

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје
Медицински факултет, Скопје

Универзитетска клиника за хематологија



**ЕВОЛУЦИЈА ВО ЗГРИЖУВАЊЕТО, ПРОГНОЗАТА
И КВАЛИТЕТОТ НА ЖИВОТ НА ПАЦИЕНТИТЕ
СО ХОЧКИНОВ ЛИМФОМ**

- докторска дисертација -

Асист. докторанд д-р Газменд Амзаи

Скопје

2018 година

Ментор:

Проф. д-р Оливер Каранфилски

**Овој труд им го посветувам на татко ми Али и мајка
ми Надире, за сета љубов, разбирање,
грижа, постојано охрабрување и поддршка што безрезервно ми ги подарија.
Ви благодарам што ме учевте да верувам во себе, во моите соништа и во Господ!**

**На мојата брилијантна сопруга Арјета, на моите свезди
на надежта, ќерките Доа и Ада
и на внук ми Олти,
за сите нивни насмевки и прегратки.**

СОДРЖИНА

СОДРЖИНА	4
АПСТРАКТ	6
ABSTRAKT	8
КРАТЕНКИ	10
1. ВОВЕД	12
1.1 Историја и дефиниција на заболувањето	12
1.2 Епидемиологија	17
1.3 Етиологија	17
1.4 Ризик-фактори	20
1.5 Клиничка слика	20
1.6 Дијагноза	22
1.6.1 Дијагностички процедури	22
1.6.2 Лабораториски анализи	23
1.6.3 Техники за сликање	24
1.7 Класификација и клинички стадиуми	26
1.8 Прогностички модели	28
1.9 Терапија	32
1.9.1 Стратификација во клинички стадиуми	35
1.9.1.1 Поволен ран стадиум	35

1.9.1.2 Неповолен ран стадиум	36
1.9.1.3 Напреднат стадиум	37
1.9.2 Примарно рефрактерни и релапсни пациенти	41
1.9.3 Нови лекови во третманот на Хочкинов лимфом	48
1.10 Доцни компликации кај лекувани пациенти со Хочкинов лимфом	51
1.10.1 Кардијални компликации од терапијата	52
1.10.2 Белодробни компликации од терапијата	55
1.10.3 Малигни неоплазми како компликации од терапијата	55
1.10.4 Инфертилноост (стерилитет)	56
1.10.5 Други доцни компликации	58
2. МОТИВ	59
3. ЦЕЛИ	59
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	61
5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	63
6. РЕЗУЛТАТИ	64
7. ДИСКУСИЈА	116
8. ЗАКЛУЧОЦИ	135
9. ЛИТЕРАТУРА	139

А П С Т Р А К Т

Ефикасната полихемотерапија, прецизно насочената и оптимално дозирана радиотерапија, имунотерапијата, трансплантацијата, подобрувањето на стејдинг-процедурите, како и значајното подобрување на супортивните мерки во ситуација на миелосупресија, инфекции и други компликации, придонесуваат кај најголемиот број пациенти со ХЛ (75-90%) да се постигне излекување, при што ефектот од третманот корелира со клиничкиот стадиум и со другите прогностички фактори на болеста. Таа позитивна еволуција и тој прогрес во дијагностиката, лекувањето и општо во згрижувањето на пациентите со Хочкинова болест, ја следи и ја практикува и нашата клиника. Во услови на современа дијагностика и третман, 10-годишното преживување за целата популација анализирани наши пациенти изнесува 83,5%.

Студијата е дизајнирана како ретроспективно-проспективна, односно во неа се вклучени 287 болни со Хочкинов лимфом, дијагностицирани и лекувани на Универзитетската клиника за хематологија во периодот од 2005 до 2015 година. Пациентите се на возраст над 14 години, со документирана хистопатолошка дијагноза на Хочкинов лимфом и со валидна медицинска документација со клинички и лабораториски податоци за основното заболување, за ординираната терапија, како и за клиничкото следење на пациентите. За детекција на можни доцни компликации од третманот, кај пациентите со долготрајна ремисија е предвидено изведување на анализа на спермограмот, ЕКГ, ехокардиографија и спирометриски испитувања.

Основните клинички карактеристики на анализираната популација, со лесни отстапувања, корелираат со тие во релевантната медицинска литература. Кај најголем број (91,6%) на „де ново“ дијагностицирани пациенти, АВVD хемотерапијата била прволиниски избор. Оптимален одговор кон терапијата, односно ремисија, е постигната кај 88,4% од лекуваните пациенти. Примарно рефрактерни кон терапија остануваат 9,8% од пациентите, додека кај 16% од пациентите се нотирани еден или повеќе релапси после CR. Анализата на резултатите од лекувањето на R/R ХЛ со различни тераписки пристапи, го дефинираат BEACOPP како најефикасна опција. Високодозната хемотерапија поддржана со автологен графт како стратегија кај нашите R/R пациенти, обезбедува 5-

годишно преживување кај 51% од пациентите, додека 45% од нив преживуваат подолго од 10 години.

Интернационалниот прогностички индекс (IPI) е апсолутно применлив и на нашата испитувана популација. Со статистички методи е анализирано влијанието на повеќето параметри врз вкупното преживување. Мултиваријантната статистичка анализа ги издвои нивото на хемоглобин и клиничкиот стадиум како прогностички сигнификантни во однос на вкупното преживување.

Но и покрај напредокот во излекувањето со примена на оптимизирани терапевтски протоколи, останува отворено прашањето за можните несакани ефекти од третманот. Особено внимание се посветува на долгорочните несакани последици, како што е ризикот за развој на втор малигнитет (кај 8,7% од нашите лекувани пациенти), ризикот за не-неопластички компликации, главно кардијални (20,8%) и пулмонални компликации (кај 24,7%), како и ризикот за развој на секундарна инфертилност, прашање кое е од императивно значење за квалитетот на животот на пациентите. ABVD е со ниско ниво на гонадотоксичност, што е потврдено и кај нашата испитана популација пациенти, кои по ABVD хемотерапија имале ризик за инфертилност од 6,1% за мажите (нарушен спермограм) и 18,9% за жените (пореметен менструален циклус; од нив 85% биле на возраст над 30 години). Спермата на пациентите со ХЛ пред третманот е со понизок квалитет во однос на здравата машка контролна популација. Кај пациентите опфатени со оваа анализа, се покажа дека дури 15% од нив веќе имале дијагностицирани отстапувања од нормалното.

ABSTRACT

Efficient polychemotherapy, precisely focused and optimally dosed radiotherapy, immunotherapy, transplantation, improvement of the staging procedures, significant improvements in supportive measures during myelosuppression, infections and other complications, have contributed to the cure of most of the patients with HL (75-90%), and the effect of the treatment is in correlation with the clinical stage and other prognostic factors of the disease. At our institution we follow and implement into practice these positive trends in the evolution and progress achieved in the process of diagnosing, treatment, and the overall management of patients with Hodgkin disease, which is reflected in the overall survival of our analyzed patient population, reaching 83.5% at 10 years.

The present study is designed as a retrospective-prospective one, and it includes 287 patients with Hodgkin's lymphoma, diagnosed and treated at the University Clinic for Hematology in Skopje, in the period from 2005 until 2015. The patients are above the age of 14, with a documented histopathological diagnosis of Hodgkin's lymphoma and with valid medical documentation, including clinical and laboratory data on their initial condition, the administered therapy, as well as the clinical follow-up of the patients. An analysis of the spermogram, performing an ECG, echocardiography and spirometric examinations are warranted for detection of potential late complications, resulting from the treatment of patients, following long-term remissions.

