U skupini bolesnika zračenih nakon jedne linije KT u 74 %, a u skupini zračenih nakon dvije i više linija kemoterapije u 48 % bolesnika postignuta je kontrola bolesti.

U skupini bolesnika koji su primili jednu liniju KT dvogodišnje preživljenje bez povrata bolesti je bilo 86 %, petogodišnje 72 % i desetgodišnje 69 %. U skupini bolesnika koji su primili dvije i više linija KT dvogodišnje preživljenje bez povrata bolesti bilo je 52 %, petogodišnje 28 % i desetgodišnje 28 %.



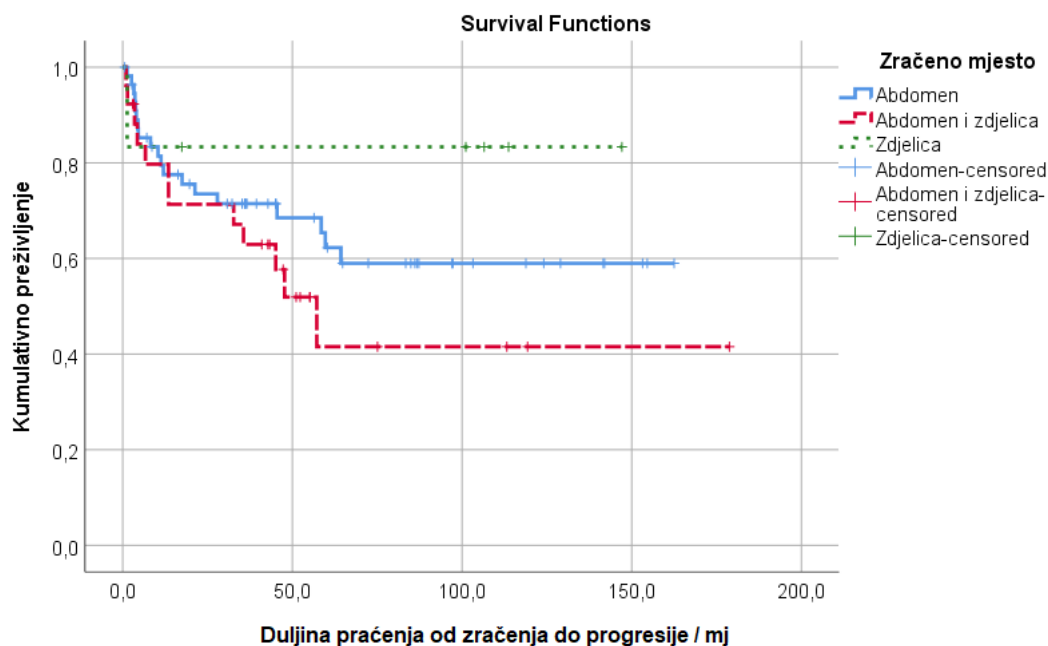
Slika 16. Ukupno preživljenje ovisno o infradijafragmalnom području zračenja (log-rank = 1,889, $p = 0,169$).

Razlika u preživljenju bolesnika prema infradijafragmalnom području zračenja nije bila statistički značajna (log-rank = 1,889, $p = 0,169$; slika 16.). Na kraju promatranog razdoblja je bilo živo 68 % bolesnika kojima je zračen abdomen, 65 % onih kojima je bilo zračeno područje abdomena i zdjelice i 83 % onih kojima je zračeno samo područje zdjelice.

U skupini bolesnika kojima je zračen samo abdomen dvogodišnje preživljenje bilo je 78 %, petogodišnje 68 %, a desetgodišnje 68 %.

U skupini bolesnika kojima je zračen abdomen i zdjelica dvogodišnje preživljenje bilo je 81 %, petogodišnje 68 %, a desetgodišnje 50 %.

U skupini bolesnika kojima je zračeno područje zdjelice, bilo je svega 6 bolesnika, a ukupno dvogodišnje, petogodišnje i desetgodišnje preživljenje iznosi 83 %.



Slika 17. Vrijeme preživljenja do progresije ovisno o infradijafragmalnom području zračenja (log rank = 2,483, p = 0,289).

Razlika u preživljenju do progresije bolesti s obzirom na područje infradijafragmalnog zračenja nije statistički značajna (log rank = 2,483, p = 0,289; slika 17.). Nakon zračenja abdomena 19 od 56 bolesnika je imalo progresiju, kontrola bolesti bila je 66 %. Kod bolesnika kojima je zračeno područje abdomena i zdjelice, 12 od 26 bolesnika je imalo progresiju. Kontrola bolesti u toj skupini je bila 54 %. Nakon zračenja područja zdjelice, 1 od 6 bolesnika je imao progresiju. Kontrola nakon zračenja zdjelice bila je 83 %.

U skupini bolesnika kojima je zračen abdomen, dvogodišnje preživljenje bez povrata bolesti bilo je 74 %, petogodišnje 63 % i desetgodišnje 60 %.

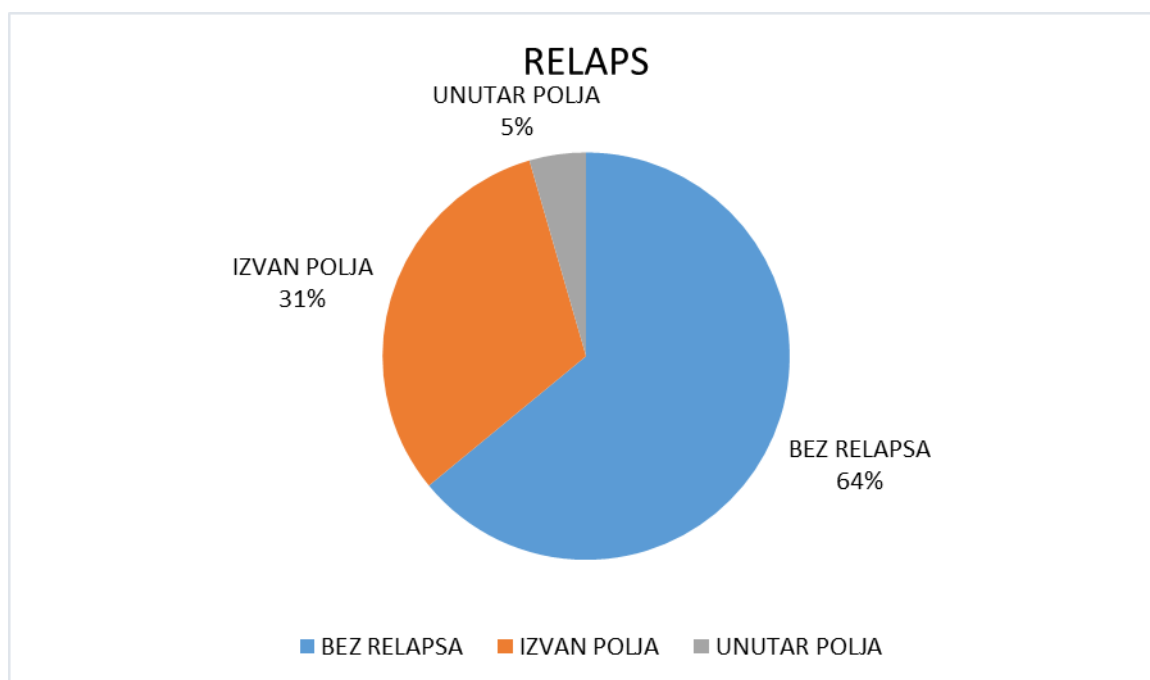
U skupini bolesnika kojima je zračeno područje abdomena i zdjelice dvogodišnje preživljenje bez povrata bolesti bilo je 71%, petogodišnje 41% i desetgodišnje 41%.

U skupini bolesnika kojima je zračeno područje zdjelice dvogodišnje, petogodišnje i desetgodišnje preživljenje bez povrata bolesti bilo je 83 %.

5.3 ANALIZA RELAPSA

Od ukupno 89 bolesnika, 36 % (32) bolesnika je imalo relaps nakon zračenja. Relaps se javio u polju zračenja kod 4 bolesnika (5% od ukupne populacije, 13 % od populacije bolesnika s relapsom), a izvan polja zračenja kod 28 bolesnika (31 % od ukupne populacije, 88 % od

populacije bolesnika s relapsom). Slika 18. prikazuje vjerojatnost relapsa nakon provedenog zračenja infradijafragmalnih polja kod naših bolesnika.

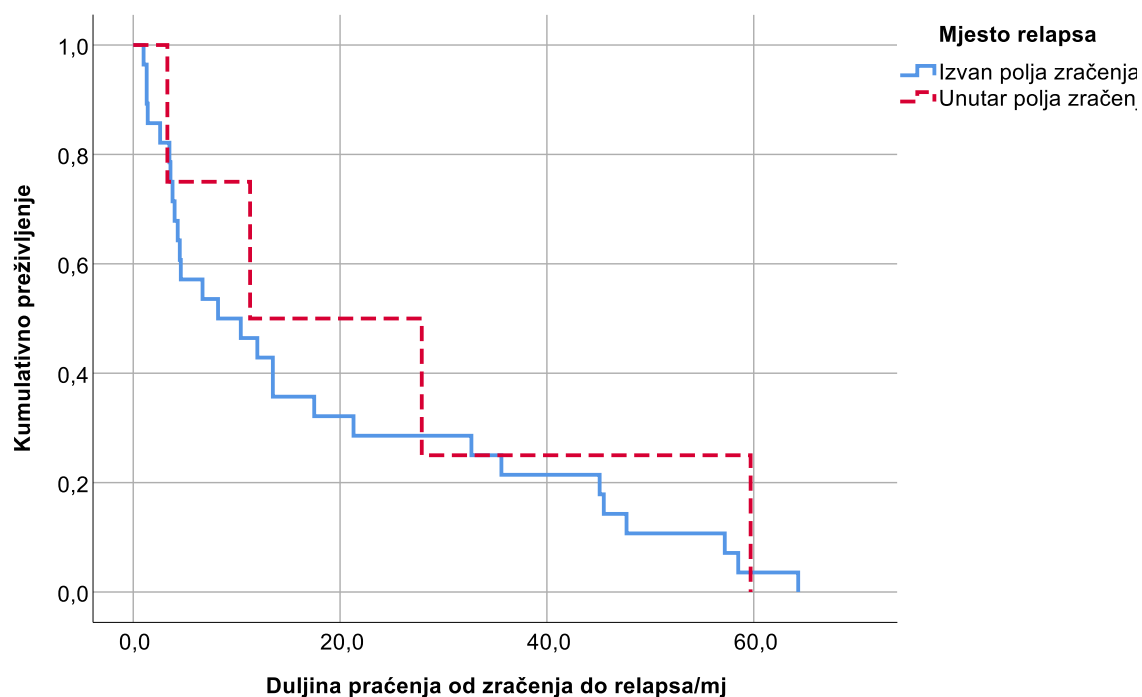


Slika 18. Grafički prikaz vjerojatnosti relapsa nakon provedenog zračenja infradijafragmalnih polja.

Kod 57 od 89 bolesnika nije bilo relapsa, znači da je ukupna kontrola bolesti 64 %.

Medijan vremena do pojave relapsa izvan polja zračenja bio je 9, a raspon 1 - 64 mjeseca.

Medijan vremena do pojave relapsa unutar polja zračenja bio je 20, a raspon 1 - 60 mjeseci.



Slika 19. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja za bolesnike koji su imali relaps unutar, odnosno izvan polja zračenja.

Razlika u preživljenju bolesnika koji imaju relaps unutar ili izvan polja zračenja nije statistički značajna (log-rank = 0,538, $p = 0,55$; slika 19.).

Medijan preživljenja bolesnika koji imaju relaps izvan polja zračenja je 8,2 (95 % CI 11,2 - 26,3) mjeseci, a za bolesnike koji imaju relaps unutar polja zračenja je 11,3 (95 % CI 1,1 - 50) mjeseci.

Tablica 3. Vjerojatnost relapsa unutar i izvan polja zračenja u pojedinim ispitivanim skupinama.

VJEROJATNOST RELAPSA	UNUTAR POLJA (%)	IZVAN POLJA (%)
Agresivni	6	26
Indolentni	4	40
Adjuvantno zračeni	0	19
Kurativno zračeni	5	34
Spasilački zračeni	8	2
1 linija KT	2	25
≥ 2 linije KT	10	42

Vjerojatnost relapsa unutar polja zračenja za agresivne limfome bila je 6 % (3 od 55 bolesnika), a izvan polja zračenja 26 % (14 od 55).

Vjerojatnost relapsa unutar polja zračenja kod indolentnih limfoma je 4 % (1 od 25), a izvan polja zračenja je 40 % (10 od 25).

Vjerojatnost pojave relapsa izvan polja zračenja nakon adjuvantnog zračenja je 19 % (5 od 27), nakon kurativnog zračenja je 34 % (13 od 38), a nakon spasilačkog zračenja je 42 % (10 od 24). Vjerojatnost pojave relapsa unutar polja zračenja nakon adjuvantnog zračenja je 0 % (0 od 27), nakon kurativnog je 5 % (2 od 38), a nakon spasilačkog zračenja je 8 % (2 od 24).

Ukoliko bolesnik primi jednu liniju KT prije RT liječenja vjerojatnost relapsa izvan polja zračenja je 25 % (14 od 57), a unutar polja zračenja je 2 % (1 od 57). Vjerojatnost relapsa izvan polja zračenja nakon dvije i više linija KT liječenja je 42 % (13 od 31), a unutar polja zračenja je 10 % (3 od 31).

Tablica 4. Prediktivni faktori za pojavu relapsa

				<i>p</i>
		N	%	
Tip NHL	Agresivni	17	30	0,255
	Indolentni	11	44	
Tip terapije	Adjuvantna	5	18	0,054
	Kurativna	15	39	
	Spasilačka	12	50	
Linija KT prije RT	Jedna	15	26	0,018
	Dvije i više	16	51	
ATKS prije RT	Ne	22	31	0,032
	Da	10	58	
Metoda zračenja	2D	19	40	0,440
	3D	13	32	
Zračeno mjesto	Abdomen	19	34	0,329
	Abdomen i zdjelica	12	46	
	Zdjelica	1	17	

Prediktivni faktori za pojavu relapsa su prikazani u tablici 4. Statistički značajna vjerojatnost za pojavu relapsa su broj linija kemoterapije koja je prethodila zračenju (log rank = 5,632, $p = 0,018$) te prethodno učinjena transplantacija koštane srži (log rank = 4,593, $p = 0,032$). Tip terapije (adjuvantna, kurativna, salvage) je vrlo blizu statističke značajnosti za pojavu relapsa (log rank = 5,825, $p = 0,054$).

5.4 NUSPOJAVE ZRAČENJA INFRADIJAFRAGMALNIH POLJA

Rane nuspojave različitog intenziteta su se javile kod 48 (43 %) od 112 bolesnika, a prikazane su u tablici 5.

Tablica 5. Rane nuspojave.

Rane nuspojave	Ne	64	57.1%
	Da	48	42.9%
Mučnina	Ne	93	83.0%
	Da	19	17.0%
Proljev	Ne	100	89.3%
	Da	12	10.7%
Grčevi	Ne	108	96.4%
	Da	4	3.6%
Leukopenija	Ne	98	87.5%
	Da	14	12.5%
Trombocitopenija	Ne	104	92.9%
	Da	8	7.1%
Anemija	Ne	106	94.6%
	Da	6	5.4%
Umor	Ne	108	96.4%
	Da	4	3.6%
Bol	Ne	103	92.0%
	Da	9	8.0%

Akutne gastrointestinalne nuspojave imalo je 29 (26 %) zračenih bolesnika. Najčešće su bile mučnine u 19 (17 %) slučajeva, zatim proljevaste stolice u 12 (11 %) slučajeva.

Hematološke nuspojave su se javile kod ukupno 17 (15 %) bolesnika. Najčešća su leukopenija u 14 (13 %) slučajeva, te trombocitopenija u 8 (7 %) slučajeva.

Na umor se požalilo 4 (4 %) bolesnika, a bol tijekom zračenja je imalo 9 (8 %) bolesnika.

