

# Malignomi bijelih krvnih stanica u kliničkoj praksi

---

Šimunić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University North / Sveučilište Sjever**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:025139>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-19**



Repository / Repozitorij:

[University North Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE SJEVER  
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



**Završni rad br. 208/SSD/2022**

**MALIGNOMI BIJELIH  
KRVNIH STANICA U  
KLINIČKOJ PRAKSI**

Šimunić Ivan, 1104/336D

Varaždin, listopad 2022.



**SVEUČILIŠTE SJEVER  
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**

**Odjel za sestrinstvo  
Studij: diplomski svučilišni  
studij sestrinstvo-  
menadžment u sestrinstvu**

Završni rad br.208/SSD/2022

**MALIGNOMI BIJELIH  
KRVNIH STANICA U  
KLINIČKOJ PRAKSI**

Student:

Šimunić Ivan, 1004/336D

Mentor:

Doc.dr.sc. Tomislav Meštrović

Varaždin, listopad 2022.

## Prijava diplomskog rada

### Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za sestrinstvo		
STUDIJ	diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu		
PRISTUPNIK	Ivan Šimunić	MATIČNI BROJ	1004/336D
DATUM	26.09.2022.	KOLEGIJ	Javno zdravstvo i promocija zdravlja
NASLOV RADA	Malignomi bijelih krvnih stanica u kliničkoj praksi		
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Malignancies of white blood cells in clinical practice		
MENTOR	Izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović	ZVANJE	Izvanredni profesor; viši znanstveni suradnik
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. doc. dr. sc. Ivan Milas, predsjednik Povjerenstva		
	2. izv. prof. dr. sc. Tomislav Meštrović, mentor		
	3. izv. prof. dr. sc. Rosana Ribić, član		
	4. izv. prof. dr. sc. Marijana Neuberg, zamjenski član		
	5.		

### Zadatak diplomskog rada

BROJ	208/SSD/2022
OPIS	Liječenje bolesnika s malignomima krvnih stanica složen je i dugotrajan proces koji traje nekoliko mjeseci ili ponekad godina uz perzistirajuće relapse bolesti. Visoka doza kemoterapija (HDT), nakon čega slijedi autologna transplantacija matičnih stanica (ATKMS) je najčešći oblik terapije u liječenju pacijenata s agresivnim tipom ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) kod kojih konvencionalna terapija nije uspjela. Uz poboljšanje mjera potpore skrbi stopa smrtnosti kod transplantacije smanjena je na manje od 5% te se životni vijek pacijenata produžuje. Od ranih 90-ih, međutim, nekoliko studija dokumentira povećan rizik od sekundarnih malignih bolesti uključujući mijelodisplastični sindrom i akutnu mijeloičnu leukemiju povezanu s terapijom u liječenju primarnih maligniteta. U ovom radu osvrst će biti na B-stanične limfome i akutnu mijeloičnu leukemiju povezanu s terapijom u svrhu prikaza slučaja, a naglasit će se i važna uloga magistra/e sestrinstva u ovoj problematici. Iako većina znanja o odnosu između prethodne izloženosti terapiji protiv raka i AML-a povezanog s terapijom potječe iz epidemioloških studija, postoje argumenti za izravan utjecaj citotoksične terapije na leukemogenezu.

ZADATAK URUČEN

11.10.2022



POTPIS MENTORA

Tomislav Meštrović

## Predgovor

Zahvaljujem svojem mentoru doc.dr.sc. Tomislavu Meštroviću na suradnji, susretljivosti, znanju i stručnosti pri izradi ovog diplomskog rada.

Velika hvala svim profesorima, kolegama i kolegicama na suradnji i druženju tijekom ovih nekoliko godina.

Posebnu zahvalnost iskazujem cijeloj svojoj obitelji na podršci i strpljenju.

*“Svaki dan je maleni život: svako buđenje i  
ustajanje malo rođenje, svako svježe jutro mala  
mladost, svaki odlazak na počinak i san malena  
smrt.”*

*(Arthur  
Schopenhauer)*

## Sažetak

Liječenje bolesnika s malignomima krvnih stanica složen je i dugotrajan proces koji traje nekoliko mjeseci ili ponekad godina uz perzistirajuće relapse bolesti. U ovom radu osvrt će biti na B-stanične limfome i akutnu mijeloičnu leukemiju povezanu s terapijom u svrhu prikaza slučaja. Visoka doza kemoterapija (HDT), nakon čega slijedi autologna transplantacija matičnih stanica (ATKMS) je najčešći oblik terapije u liječenju pacijenata s agresivnim tipom ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) kod kojih konvencionalna terapija nije uspjela. Uz poboljšanje mjera potporne skrbi stopa smrtnosti kod transplantacije smanjena je na <5% te se životni vijek pacijenata produžuje. Od ranih 90-ih, međutim, nekoliko studija dokumentira povećan rizik od sekundarnih malignih bolesti uključujući mijelodisplastični sindrom i akutnu mijeloičnu leukemiju povezanu s terapijom u liječenju primarnih maligniteta. Prognoza bolesnika s t-AML-om/t-MDS-om općenito je loša, čak i uz agresivnu kemoterapiju. Izloženost kemoterapijama i povećan rizik od razvoja sekundarnih MDS/AML je dokumentiran u mnogim studijama. Akutna mijeloična leukemija povezana s terapijom opisana je u klasifikaciji SZO-a kao AML koji se javlja nakon prethodnog karcinoma, čije liječenje uglavnom uključuje alkilirajuće sredstvo i terapiju ionizirajućim zračenjem što dovodi do abnormalnosti kromosoma 5 ili 7. Loša prognoza t-AML-a prvi put je zabilježena u bolesnika s multiplim mijelomom liječenog melfalanom. Nakon toga, gotovo sva druga alkilirajuća sredstva povezana su s povećanim rizikom od t-AML-a u pacijenata liječenih od širokog spektra malignih oboljenja. Individualizacija ove kategorije AML-a omogućila je naglašavanje različitih bioloških i kliničkih značajki ovog entiteta koji je tipično karakteriziran lošim ishodom. Iako većina znanja o odnosu između prethodne izloženosti terapiji protiv raka i AML-a povezanog s terapijom potječe iz epidemioloških studija, postoje argumenti za izravan utjecaj citotoksične terapije na leukemogenezu. U novije vrijeme pokazalo se da citotoksična terapija pogoduje širenju rijetkih hematopoetskih matičnih stanica koje nose mutacije TP53 u klonu osnivaču, a koje se prvenstveno šire

nakon terapije i evoluiraju do leukemije kroz nakupljanje kromosomskih abnormalnosti tipično pronađenih u t-AML-u.

Ključne riječi: Non-Hodgkin limfom, leukemija, akutna mijeloična leukemija, karcinom

## Summary

The treatment of patients with malignant blood cells is a complex and lengthy process that lasts several months or sometimes years with persistent relapses of the disease. In this paper, the focus will be on B-cell lymphomas and acute myeloid leukemia associated with therapy for the purpose of case presentation. High-dose chemotherapy (HDT) followed by autologous stem cell transplantation (ATKMS) is an established therapy in the treatment of patients with Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in whom conventional therapy has failed. With the improvement of the supportive care measure, the mortality rate in transplantation has been reduced to <5% and the life expectancy of patients is being extended. Since the early 1990s, however, several studies have documented an increased risk of secondary malignancies including myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. The prognosis of patients with t-AML /t-MDS is generally poor, even with aggressive chemotherapy. Exposure to chemotherapy and an increased risk of developing secondary MDS / AML have been documented in many studies. Acute therapy-related acute myeloid leukemia is described in the WHO classification

as AML, which occurs after previous cancer whose treatment mainly includes an alkylating agent and ionizing radiation therapy leading to chromosome 5 or 7 abnormalities. Poor prognosis of t-AML was observed for the first time in patients with multiple myeloma treated with melphalan. Thereafter, almost all other alkylating agents are associated with an increased risk of t-AML in patients treated for a wide range of diseases. The individualization of this category of AML has made it possible to highlight the different biological and clinical features of this entity, which is typically characterized by a poor outcome. Although most of the knowledge about the relationship between previous exposure to cancer therapy and therapy-related AML comes from epidemiological studies, there are arguments for a direct impact of cytotoxic therapy on leukemogenesis. More recently, cytotoxic therapy has been shown to favor the proliferation of rare hematopoietic stem cells carrying TP53 mutations in the founder clone that primarily spread after therapy and evolve to leukemia through the collection of chromosomal abnormalities typically found in t-AML.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma, leukemia, acute myeloid leukemia, cancer



## **Popis korištenih kratica**

aa-IPI- dobi prilagođen međunarodni prognostički indeks (engl. age-adjusted International Prognostic Indeks)

AML – akutna mijeloična leukemija

Anti-HBc- antitijela na antigen jezgre virusa hepatitisa B

B-LCL- b velikostanični limfom (engl. b-large cell lymphoma)

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

DLBCL-NOS- difuzni b velikostanični limfom bez posebnih obilježja (engl. diffuse large b-cell lymphoma -not otherwise specified)

DNK- deoksiribonukleinska kiselina

EBV- Epstein-Barr virus

ECIS – Europski informacijski sustav o raku (engl. European Cancer Information System)

EGDS- ezofagogastroduodenoskopija

FAB klasifikacija- francusko-američko-britanska klasifikacija leukemija

FISH-metoda fluorescentne in situ hibridizacije

GISL- talijanska grupa za proučavanje limfoma (tal. Gruppo Italiano Studio Linfomi)

HBV- virus hepatitisa B (engl. hepatitis B virus)

HDT- visokodozna terapija (engl. High dose therapy)

HL- Hodgkin limfom

INHL – indolentni Hodgkin limfom

IPI- međunarodni prognostički indeks ( engl. International prognostic indeks)

KLL- kronična limfocitna leukemija

KMS- krvotvorne matične stanice

MALT- limfoidno tkivo povezano sa sluznicom (engl. mucosa-associated lymphoid tissue )

MANTLE- limfom plaštene zone

MCR- Registar raka Modene (engl. Modena Cancer Registry)

MDS- mijelodisplastični sindrom

NHL- Ne-Hodgkin limfom (engl. Non- Hodgkin lymphoma)

NK- prirodne stanice ubojice (engl- natural killer cell)

PBPC- Progenitorne stanice periferne krvi (Peripheral blood progenitor cells)

PCR- polimerazna lančana reakcija (engl. Polymerase Chain Reaction)

PET/CT - pozitronska emisijska tomografija/ kompjuterizirana tomografija (engl. Positron Emission Tomography/ Computed Tomography)

PHD - patohistološka dijagnoza

PKS - punkcija koštane srži

REAL - Revidirana europsko-američka klasifikacija limfoidnih neoplazmi (engl. Revised European-American Lymphoma)

RH – Republika Hrvatska

RR – relativni rizik

SLL – sitnostanični limfocitni limfom (engl. small lymphocytic lymphoma)

SMN - sekundarna maligna neoplazma

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

t-AML – Akutna mijeloična leukemija povezana s terapijom (engl. Therapy Related Acute Myeloid Leucemia)

TBC – tuberkuloza

TKMS – transplantacija krvotvornih matičnih stanica

t-MDS – Mijelodispastični sindrom povezan s terapijom (engl. Therapy Related Myelodisplastic Syndrome)

# Sadržaj

## Uvod1

### 1. Limfomi2

#### 2. Ne-Hodgkin limfomi4

### 3. B-velikostanični limfomi9

#### 3.1. Etiologija i patogeneza10

#### 3.2. Epidemiologija10

#### 3.3. Klasifikacija11

##### 3.3.1. Difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL)11

##### 3.3.2. Folikularni limfom11

##### 3.3.3. Limfocitna Kronična leukemija (KLL)/mali limfocitni limfom (SLL)12

#### 3.4. Klinička slika i prognostički čimbenici13

##### 3.4.1. Klinička slika13

##### 3.4.2. Prognostički čimbenici13

#### 3.5. Liječenje13

##### 3.5.1. Kemoterapija14

##### 3.5.2. Imunoterapija16

##### 3.5.3. Autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica16

##### 3.5.4. Singena transplantacija krvotvornih matičnih stanica17

##### 3.5.5. Alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica17

### 4. Leukemija18

#### 4.1. Akutna mijeloična leukemija22

##### 4.1.1. Etiologija i patogeneza23

##### 4.1.2. Epidemiologija24

##### 4.1.3. Klasifikacija24

##### 4.1.4. Klinička slika i prognostički čimbenici25

##### 4.1.5. Liječenje27

### 5. Prikaz slučaja29

#### 5.1. Anamneza29

#### 5.2. Liječenje30

#### 5.3. Klinička slika relapsa i transformacije31

#### 5.4. Sekundarna AML32

### 6. Rasprava32

### 7. Zaključak37

## 8. Literatura38

## Uvod

Malignomi bijelih krvnih stanica označavaju sva zloćudna oboljenja bijele krvne loze. U svrhu prikaza slučaja, fokus ovog diplomskog rada će biti na limfomima B-stanične loze i akutnoj mijeloičnoj leukemiji povezanoj s kemoterapijom. Limfom je termin koji predstavlja grupu tumora koji uključuju stanice imunološkog sustava - limfocite. Limfociti su vrsta bijelih krvnih stanica čija je primarna funkcija obrana organizma od različitih vrsta infekcija. S obzirom na funkciju, najveća koncentracija limfocita je u limfnim čvorovima, slezeni i koštanoj srži. Iako se bolest može javiti u bilo kojem drugom organu, najčešće su primarna sjela upravo u organima koji čine osnovnu imunološkog odgovora.