The basic clinical features of the analyzed population correlate with those reported in the relevant medical literature, with slight deviations. Most of the de novo diagnosed patients (91.6%) are treated with ABVD chemotherapy as a frontline choice. Optimal response to treatment, i.e. remission, is achieved by 88.4% of the treated patients. Nevertheless, 9.8% of the patients remain primarily refractory to treatment, whereas one or more relapses following CR, have been noted in 16% of the patients. The analysis of the results regarding the treatment of R/R HL patients, using various therapeutic approaches, defines BEACOPP as the most efficient option. High-dose chemotherapy, followed by autologous hematopoietic stem cell graft, as a strategy for our R/R patients, ensures a 5-year overall survival for 51% of the patients, whereas 45% of the patients survive more than 10 years.

The International Prognostic Index (IPI) is absolutely applicable to our group of analyzed patients. The influence of many parameters, regarding the overall survival rate, has been analyzed utilizing various statistical methods. The multivariate statistical analysis has distinguished the hemoglobin level and the clinical stage of the disease as prognostically significant regarding the vital statistics.

Nonetheless, despite the progress achieved regarding treatment outcomes due to optimization of therapeutic protocols, the issue of potential side effects, arising as a treatment consequence, remains open. These include late adverse consequences, such as the risk of second malignancy (in 8.7% of our treated patients), the risk of non-neoplastic complications, mainly cardiac (20.8%) and pulmonary complications (24.7%), as well as the risk of developing secondary infertility, which is of imperative importance for the patients' quality of life. ABVD carries a low degree of gonadotoxicity, which is also confirmed in our analyzed patient population treated with ABVD chemotherapy, resulting in low risk for infertility: 6.1% of the men had spermogram irregularities, and 18.9% of the women manifested disruptions in their menstrual cycle, of which 85% were over the age of 30. The sperm of the patients with HL is with poorer quality, compared to the healthy male control population, even prior to treatment, which is confirmed by as high as 15% abnormal findings.

КРАТЕНКИ

XLI	Хочкинов лимфом
HRS	Хочкин/Рид-Штернберг-ови клетки
EBV	Епштајн-Баровиот вирус
EBNA1	Епштајн-Баров нуклеарен антиген 1
LMP1	Латентен мембрански протеин 1
LMP2	Латентен мембрански протеин 2
PD-L1/L2	Лиганд за програмирана смрт-1 и 2
КТ	Компјутеризирана томографија
ПЕТ	Позитрон-емисиона томографија
cHL	Класичен Хочкинов лимфом
NLP	Нодуларна лимфоцитно предоминантна
NS	Нодуларна склероза
MC	Мешана целуларност
LP	Лимфоцитна преминација
LD	Лимфоцитна деплеција
IPS	Меѓународен прогностички систем
EORTC	Европска организација за истражување и третман на рак
GHSG	Германска студиска група за Хочкин
iPET-2	Интермедиерен ПЕТ после два циклуса на хемотерапија

RT	Радиотерапија
MOPP	Nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, prednisone
ABVD	Doxorubicin, bleomycin, vinblastine и dacarbazine
BEACOPP	Bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine и prednisone
COPP	Cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone
IFRT	Радиотерапија над зафатените регии
PFS	Преживување без прогресија
OS	Вкупно преживување
CR	Комплетна ремисија
PR	Парцијална ремисија
R/R пациенти	Рефрактерни и релапсни пациенти
HDCT+ASCT	Високодозна хемотерапија следена со автологна трансплантација на матични клетки
ICE	Ifosfamide, carboplatin, etoposide
DHAP	Dexamethasone, cisplatin, високи дози cytarabine
DexaBeam	Dexamethasone + carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan
BEAM	BCNU, etoposide, cytarabine, melphalan
auto-SCT или ASC	Автологна трансплантација на матични клетки
allo-SCT	Алогена трансплантација на матични клетки
TRM	Смртност поврзана со трансплантација
GVHD	Болест на калемот против домаќинот
RIC	Кондиционирање со низок интензитет

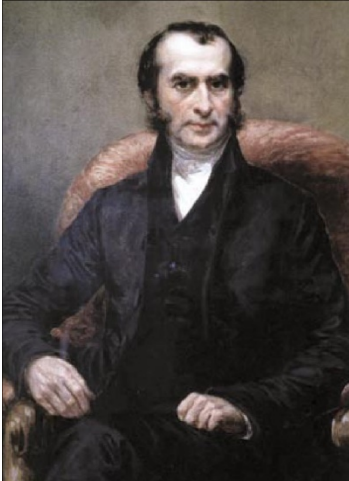
ЕВОЛУЦИЈА ВО ЗГРИЖУВАЊЕТО, ПРОГНОЗАТА И КВАЛИТЕТОТ НА ЖИВОТ НА ПАЦИЕНТИТЕ СО ХОЧКИНОВ ЛИМФОМ

1. ВОВЕД

1.1. Историја и дефиниција на заболувањето

Хочкинов лимфом е лимфопролиферативна малигна болест која има брилијантна, богата и живописна историја. Иако не е првата откриена малигна болест, таа е една од првите кои се прецизно опишани и прва малигна болест кај којашто терапевтските истражувања се покажаа успешни. Клиничките истражувања на Хочкиновиот лимфом се модел за многу други видови на малигни неоплазми, и многу придонесуваат во медицинската онкологија за разбирање на малигната трансформација, принципите на дијагностицирање и дефинирање на канцерот врз цитолошка основа (присуство на Рид-Штернбергови клетки), прва клинички „стејдирана“ неоплазма, како и симбол на терапевтски триумф над малигните неоплазми (прв канцер третиран успешно со хемотерапија и радиотерапија).

Болеста спаѓа во групата на хематолошки малигноми, а го носи името на англискиот лекар Томас Хочкин (Thomas Hodgkin, 1798-1866 г., слика 1), кој прв детално ја опишал болеста во медицинската литература во 1832 година, иако, како што и тој наведува, најраниот опис на Хочкинов лимфом го дал Марчело Малпиги (Marcello Malpighi, 1628 – 1694 г.) во 1666 година, еминентен италијански лекар и биолог, еден од основачите на микроскопската анатомија. Малпиги, во своето дело “De viscerum structura exercitatio Anatomica” ја опишува болеста кај 18-годишна девојка со нодули во слезенката.^{1,2,3}



Слика бр.1 Thomas Hodgkin (1798-1866)

Хочкин □ припаѓал на религиозната заедница квекери, верско движење кое се карактеризира со отсуство на религиозни догми, а го сочинуваат луѓе со нежна природа, чии главни особини се скромност, едноставност во комуникацијата и во облекувањето. Таа верска определба му била непожелен и несигурен елемент во тоа време, па Хочкин бил принуден своето образование да го продолжи во Единбург, надвор од своето место, далеку од англиските универзитети „Оксфорд“ и „Кембриџ“. Во нивната филозофија животот е добар сам по себе и според тоа човекот треба да живее само правејќи корисни работи за доброто на сите. Почитувајќи ги принципите на својата секта во дневните активности, во кариерата и во текот на целиот живот, тој останал неуморен борец за доброто. Но 33 години подоцна признание за научното достигнување му дава Семјуел Вилкс. Тој во својот труд дава детален опис на серија пациенти, но свесен дека станува збор за истата болест, проблематика и прашања на кои веќе е одговорено, болеста ја нарекува Хочкинова болест.³

За време на студиите во Единбург и посетите на европските медицински центри, Хочкин запознал луѓе кои имале големо влијание во неговиот живот и во неговите идни активности. Во Париз (1821-1822 г.) се сретнал со Рене Ленек, човекот кој го измислил стетоскопот и кој го научил како да го користи за тој потоа да го донесе во Англија.