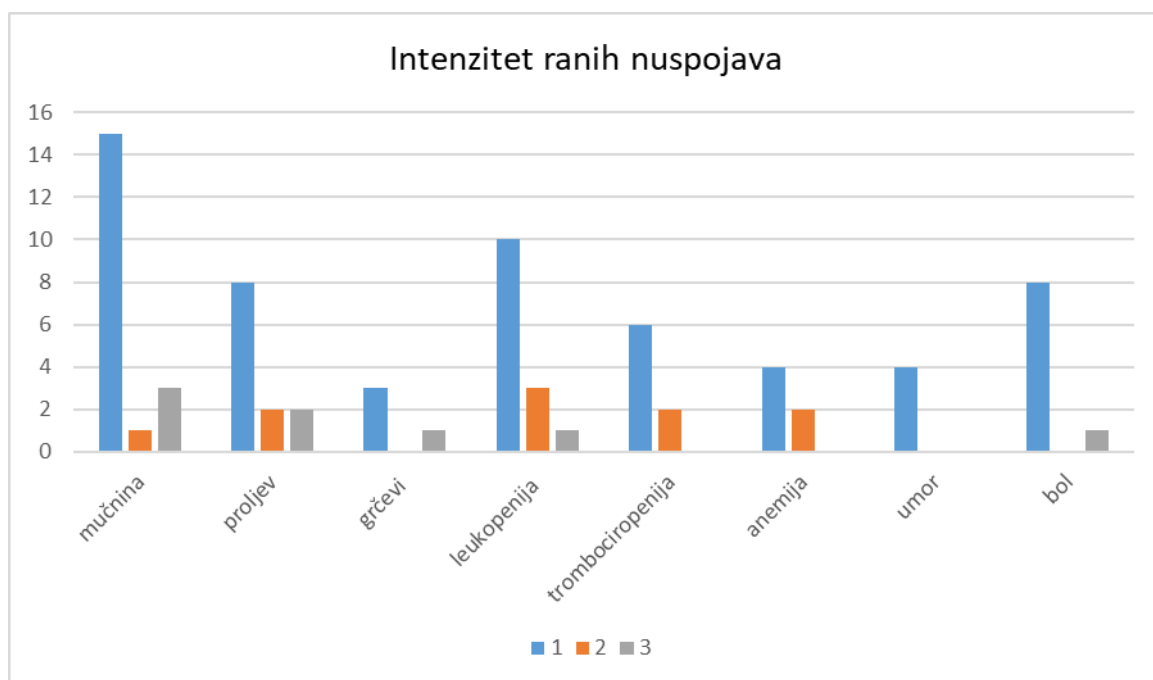
Tablica 6. Intenzitet ranih nuspojava. 1-zabilježena nuspojava, 2-potrebna pauza u zračenju, 3- prekid zračenja zbog nuspojave.

INTENZITET RANIH NUSPOJAVA	1		2		3	
	N	%	N	%	N	%
Mučnina	15	13,4	1	0,9	3	2,7
Proljev	8	7,1	2	1,8	2	1,8
Grčevi	3	2,7	0	0	1	0,9
Leukopenija	10	8,9	3	2,7	1	0,9
Trombocitopenija	6	5,3	2	1,8	0	0
Anemija	4	3,6	2	1,8	0	0
Umor	4	3,6	0	0	0	0
Bol	8	7,1	0	0	1	0,9

Od 112 zračenih, u 34 % (38) bolesnika akutne nuspojave su bile zabilježene (bez učinka na tijek zračenja, intenziteta 1). Kod 4,5 % (5) bolesnika bila je potrebna pauza u zračenju, najčešće zbog kombinacije tegoba koje su uključivale proljevaste stolice, leukopeniju, trombocitopeniju i anemiju. Sa zračenjem se prekinulo (intenzitet 3) zbog nuspojave kod 4,5 % (5) bolesnika zbog mučnine, proljevastih stolica, grčeva i/ili bolova.

Intenzitet ranih nuspojava prikazan je u tablici 6. Mučnine u tijeku zračenja u 13,4 % (15) bolesnika bez utjecaja na tijek zračenja. Kod 0,9 % (1) bolesnika je bila potrebna pauza u zračenju, a kod 2,7 % (3) bolesnika zračenje je prekinuto zbog izražene mučnine. Proljev je zabilježen kod 7,1 % (8) bolesnika, kod 1,8 % (2) bolesnika je bila potrebna pauza u zračenju te kod istog udjela bolesnika i prekid zračenja zbog proljevastih stolica. Zabilježene GI nuspojave (mučnina, proljev, grčevi) su obično tretirane medikamentoznom simptomatskom terapijom u tijeku zračenja te nisu zahtijevale pauzu ili prekid zračenja.

Leukopenija je kod 8,9 % (10) bolesnika zabilježena, kod 2,7 % (3) bolesnika je nakon pauze nastavljeno zračenje, a kod 0,9 % (1) bolesnika je zračenje prekinuto zbog izražene leukopenije.



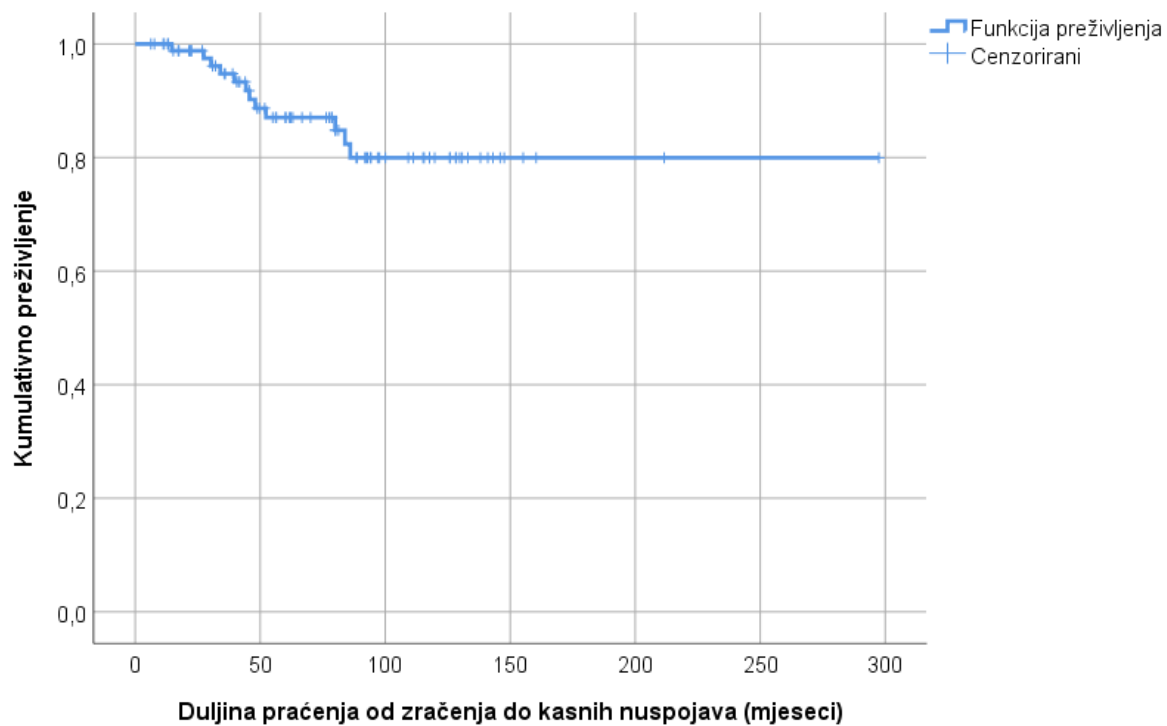
Slika 20. Grafički prikaz učestalosti intenziteta za rane nuspojave.

Tablica 7. Kasne nuspojave.

Kasne nuspojave	Ne	68	85.0%
	Da	12	15.0%
Oštećenje bubrega	Ne	77	96.3%
	Da	3	3.8%
Poremećena funkcija GI sustava	Ne	76	95.0%
	Da	4	5.0%
Oštećena jetra	Ne	80	100.0%
	Da	0	0.0%
Sekundarni tumori	Ne	78	97.5%
	Da	2	2.5%
Neplodnost	Ne	79	98.8%
	Da	1	1.3%
DM	Ne	78	97.5%
	Da	2	2.5%

Kasne nuspojave su prikazane u tablici 7. Od 80 bolesnika za koje smo prikupili podatke o kasnim nuspojavama, 12 (15 %) bolesnika je razvilo kasne nuspojave liječenja. Najčešća kasna nuspojava je oštećenje gastrointestinalnog sustava (gastritis, ezofagitis, stenoze), koja se javila kod 5% (4) bolesnika, zatim oštećenje bubrega kod 3 (3,8 %) bolesnika. Kod 2 (2,5 %) bolesnika zabilježena je pojava diabetes melitusa nakon provedenog zračenja, a 2 (2,5 %)

bolesnika su razvila sekundarni tumor. Niti jedan bolesnik nije imao oštećenje jetre nakon provedenog zračenja.



Slika 21. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja za kasne nuspojave.

Tablica 8. Intenzitet kasnih nuspojava.

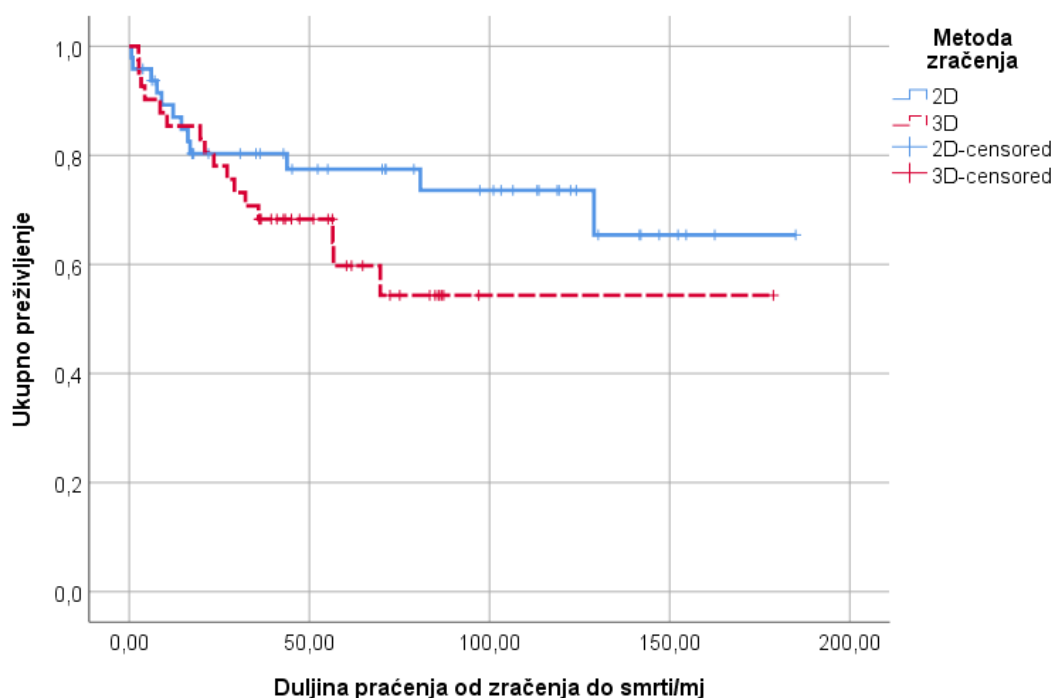
INTENZITET KASNIH NUSPOJAVA	1		2		3	
	N	%	N	%	N	%
Poremećena funkcija bubrega	3	4	0	0	0	0
Poremećena funkcija GI sustava	3	4	1	1	0	0
Oštećenje jetre	0	0	0	0	0	0
Sekundarni tumori	0	0	0	0	2	3
Neploidnost	0	0	1	1	0	0
Diabetes melitus	0	0	2	3	0	0

Od 80 bolesnika za koje smo prikupili podatke o kasnim nuspojavama, 68 (85 %) bolesnika nije razvilo nuspojave zračenja. Postojanje kasnih nuspojava zabilježen je kod 6 (8 %) bolesnika. Liječenje zbog nastanka nuspojava trebalo je 4 (5 %) bolesnika, a 2 (3 %) bolesnika umrlo je zbog sekundarnih tumora.

Intenzitet kasnih nuspojava prikazan je u tablici 8. Najveći udio u kasnim nuspojava čine oštećenja bubrega (jer se ponekad limfom nalazi uz bubreg te ga se prilikom zračenja ne može sačuvati bez ugrožavanja kontrole bolesti) te oštećenja gastrointestinalnog sustava (stenozu crijeva, gastritis). Dvije su smrti zbog sekundarnog tumora: karcinoma rektuma, koji je nastao 5 godina nakon provedenog zračenja, te akutna mijeloična leukemija koja se javila 4 godine nakon provedenog spasilačkog zračenja područja abdomena, 4 linije provedenog KT liječenja i ATKS prije zračenja. Nije zabilježeno niti jedno oštećenje jetre.

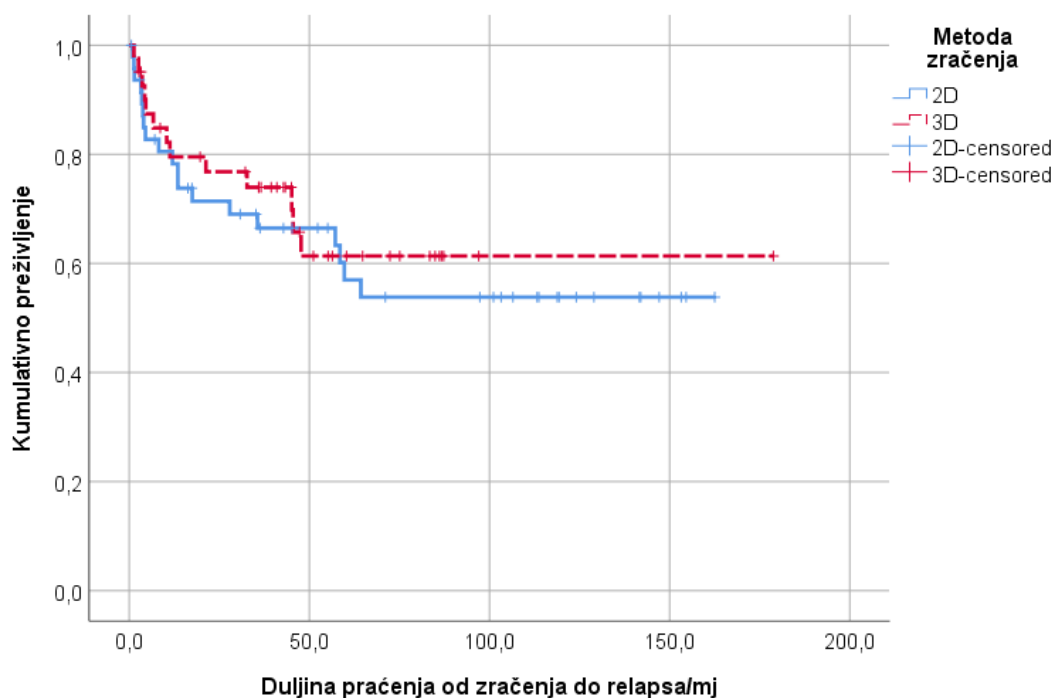
5.5 USPOREDBA UČINKOVITOSTI I TOKSIČNOSTI 2D I 3D RADIOTERAPIJE

Medijan praćenja za 2D: 63 (raspon 7 - 185) mjeseci i za 3D-CRT 45 (raspon 2 - 178) mjeseci. Statističkom analizom značajnosti razlike preživljenja bolesnika prema tehnici zračenja, provedeno log-rank testom nije utvrđeno značajne razlike između grupe bolesnike zračene 2D i grupe zračene 3D-CRT tehnikom zračenja (log-rank = 1,889, $p = 0,169$), slika 22.



Slika 22. Ukupno preživljenje za bolesnike ovisno o tehnici zračenja.