Naziv bolesti leukemija potječe od grčkog „leukos“, što u doslovnom prijevodu znači „bijelo“ i riječi „haima“, što znači „krv“. Dakle, već je u porijeklu riječi jasno da ova bolest zahvaća bijele krvne stanice – leukocite. (1)

Prema istraživanju Goodley i Larson (2008.), bolesnici oboljeli od Ne-Hodgkin limfoma (NHL) u povećanom su riziku od razvijanja sekundarne akutne mijeloične leukemije/mijelodisplastičnog sindroma kao vrlo rijetke, ali fatalne komplikacije kemoterapije. Autori navode kako su prethodne studije pokazale posebno povećane rizike povezane s fludarabinom (i u manjoj mjeri ciklofosfamidom), vjerojatno zbog izravnih genotoksičnih sredstava. (2)

Nekoliko studija sugerira da imunološka disfunkcija također može doprinijeti riziku od AML-a/MDS-a u populaciji s povećanim rizicima povezanim s određenim autoimunim bolestima i infekcijama. (3,4,5,6) Međutim, niti jedna prethodna studija nije razmatrala mogu li ova stanja također biti čimbenici rizika za AML/MDS među preživjelim od NHL-a. Rezultati istraživanja Lam, Curtis & al. (2016.) podupiru potencijalnu ulogu disfunkcije imuniteta uz izravno oštećenje DNK-a u razvoju AML-a/MDS-a nakon NHL-a. Potrebna su daljnja istraživanja za bolje razumijevanje bioloških mehanizama povezanih s imunitetom, koji doprinose AML-u/MDS-u nakon NHL-a. (7)

Smatra se da su akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom povezan s terapijom (t-AML/t-MDS) izravna posljedica mutacijskih događaja izazvanih kemoterapijom, zračenjem, imunosupresivnom terapijom ili kombinacijom ovih modaliteta, danih za prethodna stanja. Ishodi za ove bolesnike su statistički gledano loši u usporedbi s ljudima koji su razvili *de novo* AML. Citogenetske abnormalnosti u t-AML-u slične su *de novo* AML-u, ali je učestalost nepovoljne citogenetike, kao što je složen kariotip ili delecija ili gubitak kromosoma 5 i/ili 7, znatno veća u t-AML-u. Preživljavanje varira ovisno o citogenetskoj rizičnoj skupini u bolesnika s t-AML-om, pri čemu su bolji ishodi uočeni u onih s kariotipovima povoljnog rizika. (7) Dublje razumijevanje čimbenika koji predisponiraju pacijente na razvoj mijeloične leukemije povezane s terapijom pomoglo bi kliničarima da pažljivije prate pacijente nakon liječenja primarnog stanja.

## 1. Limfomi

Limfoidne neoplazme su heterogena skupina malignih novotvorina uzrokovanih nekontroliranom proliferacijom stanica limfnog tkiva. Bolest uzrokuje maligna transformacija jedne stanice limfnog tipa B, T ili NK. Limfomi se dijele na Hodgkinov limfom i ne-Hodgkinov limfom prema histološkoj slici, kliničkoj slici, toku i prognozi te prema podrijetlu maligne stanice. (8)

Podjela zloćudnih tumora limfocitne loze temelji se, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), na histološkim i genskim obilježjima tumora u kombinaciji s imunskim i kliničkim značajkama. Pet je osnovnih skupina limfocitnih zloćudnih tumora:

1. prekursorski limfocitni tumori
2. periferni B-stanični tumori
3. zreli T-stanični tumori
4. NK-stanični tumori

## 5. Hodgkinov limfom i limfoproliferativne bolesti povezane s imunodeficijencijom (11)

Maligni limfomi predstavljaju oko 2,5% do 5% svih malignih bolesti, a češće se javljaju kod muškaraca. Incidencija NHL-a varira od 3,7 do 15,5 / 100 000, a incidencija HL-a od 0,4 do 3,7 / 100 000, ovisno o geografskoj distribuciji. Incidencija NHL-a eksponencijalno raste s dobi između 20 i 79 godina, a incidencija HL-a doseže prvi vrhunac između 15. i 34. godine, a drugi nakon 50. godine života. (9) Ovi tumori većinom su lokalizirani u limfnim čvorovima (čak 65%), ali se mogu pojaviti u bilo kojem organu. (10) U većini oblika malignih limfoma etiologija je nepoznata, a valja napomenuti kako su neki od podtipova uzročno povezani s virusnim infekcijama; primjerice humani T limfocitotropni virus 1, humani herpes virus, Epstein-Barr virus i virus hepatitisa C ili bakterijske infekcije poput *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* te *Borrelia burgdorferi*. Češće obolijevaju imunokompromitirani bolesnici sa kongenitalnim ili stečenim imunološkim deficitom, npr. pacijenti s HIV infekcijom ili na imunosupresivnoj terapiji. Prema klasifikaciji SZO-a, za potvrđivanje dijagnoze i određivanje tipa limfoma nužna je histološka pretraga (uključujući imunohistokemijske i po potrebi molekularno biološke/genetske pretrage), potpuno uklonjeni limfni čvorovi ili reprezentativni uzorak oboljelog organa. Probirnih testova za maligne limfome nema, s izuzetkom već spomenute dijagnostičke citološke punkcije povećanih limfnih čvorova.

Prema stupnju diferencijacije stanica iz kojih su formirane dijele se na prethodnike i na zrele neoplazme.(12) Prema kliničkom tijeku dijele se na:

1. Indolentne limfome – oni sporo napreduju i pacijent može živjeti godinama, ponekad i bez ikakvog liječenja (npr. limfom rubne zone, folikularni limfom)
2. Agresivne limfome – oni brzo napreduju i bez liječenja pacijent umire u roku od nekoliko mjeseci (npr. difuzni limfom velikih B–stanica, limfom plaštenih stanica)



3. Jako agresivne limfome – bez liječenja pacijent umire u roku od nekoliko dana ili tjedana (npr. Burkittov limfom) .

Hodgkinov limfom – prema kliničkom tijeku spada u agresivne limfome. Mjesta s najvećom tumorskom masom i pretpostavljena mjesta nastanka limfocitnih tumora dijele se na nodalne i ekstrapodane limfome. Kod nodalnih limfoma najveća tumorska masa nalazi se u limfnim čvorovima, kod ekstrapodalnih zahvaća ekstralimfatičke i ekstrapodularne organe. Incidencija B-staničnih limfoma niža je u zemljama u razvoju, dok je incidencija T-staničnih limfoma viša, nego u razvijenim zemljama. Unatoč razlici u pojavnosti između zemalja, B-limfomi puno su češći u odnosu na T-limfome, s postotkom pojavnosti 85 – 90 % .(13)

## 2. Ne-Hodgkin limfomi

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) su heterogena skupina primarnih zloćudnih tumora limfatičnih stanica koji uključuju brojne podtipove, od kojih svaki ima različitu epidemiologiju, etiologiju, imunofenotipska, morfološka i klinička obilježja. Najveća incidencija je u razvijenim zemljama Sjeverne Amerike, sjeverne i južne Europe, Australije i Novog Zelanda. (14) Klasifikacija se temelji na stupnja sazrijevanja i stanicama podrijetla (B-stanica, T-stanica ili NK stanica (prema engl. natural killer – prirodne ubilačke stanice)). (15) Ne-Hodgkin limfomi po svojim kliničkim obilježjima mogu biti indolentni ili agresivni. (16) Indolentni limfomi (iNHL) okarakterizirani su sporijim rastom, dugotrajnijom prirodom bolesti s učestalim relapsima te boljim odgovorom na liječenje uz niži stupanj maligniteta. Godišnje se dijagnosticira u prosjeku 22 000 iNHL-a. Među najčešće vrste iNHL-a ubrajamo folikularni limfom (FL) koji

predstavlja oko 25 % svih novodijagnosticiranih NHL-a i oko 70 % iNHL-a, limfom marginalne zone (MALT, prema engl. mucosa-associated lymphoid tissue) i sitnostanični limfocitni (SLL, prema engl. small lymphocytic lymphoma). (17, 18). Agresivni tipovi NHL-a okarakterizirani su visokim stupnjem maligniteta, brzim rastom, sklonost relapsima bolesti i visokim mortalitetom uz iznimku velikog postotka potpunih remisija primjenom imunokemoterapije.

Teška imunodeficijencija, pozitivna obiteljska anamneza, profesionalna izloženost pesticidima i otapalima, različiti infektivni agensi i transfuzija krvi mogu povećati rizik razvijanja NHL-a, međutim njegovi uzroci još uvijek nisu poznati.

Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), objavljena 2001. i ažurirana 2008. godine, predstavlja svjetski konsenzus o dijagnozi ovih tumora. Načela u klasifikaciji SZO-a iz 2001. godine temeljila su se na revidiranoj europsko-američkoj klasifikaciji limfoidnih neoplazmi (REAL) koju je objavila Međunarodna grupa za proučavanje limfoma 1994. (19) Sustav klasifikacije ne uključuje samo limfoidne neoplazme, već i mijeloidne, histiocitne i mastocitne neoplazme. REAL definira da svaki entitet bolesti pokazuje svoje osebujne kliničkopatološke i imunogenetičke značajke, te pruža okvir za kliničku praksu i stvaranje novih znanja (20)

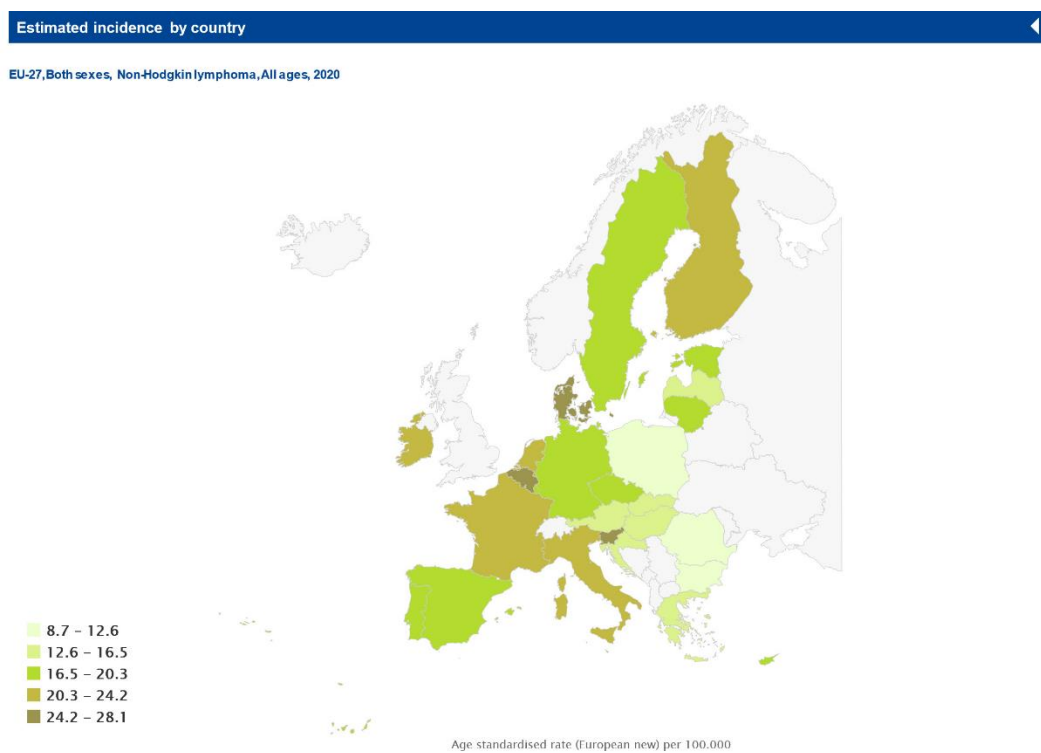
Tablica 1.1. Incidencija novih slučajeva NHL-a u Hrvatskoj za razdoblje od 2014. do 2019. godine prema HZJZ-u. (21-26)

Vrsta ne-	2014.	2015.	2016	2017	2018	2019	Ukupno
Hodgkin limfoma			.	.	.	.	
Folikularni	94	62	116	94	140	113	619

(nodalni)							
Difuzni NHL	308	318	370	360	426	340	2122
T-stanični limfom	23	27	35	33	49	48	215
NHL nespecificirani	179	157	125	136	136	175	908
NHL altera specifična	Nema podataka	Nema podataka	4	2	5	5	16
Ukupno	604	564	646	623	751	676	

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo ukupan broj novooboljelih od ne-Hodgkin limfoma u razdoblju od 2014. godine do 2019. godine iznosio je 3880 osoba. U tablicu nisu uključene ostale imunoproliferativne bolesti i multipli mijelom. Najučestaliji oblik Ne- Hodgkin limfoma u Republici Hrvatskoj prema statističkim podacima je difuzni B-stanični NHL.