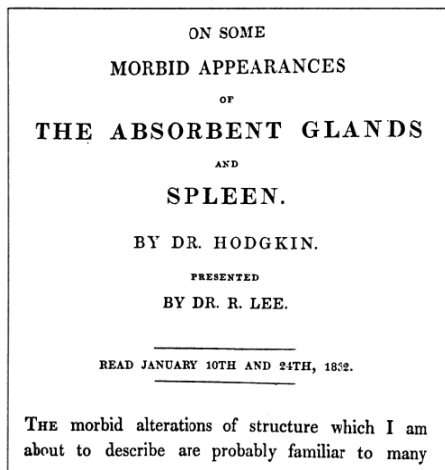
Познат е како еден од трите „големи мозоци“ во Гајевата болница, бидејќи во тоа време во истата болница во Лондон Хочкин работел заедно со Ричард Брајт (Richard

Bright, 1789-1858 г.) и со Томас Адисон (Thomas Addison, 1793-1860 г.). Интересен е фактот дека сите нивни откритија во медицината ги добија нивните имиња.

Освен неговата генијалност, прилично е евидентно дека за постигнатите успеси и среќата била на страната на Хочкин. Да се биде на вистинското место во вистинско време, да бидеш опкружен со толку паметни луѓе, мотивира, стимулира, разговарате со колегите, ги слушате нивните медицински проблеми и често во нивните проблеми гледате некои паралели на вашите проблеми.

Слично поврзување на идеи сигурно постоело и меѓу тројцата научници во Гајевата болница, односно тројцата научници го користеле истиот принцип при истражување, корелација на клиничка болест и физиолошките процеси во текот на животот со анатомските промени и патолошкиот материјал наоѓан после смртта на пациентот. Брајт правел корелација на отокот на меките ткива со албуминуријата кај пациентите во текот на животот, со типот на бубрежно оштетување кај истите после нивната смрт, Адисон ги поврзал симптомите на пигментација на кожата, слабост, неподнесување на напор во текот на животот, со болести на надбубрежната жлезда.

Хочкин остави траги во медицината со својот труд “On some morbid cases of the absorbent glands and spleen” (слика 2). Во времето кога многу малку се знаело за клеточната структура на органите, тој на седум пациенти на коишто им била извршена аутопсија, покажал дека слезината и лимфните јазли можат одделно да заболуваат, и така зголемените „апсорбентни жлезди“ и енормната слезина, испитувани по смртта на пациентите, се без знаци на инфламација, алудирајќи на можноста примарниот процес во самите лимфни жлезди да е причина за заболувањето.⁴ Неговото цврсто убедување дека станува збор за примарна болест на лимфните жлезди го качува на пиедестал и со право му се припишува најголемата заслуга за оваа болест, бидејќи многу други патолози и анатоми пред него, како што и тој знаел, виделе зголемени лимфни жлезди, но сметале дека тие се резултат на секундарна состојба, односно дека предизвикувачот е воспалителен процес.⁵



Слика бр.2

Прв опис на Хочкинов лимфом,
публикација од 1832.



Слика бр.3

Цртеж од Robert Carswell (1828),
седмиот случај со Хочкинов
лимфом во извештајот на Хочкин.

Неговиот седми обработен случај му бил пратен од неговиот пријател Роберт Карсвел (Robert Carswell, 1793–1857) и во дел од колекцијата на патолошки цртежи на Карсвел е и овој случај како прва илустрација на патологија на Хочкинов лимфом (слика 3). Хочкин со неговата широчина, со неговите либерални ставови, социјално прогресивната личност, посветен на хуманоста, кој се залагал за реформи во медицинското образование, за правата на странците, против ропството, си создал многу непријатели во медицинската професија. Поради тоа било наместено да не успее да добие професионално звање во Гајевата болница, иако вредноста на неговите медицински активности била добро позната. Тој е инспирација за сите млади научници во светот, за тоа дека секој може да ги надмине сите животни препреки. Голем професионалец, поклоник на Хипократовата заклетва, интелект кој никогаш не се штедел, бил секогаш подготвен да помогне. Многу од неговите пријатели не сакале медицински да бидат прегледани и избегнувале консултации со него, бидејќи знаеле дека нема да им наплати.

Хочкин секогаш бил напреден во своите медицински идеи, тој е и еден од првите поддржувачи на превентивната медицина. Во своето дело “On the Means of Promoting and Preserving Health 1841” го дава одговорот на прашањето *Дали сакаме да го лекуваме пациентот или да го подобриме неговото здравје?!*, сметајќи дека превенцијата како

стратегија има големо значење за подобрување на здравјето како најголемо човечко богатство.

Иако Хочкин дал само макроскопско објаснување на болеста, без да навлезе во микроскопската евалуација на лимфните жлезди, неговото дело е запишано во златните страници на историјата на Хочкиновиот лимфом (ХЛ).

Во текот на втората половина на XIX век, многумина научници направиле хистолошки испитувања на случаи на Хочкинов лимфом и слични заболувања. Од тие описи е донесен заклучок дека кај Хочкиновиот лимфом е нарушена нормалната архитектура на лимфните јазли, заменета со абнормално ткиво, фиброзно ткиво и дека болеста била поврзана со присуство на малцинство необични гигантски клетки во средина на повеќе типови на клеточни популации. Овие големи клетки, кои содржеле две или три јадра, јасно ги препознал и Гринфилд (Greenfield) во 1878 година, и тој го дава и првиот цртеж на таквите клетки при ниско зголемување на лимфниот јазол.⁶

Во 1898 година Штернберг (Sternberg) дал маестрален опис на овие гигантски клетки, а четири години подоцна тоа било следено и со објавување на класичната публикација на Дороти Рид (Dorothy Reed), со детален опис, поради што и до ден денес во нивна чест тие се нарекуваат Хочкин/Рид-Штернбергови клетки (HRS).^{7,8}

Сепак, природата, етиологијата и патогенезата на ХЛ останаа предмет на контроверзи повеќе од еден век.

Дефинитивните докази дека Хочкиновата болест е малигна неоплазма дојдоа во шеесеттите години од 20-тиот век, кога цитогенетските студии покажаа дека гигантските клетки ги задоволуваат двата основни атрибути на неопластични клетки: анеуплоидија и клонален раст. Поради нивната уникатна хистопатологија, дури во 1990-тите, со биолошкиот напредок во онкологијата, е докажано дека HRS се всушност моноклонални герминативни централни Б-клетки.^{9,10} Иако потекнуваат од Б-клетката, постои редукција на нормалната генетска програма на Б-клетките и тие не поседуваат типични површински маркери, но сепак туморските клетки обично ги задржуваат клучните фенотипски карактеристики на нормалните клетки од кои потекнуваат.^{11,12}

Молекуларната генетика на Хочкиновиот лимфом е една од највозбудливите области на истражување во последните години, со цел стекнатите знаења да се применуваат за

прогноза и за новите целни терапии. На пример, генетските промени во локусот 9p24 кои ги кодираат PD-L1/PD-L2, се скоро универзално присутни во класичниот ХЛ и се сметаат за дефинитивна карактеристика на болеста.¹³

1.2. Епидемиологија

Хочкиновиот лимфом е редок карцином на лимфниот систем, кој сочинува помалку од еден процент од сите карциноми според статистичките податоци. Околу два до три од 100.000 жители се погодени од оваа болест секоја година. Иако ова заболување може да се манифестира кај луѓе на секоја возраст, обично има два врва во фреквенцијата на појавување, меѓу 15 и 35 години и над 55 години.