Od promatranih 89 bolesnika, 2D tehnikom zračeno je 48, a preživjelo 36 (75 %) bolesnika. Konformalnom 3D tehnikom zračeno je 41, a preživjelo 25 (61 %) bolesnika. Ukupno dvogodišnje preživljenje je 80 %, petogodišnje 77 %, a desetogodišnje 74 % za bolesnike zračene 2D tehnikom. Za bolesnike zračene 3D tehnikom ukupno dvogodišnje preživljenje je 78 %, petogodišnje 60 %, a desetogodišnje 54 %.

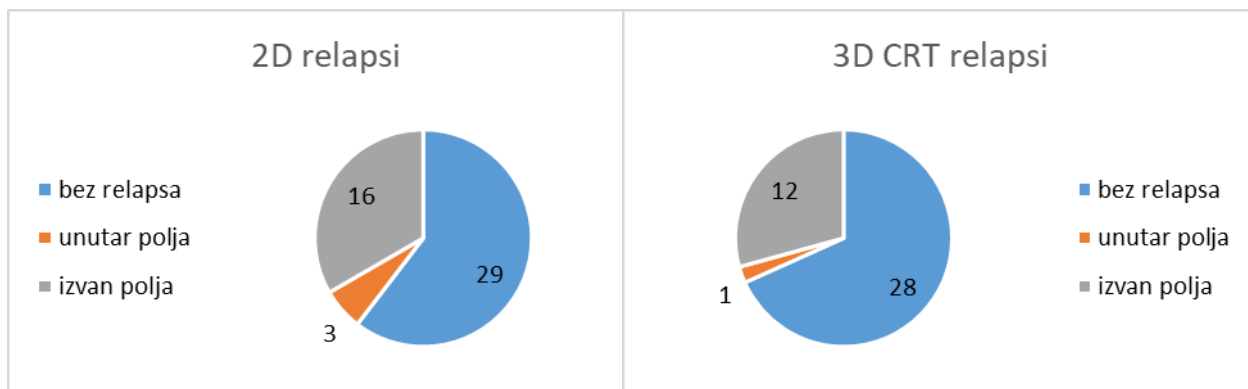


Slika 23. Preživljenje bez progresije ovisno o tehnici zračenja (log rank = 0,291, p = 0,589).

Razlika u preživljenju bez progresije bolesti s obzirom na tehniku zračenja nije statistički značajna (log rank = 0,291, p = 0,589; slika 23.).

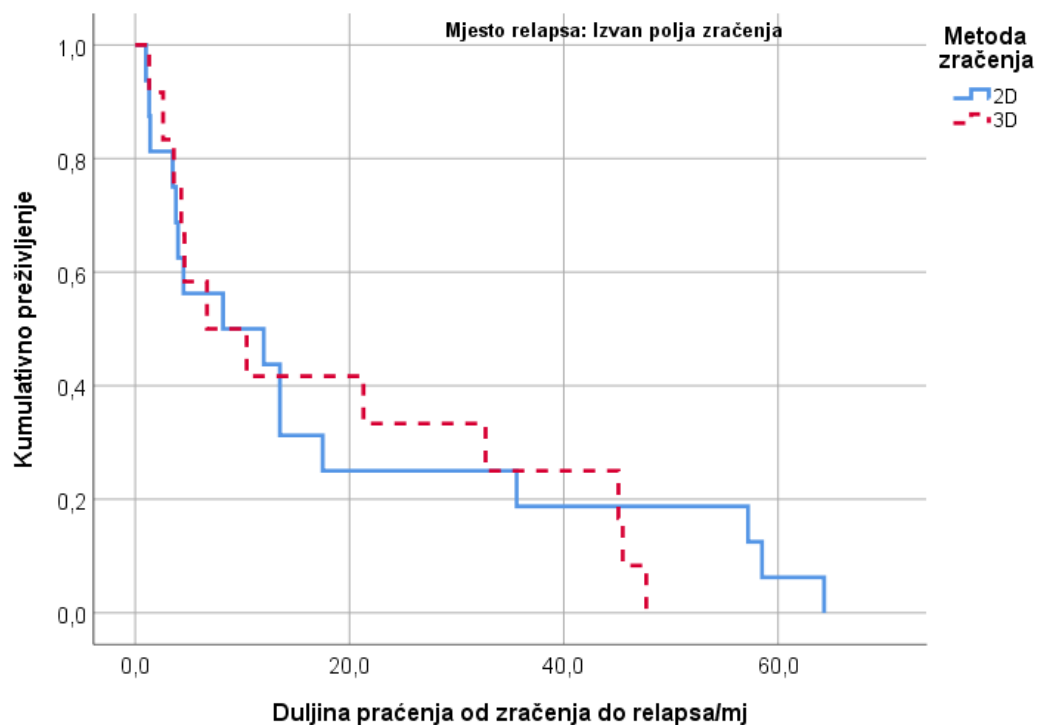
Do relapsa bolesti kod bolesnika zračenih 2D tehnikom dolazi u 40 % (19 od 48) bolesnika, a kod zračenih 3D-CRT u 32 % (13 od 41) bolesnika. Odnosno, kontrola bolesti kod bolesnika zračenih 2D tehnikom je 60 %, a zračenih 3D tehnikom je 68 %.

U skupini bolesnika koji su zračeni 2D tehnikom dvogodišnje preživljenje bez progresije bolesti je bilo 71 %, petogodišnje 57 % i desetgodišnje 53 %. U skupini bolesnika koji su zračeni 3D-CRT dvogodišnje preživljenje bez progresije bolesti bilo je 77 %, petogodišnje 61 % i desetgodišnje 61 %.



Slika 24. Grafički prikaz pojave relapsa unutar i izvan polja zračenja nakon 2D i 3D-CRT zračenih bolesnika.

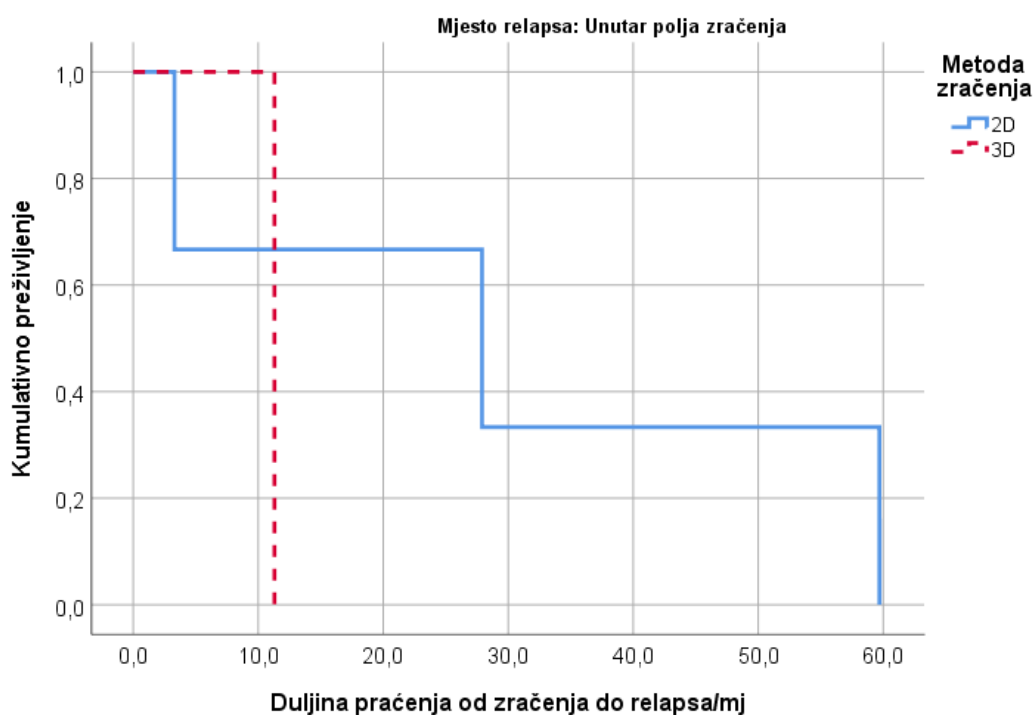
Ispitivanjem razlika u pojavi relapsa unutar ili izvan polja zračenja ovisno o tehnici zračenja, nije utvrđeno statistički značajne razlike ($p = 0,496$). Relaps izvan polja zračenja javio se kod 33 % (16 od 48) bolesnika zračenih 2D tehnikom, te u 29 % (12 od 41) bolesnika zračenih 3D tehnikom zračenja.



Slika 25. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja do relapsa izvan polja zračenja kod bolesnika zračenih 2D i 3D tehnikom zračenja.

Medijan preživljenja do relapsa izvan polja zračenja za bolesnike zračene 2D je 8,2 (95 % CI 8 - 30) mjeseci, a za bolesnike zračene 3D tehnikom je 6,7 (95 % CI 8 - 29) mjeseci.

Razlika u preživljenju bez relapsa izvan polja zračenja kod bolesnika zračenih 2D ili 3D-CRT nije bila statistički značajna (log rank = 0,169, p = 0,681; slika 25.).



Slika 26. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez relapsa unutar polja zračenja kod bolesnika zračenih 2D i 3D tehnikom zračenja.

Do pojave relapsa unutar polja zračenja došlo je kod 6,3 % (3 od 48) bolesnika zračenih 2D tehnikom te kod 2,4 % (1 od 41) bolesnika zračenog 3D tehnikom zračenja.

Medijan preživljenja do relapsa unutar polja zračenja za bolesnike zračene 2D je 28 (95 % CI 0 - 62) mjeseci, a za bolesnike zračene 3D tehnikom je 11 (95 % CI 11 - 11) mjeseci.

Razlika u preživljenju bez relapsa unutar polja zračenja kod bolesnika zračenih 2D ili 3D-CRT nije bila statistički značajna (log rank = 0,424, p = 0,515; slika 25.).

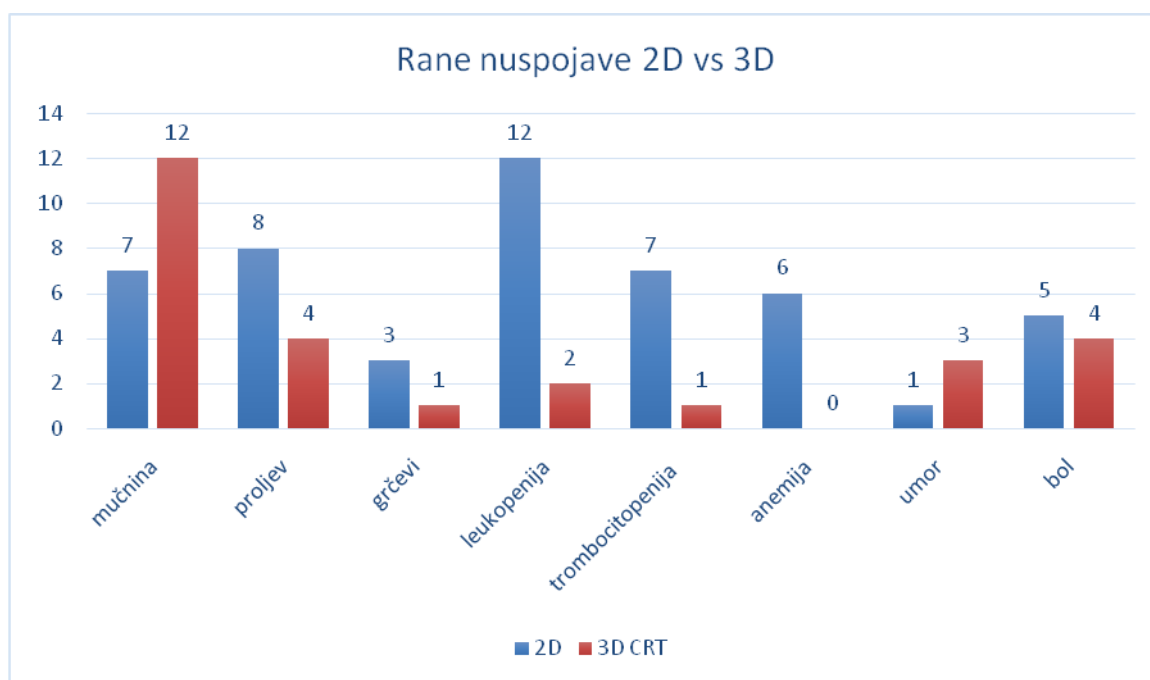
Tablica 9. Usporedba toksičnosti 2D i 3D-CRT.

		Metoda zračenja				P
		2D		3D		
		N	%	N	%	
Rane nuspojave	Ne	42	60.9%	22	51.2%	0.333
	Da	27	39.1%	21	48.8%	
Mučnina	Ne	62	89.9%	31	72.1%	0.020
	Da	7	10.1%	12	27.9%	
Proljev	Ne	61	88.4%	39	90.7%	0.765
	Da	8	11.6%	4	9.3%	
Grčevi	Ne	66	95.7%	42	97.7%	1.000
	Da	3	4.3%	1	2.3%	
Leukopenija	Ne	57	82.6%	41	95.3%	0.075
	Da	12	17.4%	2	4.7%	
Trombocitopenija	Ne	62	89.9%	42	97.7%	0.150
	Da	7	10.1%	1	2.3%	
Anemija	Ne	63	91.3%	43	100.0%	0.080
	Da	6	8.7%	0	0.0%	
Umor	Ne	68	98.6%	40	93.0%	0.157
	Da	1	1.4%	3	7.0%	
Bol	Ne	64	92.8%	39	90.7%	0.731
	Da	5	7.2%	4	9.3%	
Kasne nuspojave	Ne	34	81.0%	34	89.5%	0.357
	Da	8	19.0%	4	10.5%	
Oštećenje bubrega	Ne	39	92.9%	38	100.0%	0.242
	Da	3	7.1%	0	0.0%	
Poremećena funkcija GI sustava	Ne	40	95.2%	36	94.7%	1.000
	Da	2	4.8%	2	5.3%	
Oštećena jetra	Ne	42	100.0%	38	100.0%	Na
	Da	0	0.0%	0	0.0%	
Sekundarni tumori	Ne	41	97.6%	37	97.4%	1.000
	Da	1	2.4%	1	2.6%	
Neplodnost	Ne	41	97.6%	38	100.0%	1.000
	Da	1	2.4%	0	0.0%	
DM	Ne	41	97.6%	37	97.4%	1.000
	Da	1	2.4%	1	2.6%	

U tablici 9. je prikazana usporedba toksičnosti za bolesnike zračene 2D i 3D metodom zračenja. Rane nuspojave zračenja imalo je 39 % bolesnika zračenih 2D tehnikom, te 49 % bolesnika zračenih 3D tehnikom zračenja. Statistički značajno više mučnina ($p =$

0,020) bilo je kod bolesnika zračenih 3D tehnikom (28 %) u odnosu na bolesnike zračene 2D tehnikom (10 %).