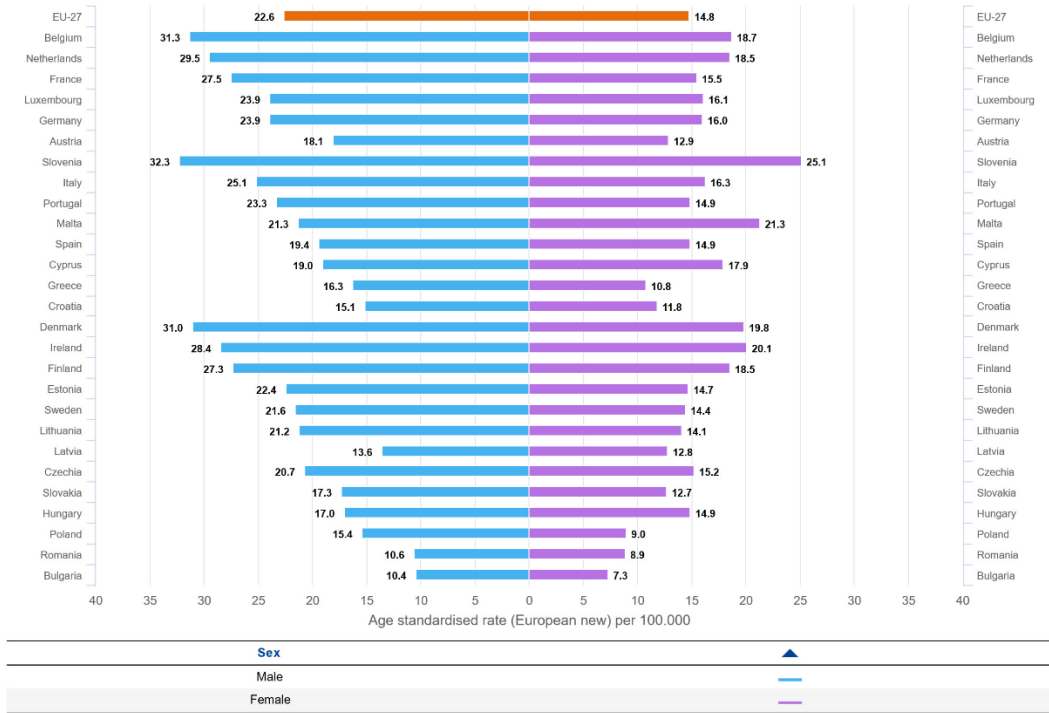
Slika 1.1. Incidencija Ne-Hodgkin limfoma za oba spola u Europskoj uniji prema državama članicama (ECIS-European Cancer Information System) (27)



Slika 1.2. Incidencija Ne-Hodgkin limfoma u Europskoj uniji prema spolu (ECIS)

Estimated incidence by country - Comparison by sex

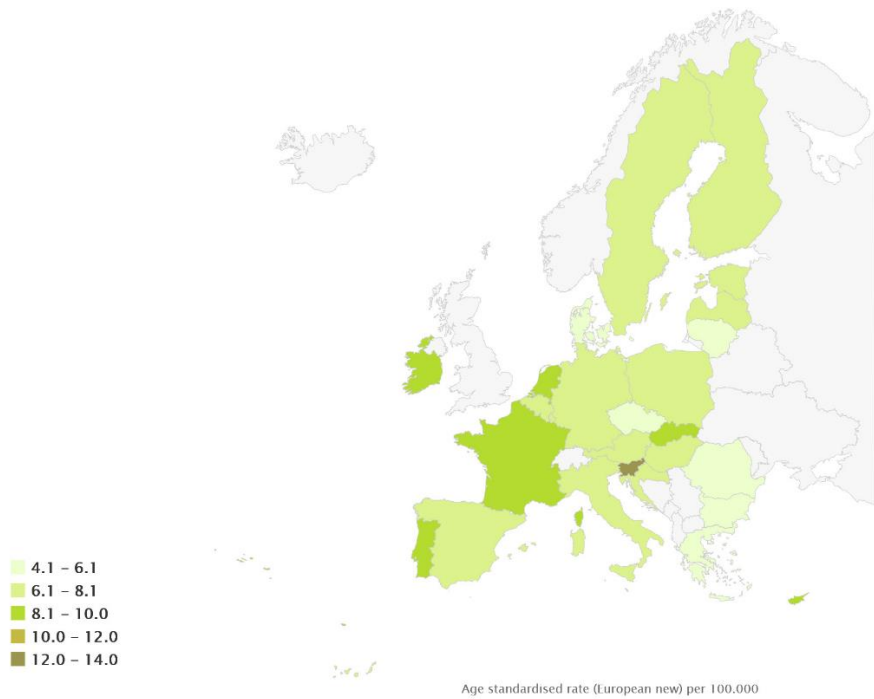
EU-27, Both sexes, Non-Hodgkin lymphoma, All ages, 2020



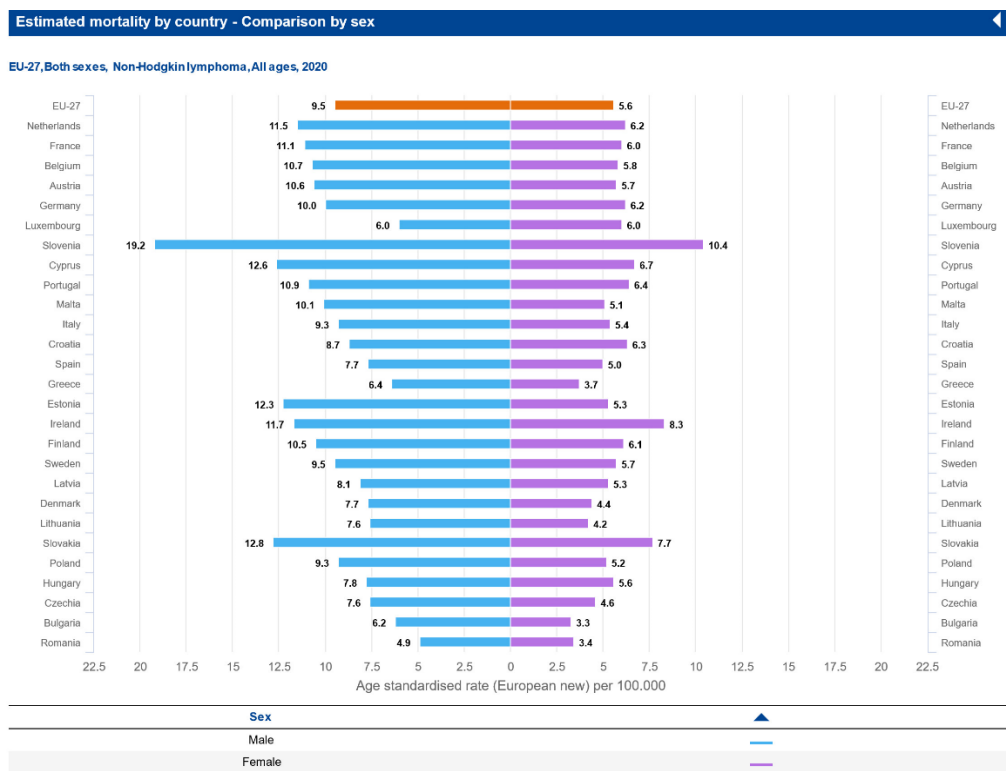
Slika 1.3. Mortalitet Ne-Hodgkin limfoma za oba spola u Europskoj uniji prema državama članicama (ECIS)

Estimated mortality by country

EU-27, Both sexes, Non-Hodgkin lymphoma, All ages, 2020



Slika 1.4. Mortalitet Ne-Hodgkin limfoma u Europskoj uniji prema spolu (ECIS)



### 3. B-velikostanični limfomi

Klasifikacija SZO-a iz 2017. godine razlikuje više od 40 različitih tipova B-velikostaničnih limfoma koji se dijele prema morfologiji, na folikularni i difuzni, te prema vrsti malignih stanica B-stanične loze. Među najčešće ubrajamo folikularni limfom (FL), limfom marginalne zone (MALT, prema engl. mucosa-associated lymphoid tissue), sitnostanični limfocitni (SLL, prema engl. small lymphocytic lymphoma), difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL, prema engl. diffuse large B-cell lymphoma), Burkittov limfom, te limfom plaštene zone (MANTLE, prema engl. mantle cell lymphoma). (16, 28, 29) Učestalost B-staničnih limfoma čine više od 90% Ne-Hodgkin limfoma. (11)

Najčešći oblici B-velikostaničnih limfoma su :

1. Difuzni B-LCL bez posebnih obilježja (DLBCL-NOS)
2. B-LCL bogat limfocitima T ili histiocitima
3. Primarni medijastinalni B-LCL

### 3.1. Etiologija i patogeneza

B-velikostanični limfomi nastaju zbog genskih promjena uzrokovanih greškama u dijelu stanice koji kontrolira gen za T-stanični receptor ili promjenu klase imunoglobulina. Nastanku tumora pridonosi izloženost ionizirajućem zračenju, genotoksičnim tvarima, kao i prirodene greške u mehanizmima popravka oštećenja DNK-a i imunodeficijencije T-staničnog sustava. Kod oštećenog mehanizma popravka DNK-a imunodeficijencije T-staničnog sustava smatra se da tumor nastaje zbog nemogućnosti organizma da uspješno suzbije kronične infekcije B-limfotropnih onkogenih DNK virusa, npr. Epstein-Barrov virus. Jedan od razloga nastanka nekih vrsta NHL-a je infekcija upravo ovim virusom, budući da se EBV *in vitro* može transformirati i imortalizirati limfocite B te da se njegov genom ili dokazi o prošloj infekciji nalaze u stanicama nekih vrsta limfoma. (11) Drugi limfomi mogu nastati zbog poremećena odgovora domaćina na infekcije drugim čestim virusima.

### 3.2. Epidemiologija

U posljednjih 20 godina u najrazvijenim zemljama opažen je porast učestalosti NHL-a s oko 5 na više od 15 oboljelih na 100 000 stanovnika, no čini se da se u zadnje 2-3 godine incidencija stabilizirala na 15 do 20 oboljelih na 100 000 stanovnika. (11) Prema službenim podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (2015.), stopa incidencije folikularnog NHL-a u Republici Hrvatskoj u 2015. godini iznosila je 1,5/100 000 stanovnika, incidencija osoba muškog spola iznosila je 1,3/100 000, a ženskog spola 1,6/100 000. Dijagnosticirana su 62 novooboljela od folikularnog limfoma, od toga 27 osoba muškog spola i 35 osoba ženskog spola. (30) Stopa incidencije difuznog NHL-a iznosila je 7,6/100 000 stanovnika, incidencija osoba muškog spola iznosila je 8,2/100 000, a ženskog spola 7,0/100 000. Dijagnosticirano je 318 novooboljelih od

difuznog limfoma, od toga 166 osoba muškog spola i 152 osobe ženskog spola. (30)

### **3.3. Klasifikacija**

#### **3.1.1. Difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL)**

Ovo je najčešći tip NHL-a, koji uzrokuje otprilike 1 od svaka 3 limfoma. DLBCL se može razviti u ljudi bilo koje dobi, ali se najčešće javlja kod starijih ljudi, tako da je prosječna dob u trenutku postavljanja dijagnoze sredina 60-ih godina. Difuzni B-velikostanični limfom obično se počinje razvijati kao brzo rastuća masa u limfnom čvoru duboko unutar tijela (prsa ili trbuh) ili u limfnom čvoru koji se može osjetiti (vrat ili pazuh). Česta su i područja poput kosti, crijeva, pa čak leđne moždine i mozga. Ova vrsta limfoma obično je brzorastuća (agresivna), no često dobro reagira na liječenje. Važno je spomenuti i podtip DLBCL-a - primarni medijastinalni B-stanični limfom, koji se obično javlja uglavnom kod mladih žena. Budući da zbog svoje veličine često pritišće traheju, može uzrokovati probleme s disanjem. Isto tako, može blokirati gornju šuplju venu što kao posljedicu može imati oticanje lica i ruku. Brzorastući je limfom, ali obično dobro reagira na liječenje.

#### **3.1.2. Folikularni limfom**

Folikularni limfom obično je sporo rastući (indolentni), iako neki folikularni limfomi mogu biti agresivnog tipa. Otprilike 1 od 5 limfoma je folikularni limfom. Prosječna dob za osobe koje obolijevaju od ovog limfoma je oko 60 godina, a rijetka je kod vrlo mladih ljudi. Folikularni limfomi uglavnom se pojavljuju u limfnim čvorovima i koštanoj srži, a često dobro reagiraju na



liječenje (iako se teško liječe). S vremenom se neki folikularni limfomi mogu transformirati u brzorastući difuzni B-velikostanični limfom.

### **3.1.3.Limfocitna Kronična leukemija (KLL)/mali limfocitni limfom (SLL)**

Limfocitna kronična leukemija i mali limfocitni limfom toliko su usko povezane bolesti da ih neki liječnici smatraju različitim derivacijama iste bolesti. Naime, ista vrsta stanice raka, poznatija kao mali limfocit, može se vidjeti i kod KLL-a i kod SLL-a. Jedina razlika je mjesto stanica raka, budući da se većina stanica raka kod KLL-a nalazi u koštanoj srži i krvi, dok se u SLL-u one uglavnom nalaze u slezeni i limfnim čvorovima.

Ove bolesti obično su indolentne, iako KLL, koja je mnogo češća, ima tendenciju sporijeg rasta. Budući da su toliko usko povezane, ove dvije bolesti liječe se na isti način. Uglavnom se ne mogu izliječiti standardnim tretmanima, no mnogi ljudi mogu živjeti čak i desetljećima s njima. No, isto tako, ponekad se s vremenom mogu pretvoriti u agresivniji tip limfoma. (11)

Postoje i mnogi drugi podtipovi B-velikostaničnih limfoma poput Mantle cell limfoma (MCL-a), limfomi marginalne zone, MALT limfom (ekstranodalni B-velikostanični limfomi marginalne zone), Leukemija vlasastih stanica, Burkittov limfom i ostali.

### **3.4.Klinička slika i prognostički čimbenici**

#### **3.4.1.Klinička slika**

Povećani limfni čvorovi prvi su primjetljivi simptom NHL-a, a najčešće se pojavljuju u području vrata, prepona ili po cijelom tijelu. Ovisno gdje se nalaze, povećani limfni čvorovi mogu uzrokovati poteškoće pri gutanju, disanju, gubitak apetita, teški zatvor stolice, bol u trbuhu ili oteknuće nogu. Moguća je i supresija normalne hematopoeze zbog infiltracije koštne srži ili paraneoplastičnog mehanizma, što dovodi do pojave anemije te povećane sklonosti infekcijama i autoimunskim bolestima (hemolitička anemija i imunotroboцитopenija). Opći simptomi uzrokovani otpuštanjem citokina iz tumora i iz stanica imunskog sustava koje reagiraju na tumor su: umor, slabost, svrbež, gubitak na težini veći od 10%, vrućica veća od 38.5°C bez infekcije te noćno znojenje koje zahtijeva da se bolesnik mora noću presvlačiti. (11)

#### **3.4.2.Prognostički čimbenici**

Prognoza bolesnika s NHL-om ovisi o tipu limfoma, veličini tumorske mase i o parametrima međunarodnog prognostičkog indeksa (IPI). Svaki od navedenih parametara nosi 1 bod; bolest s 0 ili 1 bodom niskog je rizika, s 2 boda umjereno-niskog rizika, s 3 boda umjereno-visokog, a s 4 ili 5 bodova visokog rizika. Koristi se za bolesnike starije od 60 godina, no postoje inačice prilagođene mlađoj dobi (aaIPI - engl. *Age adapted IPI*). U parametre IPI-ja ubrajamo dob, opće stanje bolesnika, stadij bolesti, broj zahvaćenih ekstralimfatičnih organa te vrijednost LDH. (11)

### **3.5. Liječenje**

Bolesnici s hematološko-malignim bolestima liječe se kemoterapijom, točnije polikemoterapijom ili monoterapijom. U ovom se slučaju kemoterapija

primjenjuje istovremeno s imunoterapijom, adjuvantnom ili palijativnom terapijom, kao i liječenje zračenjem s ciljem izlječenja (rjeđe). Jedan od načina liječenja limfoma je i transplantacija koštane srži, a kod većine limfoma s terapijom se započinje odmah nakon postavljanja dijagnoze.