Заболувањето е ретко кај деца под петгодишна возраст.^{14, 15, 16}

1.3. Етиологија

Одамна постои дилема околу етиологијата, односно околу тоа дали оваа болест е инфективна, инфламација или тумор?!

Точниот причинител не е познат. ХЛ е неоплазма која потекнува од клетките на лимфоидната лоза. Лимфоидните клетки се во различно време подложни на директни вирусни инфекции, генетски грешки, хронична стимулација од антиген и состојби на генерализирана имунодефициенција на домаќинот, односно овие четири динамични фактори се вклучени во лимфомогенезата.

Епидемиолошките и серолошките испитувања го поврзуваат Епштајн-Баровиот вирус (EBV) со настанување на болеста, а и геномот на EBV е детектиран во туморските примероци земени од пациенти со Хочкинов лимфом.^{17,18,19,20}

Неговата улога во лимфомогенезата и за тоа кој од EBV гените придонесува за разни малигни заболувања не е целосно разбрана. Само 20-40% од Хочкин-Рид Штернберговите клетки експримираат протеини од EBV вирусниот геном (Епштајн-Баров нуклеарен антиген EBNA-1 и латентите мембрански протеини 1 и 2, LMP1, LMP2), додека другите се EBV-негативни случаи, што е доказ дека EBV не е задолжителен за развој на болеста и веројатно претставува само кофактор во позитивните случаи и честопати најверојатно истовремено со имуносупресија на домаќинот доведува до малигном.

HRS клетките, иако експримираат имуногени протеини LMP1 и LMP2, сепак не се таргетираны од цитотоксични Т-лимфоцити. Поради тоа, разбирливо е зошто генерализираната имуносупресија е добро признаена карактеристика на ХЛ. Затоа и стратегиите за можните вакцини за EBV се фокусираат на развојот на LMP специфични вакцини, бидејќи LMP-1 и LMP-2 се клучни латентни антигени изразени во EBV асоцииран ХЛ.²¹

EBV ги кодира онкогените информации кои играат витална улога во заштитата на инфицираните Б-клетки од апоптозата во герминалниот центар, улога за нивна пролиферација (пролиферативна фаза) и улога во созревање во дефинитивни мемориски клетки (латентна фаза). Вирусните гени во туморската клетка се нарекуваат латентни бидејќи вирусот не ги користи за да произведува потомство.²²

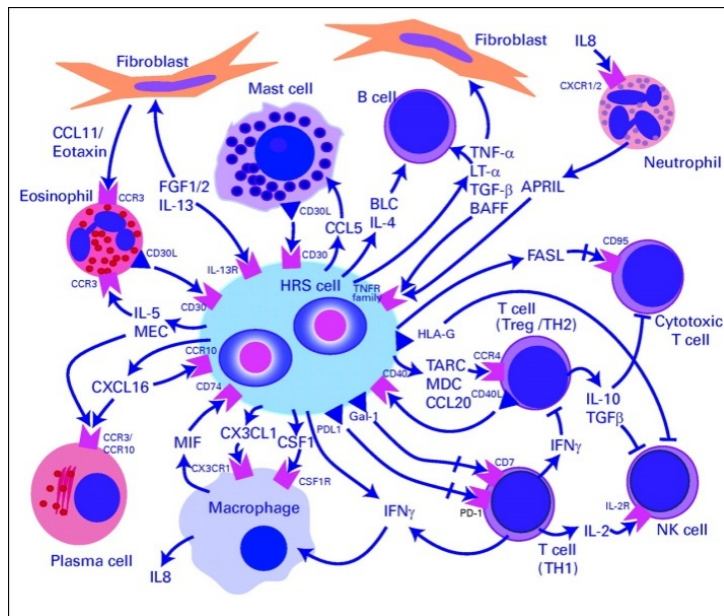
Во процесот на неопластичната трансформација, онкогенот на LMP1, кодиран од EBV, претставува главна движечка сила. LMP 1 делува како конститутивно активиран рецептор на семејството на рецептори на туморскиот фактор на некроза и овозможува засилување или заобиколување на физиолошките регулаторни сигнали преку директни и индиректни интеракции со протеините на семејството на рецептори, поврзани фактори со туморскиот фактор на некроза (TRAF-Tumor necrosis factor receptor-associated factors). TRAF поврзана активација може да резултира со постојана пролиферација што води до лимфом.^{23, 24}

Влијанието на EBV статусот на туморската клетка во прогнозата на ХЛ останува контроверзна, а со тоа и прашањето кои се почувствителни на хемотерапија, EBV позитивните или EBV негативните HRS клетки. Присуство на инфекција со EBV во HRS клетките може да го модулира составот на микросредината на туморот, да го зголеми количеството на одредени подгрупи на клетки, како што се Т-регулаторните лимфоцити и макрофагите, а тоа да корелира со лошата прогноза, веројатно како резултат на имунолошката толеранција кон туморските клетки. Истражувањата потврдија дека кај пациентите со ХЛ е препознаен еден имунодефицит, недостаток на ефективен имунолошки одговор против туморот.²⁵

EBV инфекцијата со повеќе молекуларни механизми го оркестрира профилот на секреција на про и антиинфламаторни цитокини (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, CD 25, TNF-alpha),

кои се одговорни за таква погодна микросредина за раст, преживување и имунолошко бегство на Хочкин-Рид Штернберговите клетки.^{26, 27}

На слика бр.4 се прикажани цитокините и хемокините кои се продуцираат од HRS клетките и околниот реактивен инфилтрат, нивната сложена и интерактивна микросредина во лимфомското ткиво и како HRS клетките примаат сигнали од микросредината преку површинските рецептори, што придонесува за пролиферацијата и антиапоптотичниот фенотип на овие клетки.



Слика бр. 4 Шематски приказ на интеракцијата на малигната Хочкин-Рид Штернбергова клетка и околните не-неопластични клетки.

Новите претклинички и клинички студии покажаа дека овие супстанции може да се користат како предиктори за клиничкиот исход на болеста, односно нивното вклучување во прогностичките модели може да го подобри нашето разбирање поврзано со биолошкиот неуспех од третманот, како и дека микросредината на туморот претставува ветувачка терапевтска цел, зголемувајќи ја надежда дека наскоро ќе се појават нови стратегии за третман, кои би се фокусирале на меѓусебните односи меѓу малигните и реактивните клетки.

1.4. Ризик-фактори

Факторите на ризик за развој на ХЛ не се целосно разбрани. Постои асоцијација со еколошките фактори, како земјоделски хемикалии, пестициди, бои за коса и др. Инциденцата на ХЛ е 1,8 пати повисока кај пушачите и ризикот се зголемува со времетраењето на пушењето.^{28,29}

Фамилијарните фактори сугерираат генетска предиспозиција за оваа болест (~1% од пациентите со Хочкинов лимфом имаат фамилијарна историја на болеста).³⁰

Роднините од прво колено на пациенти со ХЛ имаат 3-9 пати поголем ризик од појава на болеста во споредба со општата популација.³¹ Монозиготните близнаци, браќата или сестрите на пациенти со ХЛ имаат значително зголемен ризик за развој на болеста од 100 пати во споредба со генералната популација.³²

Бројни се истражувањата кои покажуваат дека неадекватен имунолошки одговор кон инфекција може да игра улога во патогенезата на Хочкиновиот лимфом.