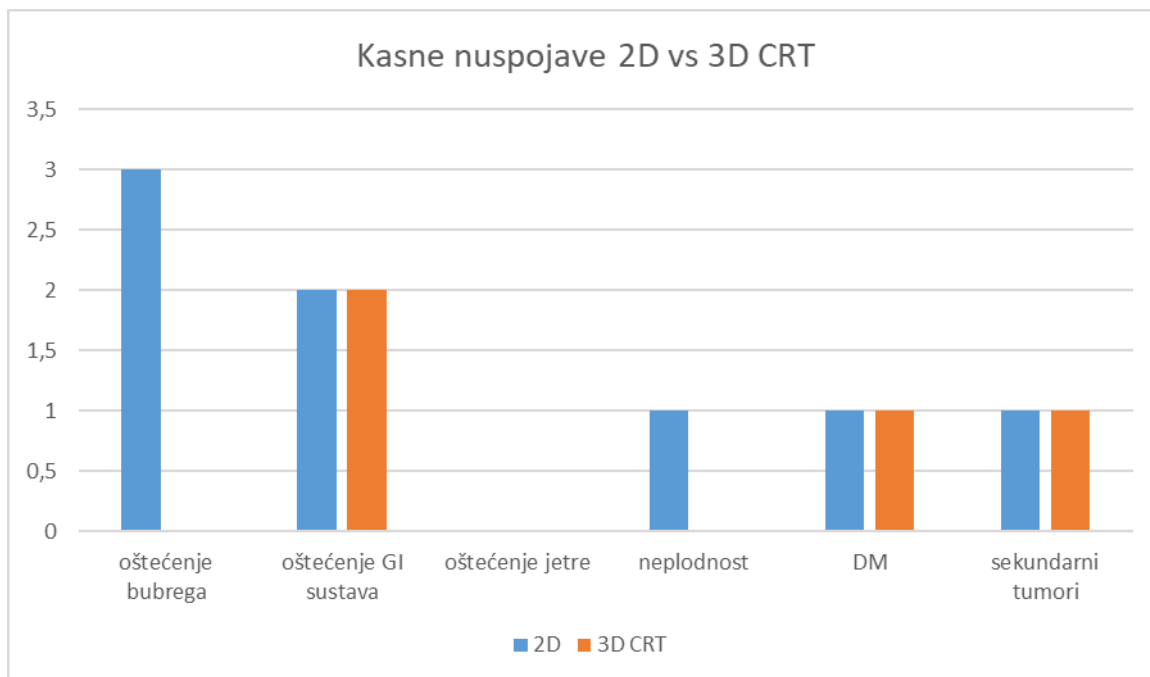
Na slici 27. su grafički su prikazane razlike u učestalosti ranih nuspojava kod bolesnika zračenih 2D ili 3D-CRT tehnikom zračenja.



Slika 27. Grafički prikaz učestalosti ranih nuspojava kod bolesnika zračenih 2D i 3D tehnikom.

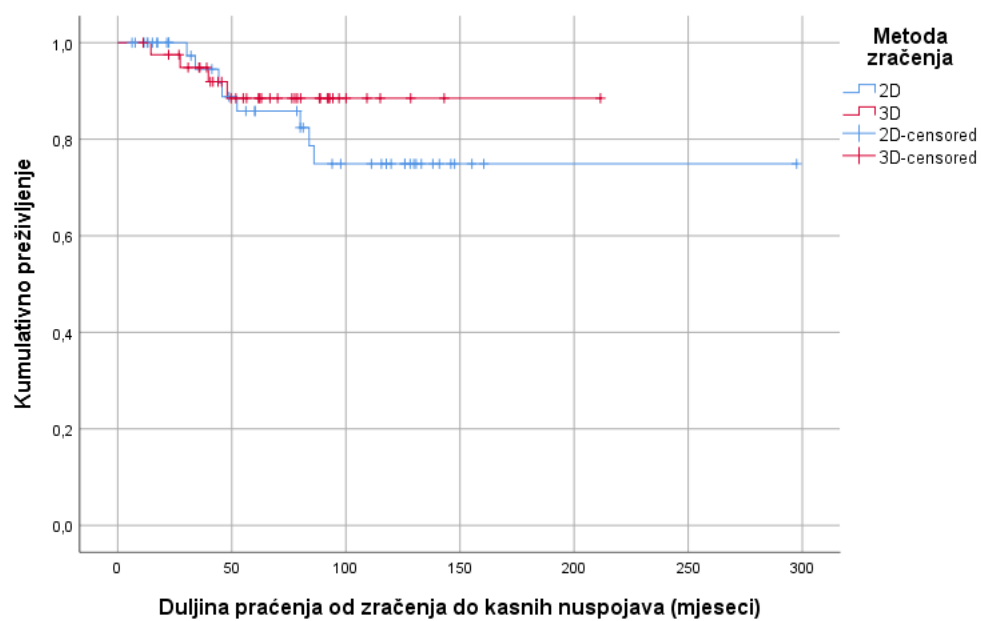
Iz slike 27. je vidljivo da su hematološke nuspojave (leukopenija, trombocitopenija i anemija) bile znatno učestalije kod bolesnika zračenih 2D tehnikom. Broj bolesnika koji su razvili akutne hematološke nuspojave (leukopeniju i/ili trombocitopeniju i/ili anemiju) je bilo 15 od 48 (31 %) u skupini zračenih 2D tehnikom i 3 od 41 bolesnika (7 %) zračenih 3D tehnikom, što je statistički značajno ($p = 0,007$).

Učestalost kasnih nuspojava kod bolesnika zračenih 2D i 3D-CRT tehnikom su prikazane na slici 28.



Slika 28. Grafički prikaz učestalosti kasnih nuspojava kod bolesnika zračenih 2D i 3D tehnikom.

Kasne nuspojave zabilježene kod 19 % (8) bolesnika zračenih 2D tehnikom i kod 11 % (4) bolesnika zračenih 3D-CRT tehnikom zračenja. Oštećenje bubrega je zabilježeno kod 7 % (3) bolesnika zračenih 2D tehnikom, a kod nijednog zračenog 3D-CRT tehnikom zračenja, međutim statističkom analizom značajnosti nije utvrđeno značajne razlike ($p = 0,242$). Oštećenje GI sustava, neplodnost i sekundarni tumori javili su se podjednako u obje skupine zračenih bolesnika. Na slici 29. je prikazana Kaplan-Meierova krivulja preživljenja za sve kasne nuspojave kod bolesnika zračenih 2D ili 3D-CRT tehnikom zračenja. Nema statistički značajne razlike u preživljenju bolesnika do kasnih nuspojava zračenja u skupinama zračenih 2D ili 3D tehnikom zračenja (log-rank = 0,666, $p = 0,415$).



Slika 29. Kaplan-Meirova krivulja preživljenja za kasne nuspojave kod bolesnika zračenih 2D i 3D tehnikom.

6. RASPRAVA

Potreba za zračenjem infradijafragmalnih područja u bolesnika s limfomima je značajno rjeđa nego supradijafragmalnih. Tijekom pedesetih i šezdesetih godina prošlog stoljeća godina se za liječenje abdominalne prezentacije limfoma provodilo zračenje cijelog abdomena. Bolesnici su takvo liječenje teško podnosili. Imali su značajan pad u krvnoj slici, proljeve, mučninu, osjećaj pojačanog umora, te gubitak apetita (65). Današnji sustavni modaliteti liječenja su učinkoviti pa se kao osnovni cilj terapije postavlja postizanje visoke stope izlječenja uz maksimalno smanjenje kasnih nuspojava. Zbog toga se zračenje infradijafragmalnih polja koristi rjeđe. Nema konsenzusa o veličini polja ili primijenjenih doza u području abdomena. Sva dosadašnja saznanja, smjernice za zračenje i briga o nuspojavama zračenja su donesena na temelju rezultata zračenja supradijafragmalnih područja.

Rezultati nakon zračenja infradijafragmalnih HL stadija I i II prikazani su u nekoliko studija. Ti bolesnici su liječeni kombiniranim modalitetom (66-70) ili samo radioterapijom (71). Barton i sur. (71) su prikazali liječenje samo infradijafragmalnih stadija I i IIA HL koji su liječeni jedino RT, a desetgodišnja stopa preživljenja bez bolesti je bila 70 %, dok je desetgodišnje ukupno preživljenje 70 %. U multivarijatnoj analizi manji broj tumorskih sijela, histološki limfocitna predominacija i više doze zračenja bili su povezani sa značajno višim stopama preživljenja bez bolesti. U bolesnika liječenih kombiniranim modalitetom petogodišnje ukupno preživljenje je 89 % (69), a desetgodišnje je 70 – 80 % (67,68), dok se petogodišnja i desetgodišnja preživljenja bez progresije kreću od 72 do 85 % (67-70).

Učinkovitost RT u poboljšanju preživljenja bez progresije i ukupnog preživljenja ako se primjeni u kombiniranom modalitetu liječenja ranih stadija HL je potvrđena u brojnim istraživanjima (72-75). Podaci o koristi adjuvantne RT u uznapredovalim stadijima HL su manje jasni. U različitim istraživanjima su dobiveni različiti rezultati o utjecaju na ukupno preživljenje (76-78). U jednom istraživanju su bolesnici, koji su postigli parcijalnu remisiju na KT liječenje, imali statistički značajno bolje petogodišnje preživljenje ako su zračeni, nego ako nisu (87 % vs. 79 %, $p = 0,07$), dok u onih koji su postigli kompletnu remisiju, radioterapija nije doprinijela boljem ukupnom preživljenju u odnosu na samu KT (76). S druge strane, Yahalom je prikazao desetgodišnje

preživljenje od 94 % u zračenih u odnosu na 71 % u nezračenih bolesnika koji su postigli kompletnu remisiju na KT liječenje (78). Najjasniji je učinak zračenja na liječenje rezidualnih masa, osobito PET pozitivnih nakon KT (77,79-80). Najnovije istraživanje učinka RT u stadijima III i IV HL učinjena ispitivanjem SEER baze podataka, pokazala je također prednost u OS i preživljenju ovisno o uzroku (CSS-cause- specific survival) u bolesnika koji su liječeni RT u odnosu na one kojima je RT izostavljena iz liječenja (81).

U ovo istraživanje uključeni su bolesnici s dijagnosticiranim HL u različitim stadijima bolesti, kod kojih je proveden kombinirani modalitet liječenja. Ukupno petogodišnje preživljenje je 100 %, a desetgodišnje 75 % što je u skladu s objavljenim podacima za HL (66-71). Budući da su u ovom radu prikazani bolesnici liječeni u različitim stadijima HL, petogodišnje preživljenje do događaja je 30 % što je manje od objavljenih podataka. Treba uzeti u obzir da su u navedenim radovima liječeni bolesnici u stadijima I i II. Također, broj bolesnika kojima je zračeno infradijafragmalno područje, a imaju dijagnosticiran HL, bilo je 12 te nije moguće donositi statistički značajne zaključke.

Prvi članak koji opisuje zračenje područja abdomena specifično u bolesnika s NHL-om je iz 1976. godine. Bolesnicima kojima je zračeno područje „obrnutog Y“, imali su relaps u 29 % slučajeva. Smatralo se da je uzrok tako visoke stope lokalnog recidiva nezahvaćanje mezenterijalnih limfnih čvorova u polje zračenja, pa je prikazana mogućnost zračenja cijelog abdomena rezultat čega je bio manja stopa relapsa bez povećane incidencije nuspojava (88). Kasnije su Brihi i sur. dokazali da je abdominalna RT učinkovita u bolesnika s visokim rizikom intraabdominalnog relapsa te, također, za liječenje rezidualnih masa nakon KT i kao palijativno liječenje koje poboljšava preživljenje (85,86). Liječenje ranih stadija agresivnih limfoma samo radioterapijom je redovito rezultiralo pojavom relapsa izvan polja zračenja čime je dokazana sistemska priroda ovih bolesti i naglašena nužnost sustavnog liječenja.

Adjuvantna RT je postala standard u liječenju ranih stadija agresivnih limfoma na osnovi rezultata istraživanja dviju velikih randomiziranih studija koje su provele: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) i SWOG (Southwest Oncology Group). One su dokazale superiornost kombiniranog modaliteta liječenja uspoređujući ga samo s KT liječenjem u ranim stadijima (I i II) limfoma visokog gradusa. Obje studije su

dokazale važnost adjuvantne RT na primarno zahvaćeno područje bolesti u bolesnika koji su postigli kompletnu remisiju nakon kratke sheme (3 ciklusa) ili duge sheme (8 ciklusa) KT protokola liječenja. Osim toga, relativno niske doze zračenja od 30 Gy dostatne su za bolesnike koji su postigli kompletnu remisiju nakon KT prema ECOG studiji. Veće doze zračenja (40 – 55 Gy) primijenjene su u SWOG studiji (41,42).

U SWOG studiji, liječenje u skupini koja je primila CHOP + IFRT je bilo uspješnije u odnosu na skupinu s 8 ciklusa CHOP terapije, i za 5-godišnje preživljenje bez progresije (77 % vs. 64 %, $p = 0,03$) i ukupno preživljenje (82 % vs. 72 %, $p = 0,02$) (42). Također, 10-godišnje praćenje sugerira rjeđu pojavu recidiva u skupini zračenih bolesnika (93).

U ECOG-ovom istraživanju 6-godišnja stopa preživljenja bez bolesti je bila 56 % u praćenoj grupi nakon KT u usporedbi sa 73 % u IFRT skupini bolesnika ($p = 0,05$), bez statistički značajnog poboljšanja 6-godišnjeg ukupnog preživljenja (73 % vs. 87 %, $p = 0,24$) (84). Ove studije pokazuju da je i lokalna terapija vrlo važna komponenta u liječenju, čak i kod postizanja kompletne remisije, u bolestima koje su primarno sistemske prirode (41,42).

GELA LNH 93-1 (92) i SWOG 8736 (42,93) studije su sugerirale da radioterapija ne može zamijeniti neadekvatne kemoterapijske protokole.

U uznapredovalih agresivnih NHL većina dokaza o učinkovitosti RT temelji se na rezultatima liječenja najčešćeg tipa, difuznog B velikostaničnog limfoma (DLBCL). Liječenje DLBCL-a (i drugih B staničnih limfoma) se značajno promijenilo otkrićem i uključenjem rituksimaba u liječenje, čime se značajno produljilo preživljenje kada se kombinira sa standardom KT (CHOP i njemu slični protokoli) (16,89). Korist od konsolidacijskog zračenja u uznapredovalim stadijima NHL nije dokazano u prospektivnim studijama, međutim mnoge retrospektivne studije su pokazale prednost konsolidacijskog zračenja u bolesnika s masivnom bolesti (44-49). Velika istraživanja provedena u Meksiku (45) i Milanu (46) potvrdila su prednost u preživljenju bez znakova bolesti i ukupnom preživljenju kod bolesnika u uznapredovalim stadijima s velikom tumorskom masom, a koji su postigli KR na KT liječenje. Uz to, RT se dobro podnosila i nuspojave nisu bile izražene. Prema istraživanju Phana i sur. (91) ukupno petogodišnje OS i PFS bolesnika svih stadija u radioterapijskoj grupi bilo je 91 % i 82 %, dok je onih koji nisu liječeni RT 68 % ($p < 0.0001$) i 59 % ($p < 0.0001$). Također, u velikom populacijskom retrospektivnom istraživanju kojeg su proveli Vargo i sur. (94)

pokazali su da se kombiniranim modalitetom liječenja u stadijima I i II postiže 5- i 10-godišnje ukupno preživljenje od 82 % i 64 %, što je statistički značajno u odnosu na skupinu koja nije zračena ($p = 0,001$).

Radioterapija se u Hrvatskoj preporučuje i primjenjuje kod bolesnika s masivnom bolesti na početku liječenja (bulky bolest) te u slučaju parcijalnog odgovora na KT liječenje u uznapredovalim stadijima agresivnih limfoma. Standardno liječenje bolesnika u uznapredovalim stadijima je kombinacija rituksimaba i KT, najčešće se koristi R-CHOP protokol (rituksimab i ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon). U ovom radu ukupno preživljenje bolesnika u svim stadijima s agresivnim limfomom je 67 %, dok su petogodišnja stopa preživljenja bez progresije 65 %, te 5- i 10-godišnje ukupno preživljenje 75 % i 64 %. Prikazani rezultati su usporedivi s navedenim američkim istraživanjima. Petogodišnje ukupno preživljenje za naše bolesnike je na donjoj granici, a desetgodišnje je u skladu s rezultatima američke Nacionalne baze podataka (National Cancer Data Base) (94). Treba imati na umu da se rezultati desetgodišnjeg preživljenja iz američke baze podataka odnose na stadije I i II, a u ovom radu su uključeni bolesnici u svim stadijima bolesti.