### 3.5.1. Kemoterapija

Kemoterapija je oblik liječenja koji se sastoji od neprekidne upotrebe lijekova koji uništavaju ili kontroliraju rast zloćudnih stanica. Lijekovi za kemoterapiju se mogu davati oralno ili intravenozno. Oni ulaze u krvotok i dopiru do gotovo svih područja tijela, što čini ovaj način liječenja vrlo korisnim za limfome. (31) Kemoterapija je najčešći oblik liječenja bolesnika s limfomom zbog kemosenzitivnosti tumora koji dobro reagiraju na primjenu citostatika i njihovih kombinacija. Za postizanje optimalnih rezultata kemoterapiju je potrebno davati redovito i u punoj dozi.

Uobičajeni kemoterapijski protokoli za liječenje agresivnih NHL-a dijelimo na prvu i drugu liniju. Prva linija terapija uključuje protokole kao što su: CHOP, CHEOP, CEOP, CNOP i (DA)-EPOCH. (11)

- CHOP se sastoji od ciklofosfamida  $750 \text{ mg/m}^2$  iv. (1. dan), doksorubicina  $50 \text{ mg/m}^2$  iv. (1. dan), vinkristina  $1,4 \text{ mg/m}^2$  iv. (max. 2 mg) (1.dan) i prednizona  $40 \text{ mg/m}^2$  iv. ili  $100 \text{ mg}$  per os ili iv. (1.-5. dan). Ciklus se ponavlja svaka 2 ili 3 tjedna uz G-CSF.
- CHEOP se sastoji od CHOP-a + etopozida  $100 \text{ mg/m}^2$  iv. (1.-3. dan). Ciklus se ponavlja svaka 2 do 3 tjedna uz G-CSF.
- CEOP se sastoji od ciklofosfamida  $750 \text{ mg/m}^2$  iv. (1. dan), etopozida  $50 \text{ mg/m}^2$  iv. ili  $100 \text{ mg/m}^2$  per os (1.-3. dan), vinkristina  $1,4 \text{ mg/m}^2$  iv. (max. 2 mg) (1.dan) i prednizona  $40 \text{ mg/m}^2$  iv. ili  $100 \text{ mg}$  per os ili iv. (1.-5. dan). Ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna.
- CNOP se sastoji od od ciklofosfamida  $750 \text{ mg/m}^2$  iv. (1. dan), mitoksantrona  $10 \text{ mg/m}^2$  iv. (1. dan), vinkristina  $1,4 \text{ mg/m}^2$  iv. (max. 2

mg) (1.dan) i prednizona 40 mg/m<sup>2</sup> iv. Ili 100 mg per os ili iv. (1.-5. dan).  
Ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna.

- (DA)-EPOCH se sastoji od etopozida 50 mg/m<sup>2</sup> iv./24h (1.-4. dan), doksorubicina 10 mg/m<sup>2</sup> iv./24 h (1.-4. dan), vinkristina 0,4 mg/m<sup>2</sup> iv./24h (1.-4.dan), prednizona 2x60 mg/m<sup>2</sup> iv. ili per os (1.-5. dan) i ciklofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> iv. (5. dan). Ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna. G-CSF se primjenjuje od 6. dana do oporavka granulocita.

Druga linija terapije agresivnih limfoma uključuje protokole kao što su:

- DHAP se sastoji od deksametazona 40 mg iv. ili per os (1.-4. dan), citarabina 2x2 g/m<sup>2</sup> iv. (2. dan) i cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> iv. (1. dan). Ciklus se ponavlja svaka 3 do 4 tjedna.
- ESHAP se sastoji od etopozida 40 mg/m<sup>2</sup> iv. (1.-4. dan), cisplatine 25 mg/m<sup>2</sup> iv. (1.-4. dan), citarabina 2 g/m<sup>2</sup> iv. (5. dan) i metilprednizolona 250-500mg iv. (1.-5. dan). Ciklus se ponavlja svaka 3 do 4 tjedna.
- IMVP se sastoji od ifosfamida 1g/m<sup>2</sup> iv. (1.-5. dan), uromiteksana 250 mg/m<sup>2</sup> iv. prije i 8h nakon ifosfamida (1.-5. dan), metotreksata 30 mg/m<sup>2</sup> iv. (3. i 10. dan) i etopozida 100 mg/m<sup>2</sup> iv. (1.-3. dan). Ciklus se ponavlja svaka 3 do 4 tjedna.
- ICE se sastoji od ifosfamida 5 g/m<sup>2</sup> u infuziji kroz 24h (2. dan), uromiteksana 5 g/m<sup>2</sup> u infuziji kroz 24h (2. dan), karboplatine 600-800 mg iv. (2. dan) i etopozida 100 mg/m<sup>2</sup> iv. (1.-3. dan).

Kemoterapija se u većini slučajeva sastoji od 6 do 8 ciklusa koji traju 6 do 8 mjeseci. Daje se u ciklusima gdje je period liječenja popraćen periodom odmora kako bi se tijelo oporavilo. Svaki ciklus kemoterapije obično traje nekoliko dana. Ponekad pacijent može dobiti jednu kombinaciju citostatika tijekom ciklusa, a kasnije se prebacuje na drugu ako se smatra da prva kombinacija ne djeluje (11).

### **3.5.2. Imunoterapija**

Monoklonska protutijela su imunoglobulini koji ulaze u reakcije s antigenom na površini stanice, što dovodi do aktiviranja imunoloških mehanizama domaćina i lize stanice. Primjerice, Rituksimab ulazi u reakciju s CD20 antigenom koji se nalazi na površini B-limfocita. Koristi se u liječenju Ne-Hodgkinova limfoma kada je dokazana prisutnost CD20 antigena na površini tumorskih stanica. Kao posljedica lize stanica dolazi do oslobađanja citokina, pa su najčešće reakcije vezane za lijek febrilitet i alergijske reakcije. Zbog takvih reakcija potrebno je primijeniti premedikaciju koja se sastoji od kortikosteroida ili/i antihistaminika. Monoklonska protutijela uništavaju samo maligne stanice, ali liječenje isključivo protutijelima ne dovodi do dugotrajne remisije, zato se uvijek daju zajedno s kemoterapijom. (11)

### **3.5.3. Autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica**

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) metoda je liječenja kojom se potencijalno maligne krvotvorne matične stanice zamjenjuju zdravima. Razlikuju se tri tipa transplantacije krvotvornih matičnih stanica s obzirom na izbor davatelja i njegov odnos s bolesnikom, izvorište matičnih stanica i način pripreme za transplantaciju. To su: autologna, singena i alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Autologna transplantacija označava da su davatelj i primatelj krvotvornih matičnih stanica ista osoba. Izvorište matičnih stanica je periferna krv ili koštana srž, a priprema za transplantaciju uključuje mijeloablativnu pripremu smanjenog intenziteta. Liječenje transplantacijom započinje postavljanjem indikacije. Indikacije su niz zloćudnih tumora krvotvornog sustava, kao što su akutna mijeloična leukemija u remisiji nakon terapije, multipli mijelom, Hodgkinov limfom, agresivni Ne-Hodgkinov limfom, itd.

#### **3.5.4. Singena transplantacija krvotvornih matičnih stanica**

Singena transplantacija krvotvornih matičnih stanica označava da su davatelj i primatelj matičnih stanica jednojajčani blizanci. Prema tome, izvorišta matičnih stanica mogu biti periferna krv, koštana srž i umbilikalna krv (krv iz pupkovine) koja je volumenom mala, ali sadržava velik broj nezrelih krvotvornih matičnih stanica, a skuplja se prilikom porođaja. Priprema za transplantaciju uključuje mijeloablativnu pripremu smanjenog intenziteta.

#### **3.5.5. Alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica**

Alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica označava da su davatelj i primatelj različite osobe. Izvorišta matičnih stanica su koštana srž, periferna ili umbilikalna krv. Priprema za transplantaciju uključuje mijeloablativnu ili nemijeloablativnu pripremu smanjenog intenziteta. Indikacija za liječenje alogenom transplantacijom je akutna mijeloična leukemija, akutna limfoblastična leukemija, kronična limfocitna leukemija, kronična mijeloična leukemija, sindrom mijelodisplazije, multipli mijelom, teška aplastična anemija. (32) Pretraživanje i izbor HLA ili haplo podudarnog darivatelja za liječenje alogenom transplantacijom iznimno je važno kao preduvjet primjene transplantacije. Pretraga kojom se provodi pretraživanje podudarnosti darivatelja je HLA tipizacija.

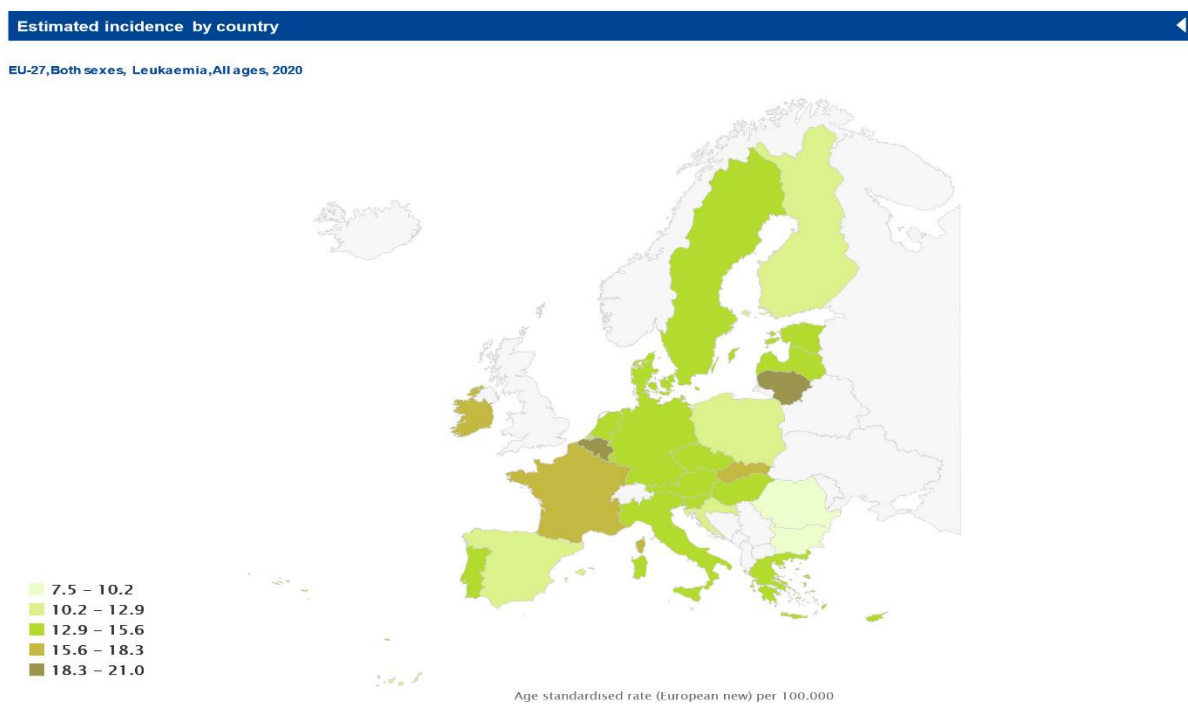
Prije same autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica, potrebna je priprema koja mora uključivati imunosupresiju kako bi se spriječilo odbacivanje transplantata. Uz imunosupresiju, radi se i mijeloablativna priprema koja je vrlo agresivna te istodobno uništava tumorsko tkivo i zdravo tkivo. Nemijeloablativna priprema podrazumijeva pripremu koja ima za cilj samo imunosupresiju, pa je i razdoblje aplazije kraće.