Медицински состојби кои го компромитираат имунолошкиот систем се: ХИВ-инфекција, автоимуни болести, наследни имунодефиции, стекнати имунодефиции, користење на имунолошка супресивна терапија, како и изложеност на токсични хемикалии. Тие го зголемуваат ризикот за развој на болеста, но директна поврзаност не е докажана. Инциденцата на ХЛ е 5 до 14 пати поголема кај пациентите инфицирани со ХИВ, во споредба со неинфицираните.³³

Последните сознанија во областа на Хочкиновиот лимфом вклучуваат подобро разбирање на биологијата и на молекуларната патогенеза на туморот.^{34,35}

1.5. Клиничка слика

Хочкинов лимфом е главно болест на лимфните јазли и обично се манифестира со типична асимптоматска лимфаденопатија, што е откриено случајно или од страна на пациентот или со визуелизирачки техники, извршени поради сосема други причини. Исто така, може да се манифестира со широк спектар на паранеопластични ефекти, како специфична симптоматологија, нарушен имунитет, автоимуни феномени, тромбофилија или метаболни и ендокрини нарушувања.

Лимфните јазли на палпација се безболни и со густа конзистентност.³⁶

Почесто се зафатени супрадијафрагмалните лимфни јазли и тоа во 75% од случаите во цервикалната регија.³⁷

Може да се претстави како локализиран процес со зафаќање на една група лимфни жлезди или на орган или како широко дисеминирана болест.

За разлика од другите лимфоми, Хочкиновиот лимфом може да се шири од една група лимфни јазли во соседните јазли на многу јасен и предвидлив начин, преку лимфните канали.³⁸

Кај активна Хочкинова болест може да се јави карактеристична клиничка симптоматологија со покачена температура $>38^{\circ}\text{C}$, трески, ноќно потење, губење тежина ($>10\%$ за претходните 6 месеци) и хроничен пруритус, кои го дефинираат Б-клиничкиот тип на ова заболување и е присутен кај 30-40% од пациентите. Отсуството на карактеристичните симптоми го дефинира А-клиничкиот тип на Хочкиновиот лимфом.

Симптомите се почести во напредната фаза и најверојатно се должат на инфламаторните цитокини ослободени од страна на туморот.

При огромна медијастинална маса или директна екстензија на туморот, можат да предизвикаат локални симптоми, како болка, чувство на тежина и притисок во градите, кашлица, тешко дишење или синдром на горна празна вена поради компресија на соседните структури, лимфна опструкција и акумулација на екстраваскуларна течност (асцит) или инфилтрација на различни органи и нарушување на нивната нормална функција.

Цикличните температурни криви (Пал-Епштајнов тип) и болка појавена по консумација на алкохол, во зафатените жлезди, се ретки.

Иако се работи за болест најчесто лоцирана во лимфни жлезди, може да биде зафатен кој било орган во текот на болеста, како екстранодална дистрибуција преку хематогено ширење или со директна ткивна инвазија, а многу поретко, само кај 5% до 10% од пациентите, може да се појави како примарна манифестација главно на белите дробови, црниот дроб и во коскената срцевина.³⁹

1.6. Дијагноза

1.6.1 Дијагностички процедури

За дијагнозата се важни анамнезата и физикалниот преглед. Хочкинов лимфом најчесто се појавува на еден лимфен јазол или на низа или група јазли, често локализиран на една аксијална група јазли, цервикални, медијастинални или парааортални и се шири прво до анатомските соседни лимфни ткива, а за разлика од другите лимфоми, ретко се јавува на екстранодалните места и ретко се шири на непредвидлив начин.

Дијагноза на Хочкинов лимфом може да се постави само со хируршка биопсија на зафатен лимфен јазол или зафатена екстранодална локализација и прецизна хистопатологија со имунофенотипизација. Тенкоиглена аспирациона биопсија и кор-биопсијата претставуваат брзи, евтини, безбедни, минимално-инвазивни дијагностички процедури што честопати само сугерираат, овозможуваат брза и ориентациона дијагноза, но не се соодветни за сигурна дијагноза, бидејќи се можни лажно-позитивни и лажно-негативни резултати. Наод добиен со кор-биопсија, под одредени околности, може да се смета за минимално доволна дијагноза. Целата архитектура на лимфниот јазол е исклучително важна за точна дијагноза и за хистолошка класификација, што може да влијае врз изборот на терапија, поради што е препорачливо хируршки да се добие цел интактен лимфен јазол.

Кај зголемена лимфна жлезда или тумефакт што не се повлекува за 2-4 недели под антибиотска терапија или не е поврзан со локална инфекција, потребно е прво да се направи цитолошка анализа, а потоа врз основа на цитолошкиот наод, ако постои сомнение за малиген процес (класификациона група III, IV или V) се препорачува оперативно отстранување на истата (хируршка биопсија) и детална хистопатолошка дијагноза.

Хочкиновиот лимфом има микроскопски посебни морфолошки карактеристики, односно се карактеризира со присуство на неопластични гигантски бинуклеарни или мултинуклеарни клетки наречени Хочкин-Рид-Штернбергови клетки (HRS) кај класичниот Хочкинов лимфом, или т.н лакунарни или „porsogn“-тип клетки кај

нодуларниот тип со лимфоцитна преминација, опкружени со бениген реактивен инфилтрат.⁴⁰

Постојат многу варијации во морфологијата на HRS-клетките, тие ослободуваат фактори кои доведуваат до акумулација на реактивни лимфоцити, гранулоцити и макрофаги, кои обично сочинуваат повеќе од 95% на клеточноста на зафатениот лимфен јазол. Хочкин-Рид-Штернберговите клетки сочинуваат само 1-2% од вкупната туморска клеточна маса и експримираат речиси секогаш CD30 и CD15 антиген во 85% од случаите, а негативни се на CD45. Б-клеточните антигени обично се негативни, освен CD20 кој може да биде позитивен кај околу 20% од случаите. Имунофенотипот на малигните клетки кај NLP значително се разликува. Тие се карактеризираат со експресија на CD20 и CD45, а негативни се на CD30 и CD15.

Долги години беше енигма потеклото на Рид-Штернберговите клетки. Со долги истражувања околу овој проблем, докажано е дека во поголем дел од Хочкиновите лимфом, неопластичните Рид-Штернбергови клетки потекнуваат од Б-лимфоцити од герминативниот или од постгерминативниот центар.^{41,42}

Големи напори се прават за да се прецизираат деталите и механизмот на избегнување на апоптозата на оваа клетка, со цел да се придонесе за подобро разбирање на карактеристиките на оваа малигна клетка, а и нејзиното влијание врз текот и прогнозата на Хочкиновата болест.

1.6.2 Лабораториски анализи

Лабораториските испитувања не се директно дијагностички корисни при иницијалната „стејџинг“ процедура, но тие се значајни за проценка на функционалната состојбата на различни органи (пред сè на црниот дроб и на бубрезите) што ја условува можноста за спроведување на одреден хемотераписки третман како и за проценка на компликациите поврзани со болеста. На комплетна крвна слика со диференцијална леукоцитна формула може да се регистрира анемија, леукоцитоза, лимфопенија и тромбоцитопенија. Анемијата е присутна при дијагностицирање кај околу 40 % од пациентите со ХЛ, обично е резултат на хронична болест, во ретки случаи е поврзана со

хемолиза (Coombs-позитивна хемолитичка анемија) или резултат на зафаќање на коскената срцевина со ХЛ.