Prema rezultatima Surbone i sur. 30 % bolesnika ima abdominalnu masu u vrijeme postavljanja dijagnoze, a 40 % njih nakon postizanja KR ima radiološki verificiranu rezidualnu bolest. Vjerojatnost rezidualnih masa je veća kod bolesnika s početnom velikom tumorskom masom (28). Rezultati nekoliko istraživanja prikazuju dobrobit dodavanja RT nakon KT liječenja jer se smanjuje rizik lokalnog recidiva te se poboljšava preživljenje bez relapsa (47,65,82-85). Analiza mjesta relapsa u bolesnika s uznapredovalim DLBCL u KR nakon R-CHOP terapije pokazalo je da dio bolesnika ima izolirani lokalni relaps, i to uglavnom na mjestu inicijalno velike (bulky) mase (≥ 5 cm) (84). Današnje liječenje ovisi i temelji se na sistemskom liječenju kemoterapijom i imunoterapijom, ali lokalni recidiv predstavlja važan uzrok neuspjeha liječenja. Tu RT, kao lokalni oblik liječenja, predstavlja vrlo učinkovitu lokalnu terapiju sprečavanja recidiva. Uključivanje RT u liječenje limfoma uvijek treba razmotriti. Prema našim podacima, u bolesnika koji su zračeni nakon postignute kompletne remisije na KT liječenje (adjuvantni) vjerojatnost relapsa unutar polja zračenja je 0 %, a izvan polja zračenja 19 %. U bolesnika koji su imali rezidualnu tumorsku masu nakon KT liječenja

vjerojatnost relapsa unutar polja zračenja je 5 %, a izvan polja zračenja 34 %. Brojna retrospektivna i prospektivna istraživanja (74,82,83) potvrđuju sposobnost RT u prevenciji lokalnog recidiva u bolesnika s DLBCL, te tako produljuju preživljenje bez znakova bolesti. Osim toga, konsolidacijska radioterapija, primijenjena nakon kemoterapije, produljuje lokalnu kontrolu bolesti, preživljenje bez znakova bolesti te u konačnici, i ukupno preživljenje, što je i dokazano u stadijima za stadije I i II DLBCL (42,75) te se stoga to reflektiralo i u NCCN smjernicama (10).

Na ukupnoj populaciji zračenih bolesnika u ovom radu u samo 5 % bolesnika došlo je do relapsa unutar polja zračenja, a u 31 % bolesnika relaps se javio izvan polja zračenja. Znači, lokalna kontrola bolesti nakon provedenog zračenja je 95 %, te se s visokom sigurnošću kontrole bolesti može primijeniti zračenje.

Zaključno, čini se da je RT potencijalno učinkovita metoda liječenja bolesnika s lošim prognostičkim faktorima (velikom tumorskom masom, opsežnim zahvaćanjem limfnih čvorova i u uznapredovalim stadijima bolesti) kada je potrebno adjuvantno liječenje kako bi se konsolidirala remisija. Iako je kontroverzno, RT abdominalnog područja može biti manje toksična terapijska opcija.

Radioterapija se primjenjuje i u refraktornim slučajevima. Mnoga istraživanja su potvrdila učinkovitost spasilačke RT u smanjenju vijabilnosti tumorskih masa i postizanju povoljnog terapijskog učinka u abdominalnoj regiji (86-88).

U ovom radu, statistički je značajna razlika u ukupnom preživljenju ($p = 0,003$) i preživljenju do relapsa bolesti ($p = 0,004$) u bolesnika ovisno o namjeri zračenja (adjuvantno, kurativno ili spasilački). Kompletne remisije nakon primijene KT protokola u liječenju je opisana u 45 % do 77 % bolesnika (82,99), znači da ostaje dosta veliki broj bolesnika s rezidualnom bolesti nakon KT te to predstavlja problem za vodećeg liječnika. Ostatak mase može sadržavati samo fibrozu ili nekrotične stanice, međutim, u rezidualnoj masi mogu se nalaziti i aktivne tumorske stanice. Zbog njih dolazi do ranog relapsa ili progresije ako se ne liječe (95-98). Aviles i suradnici (99) su pokazali da rezidualna tumorska masa nakon KT liječenja dovodi do kraćeg vremena do relapsa i do kraćeg ukupnog preživljenja. U tom istraživanju je 42 % bolesnika imalo progresiju, ali niskim dozama zračenja primarnog područja limfoma produljilo se ukupno preživljenje. U ovom radu dokazano je isto. Bolesnici koji su imali rezidualnu

bolest nakon provedenog KT liječenja, zračen s kurativnom namjerom, imaju kraće petogodišnje ukupno preživljenje u usporedbi s adjuvantno zračenima tj. bolesnicima koji su imali KR na KT liječenje (5-godišnje OS 80 % vs. 93 %).

U bolesnika koji imaju refraktornu bolest ili imaju relaps nakon KT imaju lošiju prognozu s petogodišnjom stopom preživljenja do događaja između 20 i 50% (100). Spasilačka RT se za refraktorne oblike bolesti pokazala kao učinkovita i primjenjiva opcija liječenja i agresivnih i indolentnih limfoma, koja pruža dobru palijaciju i smanjenje tegoba te produljuje život. Nakon zračenja refraktornih/relapsirajućih NHL-a može se očekivati 2-, 5- i 10-godišnje preživljenje 60 %, 25 - 89 % i 17 % (85,104). Dvogodišnje, petogodišnje i desetgodišnje preživljenje bolesnika zračenih spasilački u ovom radu je 91 %, 63 % i 44 %. Ovi rezultati upućuju na vrlo dobar odgovor tumora na zračenje. Značajno je za primijetiti da čak i bolesnici koji imaju refrakterni ili relapsirajući limfom, mogu postići 44 % desetgodišnje preživljenje. Također, iako su tumorske stanice refraktorne na KT liječenje, osjetljive su na zračenje.

U bolesnika zračenih spasilački očekivano preživljenje je nisko, te je očekivana visoka stopa relapsa, osobito ako se uspoređuje s adjuvantno i kurativno zračenim bolesnicima. Ukupna kontrola bolesti u ovom istraživanju kod spasilački zračenih bolesnika je 50 %, a u grupi adjuvantno zračenih 82 %. Petogodišnja kontrola bolesti kod spasilački zračenih bolesnika je 55 %, a kod adjuvantno zračenih je 82 %. Retrospektivna istraživanja sugeriraju da su refrakterni i NHL u relapsu radiorezistentni (101), s lokalnom stopom neuspjeha više od 50 %. Intenzifikacija RT i KT liječenja mogla bi biti alternativna strategija liječenja (102,103). U relativno velikim istraživanjima pokazano je da spasilačka RT za refraktorne i relapsirajuće NHL može dati dugotrajni odgovor (104). I druga istraživanja koja prikazuju iskustva pojedinih institucija za refraktorni ili relapsirajući NHL imaju stopu lokalne dvogodišnje kontrole od 47 % do 73 % (100-103). Ako gledamo naše podatke za dvogodišnje preživljenje bez relapsa kod spasilački zračenih je 52 %, a i kod bolesnika koji su primili dvije i više linije KT je 52 % što su podudarni bolesnici jer oni koji su primili dvije ili više kemoterapijskih protokola su ili relapsirajući ili refraktorni, a zrače se sa spasilačkom namjerom.

Također, uspoređujući broj linija KT liječenja prije primjene zračenja pokazuje statistički značajnu razliku u ukupnom preživljenju ($p = 0,001$) i u preživljenju do

relapsa bolesti ($p < 0,001$). Statistički je značajno kraće preživljenje u bolesnika koji su primili dvije i više linija KT. Druga ili treća linija kemoterapijskog liječenja ima manji stupanj uspjeha. Bolesnici koji su rezistentni ili imaju relaps na prvu liniju KT liječe se spasilačkim KT protokolima koju slijedi visokodозна terapija i transplantacija matičnim stanicama. Bolesnici koji imaju neadekvatni odgovor na prvu liniju spasilačke terapije ili zahtijevaju više različitih tipova spasilačkih protokola imaju znatno kraće preživljenje (105,106), a i očekivani odgovori na terapiju su sve manji.

Uspoređujući ukupno preživljenje nakon infradijafragmalnog zračenja bolesnika s agresivnim i indolentnim limfomima ne nalazimo statistički značajne razlike ($p = 0,975$). Ukupno preživljenje za agresivne limfome je 67 % , a za indolentne limfome je 64 %. U liječenju indolentnih limfoma, RT je vrlo moćno i učinkovito sredstvo, budući da su vrlo senzitivni na zračenje. Ako su lokalizirani, indolentni limfomi su izlječivi samo zračenjem i to malim dozama i malim volumenima (13,107-109). Prema SEER podacima (110) bolesnici kod kojih je RT upotrijebljena kao inicijalno liječenje u stadiju I i II folikularnih limfoma, imali su višu stopu DFS te OS u odnosu na liječene KT. Lezije nakon zračenja regrediraju, a lokalni relapsi su vrlo rijetki. Relapsi se obično javljaju izvan polja zračenja, a nakon 10 godina od zračenja su u rasponu 1-11% (13,107). U indolentnih uznapredovalih limfoma vrlo se sigurno može primijeniti RT liječenje vrlo niskim dozama. Važna, randomizirana studija iz Velike Britanije usporedila je prethodno primjenjivane doze 40 - 45 Gy s 24 Gy kod indolentnih limfoma. U njoj nije bilo razlike u ukupnom odgovoru, progresiji unutar polja zračenja, preživljenju do progresije niti u ukupnom preživljenju između standardne i niže doze zračenja (108). Osim toga, unazad dvadesetak godina su i vrlo niske doze od 4 Gy pokazane kao vrlo učinkovite u bolesnika u uznapredovalim stadijima, u bolesnika u relapsima i u bolesnika koji su refraktorni na brojno KT liječenje (111-113).

Pojava relapsa izvan polja zračenja potvrđuje sistemski oblik primarne bolesti. Relapsi se uglavnom javljaju u supradijafragmalnom području (zahvaćenost cervikalnih aksilarnih ili medijastinalnih limfnih čvorova) ili dolazi do zahvaćenosti CNS-a. Zato su neophodni učinkoviti kemoterapijski protokoli odnosno sistemska terapija.

Kao prediktivni faktori za pojavu relapsa u ovom istraživanju su se pokazali broj linija KT prije zračenja ($p = 0,018$) i provedba ATKS prije zračenja ($p = 0,032$). Namjera zračenja nakon provedenog KT liječenja ($p = 0,054$) je na rubu statističke značajnosti. U onkologiji svaki relaps, te potreba za novom linijom KT smanjuje učinak liječenja. RT kao lokalni oblik liječenja bolesti može značajno pridonijeti lokalnoj kontroli bolesti, ali ne može utjecati na pojavu udaljenih metastaza ili udaljenog relapsa. Lokalna kontrola bolesti u ovom istraživanju je 64 % za ukupnu istraživanu populaciju.

Stopa kontrole bolesti u polju zračenja infradijafragmalnih polja je 95 % za cijelu istraživanu grupu bolesnika. Relaps unutar polja zračenja se javio i kod agresivnih i kod indolentnih limfoma. Relapsi unutar polja zračenja kod agresivnih limfoma javljaju se u bolesnika koji su već proglašeni refraktornima na terapiju i/ili prošli su više od 3 linije KT liječenja prije provođenja zračenja. U bolesnika s folikularnim limfomom primijenjena je niska doza zračenja od 4 Gy na ostatnu veliku tumorsku masu, a do relapsa unutar polja zračenja je došlo 3 godine nakon provedenog zračenja. Usprkos relapsu, bolesnik je bio u kontrolama još 3 godine nakon provedenog zračenja.

6.1 NUSPOJAVE

Akutne nuspojave javljaju se u tkivima koja se brzo dijele ili rastu. Nuspojave tijekom zračenja se pojavljuju samo u tkivima koja su izravno ozračena, odnosno ako su u snopu terapijskih zraka. Kod zračenja abdomena, crijeva su neminovno u polju zračenja, pa su nuspojave, kao mučnina i proljevaste stolice, očekivane i znak su djelovanja terapijskih zraka. Do akutnih nuspojava dolazi, najčešće, u trećem tjednu zračenja, odnosno nakon apliciranih 10 Gy. Akutne nuspojave koje su zahtijevale prekid zračenja ili pauzu tijekom zračenja javile su se u 4,5 % bolesnika u svakoj skupini. Kasne nuspojave različitog intenziteta javile su se u 12 (15 %) bolesnika. Najveća je učestalost GI komplikacija i u akutnim i u kasnim nuspojavama što se podudara s onim opisanim u drugim istraživanjima prilikom zračenja abdominalne regije (85-88,114). Kasne nuspojave se smatraju ograničavajućima za primjenu doze ili veličine polja zračenja, jer su ireverzibilne, te mogu napredovati u svojoj težini i tako ostaviti trajne i mutilirajuće posljedice za bolesnika koji je izliječen od limfoma. Razvoj posljedica zračenja ovisi o volumenu normalnih zdravih organa koji se nalaze u polju zračenja (115,116), ali ta

veza je nesigurna kod mnogih tipova tkiva. Tehnološki napredak u slikovnoj dijagnostici i u vizualizaciji tumora, s mogućnošću 3D planiranja zračenja omogućavaju zračenje manjeg volumena zdravog tkiva, s potencijalnom koristi manjih nuspojava zračenja.

Ovo istraživanje pokazuje da je mali broj i intenzitet kasnih nuspojava, koje se mogu očekivati nakon provedenog zračenja područja abdomena. Ukupno troje bolesnika (3,8 %) zahtijeva liječenje zbog poremećaja koji se javio u području zračenja, a dvoje bolesnika (2,5 %) je umrlo zbog razvoja sekundarnih tumora. Istraživanja s dugoročnim praćenjem nakon provedenog liječenja HL i seminoma su nagovijestili da je vjerojatnost teških komplikacija povezanih s infradijafragmalnim zračenjem u rasponu od 1,4 do 14 % (117-119) za što možemo reći da su se uklopili i ovi podaci. Kao teške komplikacije se smatraju one zbog kojih je provedeno bolničko liječenje, operacija ili je nastupila smrt. U našem istraživanju imamo ukupno tri (3,8 %) bolesnika (dvoje kod kojih je nastupila smrt zbog razvoja sekundarnog karcinoma te gospođa konzervativno liječena zbog subileusa). Postoji relativno malo izvještaja o kasnim nuspojavama nakon zračenja infradijafragmalnih polja, a i pojava teških komplikacija je prilično rijetka. Kaplan (120) je u svom radu izvijestio o dva slučaja teške GI hemoragije te dva slučaja ulkusa želuca iz velike Stanfordske serije. Slanina i sur. (121) su se u svom pregledu nuspojava nakon provedenog zračenja usredotočili uglavnom na probleme supradijafragmalnog zračenja, bez spomena GI ili renalnih oštećenja. Coia i Hanks (114) su se usredotočili na kasne teške komplikacije infradijafragmalnog zračenja, kojih je bilo 4 %. Najčešće su bile GI komplikacije (ulkusi želuca ili dvanaesnika, gastritis, opstrukcija tankog crijeva). Oni su također ukazali na činjenicu da se povećavaju teške GI komplikacije za 3 %, ako se povećava ukupna aplicirana doza iznad 35 Gy. Kellum i sur. su opisali vjerojatnost pojave želučanih komplikacija nakon medijana od 3 mjeseca od provedenog zračenja (122). Opisano je povećanje incidencije opstrukcije tankog crijeva nakon infradijafragmalnog zračenja u bolesnika koji su imali laparotomiju prije zračenja (porast s 2,2 % u grupi koja nije zračena na 5,9 % u zračenih bolesnika, iako ta razlika nije bila statistički značajna (123), te statistički značajno povećanje vjerojatnosti komplikacija od 23 % kod operiranih i zračenih bolesnika u odnosu na 7 % kod onih koji su samo zračeni (117). S obzirom na to da kasne teške nuspojave produljuju i poskupljuju ukupno liječenje, te izazivaju neugodne posljedice već izliječenim

bolesnicima, važno je optimizirati liječenje - aplicirati dovoljnu dozu, s minimalnim očekivanim nuspojavama te osiguranjem dugoročne kontrole bolesti, a to se može postići ukupnim dozama do 36 Gy na infradijafragmalno područje (114).