## 4. Leukemija

Leukemije se definiraju kao neoplastične tumorske proliferativne bolesti krvnih stanica, koje obilježava nakupljanje različitih oblika nezrelih ili zrelih krvnih stanica u koštanoj srži i perifernoj krvi, kao i potiskivanje normalne hemocitopoeze te infiltracija takvim leukemijskim stanicama u jetri, slezeni i limfnim čvorovima, ali i u bilo kojem drugom organu, uključujući i središnji živčani sustav. (33)

Leukemije se dijele na akutne i kronične; dok akutne karakteriziraju kratkotrajni simptomi bolesti i mnoštvo nezrelih tipova stanica u perifernoj krvi i/ili koštanoj srži, kronične obilježavaju dugotrajni simptomi, a u perifernoj i/ili koštanoj srži bolesnika nalaze se pretežito zrele stanice. Porast broja bijelih krvnih stanica većinom je prisutan u obje grupe leukemije, iako taj broj može biti i snižen. Leukemije se dijagnosticiraju na temelju patološke krvne slike i punkcijom koštane srži. Prognoza mortaliteta za akutne leukemije koje se ne liječe vrlo je visoka, a očekivano preživljenje je od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci. Kronične leukemije koje se ne liječe imaju duže očekivano preživljenje (od nekoliko mjeseci do nekoliko godina). Rizični čimbenici prepoznati u literaturama su ionizirajuće zračenje, genetska predispozicija, pretilost te konzumacija duhanskih proizvoda. Navedeni čimbenici mogu objasniti samo manji broj slučajeva, dok u većoj mjeri etiologija leukemije ostaje nepoznata. (34)

Slika 1.5. Incidencija leukemija za oba spola u Europskoj uniji prema državama članicama (ECIS-European Cancer Information System) (27)

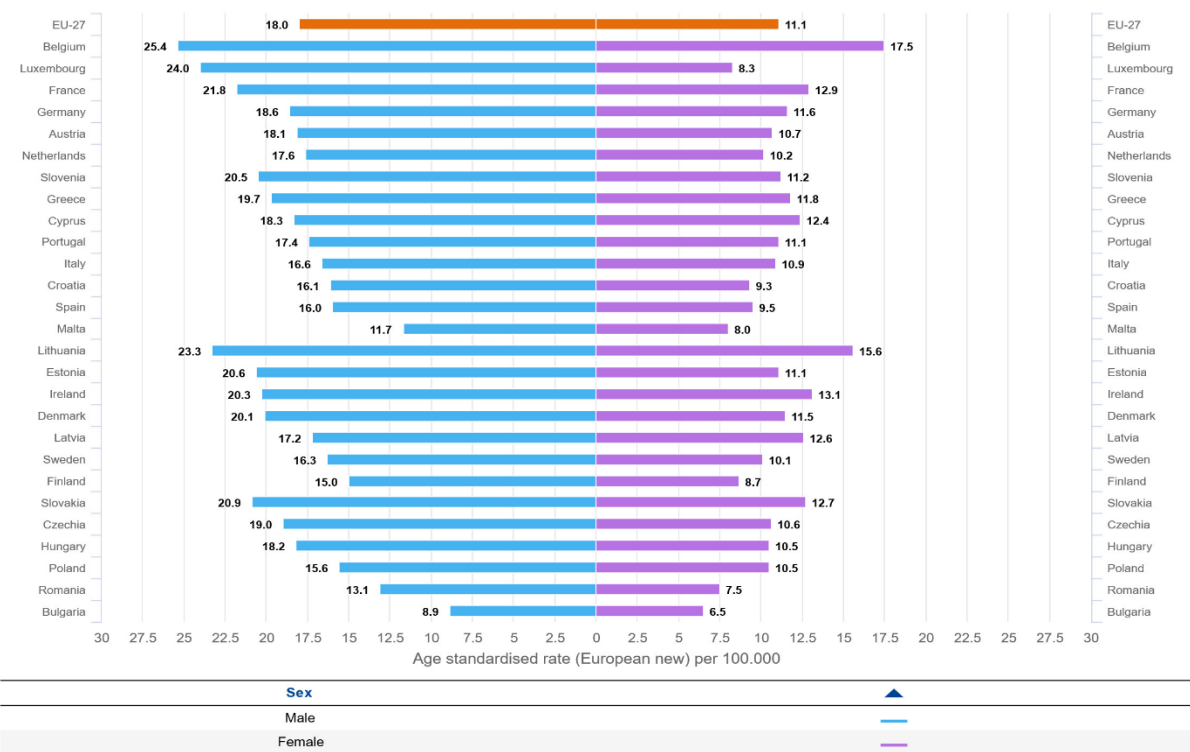


Slika 1.6. Incidencija leukemija u Europskoj uniji prema spolu (ECIS)



Estimated incidence by country - Comparison by sex

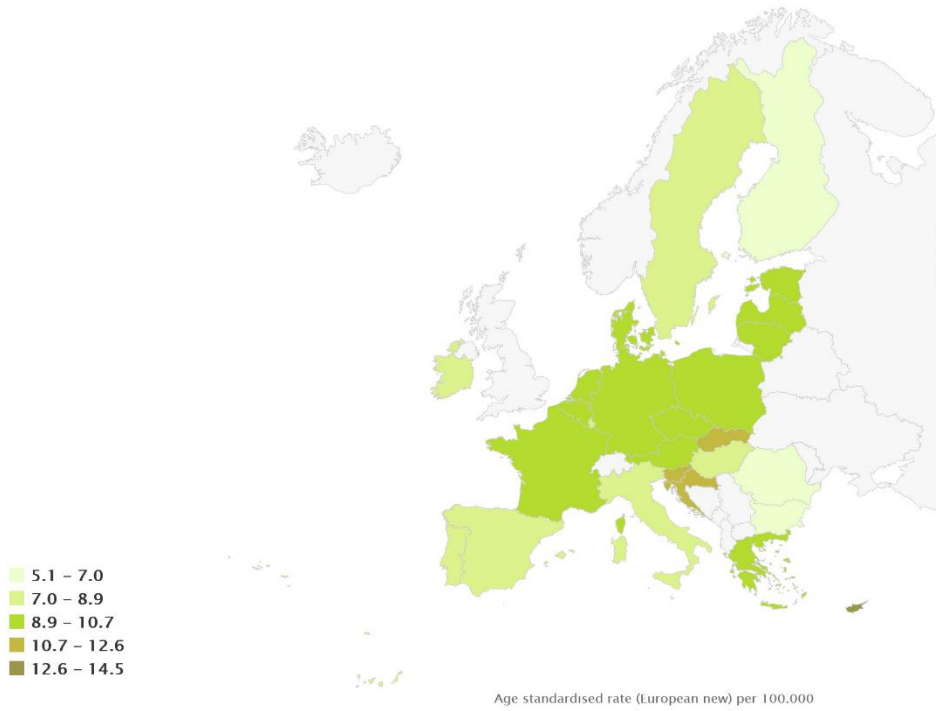
EU-27, Both sexes, Leukaemia, All ages, 2020



Slika 1.7. Mortalitet leukemija za oba spola u Europskoj uniji prema državama članicama (ECIS)

Estimated mortality by country

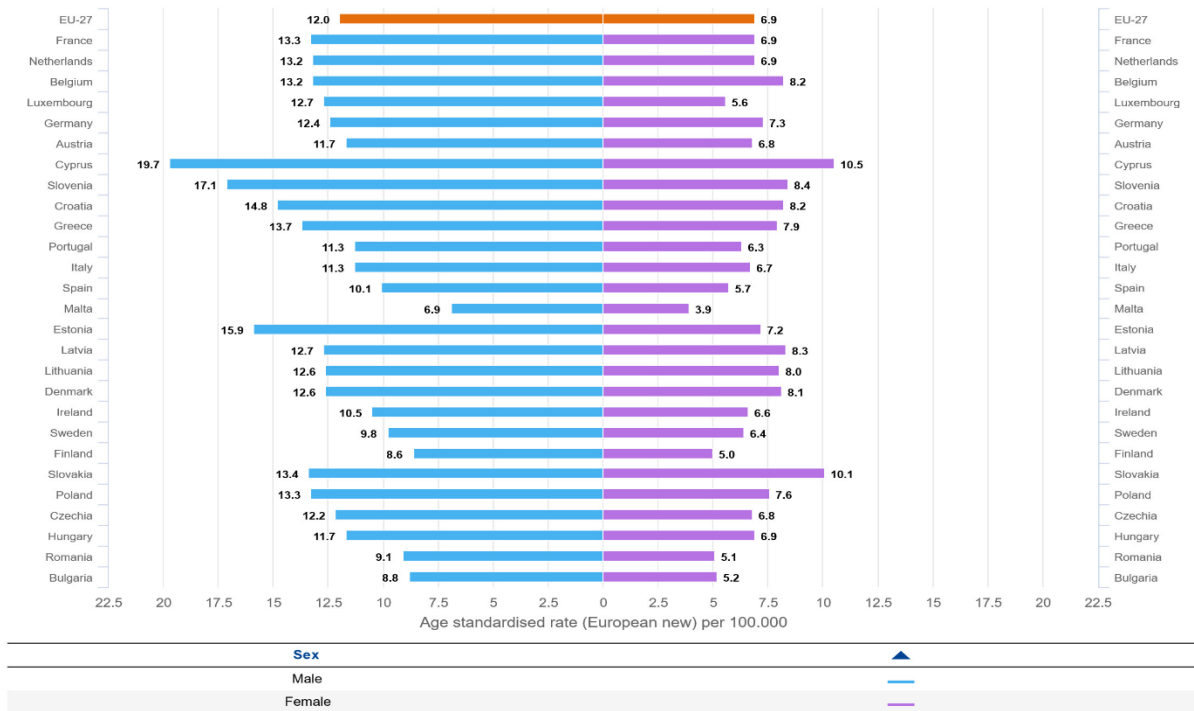
EU-27, Both sexes, Leukaemia, All ages, 2020



Slika 1.8. Mortalitet leukemija u Europskoj uniji prema spolu (ECIS)

Estimated mortality by country - Comparison by sex

EU-27, Both sexes, Leukaemia, All ages, 2020



## 4.1. Akutna mijeloična leukemija

Akutna mijeloična leukemija je sindrom zloćudnih bolesti krvotvornih matičnih stanica mijeloidne loze, koji nastaje zbog niza genskih promjena u nezrelim krvotvornim matičnim stanicama granulocitne, megakariocitne i eritrocitne loze. (11) Prilikom genskih promjena dolazi do poremećaja funkcije rasta i diferencijacije krvotvornih matičnih stanica. Pritom se nakuplja velik broj nezrelih i nefunkcionalnih stanica u koštanoj srži i perifernoj krvi. AML je karakteriziran s više od 20 % blasta u koštanoj srži. (11)

Akutne mijeloične leukemije se dijele na 7 skupina prema SZO-u:

1. AML s povratnim genskim promjenama (engl. *AML with recurrent genetic abnormalities*)
2. AML sa znakovima mijelodisplazije (engl. *AML with myelodysplasia-related changes*)
3. Mijeloidne neoplazme povezane s terapijom, t-AML/t-MDS (engl. *Therapy related myeloid neoplasms*)
4. AML koje nisu svrstane drugamo (engl. *AML, not otherwise specified*)
5. Mijeloidni sarkom (engl. *Myeloid sarcoma*)
6. Mijeloidne proliferacije pri Downovu sindromu (engl. *Myeloid proliferations of Down syndrome*)
7. Zloćudni tumor blastičnih plazmacitoidnih dendritičkih stanica (engl. *Acute leukemias of ambiguous lineage*)

Podjela se temelji na morfološkim, citokemijskim i imunofenotipskim obilježjima leukemijskih stanica i citogenetskim i molekularnim promjenama stanica. (39-42)

#### 4.1.1. Etiologija i patogeneza

Akutne mijeloične leukemije povezane su s oštećenjem genetičkog materijala štetnim tvarima iz okoliša, pri čemu nastaju genske promjene koje dovode do neučinkovitog sazrijevanja, rasta i razvoja stanica. U nastanku leukemije važnu ulogu imaju virusi, nasljedni i stečeni komorbiditeti, izlaganje herbicidima i pesticidima te inhalacije benzena. (35) Leukemija se ne smatra nasljednom bolešću iako postoji veza između pojave teških bolesti unutar obitelji i rizika obolijevanja od leukemije. Nasljedne bolesti povećavaju opasnost razvijanja leukemije, pa je tako rizik obolijevanja od AML-a kod osoba koje boluju od Downova sindroma dvadeset puta veći. (36) Bolesti kao što su Turnerov sindrom, Bloomov sindrom, Klinefelterov sindrom i neurofibromatoza također povećavaju rizik od akutne mijeloične leukemije. Od stečenih bolesti kod kojih se smatra da postoji povećan rizik za obolijevanje razlikujemo primarnu hemoragičnu trombocitopeniju, mijelodisplazije, aplastičnu anemiju, multipli mijelom, Hodgkingov limfom te karcinome dojke, pluća i jajnika. Također, lijekovi koji se primjenjuju u terapiji zloćudnih bolesti, kao što su citostatici, mogu utjecati na funkciju koštane srži i pridonijeti nastanku akutne mijeloične leukemije povezane s terapijom (t-AML). (36) Pouzdani uzročnik nastanka kronične ili akutne leukemije je ionizirajuće zračenje. Na važnost ionizirajućeg zračenja kao rizika za nastanak AML-a upućuje činjenica da je zabilježena povećana učestalost kod osoba koje su profesionalno izložene zračenju, kao što su radiolozi te kod osoba koje su zračene u svrhu terapije. (11, 37) Leukemije su također češće opažene u osoba koje su profesionalno izložene benzenima i njegovim derivatima, osobito toluolu. (11) Povećana učestalost leukemija povezanih s primjenom agresivne kemoterapije u liječenju primarnog malignoma prati se od 90-ih godina prošlog stoljeća. Kombinacijom agresivne kemoterapije i ionizirajućeg zračenja, osobito u slučajevima gdje zračenje prethodi kemoterapiji, rizik od obolijevanja je puno veći od onog u pacijenta koji su liječeni samo kemoterapijom. (11)

Do leukemijske transformacije stanica vjerojatno dolazi na razini primitivne multipotentne matične stanice ili na razini nekoliko razvojnih stadija matičnih stanica. (38)

#### **4.1.2.Epidemiologija**

Incidencija akutne mijeloične leukemije u odrasloj dobi u Hrvatskoj je oko 2,5 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje. (11) Zloćudni je tumor starije životne dobi, a učestalost je veća u muškaraca nego u žena. Medijan dobi oboljelih je 67 godina. Najčešći je oblik leukemije kod odraslih osoba te čini 25% svih dijagnosticiranih leukemija. (43) Podaci za Hrvatsku (2010.) pokazuju kako je od AML-a oboljelo 5740 žena i 6950 muškaraca, a letalni ishod imalo je 8950 osoba. Najveći broj oboljelih činile su osobe starije od 65 godina (54%), zatim osobe između 45 i 65 godina (27%) te osobe mlađe od 45 godina starosti (19%). (35) Tijekom proteklog desetljeća incidencija ove bolesti rasla je za 2,2% iz godine u godinu. (44)

#### **4.1.3.Klasifikacija**

Akutne mijeloične leukemije, zajedno s mijeloproliferacijama i mijelodisplazijama, dijele se na 7 skupina prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) dijeli akutne mijeloične leukemije s obzirom na morfološke, citogenetičke, molekularne i biološke prognostičke pokazatelje. Podjela uključuje AML s povratnim genskim promjenama, AML sa znakovima mijelodisplazije, AML nakon terapije (liječenja), zatim AML koje nisu svrstane drugamo, mijeloidni sarkom, mijeloidne proliferacije pri Down sindromu te zloćudni tumor blastičnih plazmacitoidnih dendritičkih stanica. (11) Za klasifikaciju AML-a koristi se i FAB klasifikacija ili klasifikacija francuskoameričko-britanskih autora iz 1970. godine. Klasifikacija FAB temelji se na morfološkom izgledu i citokemijskim analizama blasta. Najvažniji princip klasifikacije mijeloidnih novotvorina je prepoznavanje citomorfoloških, citokemijskih i imunofenotipskih značajki

zloćudnih stanica kako bi se utvrdilo njihovo podrijetlo, kao i stupanj diferencijacije te odredilo radi li se o proliferaciji urednih ili promijenjenih, displastičnih stanica. Pojam "mijeloidne stanice" označava stanice granulocitne, monocitno/makrofagne, eritroidne, megakariocitne i mastocitne loze. Kriteriji dijagnostike primjenjuju se na uzorku dobivenom prije davanja bilo kakve terapije. Citomorfološko određivanje postotka blasta, tj. vizualizacija zloćudnih stanica na uzorcima koštane srži, periferne krvi ili drugom zahvaćenom tkivu osnova je dijagnostike akutnih mijeloidnih leukemija. (45)

#### **4.1.4. Klinička slika i prognostički čimbenici**

Kliničku sliku akutnih leukemija određuju četiri osnovnih obilježja ili komplikacija bolesti, a to su infiltracija leukemijskih stanica u tkiva i organe, oslabljena funkcija koštane srži zbog potiskivanja leukemijskim stanicama, toksično djelovanje kemoterapije te metaboličke komplikacije. (11) Opći simptomi koji se razvijaju u bolesnika s AML-om su umor i slabost kao posljedica anemije.