Од биохемиските лабораториски испитувања од особено значење е вредноста на седиментацијата на еритроцитите (високата седиментација е поврзана со полоша прогноза, иако е општ неспецифичен маркер на воспалението, може да биде корисен и за следење на пациенти и најавување на релапс на заболувањето), нивото на албуминот, нивото на ЛДХ (вредностите се пропорционални на големината на туморската маса), вредноста на В2 микроглобулинот (има одредено прогностичко значање), како и антиглобулинскиот (Coombs) тест. Дел од овие фактори имаат прогностички импликации и се сотаен дел на различни прогностички модели.

1.6.3 Техники за сликање

Компјутеризираната томографија (КТ) е универзален инструмент за снимање и најчесто употребуван за „стејдинг“ и следење на болеста. Современите КТ ги исполнуваат повеќето од посакуваните критериуми. Магнетната резонанца е индицирана во некои случаи кога неконтрастниот КТ се смета за несоодветен за пациенти со ренална инсуфициенција или алергија кон контрастот.

Напредок во снимањето посебно е направен со воведување на функционалните нуклеарни снимања, кои се користат како дијагностички и мониторинг модалитети кај ХЛ.

Позитрон-емисионата томографија (ПЕТ) со ¹⁸F-флуороеоксиглукоза (ФДГ) сè повеќе се користи во клиничката практика, има значајна сензитивност и специфичност како во иницијалниот стејдинг така и во проценка на одговорот од терапијата. Врз основа на мета-анализата од Зиљстра (Ziljstra) и соработниците ФДГ-ПЕТ скенот има сензитивност од 84% и специфичност од 90% за откривање на остаток на болеста по завршување на терапија кај пациенти со ХЛ.⁴³

КТ обезбедува важни анатомски детали, но не може со сигурност да прави разлика меѓу малигните и активните лезии од друга причина. Корелацијата на наодите од КТ со патолошките наоди покажува дека големината на лимфните јазли не била секогаш поврзана со присуство на ХЛ. КТ исто така има ограничена чувствителност за откривање на зафатеност на црниот дроб, слезенката и коскената срцевина.

Точно одредување на стадиумот на болеста е од суштинско значење за избор на соодветен третман како и за утврдување на прогнозата на болеста. Многу е важно клиничкиот стадиум да не биде проценет неправилно ниско и на тој начин пациентот да прима недоволно агресивна терапија, или пак клиничкиот стадиум неправилно да ја окарактеризира болеста како сериозна и пациентот непотребно да се претретира.

ПЕТ-КТ ја дава таа предност на интегрирање на функционалните и анатомските карактеристики на туморот. Вредноста на ПЕТ е во нејзината способност да се направи разлика помеѓу активен тумор и некроза или фиброза во резидуалните маси, кои често се присутни по третманот кај пациенти без какви било други клинички и лабораториски докази за болест. Конвенционалните анатомски техники на снимање не се во можност да ја направат оваа разлика бидејќи овие ткива генерално не се разликуваат по морфолошките карактеристики. Остаток или перзистентност на ФДГ при евалуација после третманот укажува на потребата за дополнителна терапија.

Скалата од пет точки за оценување на ПЕТ наодите е препорачана како стандардна алатка на Првата интернационална работилница за ПЕТ за лимфоми во Довил, Франција во 2009 година, оттогаш познати како Довил критериуми кои се широко применети.

Проспективните испитувања вклучуваат ПЕТ во различни временски точки, за време на иницијален „стејџинг“, интермедиерен ПЕТ во тек на терапија (корисен за оценување на одговорот на третманот) и после терапија за оцена на вкупниот ефект од третманот и за посттерапевски мониторинг.

Посттерапевските инфламаторни промени може да се забележат до 2 недели по хемотерапија, па затоа завршниот ПЕТ скен треба да се изведува најмалку 3 недели или оптимално 6 до 8 недели после завршување на хемотерапијата или хемоимунотерапијата и 8-12 недели по зрачење или хеморадиотерапија.

Изборот на модалитет за снимање зависи прво од достапноста, точноста и влијанието врз клиничкото донесување одлуки во моментот.

1.7. Класификација и клинички стадиуми

Класификацијата и одредувањето на стадиумот на болеста се од суштинско значење за клиничката практика. Светската здравствена организација (СЗО) за класификација на неоплазми на хематопоеетски и лимфоидни ткива, објавена во 2001 година, базирана на REAL (Revised European American Lymphoma) класификацијата и ревидирана во 2008 година, претставува светски консензус за дијагноза и за класификација и на Хочкиновиот лимфом.^{44,45,46} Според оваа класификација, постојат два различни ентитети на болеста: почестата форма, класичен Хочкинов лимфом (cHL) и поретко дијагностицираната форма (3-8% од случаите), нодуларна лимфоцитно предоминантна форма на Хочкинов лимфом (NLP).⁴⁷ Двете форми имаат различна имунофенотипизација, клинички тек, манифестации и одговор на терапија.

Класичниот Хочкинов лимфом од своја страна се дели на 4 подтипови: нодуларна склероза (NS), мешана целуларност (MC), лимфоцитна предоминанција (LP) и лимфоцитна деплеција (LD). Субкласификацијата на Хочкиновиот лимфом во најголема мера зависи од односот на неопластичните наспрема реактивните клетки во зафатениот лимфен јазол.

Практиката на „стејџинг“ на Хочкиновиот лимфом еволуирала во текот на овие 5 децении и тоа од клинички преглед и класични рендген-иследувања, до современи, софистицирани анатомски и функционални техники на сликање. Дијагностичката лапаротомија, лимфоангиографијата и галиум скинтиграфија иако корисни во минатото, сега се напуштени.

Потребата за стратегии за третман датира од времето кога радиотерапијата беше камен-темелник во третманот на ХЛ испорачана во многу широко поле над дијафрагмата, откривањето на ХЛ надвор од оваа област беше критично за одлуките за третман. Ова иницираше структурирање на класификацијата од Ен Арбор како критична алатка за дефинирање на раширеност на заболувањето и донесувањена клинички одлуки.

За дефинирање на клиничкиот стадиум (I-IV, A-B) сè уште општо е прифатен системот од Ен Арбор (Ann Arbor) модифициран на состанокот во Котсволдс.^{48,49} (Таб. 1)

Информациите добиени од методите за сликање се единствена и најважна детерминанта за одредување на стадиумот на болеста. Напуштени се интензивните

постапки и дефинирањето на патолошкиот стадиум со лапаротомија според оригиналната класификација од Ен Арбор.

Табела бр.1 Ен Арбор „стејџинг“ систем (модификација од Котсволдс).

Стадиум	
I	Зафатеност на една регија на лимфни јазли или една лимфоидна структура (слезина, тимус, Валдееров прстен)
II	Зафатеност на две или повеќе регии на лимфни јазли на истата страна од дијафрагмата
III	Зафатеност на регии на лимфни јазли на двете страни од дијафрагмата
III1	Лимфни јазли во хилусот на слезината, целијачни или портални лимфни јазли
III2	Параортални, мезентеријални или илијачни лимфни јазли
IV	Зафатеност на екстралимфатична локализација (висцерални органи) пр. црн дроб, бели дробови, коска
A	Без симптоми
B	Покачена температура, трески, ноќно потење, губење на тежина (>10% за претходните 6 месеци)
X	„Bulky“ заболување (при медијастинален тумор кој зафаќа > 1/3 од максималниот интраторакален дијаметар или >10 cm димензија на нодалната маса.
E	Зафатеност на екстранодална локализација

Стадиумите I и II според овој систем се сметат за ран стадиум, а стадиумите III и IV за напреднат стадиум на Хочкинов лимфом (слика бр.5).