Također, prikazali smo da pojava i mjerenje ranih nuspojava nije pokazatelj kasnih posljedica zračenja. Taj nalaz i nije neočekivan, budući da je različita patofiziologija pojave akutnih i kasnih nuspojava zračenja (19). Akutne reakcije su posljedica oštećenja brzo dijelećih stanica mukoze. Oštećenje sporo proliferirajućih fibroblasta, endotelijalnih stanica ili parenhimskih matičnih stanica dovodi do mnogih kasnih reakcija te rezultira kroničnom fibrozom i vaskularnim oštećenjima, što je izražen učinak u submukoznom tkivu.

Neplodnost, kao kasna posljedica zračenja u našoj skupini bolesnika, zabilježen je samo u jedne bolesnice. S obzirom na to da je naša skupina bolesnika heterogena, i po dobi i po dijagnozi, a većina su bolesnici s NHL koji su i stariji prilikom pojavljivanja bolesti, infertilitet nije vrlo značajan. Njegova važnost je mnogo veća u bolesnika i bolesnica u fertilnoj dobi, češće su to bolesnici s HL. Za vrijeme zračenja abdominalnih organa, mogućnost raspršnog zračenja gonada predstavlja potrebu za adekvatnom zaštitom kojom se smanjuje mogućnost permanentnog steriliteta (124). Neplodnost pogađa te stvara psihološke napetosti i kod muškaraca i kod žena. U vrijeme zračenja na Kobaltnim uređajima postojalo je značajno raspršno zračenje. Ono je predstavljalo potrebu za većom brigom oko zaštite testisa i ovarija kako bi se očuvao fertilitet. U naše bolesnice, zračeno je područje prepona obostrano. Prije zračenja je učinjena transpozicija ovarija, kako bi se spriječila neplodnost. Ostaje pitanje uzroka neplodnosti: raspršno zračenje ili KT liječenje? Kasna posljedica kurativnih kemoterapijskih protokola je i oštećenje jajnika. Mnoge mlade žene u reproduktivnom razdoblju razvijaju karcinome, a zbog gubitka reproduktivnog potencijala značajno se smanjuje kvaliteta života kod preživjelih (125,126). Kemoterapija utječe na preuranjenu menopauzu i povezana je s neplodnošću (127). Vjerojatnost oštećenja jajnika ovisi o tipu, dozi i trajanju kemoterapije (128,129) te o dobi bolesnice. Nakon liječenja bolesnica s HL-om, akutno oštećenje jajnika javlja se u oko 8 % bolesnica (127), a bolesnice koje su stare 40 godina kod postavljanja dijagnoze imaju 3x veću vjerojatnost oštećenja jajnika nego 18 godišnjakinje (127).

Od 80 bolesnika za koje imamo podatke o kasnim nuspojavama u ovom istraživanju, kod dvoje bolesnika je zabilježena pojava novonastalog malignog tumora. Jedan bolesnik je razvio karcinom rektuma, 4 godine nakon provedenog zračenja područja abdomena i zdjelice, te bolesnica koja je razvila akutnu leukemiju, nakon 4 linije primljene kemoterapije, provedene autologne transplantacije koštane srži te zračenja područja abdomena. Godinu dana nakon provedenog zračenja došlo je do relapsa unutar polja zračenja, a četiri godine nakon provedenog zračenja bolesnica razvija leukemiju zbog koje dolazi do smrti.

Razvoj učinkovitih polikemoterapijskih protokola dovelo je do značajno boljih ishoda liječenja, međutim intenzivniji protokoli dovode do povećanog rizika akutnih i kroničnih toksičnih učinaka, od kojih je razvoj sekundarnih tumora najozbiljnija nuspojava. Za mnoge citotoksične lijekove koji su u upotrebi, kao i za RT, je dokazana ovisnost karcinogenog učinka o primijenjenoj dozi (130). Razvoj sekundarne mijeloične leukemije i mijelodisplastičnog sindroma su najviše istraživani i dokazani maligniteti koji se razvijaju nakon kemoterapije (131). Brojne studije su ispitivale utjecaj kemoterapije na razvoj sekundarnih leukemija i solidnih tumora (132-135). Ciklofosfamid, koji je sastavni dio mnogih protokola koji se upotrebljavaju u liječenju NHL, ima leukemogeno djelovanje. Dokazana je i veza između kumulativne doze ciklofosfamida i razvoja sekundarnih solidnih tumora, a osobito leukemija (132). U istraživanju Xu i suradnika (132) opisano je 118 sekundarnih tumora među 3412 bolesnika liječenih zbog NHL-a. Rizik razvoja sekundarnih tumora nije vezan uz kumulativnu dozu ciklofosfamida, a oni se razvijaju upotrebom i drugih alkilirajućih agenasa. U navedenom istraživanju je pronađena pojava razvoja karcinoma rektuma u 75 % slučajeva nakon samo kemoterapijskog liječenja, dok se karcinom dojke razvija nakon kombiniranog modaliteta liječenja. Pojava MDS/leukemija povezana je s kumulativnom dozom ciklofosfamida, bez obzira aplicira li se radioterapija. Analizom ostalih lijekova (antraciklina, vinca alkaloida, podofilina, platine, fludarabina i rituksimaba) nije nađena povezanost s povećanim rizikom sekundarnih tumora i leukemija. U ovom istraživanju nije pronađen niti jedan slučaj razvoja SMN u grupi bolesnika liječenih samo zračenjem, dok su nađeni u grupi liječenih kombiniranim modalitetom ili samo kemoterapijom. Bolesnici liječeni kombiniranim modalitetom imaju veći rizik pojave SMN osim pojave kolorektalnog karcinoma koji je povezan s

kemoterapijskim liječenjem, a zračenje nema utjecaja na razvoj karcinoma rektuma (132). Bolesnici zračeni IFRT dozama od 40 Gy su imali statistički značajno veći rizik pojave karcinoma mokraćnog mjehura, što mi nismo pronašli, ali u zračenju zdjelice kod limfoma se štiti mokraćni mjehur, a i samo zračenje se provodi pokraj mokraćnog mjehura.

Scholz i suradnici (136) su istraživali utjecaj broja linija KT liječenja kod HL na incidenciju pojave AML/MDS i sekundarnog NHL. Studijska populacija je bazirana na 8 randomiziranih studija koje je provodila GHLSG od 1978. do 1998. godine te je obuhvatila preko 5300 bolesnika. Tu je pokazano da eBEACOPP rezultira u 4,4 % povećanim rizikom sekundarnih AML/MDS, dok druga konvencionalna KT s RT liječenjem ima samo 1,5 % rizik pojave sekundarnih AML/MDS. Osim toga, i mnoga druga istraživanja (137-139) su dokazala povećan rizik razvoja AML/MDS nakon KT. Dok, s druge strane, nije bilo razlike u pojavnosti AML/MDS nakon liječenja standardnim KT protokolima (COPP/ABVD) i RT liječenja (140). Također u Scholz-ovoj studiji rizik sekundarnih AML/MDS je vrlo nizak, 0,88 %.

Rizik razvoja sekundarnih maligniteta zbog radioterapije je subjekt brojnih kontroverzi, budući da bolesnici koji prolaze RT liječenje imaju povećani rizik od razvoja drugih karcinoma zbog životnog stila te genetskih predispozicija, koje mogu biti izraženije od rizika zračenja. Manje studije, koje su prikazivale rezultate jedne institucije, nisu uspjele dokazati povećani rizik za razvoj karcinoma nakon RT (141). Međutim, istraživanja koja su uključivala veći broj bolesnika uspjela su pokazati malo, ali statistički značajno povećanje rizika za razvoj karcinoma nakon radioterapijskog liječenja (142-143). Istraživanjem rezultata SEER baze podataka pokazano je da je rizik sekundarnih tumora veći za 6 % nakon RT liječenja nego nakon operacije kod liječenja karcinoma prostate (142). Tu je prikazan i povećani rizik za razvoj karcinoma mokraćnog mjehura, rektuma i sarkoma. Uglavnom, karcinomi i leukemije se razvijaju u područjima niskih radijacijskih doza, a sarkomi u područjima visokih doza (144). Nakon „mantle field“ zračenja zbog HL, razvijali su se sekundarni karcinomi pluća, dojke i štitne žlijezde (145-148). Travis (145) je u svom istraživanju našao da razvoj sekundarnih karcinoma dojke, nakon liječenja HL, ovisi o ukupnoj dozi zračenja (veća doza, veći rizik), dobi (veći rizik u mlađih žena) te kemoterapiji (manji rizik s više linija alkilirajućih lijekova). Nakon zračenja zdjelice zbog primarnih tumora cerviksa, prostate ili testisa

povećan je rizik razvoja sekundarnih karcinoma kolona, anusa/rektuma, mokraćnog mjehura, želuca, gušterače i bubrega (149-152).

U bolesnika starijih od 65 godina u ranim stadijima agresivnih NHL-a, analizom podataka iz SEER baze, bolesnici koji su uz kemoterapiju liječeni i radioterapijom su imali manje neutropenija, trombocitopenija, febrilnih neutropenija i manje hospitalizacija, a konsolidacijska RT dovela je do jednakog preživljenja kao i samo KT liječenje (153).

6.2 UČINKOVITOST I NUSPOJAVE 2D i 3D RADIOTERAPIJE

Ovo istraživanje je pokazalo statistički podjednako preživljenje bolesnika zračenih 3D-CRT u odnosu na 2D tehniku zračenja. To je možda povezano sa selekcijom bolesnika za zračenje, pristupom liječenju pojedinih skupina bolesnika ili ne tako značajnom razlikom u tehnici planiranja. Kao napredne RT tehnike se smatraju IMRT i VMAT, te one su u istraživanjima dokazale bolje preživljenje i manje nuspojava od 2D i 3D RT (157). Bolesnicima kojima se želi povećati doza na tumor ili maksimalno zaštititi rizični organi, s ciljem što manje nuspojava uz osiguranje visoke stope izlječenja, preporuča se primjena modernijih tehnika zračenja (154-157). Zračenje modernijim tehnikama je lakše i učinkovitije kod manjih tumorskih masa, jer ih je lakše planirati, pa to može biti razlog boljeg preživljenja u tim slučajevima (157).

U KBC Zagreb 3D tehnika zračenja je implementirana krajem 2008. godine. U početku se 3D-CRT primjenjivala u slučajevima težih i kompliciranijih izrada planova za zračenje, u kojima je bilo potrebno točnije poštediti rizične organe. Danas se 3D RT tehnikom zrače gotovo svi bolesnici jer je to najbolje što možemo primijeniti u datom trenutku. Da bismo smanjili dugoročne posljedice, a istovremeno održali visoke stope izlječenja bolesnika s limfomima, apliciramo RT prema smjernicama koje je objavio ILROG (109,159). Prema tim smjernicama smanjena je ukupna aplicirana doza i smanjenja je veličina polja koje se zrači. 3D RT tehnikom postizemo maksimalnu konformalnost zračeći iz različitih smjerova i s puno polja (kao u IMRT tehnici zračenja), a zračeno područje je svedeno na zračenje zahvaćenog mjesta (158-160). IMRT tehnika može biti superiornija, osobito ako se primjenjuje na mala područja te u blizini srca. Međutim, postoji bojazan od većeg udjela sekundarnih karcinoma nakon zračenja IMRT tehnikom. Rizični organi, odnosno zdravo tkivo blizu područja zračenja,

su tada više izložena nižim radijacijskim dozama (144,161), međutim studije koje bi razriješile to pitanje još nisu dostupne.

Usporedbom toksičnosti 2D i 3D RT u ovom istraživanju, bolesnici zračeni 3D RT imaju statistički značajno više mučnina nego zračeni 2D tehnikom ($p = 0,02$). Primjenom 2D tehnike zračenja, fotonski snopovi zrače iz dva smjera pa je očekivana doza na rizične organe (crijeva, želudac) veća nego u slučaju 3D-CRT, a ovdje je pokazano obratno. Mogući razlog je početak primjene 3D-CRT u ispitivanom razdoblju te: ili 1) nedovoljno iskustva pri izradi planova i poštode rizičnih organa, ili 2) usmjeravanje težih, kompleksnijih bolesnika s većim tumorskim masama i/ili više linija prethodno primijenjenih kemoterapijskih protokola kod bolesnika zračenih 3D RT tehnikom.

S druge strane, statistički je značajno više hematoloških nuspojava ($p = 0,007$) u bolesnika zračenih 2D tehnikom u odnosu na zračene 3D konformalnom radioterapijom. Koštana srž je radiosenzitivni organ, a smatra se da se 40 % hematoloških stanica stvara u kostima zdjelice. Kod infradijafragmalnih područja zračenja, opisane su hematološke nuspojave uspoređujući 3D i IMRT tehnike zračenja u bolesnika s karcinomom prostate, mokraćnog mjehura ili cerviksa (162,163). Modernijim tehnikama zračenja postiže se veća poštoda i manja doza na koštanu srž, što dovodi do manje hematoloških nuspojava zračenja. Budući da su kod nas u primijeni samo 2D i 3D-CRT tehnike zračenja, važno je postići maksimalnu poštedu rizičnih organa, osobito koštane srži.

Usporedbom 2D i 3D tehnika zračenja nije utvrđena statistički značajna razlika u pojavnosti kasnih nuspojava ($p = 0,415$), ali u manjem postotku su zabilježene kasne nuspojave u bolesnika zračenih 3D tehnikom (11 % u odnosu na 19 %).

U ovom radu prikazali smo prednosti i mane zračenja infradijafragmalnog područja. Analizom obrasca recidiva i pojave posljedica zračenja nakon provedenog liječenja u području abdomena, dokazali smo da zračenje može biti vrlo učinkovito, s minimalnim posljedicama, kako tijekom, tako i godinama nakon provedenog zračenja.

Do sada je malo istraživanja s objavljenim rezultatima učinkovitosti i nuspojava zračenja infradijafragmalnog područja. Ovo je, do sada najveća serija bolesnika s limfomima kojima su zračena infradijafragmalna polja, a koji su praćeni dovoljno dugo. Važnost kasnih nuspojava nakon infradijafragmalnog zračenja je rijetko kada naglašena

budući da se kasne teške nuspojave rijetko javljaju. Dobiveni rezultati ukazuju na izazove u postavljanju indikacija, određivanju radioterapijskih doza kao i zbrinjavanju specifičnog profila nuspojava.

Potrebne su daljnje analize 3D tehnike zračenja i smanjenja doze i veličine polja zračenja te dugoročnije praćenje bolesnika, kako bi se mogli donositi točniji zaključci o uspjesima i nuspojavama novijih tehnika RT liječenja.

Glavno ograničenje ovog istraživanja je njegova retrospektivna priroda u kojoj ne možemo odabrati pokazatelje koji nisu bili određivani, što sužava doseg istraživanja.

7. ZAKLJUČCI

- Zračenje infradijafragmalnih polja je korisno i izvedivo.
- Radioterapija predstavlja vrlo učinkovitu lokalnu terapiju sprječavanja recidiva bolesti.
- Primjena zračenja rano u tijeku kombiniranog modaliteta liječenja dovodi do veće stope izlječenja i veće stope kontrole bolesti.
- U odabраних bolesnika s refrakternom bolesti, infradijafragmalnim zračenjem postiže se odlična lokalna kontrola bolesti i dugoročno preživljenje.
- Abdominalna radioterapija je važna u liječenju rezidualnih masa nakon kemoterapije, dovodi do konsolidacije remisije i vjerojatno produljuje preživljenje.
- Spasilačka radioterapija je učinkovita i primjenjiva opcija liječenja odabranih bolesnika s agresivnim i indolentnim limfomima koja vjerojatno produljuje život.
- Zračenje je učinkovito i provedivo i nakon transplantacije matičnim stanicama.
- U indolentnih uznapredovalih limfoma, kod bolesnika u relapsu ili kod bolesnika refraktornih na kemoterapijsko liječenje limfoma vrlo sigurno i vrlo učinkovito se mogu primijeniti vrlo niske doze zračenja.
- Zračenje infradijafragmalnih polja je sigurno, a nuspojave su razmjerno rijetke i blage.
- Hematološke nuspojave su znatno učestalije u bolesnika zračenih 2D tehnikom.
- Mali je broj i intenzitet kasnih teških nuspojava nakon provedenog infradijafragmalnog zračenja.
- Novije, moderne radioterapijske tehnike ne smanjuju značajno kasne nuspojave.