Zbog oslabljene funkcije koštane srži prisutna je sklonost infekcijama uslijed neutropenije i trombocitopenije sa znacima krvarenja kao što su modrice i petehije na koži. Rizik za nastanak infekcije znatno se povećava kada je broj granulocita manji od  $1,0 \times 10^9/L$ . Kada razina granulocita padne ispod  $0,5 \times 10^9/L$ , u gotovo svim slučajevima, nastupa bakterijemija, koja je najčešći uzrok infekcija kod leukemija. Polovica infekcija uzrokovana je gram-pozitivnim bakterijama, a ostali uzročnici su gram-negativne bakterije i gljivične infekcije. Najčešća mjesta infekcije su orofarinks, jednjak, donji dio debelog crijeva, perianalna regija, respiratorni trakt i koža. (11) Za usporedbu; normalan broj leukocita u zdravih osoba jest  $4 - 10 \times 10^9/L$ , a nakon dijagnoze AML-a najčešće vrijednosti leukocita su oko  $15 \times 10^9/L$ . U svega 20% bolesnika broj leukocita je iznad  $100 \times 10^9/L$ , a njih 25% do 40 % ima leukocite manje od

$5 \times 10^9/L$ . Otprilike 75% bolesnika ima broj trombocita manji od  $100 \times 10^9/L$ , a njih 25 % manje od  $25 \times 10^9 /L$ . (35)

U stanjima kada je prisutan velik broj leukemijskih stanica u krvi, iznad  $100 \times 10^9/L$ , dolazi do sindroma leukostaze koji je karakteriziran krvarenjem i pojavom leukemijskih tromba u malim krvnim žilama. (47) Sindrom leukostaze očituje se akutnim i kroničnim plućnim distres sindromom i cerebralnom leukostazom. U plućnom distres sindromu prisutna je izražena leukemijska infiltracija pluća te je povećana viskoznost krvi i hiperkoagulabilno stanje. To uzrokuje pad krvnog optjecaja i difuzije plinova u plućima. (11)

Metaboličke komplikacije poput hiperuricemije i uričke nefropatije mogu napredovati prema akutnom zatajenju bubrega. Uz to, od metaboličkih promjena opisuju se dehidracija, acidoza, hiperosmolarnost te promjene u koncentraciji elektrolita. (11) Simptomi koji se pojavljuju neposredno nakon oboljenja od AML-a su umor i slabost, a prisutni su i vrtoglavica, bljedoća, pojačano noćno znojenje, bolovi u kostima i otečeni limfni čvorovi na vratu, pazuhu i preponama. Zbog smanjene potrebe za hranom, bolesnici u konačnici gube na tjelesnoj težini.

Simptome dijelimo na specifične i nespecifične. U nespecifične simptome spadaju jako bljedilo kože uzrokovano anemijom, krvarenja u koži u obliku trombocitopenične purpore te ulceracije na koži. Specifični simptomi podrazumijevaju oštro ograničene, uzdignute čvorove promjera nekoliko milimetara, crvenkaste, smeđe ili lividne boje, koji se javljaju na sluznici usne šupljine, posebice u predjelu gingiva gdje jako krvare. Valja napomenuti da je ova vrsta simptoma loš prognostički pokazatelj. (46)

Klinički znakovi koji se javljaju su splenomegalija, hepatomegalija, limfadenopatija i bolnost sternuma. Kod AML-a najčešće je prisutno krvarenje iz probavnog trakta, pluća, a može doći i do intrakranijalnog krvarenja. (37) Kod bolesnika kod kojih je prisutna hipertrofija desni i infiltracija kože javljaju se glavobolja, mučnina i povraćanje. Čest je poremećaj vida s diplopijama, a pregledom fundusa mogu se naći krvarenja i edem papile.

#### 4.1.5. Liječenje

U liječenju akutnih mijeloidnih leukemija primjenjuju se kemoterapija, radioterapija, imunoterapija, ciljana terapija kojom se djeluje na molekularnu promjenu u AML klonu te transplantacija krvotvornih matičnih stanica. Faze liječenja akutnih mijeloidnih leukemija su uvodna ili indukcijska terapija, terapija u remisiji te transplantacija.

Cilj uvodne terapije je postizanje remisije bolesti. Glavni faktori koji utječu na izbor i intenzitet terapije, kao i trajanje liječenja, su prognostički pokazatelji AML-a poput dobi bolesnika, njegovog psihofizičkog stanja te pridruženih bolesti. Nakon postignute kompletne remisije uvodnom terapijom, određuje se tip i agresivnost liječenja tijekom remisije.

Kod bolesnika mlađih od 60 godina, u uvodnoj terapiji koristi se kombinacija citarabina i antraciklinskog antibiotika, a najčešće primjenjivani program liječenja je program „3+7“. Ovaj program sastoji se od standardnih doza citarabina (100-200 mg/m<sup>2</sup> u kontinuiranoj infuziji kroz 7 dana) i antraciklina (45 ili 60 mg/m<sup>2</sup> daunorubicina iv. kroz 3 dana). Valja istaknuti kako je kod bolesnika mlađih od 45 godina, prihvatljiva uvodna terapija s visokim dozama citarabina 2x dnevno i daunorubicin kroz 3 dana, jer se postiže bolji terapijski odgovor uz prihvatljivu toksičnost. Iako se ishod liječenja procjenjuje 3-4 tjedna nakon primjene uvodne terapije, već se nakon 7-10 danapunkcijom koštane srži može utvrditi terapijski odgovor:

- a) ako je prisutna hipoplazija s manje od 5% stanica, očekuje se remisija,
- b) ako je celularnost >5% potrebno je ponoviti punkciju koštane srži nakon tjedan do dva,
- c) ako su prisutni leukemijski blasti >5% preporuka je primijeniti drugi ciklus uvodne terapije.

Ako bolesnik nakon 4 tjedna nije u remisiji, moguće je ponoviti drugi ciklus uvodne terapije. Ako se nakon dva ciklusa uvodne terapije ne postigne



remisija, riječ je o refraktornom, tj. rezistentnom AML-u. Ako bolesnici u remisiji ne nastave liječenje, unutar nekoliko tjedana ili mjeseci dolazi do relapsa AML-a. To je ponovna pojava bolesti nakon postignute kompletne remisije bolesti. Iz tog je razloga važno provesti terapiju u remisiji. Intenzitet terapije određuje se na osnovi faktora rizika, bodovnog rezultata pridruženih bolesti i psihofizičkog stanja. (11)

- Za bolesnike povoljne prognoze standard terapije u remisiji je primjena do 4 ciklusa kemoterapije srednjih do visokih doza citarabina ili kombinacija visokih doza citarabina i antraciklinskih antibiotika nakon čega slijedi autologna transplantacija.
- Kod bolesnika srednje prognoze prednost se daje alogenoj transplantaciji uz ciklus konsolidacijske terapije, ako postoji HLA identični srodni davatelj ili nesrodni davatelj koji je podudaran s primateljem. Ako ne postoji identični davatelj, liječenje je moguće nastaviti konsolidacijskom terapijom i autolognom transplantacijom. Nakon autologne transplantacije povećan je broj relapsa, dok alogenu transplantaciju prati visoka toksičnost i smrtnost zbog provedenog liječenja.
- Kod bolesnika s nepovoljnom prognozom, alogena transplantacija, unatoč nepovoljnim učincima toksičnosti, jedini je prihvatljivi terapijski postupak.

Kod bolesnika starijih od 60 godina, prvo treba procijeniti zdravstveno stanje:

- Kod bolesnika dobrog zdravstvenog stanja u uvodnoj se terapiji primjenjuje standardni program „3+7“, pri čemu se često se uz uvodnu terapiju primjenjuje granulocitni faktor rasta. Nakon postignute remisije, u konsolidacijskoj terapiji primjenjuje se citarabin 5-7 dana + daunorubicin kroz 2 dana. Nakon toga moguće je provesti autolognu transplantaciju.
- Kod bolesnika slabijeg zdravstvenog stanja primjenjuju se male doze citarabina u kombinaciji s azacitidinom, decitabinom ili litalirom. Ukoliko

dođe do remisije, potrebno je primijeniti konsolidacijsku terapiju sličnu uvodnoj terapiji, a broj ciklusa ovisi o djelotvornosti i podnošljivosti. (11)

Šezdeset do osamdeset posto mladih bolesnika koji su liječeni standardnom kemoterapijom (citarabin i antraciklin) postigne kompletnu remisiju bolesti, ali samo 20 % do 30 % postiže dugo preživljenje bez znakova bolesti. Četrdeset do pedeset pet posto odraslih starijih od 60 godina postigne kompletnu remisiju bolesti, s malim brojem dugotrajnog preživljenja. (48)

## **5. Prikaz slučaja**

Prikaz bolesnice u dobi od 72 godine s Ne-Hodgkin limfomom (DLBCL) u remisiji te sekundarnom akutnom mijeloičnom leukemijom. Bolesnica u dobi od 59 godina 2010. godine zaprima se preko hitne službe na Zavod za hematologiju s febrilitetom, zimicama i groznicama koje ima unazad 4 dana.

### **5.1. Anamneza**

Bolesnica se upućuje na objedinjeni hitni bolnički prijem nakon što unazad četiri dana ima febrilitet, zimice i groznice. Na antibiotskoj je terapiji (Klavocin BID) zbog visokih upalnih parametara. Po dolasku afebrilna, navodi da se osjeća malaksalo, negira zimicu i groznicu. Navodi da učestalo kašlje, ali zadnjih 10 dana "dublje" nego inače, ne iskašljava. Kataralnih simptoma nema. Mokrenje - peče je pri mokrenju. Epidemiološka anamneza negativna. Dosadašnje bolesti: 2000. godine hospitalizirana u Klinici za infektivne bolesti

zbog limfadenitisa vrata. Zbog sumnje na TBC provedena je antituberkulotska terapija koju je uzimala 18 mjeseci. 2001. učinjena je ekstirpacija limfnog čvora na vratu, PHD ukazao na granulomatoznu upalu (inflammatio chr. Granulomatosa), bez kazeozne nekroze. Ne isključuje se TBC, ali više odgovara reakciji na strano tijelo. Učinjen EGDS, po nalazu verificiran gastritis uz H. pylori te provedena trojna terapija. Hyperlipidemija. 2005. godine dijagnosticiran medularni karcinom štitnjače te učinjena totalna tiroidektomija. Povremeno povišen krvni tlak. Polipi debelog crijeva, učinjena polipektomija. U srpnju 2010. dijagnosticiran Non-Hodgkin limfom (folikularni limfom) sa povećanjem limfnih čvorova u abdomenu. Provedena kemoterapija (od srpnja 2010. do siječnja 2011. po protokolu R-CHOP), a potom zračenje u području lijevog hemiabdomena 40 Gy u 20 frakcija. Funkcije i navike: apetit oslabljen zadnja 4 dana, TT stabilna, mokrenje - dizurične tegobe, stolica redovita, bez primjesa. Ne puši, alkohol ne konzumira. Alergije negira.

Iz statusa:

Krvni tlak 130/80 mmHg, c/p 72/min Tax 36C. Pri svijesti, kontaktibilna, orijentirana, pokretna. Eupnoična, afebrilna, anikerična. Koža i vidljive sluznice slabije prokrvljene, uredno hidrirane. Koža bez osipa. MS neg. Glava i vrat b.o. Bez periferne limfadenopatije. Jezik vlažan, neobložen. Nad plućima lijevo bazalno oslabljen šum disanja. Akcija srca ritmična, tonovi jasni, nema šuma. Trbuh mekan, bolan u području epigastrija, čujne peristaltike, bez organomegalije, bez vaskularnih šumova. Udovi simetrični, bez edema. Uredan vaskularni status..

## **5.2. Liječenje**

Nakon što je 2010. godine postavljena dijagnoza bolesnica dobila prvi ciklus kemoterapije po protokolu R-CHOP. Primila je ukupno 8 ciklusa imunokemoterapije, koji su se komplicirali učestalim infekcijama, zbog čega je bolesnica u 2 navrata bila hospitalizirana. Uz antiinfektivno liječenje, primala je i imunoglobuline. Zadnji ciklus imunokemoterapije primila je 2011. godine. Također je provedeno zračenje rezidualne mase u trbuhu, retroperitoneumu,

2012. godine. Zračenje prolazi uz komplikacije, gubitak apetita te obilna dijareja. Oporavak je uslijedio nakon 2-3 mjeseca. Postignuta je kompletna remisija bolesti uz postradijacijsko oštećenje bubrega. Od tada je u redovitim kontrolama na Zavodu za hematologiju, a zbog slabijeg imunološkog statusa, nakon terapije, bolesnica je sklona infekcijama te je češće imala infekcije mokraćnog i respiratornog trakta. U redovitim kontrolama svaka 4 mjeseca s nalazima u granicama normale te bez znakova relapsa.