Во моментот на дијагностицирање, 50-70% од пациентите се во ран стадиум (I и II) на болеста.

Раширеноста на малигната лимфаденопатија се одредува со клинички преглед, компјутеризирана томографија на врат, граден кош и абдомен (најдобро е да се користи ПЕТ-скенот во комбинација со КТ како софистицирана функционална техника за визуелизација) и биопсија на коскена срцевина. Во случај на иницијален негативен ПЕТ-скен, биопсија на коска не е задолжителна.

Одредување на стадиумот на болеста е клучен за изборот на терапија, а е значаен и во проценка на прогнозата.

Слика бр.5 Слика од иницијален ПЕТ/КТ кај 4 пациенти со ХЛ во моментот на поставување на дијагноза. Црните стрелки означуваат зафаќање на лимфните јазли. Кај првите двајца пациенти зафатени се лимфните јазли над дијафрагмата (стадиум I и II), кај третиот пациент над и под дијафрагмата (стадиум III), а четвртиот пациент е со IV стадиум, каде освен лимфните јазли, инволвирани се и црниот дроб и коските.

Ann Arbor Staging of Lymphoma



1.8. Прогностички модели

Колку повеќе е локализиран лимфомот, односно се работи за ран стадиум, прогнозата е подобра. Присуството на Б-тип на болеста носи полоша прогноза. Полоша прогноза има и кај постари пациенти (>65 години), кај кои е помала веројатноста да се толерира интензивна хемотерапија поради чести коморбидитетни состојби и помалата веројатност да се вклучат во клинички студии.⁵⁰

Според достапната литература, како неповолни прогностички фактори се цитираат и иницијалната висока седиментација, леукоцитоза со лимфопенија, анемијата, хипоалбуминемијата и машкиот пол.

За прогностичка проценка широко се користат клиничките и аналитичките параметри интегрирани во Меѓународниот прогностички систем (International Prognostic Score - IPS), според кој вкупно 7 варијабли носат прогностичка сигнификантност и тоа:

ниво на албумини под 40 г/л, ниво на хемоглобин под 105 г/л, машки пол, возраст над 45 години, IV стадиум на болеста, леукоцитоза над 15.000 во микролитар и лимфопенија под 8% од вкупниот број на леукоцити. Дури 84% од пациентите со сите негативни прогностички фактори имаат очекувано петгодишно преживување без болест. Секој дополнителен позитивен фактор го намалува вкупното преживување без болест за 7 %.⁵¹ Овој прогностички систем веќе се смета за надминат и е развиен со анализа на пациенти главно лекувани со МОРР и со слични протоколи. Иако оригиналниот IPS-7 опстанал како прогностички систем, со новите терапевтски напредоци, дел од варијаблите ја изгубиле прогностичката сигнификантност, прогностичкиот опсег на IPS-7 се намалил и конструиран е нов алтернативен прогностички индекс IPS-3 со користење на возраста, стадиумот и нивото на хемоглобин како варијабли. Овој индекс е поедноставен и дава попрецизна проценка на ризик, а тоа значи подобра алатка за предвидување на вкупното преживување.⁵²

Врз основа на клиничкиот стадиум и факторите на ризик, пациентите се поделени во ран-поволен, ран-неповолен и напреднат стадиум.^{53,54} (Табела 2)

Табела бр.2 Дефиниција на ризични групи на Хочкинов лимфом според European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) /Lymphoma Study Association (LYSA) и German Hodgkin Study Group (GHSG).

Тераписка група	EORTC/LYSA	GHSG
Ран-поволен стадиум	КС (Клинички стадиум) I-II без ризик-фактори	КС I-II без ризик-фактори
Ран-неповолен стадиум	КС I-II со ≥ 1 ризик-фактори	КС I, КС IIА со ≥ 1 ризик-фактори КС II В со ризик-фактори C/D
Напреднат стадиум	КС III-IV	КС II В со ризик-фактори A/B КС III-IV
Ризик фактори	(A) Голема медијастинална маса	(A) Голема медијастинална маса
	(B) Возраст ≥ 50 години	(B) Екстранодална локализација
	(C) Покачена седиментација >50 mm/h или >30 mm/h ако се присутни симптоми	(C) Покачена седиментација >50 mm/h или >30 mm/h ако се присутни симптоми
	(D) ≥ 4 нодални регии	(D) ≥ 3 нодални регии

Дефиницијата за напреднат стадиум ја одразува главно раширеноста на туморот утврден со конвенционалните радиолошките наоди, така што класификацијата од Ен Арбор не содржи релевантни прогностички информации. Многу клинички испитувања се во тек и за други прогностички индикатори. Иницијалниот висок волумен на метаболно активен тумор и максимално преземање на радиотрансерот во лезијата на ПЕТ, се поврзуваат со несаканите исходи на ХЛ. Иако не се користи често, овој метод може многу да помогне за проценка на прогнозата и за водење на терапијата во клиничката практика.⁵⁵

Високата експресија на CD68 е поврзана со несакан исход, додека FOXP3 и CD20 експресијата на туморските клетки е предиктор на супериорни резултати. Новите студии ја покажаа поврзаноста на CD68 со вкупното преживување. Околу 63% од пациентите со експресија на CD68 повеќе од 25% имале очекувано 5-годишно преживување, наспроти 88% кај оние кои имале помала од 25% експресија на CD68.⁵⁶

Ремер (Roemer et al.) во биоптичните примероци на пациенти со дијагностициран Хочкинов лимфоми откриле дека скоро сите пациенти со ХЛ имале промена на PD-L1 (лиганд за програмирана смрт-1) и PD-L2 локус, со спектар на 9p24.1 промени кои се движат од ниско ниво на полисомија до униформна амплификација на 9p24.1. Бројот на копии на промените PD-L1/PD-L2 се всушност патобиолошка карактеристика на сНЛ. Преживувањето без прогресија (PFS) било значително пократко кај пациенти со 9p24.1 амплификација и тие пациенти имале иницијално напредна болест, што сугерира дека 9p24.1 амплификацијата е асоцирана со неповолна прогноза, а од друга страна дава надеж за успешно лекување со PD-1 инхибитори.¹³

Пациентите со напреднат стадиум на Хочкинов лимфом сè уште претставуваат хетерогена група со различен профил на ризик. Над половина од пациентите со најнеповолна група (IPS-7) постигнуваат трајна комплетна ремисија, па затоа многу лекари сметаат дека иницијалните достапни маркери на IPS не се многу прецизни за избор на пациенти за интензивирање на третманот.