8. KRATAK SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Limfomi su vrlo radiosenzivni te je radioterapija bila prva metoda liječenja limfoma. Zračenje je djelotvoran i siguran način liječenja odabranih supradijafragmalnih lokalizacija limfoma, ali su podaci o učinkovitosti i toksičnosti iradijacije infradijafragmalno smještenih limfoma oskudni.

U ovo istraživanje je uključeno 112 bolesnika kojima je zračeno infradijafragmalno područje u razdoblju između siječnja 2003. i prosinca 2014. godine. Medijan praćenja za sve bolesnike je 79 mjeseci. 89,3 % zračenih bolesnika su imali Ne-Hodgkinove limfome (71 % agresivne i 29 % indolentne limfome), a 10,7 % Hodgkinov limfom. Ukupno dvogodišnje i petogodišnje preživljenje je 80 % i 69 % nakon zračenja, a dvogodišnje i petogodišnje preživljenje bez progresije je 74 % i 59 % za sve bolesnike nakon zračenja. Vjerojatnost relapsa u polje zračenja je 5 %, a izvan polja zračenja 21%. Vjerojatnost relapsa je statistički značajno manja kod bolesnika koji su primili jednu liniju kemoterapijskog liječenja prije zračenja ($p = 0,018$) te kod bolesnika koji su zračeni adjuvantno nakon kemoterapije ($p = 0,003$).

Nuspojave u tijeku zračenja su se javile u 48 od 112 (43 %) bolesnika. Najčešće su bile gastrointestinalne (GI) tegobe u 29 od 112 (26 %) bolesnika. Hematološke nuspojave su znatno učestalije u bolesnika zračenih 2D tehnikom ($p = 0,007$). Kasne nuspojave su opažene u 12 od 80 (15 %) praćenih bolesnika. Od tih 12 bolesnika je: u 4 bilo oštećenje GI sustava, u 3 oštećenje bubrega, u 2 šećerna bolest, u 2 sekundarni tumori te u jedne bolesnice neplodnost. Nije bilo značajne razlike u učestalosti i vrsti kasnih nuspojava u bolesnika liječenih 2D i 3D tehnikama.

Radioterapija je djelotvorna i sigurna metoda liječenja bolesnika s lokalnim infradijafragmalnim limfomima. Njome se omogućava odlična lokalna kontrola bolesti i dugoročno preživljenje uz minimalne kasne posljedice zračenja. Izgleda da je korist od novih tehnika manja pri zračenju infradijafragmalnih nego supradijafragmalnih polja, moguće zbog različite osjetljivosti zdravih organa na zračenje.

Ključne riječi: Ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinov limfom, radioterapija, preživljenje, infradijafragmalni limfomi, kasne komplikacije

9. KRATAK SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU

The efficacy and the side-effects of infradiaphragmal radiotherapy fields in patients with lymphoma

Lea Galunić Bilić, 2019.

Lymphomas are very radiosensitive and radiotherapy (RT) was the first treatment modality that enabled cure. Radiation has been shown to be effective in the treatment of all stages and forms of lymphomas, but there is no data on the efficacy and toxicity of irradiation infradiaphragmally located lymphomas.

This study included 112 patients treated with external beam radiotherapy between January 2003 and December 2014. The median follow-up for all patients is 78.7 months. There were 89.3% of Non-Hodgkin lymphoma patients (71% aggressive and 29% indolent) and 10.7% of patients with Hodgkin lymphoma. Two-year and five-year survival is 80% and 69%. Two-year and five-year survival without relapse is 74% and 59% for all patients. The in-field and out-of-field recurrence rates are 5% and 21% respectively for the entire group. Acute toxicity experienced 43% patients. It was gastrointestinal problems at 26% of patients. Long-term side effects were noticed in 15% of patients, most often due to GI system failure in 5% of patients.

Radiotherapy is an effective and safe treatment option for patients with localized abdominal lymphoma. It provides excellent local disease control and long-term survival with minimal late toxicity. It seems that the benefit of new radiotherapy techniques is lower in infradiaphragmal then supradiaphragmal fields, possibly due to different sensitivity of healthy tissue.

Keywords: Non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin lymphoma, Infradiaphragmatic, Radiotherapy, Combined modality therapy, Survival, Late complications

10. LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 Revision of the World Health Organisation classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
2. Aurer I. Limfomi-opći dio. U: Labar B i sur. Hematologija. Zagreb: Školska knjiga, 2017. str. 353-364.
3. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbend glands and spleen. *Medico-Chirurgical Transactions- London*. 1832;17:68-114.
4. Nogova L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rüdiger T, Josting A i sur. Lymphocyte predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol*. 2008;26:434-439.
5. Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood*. 1985;66:848-858.
6. Stein H, Gerdes J, Kirchner H, Schaadt M, Diehl V. Hodgkin and Sternberg-Reed cell antigen(s) detected by an antiserum to a cell line (L428) derived from Hodgkin's disease. *Int J Cancer*. 1981;28:425-429.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013., Bilten 38, Zagreb, 2015.
8. Hoppe RT, Cox RS, Rosenberg SA et al. Prognostic factors inpatologic stage III Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep*. 1982;66(4):743-749.
9. Diehl V, Engert A, Re D. New strategies for the treatment of advanced stage Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21:897-914.
10. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines), 2018. Hodgkin Lymphoma, version 3.2018. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
11. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;0(0):iv1-iv11. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080>

12. Bush RS, Gospodarowicz M, Strugeon J, et al. Radiation therapy of localized non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep.* 1977;61:1129-1136.
13. MacManus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol.* 1996;14:1282-1290.
14. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J et al.: Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(17):2426-33.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.3260>
15. Violeta Filip P, Cuciureanu D, Sorina Diaconu L, Maria Vladareanu A, Silvia Pop C. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *J Med Life.* 2018;11:187-193. doi: 10.25122/jml-2018-0035
16. Coiffier B, Lapeyre E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:235-42.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa011795>
17. Pusey WA. Cases of sarcoma and Hodgkin's disease treated by exposure to X-rays—a preliminary report. *JAMA* 1902;38:166-169.
18. Senn N. The therapeutical value of the Roentgen ray in the treatment of pseudoleukaemia. *N Y Med J.* 1903;1:161-171.
19. Joiner M and Kogel A. *Basic Clinical Radiobiology* Fourth Edition. Abingdon, Oxon: CRC Press; 2009.
20. Šamija M, Krajina Z, Purišić A. *Radioterapija*. Zagreb: Nakladni zavod globus, Klinika za tumore, Hrvatska liga protiv raka; 1996.
21. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
22. Mayles P, Nahum A, Rosendwald JC. *Handbook of radiotherapy physics*. New York: Taylor & Francis group; 2007.
23. Krajina Z. *Radioterapija - radiobiološke i fizikalne osnove, primjena u liječenju raka dojke*[stručni rad]. Zagreb: Medicinski vjesnik; 1999;31:97-106.
24. Bentel GC, Nelson CE, Noell KT. *Treatment planning and dose calculation in radiation oncology*. 4th Edition. 1989.

25. Yahalom J, Mauch P. The involved field is back: issues on delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002;13:79-83.
26. Leibel and Phillips. *Textbook of radiation oncology*. 3rd Edition. Elsevier Inc. 2010.
27. DeLuca P, Jones D, Gahbauer R, et al. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT) (report 83). *J ICRU*. 2010;10:1-106. <https://doi.org/10.1093/jicru/10.1.Report83>
28. ICRU. Prescribing, Recording and Reporting photon-beam therapy (report 50). *J ICRU*. 1993.
29. ICRU. Prescribing, Recording and Reporting photon-beam therapy (report 62)-Suppl to ICRU Report 50. *J ICRU*. 1999; ix-52.
30. Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, MacLennan KA, et al. Clinical stage 1 non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer*. 1994;69:1088-1093.
31. Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK, Bush RS, et al.: Role of radiation therapy in localized non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol*. 1985;4:211-223.
32. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J: Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol*. 1998;16:1916-1921.
33. Yahalom J, Portlock CS, Gonzales M, et al.: H. pylori -Independent MALT lymphoma of the stomach: excellent outcome with radiation alone. *Blood*. 2002;100:160a.
34. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al.: Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:1258-1264.
35. Fung CY, Grossbard ML, Linggood RM, et al.: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach: long term outcome after local treatment. *Cancer*. 1999;85:9-17.
36. Hitchcock S, Ng AK, Fisher DC, et al.: Treatment outcome of mucosa-associated lymphoid tissue/marginal zone non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:1058-1066.

37. Gospodarowicz MK, Pintilie M, Tsang R, et al.: Primary gastric lymphoma: brief overview of the recent Princess Margaret Hospital experience. *Recent Results Cancer Res.* 2000;156:108-115.
38. Berthold D, Ghielmini M: Treatment of malignant lymphoma. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(33-34):472-80.
39. Ng AK, Mauch PM: Role of radiation therapy in localized aggressive lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:757-759.
40. Longo DL: Combined modality therapy for localized aggressive lymphoma: enough or too much?. *J Clin Oncol.* 1989;7:1179-1181.
41. Glick JH, Kim K, Earle J et al. An ECOG randomized phase III trial of CHOP vs. CHOP plus radiotherapy for intermediate grade early stage NHL. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1995;14:391.
42. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al.: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1998;339:21-26.
43. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA: Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program.* 2004;1:221-236.
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2004.1.221>
44. Schlembach PJ, Wilder RB, Tucker SL, et al.: Impact of involved field radiotherapy after CHOP-based chemotherapy on stage III-IV, intermediate grade and large-cell immunoblastic lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1107-1110.
45. Aviles A, Delgado S, Nambo MJ, et al.: Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients stage IV diffuse large cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:799-803.
46. Ferreri AJ, Dell'Oro S, Reni M, et al.: Consolidation radiotherapy to bulky or semibulky lesions in the management of stage III-IV diffuse large B cell lymphomas. *Oncology.* 2000;58:219-226. <https://doi.org/10.1159/000012104>
47. Specht L. Does radiation have a role in advanced stage Hodgkin's or non-Hodgkin lymphoma? *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(1):4.
<https://doi.org/10.1007/s11864-015-0377-x>

48. Fouillard L, Laporte JP, Labopin M, Lesage S, Isnard F, Douay L, *et al.* Autologous stem-cell transplantation for non Hodgkin's lymphoma: the role of graft purging and radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1998;8:2803-16.
<https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.8.2803>
49. Yu JI, Nam H, Ahn YC, Kim WS, Park K, Kim SJ: Involved lesion radiation therapy after chemotherapy in limited stage head and neck diffuse large B cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78:507-512.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1706>
50. Verhappen MH, Poortmans PMP, Raaijmakers E, Raemaekers JM. Reduction of the treated volume to involved node radiation therapy as part of combined modality treatment for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol.* 2013;109:133-9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.07.013>
51. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, *et al.* Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol.* 2006;79(3):270-7.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.05.015>
52. Hoppe BS, Moskowitz CH, Filippa DA, Moskowitz CS, Kewalramani T, Zelenetz AD *et al.*: Involved-field radiotherapy before high-dose therapy and autologous stem-cell rescue in diffuse large-cell lymphoma: Long-term disease control and toxicity. *J Clin Oncol.* 2008;26:1858-1864.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4773>
53. Girinsky T, Specht L, Ghalibafian M, Edeline V, Bonniaud G, Van Der Maazen R, *et al.* The conundrum of Hodgkin lymphoma nodes: to be or not to be included in the involved node radiation fields. The EORTC-GELA Lymphoma Group Guidelines. *Radiother Oncol.* 2008;88(2):202-10.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.05.012>
54. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, *et al.* Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:3-9.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>
55. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. *Cancer.* 1948;82:8-34.

56. Kirkpatrick JP, van der Kogel A and Schultheiss TE: Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:42-49.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.095>
57. Abbatucci JS, DeLozier T, Quint R, Roussel A, Brune D. Radiation myelopathy of the cervical spinal cord. Time, dose, and volume factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1978;4:239-248.
58. Kavanagh BD, Pan CC Dawson LA, et al. Radiation Dose-Volume Effects in the Stomach and Small Bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:101-107.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.05.071>
59. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21: 109-122.
60. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al. Radiation-Associated Liver Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:94-100.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.092>
61. van Nimwegen FA, Shcaapveld M, Janus CP et al.: Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32(29): 3257-63,
<https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4379>
62. Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC et al. Radiation-Associated Kidney Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:108-115.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.089>
63. De Vita, V.T., Lawrence, T.S. and Rosenberg S.A. De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (9th edition). Lippincott, Williams and Wilkins, 2011.
64. Starckhall G, St George FS, Zellmer DL. Surface dose for megavoltage photon beams outside the treatment field. *Med Phys.* 1983; 10:906-10
65. Delclos L, Ernest J. Braun, J. Raul Herrera, Jr., Vincent A. Sampiere, and Earl Van Roosenbeek: Whole Abdominal irradiation by Cobalt-60 Moving-Strip Technic. *Radiology.* 1963;81:(4)632-641.
66. Krebs L, Amorin S, Brice P et al. Analyses of patterns-of failure and prognostic factors according to radiation fields in early-stage Hodgkin lymphoma. *Stralenter Oncol.* 2016;193:116-124.

67. Liao Z, Chul SH, Fuller LM et al. Subdiaphragmatic stage I & II Hodgkin's disease: long-term follow up and prognostic factors. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 1998;41:1047-1056.
68. Hull MC, Mendenhall NP, Colgan ME. Subdiaphragmatic Hodgkin's disease: the University of Florida experience. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2002;52:161-166.
69. Harris MA, Radford JA, Deakin DP, James RD, Swindell R, Cowan RA. Limited field radiotherapy for Early stage Infra-diaphragmatic Hodgkin's lymphoma. *Clin Oncol.* 2004;16:53-57.
70. Villamor N, Reverter RC, Marti JM, Monserrat E, Rosman C. Clinical features and response to treatment of infradiaphragmatic Hodgkin's disease. *Eur J Hematology.* 1991;46:38-41. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1991.tb00511.x>
71. Barton M, Boyages J, Crennan E. et al. Radiotherapy for early inphradiaphragmatic Hodgkin's disease: the Australasian experience. *Radiother Oncol.* 1996;39:1-7.
72. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:4199-206.
73. Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;363:640-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000067>
74. Follows GA, Ardeshtna KM, Barrington SF et al. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin Lymphoma. *Br J Haematol.* 2014;166:34-39. <https://doi.org/10.1111/bjh.12878>
75. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;366:399-408. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111961>
76. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirreli U et al. Involved-field radiotherapy for advanced stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2003;348:2396-406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022628>
77. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients

- with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29:4234–42.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.9549>
78. Yahalom J, Ryu J, Straus DJ, et al. Impact of adjuvant radiation on the patterns and rate of relapse in advanced-stage Hodgkin's disease treated with alternating chemotherapy combinations. *J Clin Oncol.* 1991;9:2193–201.
<https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.12.2193>
 79. Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R, et al. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:19–30.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.08.041>
 80. Johnson PW, Sydes MR, Hancock BW, Cullen M, Radford JA, Stenning SP. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol.* 2010;28:3352–9.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.0323>
 81. Bates, J. E., Dhakal, S., Mazloom, A., Casulo, C., & Constine, L. S. (2017). Benefit from the inclusion of radiation therapy in the treatment of patients with stage III classical Hodgkin lymphoma: A propensity matched analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Radiother Oncol.* 2017;124:325–330.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.07.016>
 82. Surbone A, Longo DL, DeVita VT Jr, Ihde DC, Duffey PL et al.: Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol.* 1988;6:1832-7.
<https://doi.org/10.1200/JCO.1988.6.12.1832>
 83. Elsayad K, Eich HT . Survival benefit by consolidating Radiotherapy in Patients with diffuse large B-Cell Lymphoma in Early Stages. *Strahlenther Oncol.* 2015; 192: 502-504, <https://doi.org/10.1007/s00066-016-0992-x>
 84. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al.: Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. *J Clin Oncol.* 2004;22:3032-3038.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.088>

85. Akoum R, Brihi E, Saade M, Hanna T, Chahine G. Salvage abdominal irradiation for refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Can Res Ther.* 2007;3:143-9. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.37406>
86. Brihi E, Akoum R, Saade M, Chanine G. Abdominal irradiation after chemotherapy in Non-Hodgkin's Lymphoma: review of 32 patients. *Mol Immunol.* 2003;39:1121-1128.
87. Valicenti RK, Wasserman TH, Monyak DJ, Kucik NA: Non-Hodgkin's Lymphoma: Whole-abdomen Irradiation as an Adjuvant to Chemotherapy. *Radiology.* 1994;192:571-576. <https://doi.org/10.1148/radiology.192.2.8029434>
88. Goffinet R., Glatstein E, Fuks Z, Kaplan HS: Abdominal irradiation in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer.* 1976;37:2797-2806.
89. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA; Gascoyone RD, Cassilaeth PA, Cohn JB et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:3121-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1003>
90. Shi Z, Das S, Okwan-Duodu D, Esiashvili N, Flowers C, Chen Z, et al. Patterns of failure in advanced stage diffuse large B-cell lymphoma patients after complete response to R-CHOP immunochemotherapy and the emerging role of consolidative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:569–77. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.02.007>
91. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, Zreik TG, Wogan C, Shihadeh F, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28:4170–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.3441>
92. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, Morel P, Ferme C, Bosly A, Lederlin P, Laurent G, Tilly H, Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1197-205. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042040>
93. Miller T, Leblanc M, Spier C. et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) Randomized trial. *Blood.* 2001;98:a724.

94. Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Beriwal S. Treatment selection and survival outcomes in early-stage diffuse-large B-cell lymphoma: do we still need consolidative radiotherapy?. *J Clin Oncol*. 2015;33:3710-3717. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.7654>
95. Haq R, Swaks CA, Franserro E, Beristein NL. Significance of a partial or slow response to front line chemotherapy in the management of intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. A literature review. *J Clin Oncol* 1994;12:1074–1084. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.5.1074>
96. Schlembach PJ, Wilder RB, Tucker SL, Ha CS, Rodriguez MA, Hess MA, *et al*. Impact of involved field radiotherapy after CHOP-based chemotherapy on stage III-IV, intermediate grade and large-cell immunoblastic lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:1107-10. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)80466-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)80466-6)
97. Rodriguez-Catarino M, Jerkeman M, Ahlström H, Grimelius B, Hagberg H. Residual mass in aggressive lymphoma due size measured from computed tomography influence clinical outcome. *Acta Oncol* 2000;39:485–489.
98. Nieder C, Licht T, Andratschke P, Peschel C, Molls M. Influence of differing radiotherapy strategies on treatment results in diffuse large cell lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2003;29:11–19.
99. Avilés A, Neri N, Delgado S, Perez F, Nambo MJ, Cleto S, *et al*. Residual disease after chemotherapy in aggressive malignant lymphoma: the role of radiotherapy. *Med Oncol*. 2005;22:383-7. <https://doi.org/10.1385/MO:22:4:383>
100. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, *et al*. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333:1540-1545. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332305>
101. Aref A, Narayan S, Tekyi-Mensah S, *et al*. Value of radiation therapy in the management of chemoresistant intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. *Radiat Oncol Invest*. 1999;7:186-191. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6823\(1999\)7:3<186::AID-ROI8>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6823(1999)7:3<186::AID-ROI8>3.0.CO;2-2)
102. Girinsky T, Lapusan S, Ribrag V, *et al*. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy in bulky refractory or chemoresistant relapsed lymphomas. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61:476-479.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.06.210>
103. Martens C, Hodgson DC, Wells WA, et al. Outcome of hyperfractionated radiotherapy in chemotherapy-resistant non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:1183-1187. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.09.030>
 104. Tseng YD, Chen Y, Catalano PJ, Ng A. Rates and Durability of Response to Salvage Therapy Among Patients with Refractory or Relapsed Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2015;91:223-231. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.041>
 105. Chen CI, Roitman D, Tsang R, Stewart AK, Keating A, Crump M. „Relative“ chemotherapy sensitivity:the impact of number of salvage regimens prior to autologous stem cell transplant for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30:885-891.
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703772>
 106. Ardeschna KM, Kakouros N, Qian W, Powel MG, Saini N, D'Sa S, Mackinnon S et al. Conventional second-line salvage chemotherapy regimens are not warranted in patients with malignant lymphomas who have progressive disease after first-line salvage therapy regimens. *Brit J Haematol.* 2005;130:363-72.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05603.x>
 107. Campbell BA, Voss N, Woods R, Gascoyne RD, Morris R, Pickles T et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer.* 2010;116:3797-806. <https://doi.org/10.1002/cncr.25117>
 108. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2011;100:86-92. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.013>
 109. Ilridge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine K et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose from the International Lymphoma Radiotherapy Oncology Group (ILROG). *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2014;89: 49-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.01.006>
 110. Pugh TJ, Ballonoff P, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival with patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a

- Surveillance, Epidemiology and End Results database analysis. *Cancer*. 2010;116:3843-51. <https://doi.org/10.1002/cncr.25149>
111. Russo AL, Chen YH, Martin NE, Vinjamoori A, Luthky SK, Freedman A, et al. Low-dose involved-field radiation in the treatment of non-Hodgkin lymphoma: predictors of response and treatment failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:121-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.12.024>
 112. Haas RL, Poortmans P, de Jong D, Aleman BM, Dewit LG, Verheij M et al.: High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol*. 2003;21:2474-2480. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.542>
 113. Haas RL, Girinsky T: HOVON 47/EORTC 20013: chlorambucil vs 2x2 Gy involved field radiotherapy in stage III/IV previously untreated follicular lymphoma patients. *Ann Hematol*. 2003;82:458-462. <https://doi.org/10.1007/s00277-003-0655-8>
 114. Coia LR, Hanks GE. Complications from large field intermediate dose infradiaphragmatic radiation: an analysis of the patterns of care outcome studies for Hodgkin's disease and seminoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 1987;15:29-35.
 115. Fuks Z, Horowich A. Clinical and technical aspects of conformal therapy. *Radiother Oncol* 1993;29:219-20, [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(93\)90250-C](https://doi.org/10.1016/0167-8140(93)90250-C)
 116. Niemierko A, Goitein M. Modeling of normal tissue response to radiation: the critical volume model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25:134-45.
 117. Gallez-Marchal, D., Fayolle, M., Henry-Amar, M., LeBourgeois, J.P., Rougier, P., Cosset, J.M.: Radiation injuries of the gastrointestinal tract in Hodgkin's disease: The role of exploratory laparotomy and fractionation. *Radiother. Oncol*. 1984;2:93-99.
 118. Langlios D, LeBourgeois JP, Leung S, Keuentz M.: Intestinal complications of wide field abdominal irradiation for lymphoma. *Radiother. Onkol*. 1985;3:293-298.
 119. Morris, D.M., Coleman, J.J., Slawson, R.G., Coker, D.D., Wiemik, P.H.: Effect of postoperative radiotherapy on the development of small bowel obstruction in patients undergoing staging laparotomy for Hodgkin's disease. *Am. J. Clin. Oncol*. 1985;8:463-467.

120. Kaplan, H.S.: Hodgkin's Disease, 2nd edition. Boston, MA, Harvard University Press, 1980.
121. Slanina J, Musshoff K, Rohner T, Stiasny R.: Long term side effects in irradiated patients with Hodgkin's disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1977;2:1-19.
122. Kellum JM, Jaffe BM, Calhoun TR, Ballinger WF: Gastric complications after radiotherapy for Hodgkin's disease and other lymphomas. *Am. J. Surg.* 1977;134:314-317.
123. Morris DM, Coleman JJ, Slawson RG, Coker DD, Wiemik PH: Effect of postoperative radiotherapy on the development of small bowel obstruction in patients undergoing staging laparotomy for Hodgkin's disease. *Am. J. Clin. Oncol.* 1985;8:463-467.
124. Singhal MK, Kapoor A, Singh D, Bagri PK, Narayan S, Nirban RK, Kumar HS. Scattered radiation to gonads: Role of testicular shielding for para-aortic and homolateral iliac nodal radiotherapy. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2014;26:99-101. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2014.03.002>
125. Carter J, Rowland K, Chi D, et al. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecol Oncol.* 2005;97:90-95. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.12.019>
126. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:4174-4183. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.159>
127. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer.* 2011;118(7):1933-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.26403>
128. Andrieu, J.M., Ochoa-Molina, M.E. Menstrual cycle, pregnancies and offspring before and after MOPP therapy for Hodgkin's disease. *Cancer.* 1983;52,435-438.
129. Chiarelli, A.M., Marrett, L.D., Darlington, G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario. *Can. Am. J. Epid.* 1999;150,245-254.
130. Dorr FA, Coltman CA Jr, Second cancers following antineoplastic therapy. *Curr Probl Cancer.* 1985;9:1-43.

131. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica*. 2007;92:1389-1398.
132. Xu Y, Wang H, Zhou S, Yu M, Wang X, Fu K et al. Risk of second malignant neoplasms after cyclophosphamide-based chemotherapy with or without radiotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Leukem and Lymph*. 2013;54:1396-1404. [https://doi.org/ 10.3109/10428194.2012.743657](https://doi.org/10.3109/10428194.2012.743657)
133. Mudie NY , Swerdlow AJ , Higgins CD , Smith P, Quiao Z, Hanckok B et al . Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2006;24:1568–1574. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.220>
134. Morton LM , Curtis RE , Linet MS, Bluhm EC, Tucker MA, Caporaso N et al . Second malignancy risks after non-Hodgkin ' s lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: diff erences by lymphoma subtype . *J Clin Oncol*. 2010;28:4935–4944. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.1112>
135. Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC, et al. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006;107:108–115. [https://doi.org/ 10.1002/cncr.21971](https://doi.org/10.1002/cncr.21971)
136. M. Scholz, A. Engert, J. Franklin, A. Josting, V. Diehl, D. Hasenclever, M. Loeffler; Impact of first- and second-line treatment for Hodgkin's lymphoma on the incidence of AML/MDS and NHL—experience of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group analyzed by a parametric model of carcinogenesis. *Ann Oncol*. 2011;22(3):681–688. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq408>
137. Van Leeuwen FE, Chorus AM, van den Belt-Dusebout AW, Hagenbeek A, Noyon R, van Kerkhoff EH, Pinedo HM et al. Leukemia risk following Hodgkin's disease: relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment with teniposide combinations, number of episodes of chemotherapy, and bone marrow damage. *J Clin Oncol*. 1994;12:1063-10773. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.5.1063>
138. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1990;322:7-13. [https://doi.org/ 10.1056/NEJM199001043220102](https://doi.org/10.1056/NEJM199001043220102)
139. Swerdlow AJ, Douglas AJ, Hudson GV, Bennet MH, MacLennan KA et al. Risk of second primary cancers after Hodgkin's disease by type of treatment: analysis of 2846 patients in the British National Lymphoma Investigation. *BMJ*. 1992;304:1137-1143.

140. Delwail J, Jais JP, Colonna P, Andrieu JM. Fifteen-year secondary leukemia risk observed in 761 patients with Hodgkin's disease prospectively treated by MOPP and ABVD chemotherapy plus high dose irradiation. *Br J Haematol*. 2002;118:189-194.
141. Movsas B, Hanlon AL, Pinover W, Hanks GE. Is there an increased risk of second primaries following prostate radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41:251–255. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00570-1](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00570-1)
142. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer*. 2000;88:398–406.
143. Boice JD, Jr, Day NE, Anderson A, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer: An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst*. 1985;74:955–975.
144. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(1):83-88.
145. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*. 2003;290(4):465- 475.
<https://doi.org/10.1001/jama.290.4.465>
146. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P, Stovall M, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2011;117(6):1806-1816. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-278796>
147. Gilbert ES, Stovall M, Gospodarowicz M, Van Leeuwen FE, Andersson M, Glimelius B, Joensuu T, et al. Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects. *Radiat Res*. 2003;159(2):161-173.
148. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1991;325:599-605.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199108293250902>
149. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, Hall P, et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1634-1643.

<https://doi.org/10.1093/jnci/djm201>

150. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:631-638. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.04.013>
151. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, Dauer LT, St Germain J, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensitymodulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:953-959. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.08.034>
152. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MW, Ribot JG, Hoekstra HJ, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:4370-4378. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5296>
153. Madden NA, Danish H, Cassidy III RJ et al. In patients over 65, consolidative radioterapy for early stage diffuse large B cell lymphoma is associated with decreased hematologic toxicity and hospitalization after RCHOP compared with RCHOP alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(3):S190. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.07.078>
154. DeLaney T.F., Liebsch N.J., Pedlow F.X., Adams J., Weyman E.A., Yeap B.Y., et al: Long-term results of Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol.* 2014;110:115-122.
155. Dolezel M, Odrázka K, Zouhar M, Vaculikova M, Sefrova J, Jansa J et al. Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer . *Strahlenther Onkol.* 2015;191:338-46, <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0806-y>
156. Sahgal A., Chan M.W., Atenafu E.G., Masson-Cote L., Bahl G., and Yu E et al. Image-guided intensity modulated radiation therapy (IG-IMRT) for skull base chordoma and chondrosarcoma: preliminary outcomes. *Neuro-oncology* 2015;17:889-94. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou347>

157. Parikh RR, Grossbard ML, Harrison LB, Yahalom J. Association of intensity-modulated radiation therapy on overall survival for patients with Hodgkin lymphoma. *Radiother and Oncol*. 2016;118:52-59.
[https://doi.org/ 10.1016/j.radonc.2015.10.022](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.10.022)
158. Engert A., Haverkamp H., Kobe C., Markova J., Renner C., Ho A., et al: Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:1791-1799.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61940-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61940-5)
159. Specht L., Yahalom J., Illidge T., Berthelsen A.K., Constine L.S., Eich H.T., et al: Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:854-862. [https://doi.org/ 10.1016/j.ijrobp.2013.05.005](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.005)
160. Weber DC, Peguret N, Dipasquale G, and Cozzi L. Involved-node and involved-field volumetric modulated arc vs. fixed beam intensity-modulated radiotherapy for female patients with early-stage supra-diaphragmatic Hodgkin lymphoma: a comparative planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:1578-1586. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.05.012>
161. Girinsky T., Pichenot C., Beaudre A., Ghalibafian M., and Lefkopoulos D.: Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:218-226, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.06.004>
162. Mischczyk M and Majewski W. Hematologic toxicity of conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy in prostate and Bladder cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19:2803-2806.
<https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.10.2803>
163. Sini C, Fiorino C, Perna L, Chiorda BN, Deantoni CL, Bianchi M et al. Dose-volume effects for pelvic bone marrow in predicting hematological toxicity in prostate cancer radiotherapy with pelvic node irradiation. *Radiother Oncol*. 2016;118:79 -84. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.11.020>

11. KRATKA BIOGRAFIJA

Lea Galunić Bilić rođena je 02. kolovoza 1979. godine u Zagrebu. Nakon mature u zagrebačkoj XV. gimnaziji, 1998. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, a diplomirala je 2004. godine. Pripravnički staž odradila je u Općoj bolnici Sveti Duh. Nakon položenog državnog ispita godinu dana radi za Dom zdravlja Krapinsko-zagorske županije u ordinaciji obiteljske medicine i hitnoj medicinskoj pomoći.

Specijalizaciju iz radioterapije i onkologije započela je 2007. godine u Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Poslijediplomski specijalistički studij iz Kliničke onkologije završila je 2011. godine, a od 2013. godine je specijalistica radioterapije i onkologije u KBC Zagreb. Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pohađala je od 2012. do 2018. godine te položila sve potrebne ispite. Objavila je više znanstvenih i stručnih radova u međunarodno indeksiranim časopisima.

Članica je Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za radioterapiju i onkologiju, ESTRO-a (European Society for Radiotherapy and Oncology) i limfomske grupe u EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).