### **5.3. Klinička slika relapsa i transformacije**

Bolesnica 2016. godine osjeća bolove u aksilama te se upućuje na PET/CT i punkciju limfnih čvorova. Histološki se u svim uzorcima nalazi dijelom difuzna infiltracija tumorskim stanicama koje su krupne. Radi se o limfomu visokog gradusa, diferencijalno dijagnostički u prvom redu u obzir dolazi difuzni B-velikostanični limfom, GC podtipa, no ne može se isključiti ni folikularni limfom gradusa III b. Kod bolesnice se radi o relapsu bolesti i transformaciji u B-velikostanični limfom sa zahvaćanjem obje aksile medijastinuma desne ilijakalne i lijeve ingvinalne regije uz infiltraciju koštane srži. Liječenje je nastavljeno prema protokolu R-DA-EPOCH uz intratekalnu profilaksu metotreksatom, nakon čega je u travnju 2017. godine učinjena transplantacija autolognih matičnih stanica. Tijekom liječenja primijećen je porast jetrenih transaminaza te se virološkom obradom dokazuju pozitivna antiHBC protutijela uz negativan PCR na DNA HBV zbog čega je u nastavku terapije provedena profilaksa lamivudinom.

2017. godine potvrđena je kompletna remisija bolesti i nastavljeno je hematološko praćenje. 2019. godine bolesnica je uključena u kliničku studiju B-MIND, ali je randomizirana u kontrolnu skupinu. Iste godine javlja se u hitnu službu radi febriliteta i suhog kašlja. Zaprimljena na Zavod za hematologiju gdje je utvrđen relaps bolesti. U trećoj liniji liječena je prema protokolu R-bendamustin, uz entekavir kao sekundarnu profilaksu HBV infekcije. U nekoliko navrata u 2020. godini hospitalizirana zbog sinkope i neutropenijske vrućice. Pri prijemu uvedena empirijska antibiotska terapija. Nastavak

kemoterapije s transfuzijskom potporom. Ekstramedularni relaps bolesti na mekom oglavku okcipitalno dijagnosticiran je u siječnju 2020., prekinuta terapija R-bendamustinom, provedena je radioterapija uz nastavak terapija održavanja rituksimabom svaka 2 mjeseca. Kontrolnim PET/CT-om iz srpnja 2020. godine potvrđena je ponovna remisija bolesti.

#### **5.4. Sekundarna AML**

U listopadu 2020. učinjena kontrolna biopsija kosti kada je citomorfološki i imunofenotipski potvrđena sekundarna AML. S obzirom na dob i pretretiranost bolesnice nije indicirana intenzivna kemoterapija niti alogenična transplantacija KMS te je započeto liječenje azacitidinom. Sveukupno primila 9 ciklusa terapije. U srpnju 2021. učinjena kontrolna PKS kada je FISH-om dokazana monosomija kromosoma 7 u 76% interfaznih jezgara i delecija ETV6 gena u 83% interfaznih jezgara. Za bolesnicu je odlučen nastavak palijativne skrbi.

## **6. Rasprava**

Visokodozna terapija (HDT) s autolognom transplantacijom koštane srži ili matičnih stanica periferne krvi (PBPC) sve se više koristi kao konsolidacija remisije za NHL. Uz poboljšane mjere potporne skrbi i boljom selekcijom pacijenata uz rani početak terapije smrtnost od NHL-a manja je od 5% i do 46% pacijenata može se smatrati izliječenima. Prethodne kemoterapije su dobro dokumentiran faktor rizika za mijelodisplastični sindrom povezan s terapijom (t-MDS) i sekundarnu akutnu mijeloičnu leukemiju (t-AML). (49-51) Nakon liječenja limfoidnih malignoma učestalost i rizik variraju između studija i različitih bolesti, dijelom zbog razlike u dobi između pojedinih skupina, a dijelom zbog razlika u trajanju, intenzitetu i vrsti terapije. Procjenjuje se da je vrijeme do razvoja t-MDS/t-AML, nakon imunokemoterapije, 4-5 godina pri

čemu je najveći rizik između druge i pete godine. (52) Od prvog izvješća 1993. razvoj t-AML-a/t-MDS-a nakon HDT postaje sve više prepoznat.

Predtransplantacijski i transplantacijski čimbenici vjerojatno doprinose ovom problemu. Ostaje nejasno koji i uolikoj mjeri ima važniju ulogu. U istraživanju Taane G. Clark (2000.) analizirana je incidencija čimbenici rizika za t-MDS/t-AML nakon HDT-a uz liječenje autolognom koštanom srži ili PBPC-om u 230 pacijenata izliječenih od NHL-a tijekom 12 godina u bolnici St. Bartholomew. Slučajevi su odabrani iz Europskog registra transplantacije koštane srži. Medijan praćenja bio je 6 godina; jedan pacijent je preminuo 10 dana nakon reinfuzije matičnih stanica, 27 pacijenata je razvilo t-MDS/t-AML: 16 MDS, 10 MDS koji je evoluirao u AML i jedan pacijent je razvio t-AML. (53) Medijan vremena do razvoja t-MDS-a/t-AML-a bio je 9,1 godinu (raspon, 2,7 do 21,6 godina) nakon dijagnoze NHL-a i 4,4 godine (raspon, 0,9 do 8,8 godina) nakon HDT-a. Većina pacijenata razvila je citopeniju, njih 15 anemiju, 12 ih je imalo neutropeniju, a 20 je imalo trombocitopeniju.

Iako je glavni uzrok neuspjeha HDT-a rekurentan limfom, u ovoj seriji t-MDS-a ili t-AML-a pojavio se u 21 od 27 pacijenata kod kojih nije bilo dokaza o recidivu. Na medijan praćenja od 6 godina nakon HDT-a, 106 od 230 pacijenata je umrlo; 21 (20%) od ovih smrtnih slučajeva je uzrokovan t-MDS-om ili t-AML-om. Stoga je t-MDS ili t-AML važan uzrok smrti nakon HDT-a i glavni razlog za zabrinutost. 12% incidencija t-MDS-a ili t-AML-a (27 od 230 pacijenata) i 5-godišnja kumulativna incidencija od 14,2% u ovom su istraživanju slične onima u prethodnim izvješćima. (55-59)

Glavno pitanje koje se tiče razvoja t-MDS-a ili t-AML je sljedeće; koji čimbenici igraju etiologiju uloga — prethodna terapija alkilatorom i kumulativna šteta matičnih stanica koštane srži, sam HDT ili kombinacija oba? Iako je prethodni tretman bio heterogen, svi pacijenti su prije HDT-a primali alkilirajuće agense. Petogodišnji procijenjeni rizik od t-MDS-a ili t-AML-a nakon dugotrajne alkilatorne terapija ili niske doze zračenja je 7%. (43,44) Alkilat-agensi su obično povezani s potpunim ili djelomičnim gubitkom kromosoma 5 i/ili 7 i imaju razdoblje latencije od približno 5 godina. (45,46)

Liječenje t-MDS-a i t-AML-a ostaje nezadovoljavajuće, pri čemu većina pacijenata umire u roku od manje od 2 godine nakon dijagnoze. (52) Ova studija, u kojoj je medijan preživljavanja nakon dijagnoze t-MDS-a ili t-AML-a bio 10 mjeseci, potvrđuje to.

Prema istraživanju Bari, Marcheselli (2011.), poboljšani ishodi preživljavanja pacijenata s ne-Hodgkinovim limfomom (NHL), osobito zbog uvođenja monoklonskih protutijela u kombinaciji s kemoterapijom, pokrenuli su pitanje kasnih posljedica liječenja kao što su sekundarni tumori. Nekoliko studija izvijestilo je o povećanom riziku od razvoja sekundarnih karcinoma u preživjelih od NHL-a. Nekoliko publikacija sadrži kliničke karakteristike i podatke o terapiji koji su korisni za utvrđivanje čimbenika rizika za razvoj sekundarnih malignih bolesti povezanih s liječenjem limfoma. Nedostatak nekih studija je dijelom zato što su mnoge studije analizirale podatke iz registara temeljenih na populaciji, koji obično ne daju informacije o histološkoj podskupini ili terapijskim pristupima. (60-63)

U pregledu studija koje uključuju rezultate temeljene na podacima iz Modena Cancer Registry (MCR), fokus je na karcinomima povezanim s terapijom, uključujući mijeloidne neoplazme, opažene kod pacijenata s NHL-om uključenih u ispitivanja Gruppo Italiano Studio Linfomi (GISL). U ovim studijama, analizirane su dvije homogene skupine pacijenata s indolentnim i agresivnim NHL-om liječene u centrima GISL-a u svrhu određivanja stope incidencije i čimbenika rizika za sekundarne karcinome, posebno mijelodisplastične sindrome povezane s terapijom/akutnu mijeloidnu leukemiju. Prve dvije studije analizirale su 563 bolesnika s indolentnim NHL-om i 1280 pacijenata s difuznim velikim B-staničnim limfomom (DLBCL) uključenih u ispitivanja Gruppo Italiano Studio Linfomi (GISL). Rezultati su pokazali da je kumulativna incidencija sekundarnih tumora bila 10,5% nakon 12 godina za indolentni NHL i 8,2% nakon 15 godina za DLBCL. Rezultati meta-analize pokazali su da su pacijenti s NHL-om imali 1,88 puta veći rizik za sekundarni mijelodisplastični sindrom u usporedbi s općom populacijom. Standardizirani rizik incidencije za sekundarnu akutnu mijeloidnu leukemiju (AML) bio je 11,07. Na temelju podataka iz MCR-a od 2000. do 2008.

standardizirani rizik incidencije je 1,63 za razvoj sekundarnog maligniteta nakon NHL-a, te 1,99 za razvoj sekundarnih hematoloških maligniteta. Što se tiče mijelodisplastičnog sindroma i/ili incidencije AML-a, devet pacijenata s NHL-om razvilo je t-MDS s većim rizikom od očekivanog (standardizirani rizik incidencije 8,8, 95% CI). (64-68)

Leukemija povezana s terapijom (mijelodisplazija i akutna mijeloična leukemija, tj. t-MDS/t-AML) je dobro poznata komplikacija konvencionalne kemoradioterapije koja se koristi za liječenje raznih primarnih maligniteta uključujući Hodgkinov limfom (HL) i ne-Hodgkinov limfom (NHL), limfoblastnu leukemiju (ALL), sarkom te karcinom jajnika i testisa. Srednje vrijeme do razvoja t-MDS/AML je 3-5 godina, s tim da se rizik značajno smanjuje nakon prvog desetljeća. t-MDS/t-AML je glavni uzrok smrtnosti bez recidiva nakon transplantacije autolognih hematopoetskih stanica (HCT) za HL ili NHL. Veličina rizika od t-MDS-a/t-AML-a je veća, a latencija je kraća nakon HCT-a u usporedbi s konvencionalnom terapijom. Dvije vrste t-MDS-a/t-AML-a prepoznaju se ovisno o uzročnoj terapijskoj izloženosti: alkilirajući agens/tip povezan s zračenjem i tip povezan s inhibitorom topoizomerase II. Interindividualna varijabilnost u riziku za razvoj t-MDS-t/AML ukazuje na ulogu genetske varijacije u osjetljivosti na izlaganje genotoksičnosti. Liječenje t-MDS-a/t-AML-a konvencionalnom terapijom povezano je s ujednačeno lošom prognozom, s medijanom preživljavanja od 6 mjeseci. Zbog slabog odgovora na konvencionalnu kemoterapiju, preporuča se alogena transplantacija krvotvornih matičnih stanica u kombinaciji sa HCT-om. Trenutna istraživanja usmjerena su na razvoj predviđanja rizika i strategija smanjenja rizika. (35)

Povećan rizik od maligniteta uzrokovaog terapijom uočen je u muškaraca i u bolesnika u dobi od 45-64 godine; rizik u bolesnika starijih od 65 godina bio je jednak riziku od raka u općoj populaciji. Ukupni rizik sekundarnog maligniteta bio je povećan za svaku kombinaciju liječenja, ali je bio posebno povišen među pacijentima liječenim kemoterapijom na bazi fludarabina. Moguća uloga fludarabina kao čimbenika rizika za sekundarni t-MDS/t-AML nedavno je prijavljena u bolesnika liječenih od kronične limfocitne leukemije i indolentnog limfoma. (35,69) Zaključno, mlada dob u vrijeme postavljanja dijagnoze, muški



spol i ovisnost o fludarabinu pokazali su se kao negativni čimbenici rizika za razvijanje t-MDS/t-AML.

U skupini pacijenata liječenih od DLBCL, rezultati studija su pokazali da ukupna incidencija sekundarnih malignih bolesti nije značajno povećana. Međutim, rizik od razvoja sekundarnog karcinoma jasno je vezan za dob (kao u preživjelih od indolentnog limfoma): snažno povećan rizik uočen je u mladim pacijenata, dok je incidencija u bolesnika u dobi od  $\geq 60$  godina bila ekvivalentna incidenciji u općem stanovništvu. (69)

Većina studija potvrđuju da osobe koje su preživjele NHL imaju veći rizik od razvoja AML-a povezanog sa terapijom nego opća populacija te ističu raznolikost mogućih kancerogenih učinaka različitih kemoterapijskih pristupa i kombiniranih terapija, osobito u mlađih bolesnika. Svakako, potrebne su dodatne analize i dulja razdoblja praćenja kako bi se potvrdila ova zapažanja.

## 7. Zaključak

Agresivni limfomi zahtijevaju liječenje visokodoznim kemoterapijama u kombinaciji s ionizirajućim zračenjem, imunoterapijom i transplantacijom krvotvornih matičnih stanica. Podaci različitih studija pokazuju kako pacijenti s limfomom niskog stupnja koji primaju terapiju visokim dozama uz potporu matičnim stanicama imaju produljeno preživljenje bez bolesti, iako je korist za ukupno preživljenje još nedokazana. Bolesnici s bolešću srednjeg ili visokog stupnja relapsa osjetljivom na kemoterapiju poboljšali su preživljenje uz terapiju visokim dozama, a oni s visokorizičnom bolešću mogu imati koristi od rane konsolidacije tijekom prve remisije. Ostaju značajna pitanja u pogledu pravilnog vremena terapije visokim dozama, odgovarajuće stratifikacije prema čimbenicima rizika, vrijednosti pročišćavanja, uloge radioterapije nakon transplantacije i najprikladnijeg izvora matičnih stanica za transplantaciju.

Prije dvadesetak godina istraživanja su u potpunosti bila usredotočena na tumorsku stanicu, no danas je poznata činjenica da se okruženje u kojem tumorske stanice rastu može mijenjati te da se može usmjeriti imunološki sustav da nepovoljnije reagira na sam tumor.

Točna procjena prije liječenja i procjena odgovora na dijagnozu kritični su za optimalno liječenje bolesnika s limfomom. Kako se povećava znanje o ovoj vrsti bolesti, novim prognostičkim čimbenicima te bolje razumijevanje biologije tumora, tako se javlja i potreba za ažuriranjem prethodnih sustava. Budućnost liječenja limfoma vrlo je obećavajuća; novi tretmani, nove kombinacije i upotreba agensa u kombinaciji sa standardnim tretmanima faktori su kojima će se dubinski promijeniti ishod ovih bolesti. Dublje razumijevanje čimbenika koji predisponiraju pacijente na razvoj mijeloične leukemije povezane s terapijom pomoglo bi kliničarima da pažljivije prate pacijente nakon liječenja primarnog stanja.

## 8. Literatura

1. Ladines Castro W, Barragan Ibanez G, Luna Perez M.A, Santoyosanchez A, Collazo Jaloma J, Mendoza Garcia E, Ramos Penafiel C.O. Morphology of leukaemias. *Rev. Medica del Hosp. Gen. de Mex.* 2016; 79, 107 – 113.
2. Godley L, Larson R. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol.* 2008; 35(4):418-29. doi: 10.1053/j.seminoncol.2008.04.012.
3. Ramadan SM, Fouad TM, Summa V, Hasan SKH, Lo-Coco F . Acute myeloid leukemia developing in patients with autoimmune diseases. *Haematologica* 2012; **97**: 805–817.
4. Titmarsh GJ, McMullin MF, McShane CM, Clarke M, Engels EA, Anderson LA . Community-acquired infections and their association with myeloid malignancies. *Cancer Epidemiol* 2014; **38**: 56–61.
5. Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR, Landgren O, Goldin LR . Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 2897–2903.
6. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA . Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer* 2009; **100**: 6.
7. Lam CJK, Curtis RE, Dores GM, Engels EA, Caporaso NE, Polliack A, i sur. Risk factors for second acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome among survivors of non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia.* UK. doi: 10.1038/leu.2015.248
8. Jezeršek Novaković B., Gašljević G., Jagodić M., Južnič T., Pahula Goličnik J., Kloboves Prevodnik V., Smernice za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi, Onkološki institut Ljubljana, 2018., doi: 10.25670/oi2018-014on

9. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, i sur. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
10. Marisavljević D, Mihaljević B, Elezović I, Popović S, Suvajdžić-Vuković N, Vujić D, i sur. Klinička hematologija. Zavod za udžbenike, Beograd 2012; 486- 627.
11. Labar B i sur. Hematologija. Školska knjiga. Zagreb; 2017.
12. S. B. Kinda: Limfomi- Hodgkinov limfom, Ne-Hodgkinovi limfomi, Priručnik za bolesnike i članove obitelji, Hrvatska udruga leukemija i limfomi, Zagreb, 2014.
13. N. Howlader , A. M. Noone , M. Krapcho , J. Garshell , D. Miller , S. F. Altekruse: SEER cancer statistics review, 1975–2011. National Cancer Institute. Bethesda, MD., April 2014
14. Sharma M, Mannan R, Madhukar M, Navani S, Manjari M, Bhasin TS, i sur. Immunohistochemical (IHC) Analysis of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Spectrum According to WHO/REAL Classification: A Single Centre Experience from Punjab, India. J Clin Diagn Res. 2014;8(1):46–9.
15. Rao IS. Role of immunohistochemistry in lymphoma. Indian J Med Paediatr Oncol. 2010;31(4):145–7.
16. Ninkovic S, Lambert J. Non-Hodgkin lymphoma. Medicine. 2017;45(5):297-304.
17. Lunning M, Vose JM. Management of Indolent Lymphoma: Where Are We Now and Where Are We Going. Blood Rev. 2012;26(6):279–88.
18. Sehn LH. Introduction to a review series: the paradox of indolent B-cell lymphoma. Blood . 2016;127(17):2045–6.
19. Pruthi RK. What's the difference between Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma? Dostupno na adresi: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hodgkinslymphoma/expert-answers/lymphoma/faq-20058546>. Datum pristupa: 14.03.2022.

20. Dana-Farber Cancer Institute. Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Lymphoma: What's the Difference? Dostupno na adresi: <https://blog.dana-farber.org/insight/2015/07/what-is-the-difference-between-hodgkin-lymphoma-and-non-hodgkin-lymphoma/>. Datum pristupa: 14.03.2022.
21. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014. godine. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2016.
22. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. godine. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2018
23. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2016. godine. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2019.
24. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017. godine. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2020.
25. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2018. godine. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2020.
26. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2019. godine. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2021.
27. European Cancer Information System. Incidence and mortality 2020. Dostupno na : <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> Pristupljeno dana: 10.03.2022.
28. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, i sur. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. izd. Lyon: WHO; 2017. str. 189-344.
29. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 9. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. str. 429-49.
30. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski znanstveno-statistički ljetopis za 2019. - tablični podaci: 3. Zdravstvene ustanove i djelatnici u zdravstvu
31. American Cancer Society. Chemotherapy for Non-Hodgkin Lymphoma 2018. Dostupno na: [https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/treating/chemotherapy.html#written\\_by](https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/treating/chemotherapy.html#written_by) Pristupljeno dana: 14.3.2022.

32. Besednik, V. Jedinica obrnute izolacije Odjela za Hematologiju. Moj Glas. 2011.; br.1: vol.1: str.23-25.
33. Planinic-Peraica, A. Leukemije. Medicinar. 2003; 45 (1): 20-27.
34. Novak I, Jakšić O, Kuliš T, Batinjan K, Znaor A. Incidence and mortality trends of leukemia and lymphomain Croatia 1988-2009. Croatian Medical Journal. 2012;53 (2): 115-123. doi: 10.3325/cmj.2012.53.115
35. Grković L, Labar B. Akutna mijeloična leukemija u odraslih: dijagnostika i liječenje, Medicina Fluminensis. 2011; 4:335-342
36. Oehlich M, Zemme V, Trapana G, Stallforth R. Rak- od prevencije do uspješnog liječenja. Mozaik knjiga. Zagreb; 2013.
37. Morović Vergles J i suradnici. Interna medicina. Zdravstveno veleučilište. Zagreb; 2008.
38. Heesch S, Neumann M, Schwartz S, Bartram I, Schlee C, Burmeister T. i sur. Acute leukemias of ambiguous lineage in adults: molecular and clinical characterization. Ann Hematol. 2013; 92:747-58.
39. Smith ML, Cavenagh JD, Lister TA, Fitzgibbon J. Mutation of CEBPA in familial acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2004; 351(23):2403-7.
40. Holme H, Hossain U, Kirwan M, Walne A, Vulliamy T, Dokal I. Marked genetic heterogeneity in familial myelodysplasia/acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2012; 158(2):242-8.
41. Gao J, Gentzler RD, Timms AE, Horwitz MS, Frankfurt O, Altman JK. Heritable GATA2 mutations associated with familial AML-MDS: a case report and review of literature. J Hematol Oncol. 2014; 7(1):36.
42. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405.
43. Kumar CC. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. Genes Cancer 2011;2:95-107.
44. Tamamyan G, Kadia T, Ravandi F, et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;110:20-34. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.12.004

45. Ries S. Citomorfološka dijagnostika akutnih mijeloičnih leukemija – podjela prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji. *Medicina fluminensis* 2011; 47; 4:353-359.
46. Lipozenčić J. i suradnici. *Dermatovenerologija*. Medicinska naklada. Zagreb; 2008.
47. S. Franković i suradnici. *Zdravstvena njega odraslih*. Medicinska naklada. Zagreb; 2010.
48. Shipley JL, Butera JN. Acute myelogenous leukemia. *Exp Hematol* 2009;37:649-58.
49. Zulian GB, Mirimanoff RO. Ten-year nodular sclerosing Hodgkin's disease and second malignancies. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989; 25:659-665.
50. Travis LB, Curtis RE, Boice JD, i sur. Second cancers following non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* . 1991; 67:2002-2009.
51. Sont JK, van Stiphout WA, Noordijk EM, i sur. Increased risk of second cancers in managing Hodgkin's disease: The 20-year Leiden experience. *Ann Hematol*. 1992; 65:213-218.
52. Abrahamsen JF, Andersen A, Hannisdal E, i sur. Second malignancies after treatment of Hodgkin's disease: The influence of treatment, follow-up and age. *J Clin Oncol*. 1993; 11:255-261.
53. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J, i sur. Clinical cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003;102:43–52.
54. Clark TG, Micallef INM, Lillington M, Apostolidis, J, Amess JML, Neat M. i sur. Therapy-related myelodysplasia and secondary acute myelogenous leukemia after high-dose therapy with autologous Hematopoietic Progenitor-Cell Support for Lymphoid Malignancies. *J Clin Oncol*. 2000; 18; 5: 947-955.
55. Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, i sur. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and

- autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1994;12:2527-2534.
56. Stone RM, Neuberg D, Soiffer R, i sur. Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1994;12:2535- 2542.
57. Rohatiner A. Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia after myeloablative therapy with autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 1994;12:2521-2523.
58. Miller JS, Arthur DC, Litz CE, i sur. Myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation: An additional late complication of curative cancer therapy. *Blood*. 1994; 83:3780-3786.
59. Traweek ST, Slovak ML, Nademanee AP, i sur. Clonal karyotypic hematopoietic cell abnormalities occurring after autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1994; 84:957-963.
60. Brennan P, Coates M, Amstrong B, Colin D, Boffetta P. Second primary neoplasms following non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia. *Br J Cancer*. 2000;82(7):1344–7.
61. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958–1996 a search for common mechanisms. *Br J Cancer*. 2001;85(7):997–1005. doi: 10.1054/bjoc.2001.
62. Brennan P, Scélo G, Hemminki K, Mellemkjaer L, Tracey E, Andersen A, i sur. Second primary cancer among 109 000 cases of non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 2005;93(1):159–66. doi: 10.1038/sj.bjc.6602654.
63. Okines A, Thomson CS, Radstone CR, Horsman JM, Hancock BW. Second primary malignancies after treatment for malignant lymphoma. *Br J Cancer*. 2005;93(4):418–24. doi: 10.1038/sj.bjc.6602731.
64. Federico M, Luminari S, Gobbi PG, Sacchi S, Di Renzo N, Lombardo M, i sur. The length of treatment of aggressive non-Hodgkin's



- lymphomas established according to the International Prognostic Index score: long-term results of the GISL LA03 study. *Eur J Haematol. Eur J Haematol.* 2006;76(3):217–29. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00609
65. Gobbi PG, Ghirardelli M, Avanzini P, Baldini L, Quarta G, Stelitano C, i sur. A variant of ProMACE-CytaBOM chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma with threefold higher drug dose size but identical cumulative dose intensity. A pilot study of the Italian Lymphoma Study Group (GISL) *Haematologica.* 2000;85(3):263–8.
66. Gobbi PG, Broglia C, Valentino F, Mammi C, Lombardo M, Merli F, i sur. The role of dose size in a chemotherapy regimen (ProMECE-CytaBOM) for the first-line treatment of large B-cell lymphomas: a randomized trial by the Gruppo Italiano Studio Linfomi (GISL) *Ann Oncol.* 2006;17(4):676–82. doi: 10.1093/annonc/mdl002.
67. Merli F, Vitolo U, Luminari S, Mazza P, Stelitano C, Rossi G, i sur. R-CHOP vs R-mini-CEOP in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma: an interim report from Intergruppo Italiano Linfomi (ILL) *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005 Nov;106:4729.
68. Merli F, Bertini M, Sacchi S, Liberati AM, Malorgio F, Vitolo U, i sur. A pilot study with an oral chemotherapy regimen (CIEP) in the treatment of diffuse large cell lymphoma (DLCL) in elderly patients: an interim report from Italian Lymphoma Intergroup (ILI) *Ann Oncol.* 2002;13.
69. Carney DA, Westerman DA, Tam CS, Milner A, Prince HM, Kenealy M, i sur. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following fludarabine combination chemotherapy. *Leukemia.* 2010;24(12):2056–62. doi: 10.1038/leu.2010.218.

IZJAVA O AUTORSTVU  
I  
SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, IVAN ŠIMUNIĆ (*ime i prezime*) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor diplomskog rada pod naslovom MALIGNOMI BIJELIH KRVNIH STANICA U KLINIČKOJ PRAKSI (*upisati naslov*) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:  
(*upisati ime i prezime*)

Šimunić Ivan  
(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, IVAN ŠIMUNIĆ (*ime i prezime*) neopozivo izjavljujem da sam suglasan s javnom objavom diplomskog rada pod naslovom MALIGNOMI BIJELIH KRVNIH STANICA U KLINIČKOJ PRAKSI (*upisati naslov*) čiji sam autor/ica.

Student/ica:  
(*upisati ime i prezime*)

Šimunić Ivan  
(vlastoručni potpis)