Галамини (Gallamini) и соработниците ја дефинирале прогностичната улога на раниот iPET-2 кај пациенти со напреднат ХЛ третирани со ABVD. Студијата покажала дека само 12.8% од пациентите со позитивен iPET имале 2 години преживување без болест, наспроти 95% пациенти со негативен iPET. Овој резултат бил високо статистички

значаен ($p < 0,0001$). Студијата покажала дека iPET-2 ја надминува (а може и да ја замени?!) прогностичката вредност на IPI при дијагностицирање.⁵⁷ Во реализираната мултиваријантна анализа вклучени се iPET-2 и IPS како континуирани варијабли. Прогностичката вредност на IPS се губи при додавање на iPET-2 во анализата. Кај голем број студии заклучокот е ист; раниот интерим ПЕТ (iPET-2) е најкорисен прогностички фактор, со супериорна предиктивна моќ кај пациенти со напреднат стадиум на ХЛ. Оваа прогностичка алатка е сурогатен тест за хемосензитивноста на туморот која ни овозможува да се препознае индивидуалниот ризик од неуспех во лекувањето и со тоа правовремено да се смени тераписката стратегија.^{58, 59, 60, 61}

За да не се третираат недоволно пациентите со висок ризик (како и да се спречи релапс) и да не се претретираат пациентите со добра прогноза (за да се спречи прекумерен токсичен ефект), развиена е идејата за прилагоден третман на лекување во кој интензитетот на третманот или се деескалира или се интензивира во зависност од регистрираниот ран одговор кон третманот. Во студијата S0816 (SWOG - Југозападна онколошка група) вклучени се пациенти со напреднат стадиум кои на позитивниот iPET-2 после два циклуса на ABVD добивале екскалиран BEACOPP шест циклуса. Двегодишното преживување без болест изнесувало 64%, многу повисоко од оригиналните наоди на Галамини (12,8%).⁶²

Дека интензивирање на третманот е од корист покажа и студијата HD0801 каде што пациенти со напреднат стадиум на ХЛ со позитивен iPET-2 после ординирање на два циклуса ABVD хемотерапија, рано добивале „salvage“ терапија со ифосфамид, следена со високодозна хемотерапија поддржана со автологна трансплантација на матични клетки. Двегодишно PFS е констатирано кај 76% од таа група пациенти, што е многу подобар резултат од историската контрола на Галамини и соработниците.⁶³

Сепак, во моментот на дијагнозата не може со точност да се идентификува значителна пропорција пациенти со многу лоша прогноза.

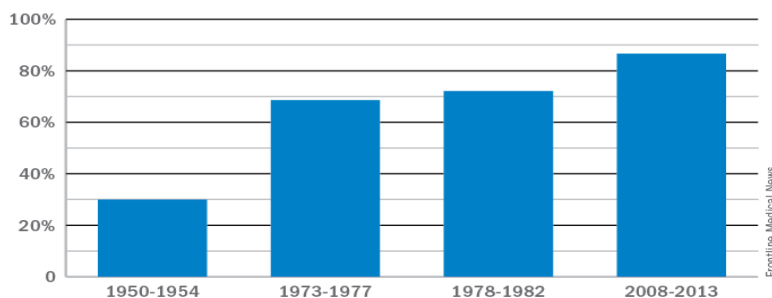
Прогностичките модели кај релапсните/рефрактерните пациенти не се јасно дефинирани како кај пациентите со „de novo“ Хочкинов лимфом. Иако е јасно и логично дека R/R пациентите претставуваат лоша прогностичка група, резистентност кон каков било тип на иницијална терапија директно го условува траењето на преживувањето.

1.9. Терапија

Малигните заболувања се втора водечка причина за смрт на глобално ниво.⁶⁴

Пред сè поради висококвалитетен третман смртноста од карциноми е намалена за околу 20,1% во периодот помеѓу 1980-2014 година. Очекувано, напредокот е поголем и побрз во поразвиените земји. Хочкиновиот лимфом е меѓу првите 6 од 29 најчести карциноми кај коишто е постигната стапка на 5-годишно преживување за над 85% од пациентите. Другите пет се: карцином на тестис, на тироидна жлезда, на простата, рак на дојка и меланом.⁶⁵ Преживувањето на пациентите со Хочкинов лимфом тројно се зголемило последните 6 декади. Во периодот 1950-1954 г., петгодишното преживување изнесувало 30%, споредено со 86,6% во 2008-2013 година. (Графикон бр.1)

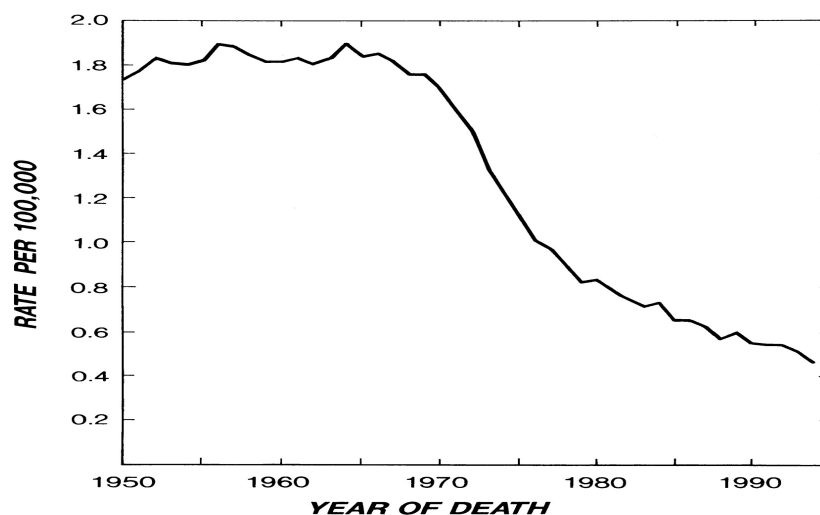
Графикон бр.1 Петгодишното релативно преживување е зголемено речиси за 300% во периодот од 1950 до 2013 година.



Note: Based on data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.
Source: JAMA 2017;317(4):388-406

Третманот на Хочкиновиот лимфом (ХЛ) е една од успешните приказни во современата модерна онкологија, како и прв доказ за успешноста на принципот на лекување на малигните заболувања со хемотерапија.⁶⁶ Кривата на смртност од Хочкинов лимфом во САД во 1950 година била над 1,8 на 100 000 жители годишно, во 1994 год. се намалила до 0,47 (графикон 2).⁶⁷

Според новите податоци на Националниот институт за канцер, бројот на смртни случаи од ова заболување на 100.000 жители годишно (2010-2014 г.) е намален на 0,3.

Графикон бр.2 Смртност од Хочкинов лимфом во САД од 1950 до 1994 година.

Постепеното подобрување на вкупното преживување е резултат на подобрувањето на разбирањето на биологијата на болеста, техниките за визуализација, мултидисциплинарниот современ медицински третман и на адаптираната терапија.^{68,69,70} Стапката на смртност се намалувала во просек за 2,6% секоја година во периодот од 2004-2013 година.⁷¹

Во принцип, класичниот Хочкинов лимфом се дели на три групи кога се носат одлуки за терапија (Германски систем-GHSG):^{53,54}

- Поволен ран стадиум
- Неповолен ран стадиум
- Напреднат стадиум

Оваа ризик-стратификација е клучна при изборот на адаптирана иницијална терапија. Целта е да се минимизира изложеноста кон терапија, но да се максимизира ефикасноста.^{72,73,74, 75}

Генерално, се користат четири ефективни терапевски модалитети: комбинирана индукциона хемотерапија, зрачна терапија, „salvage“ хемотерапија и високодозна хемотерапија со автологна трансплантација на хематопоеетски матични клетки. При планирање на третманот треба да се земат предвид неколку фактори, како: хистолошката форма на болеста, стадиумот на болеста, дали се работи за „de novo“, рефракторна или

релапсна болест, возраста на пациентот, присуството на коморбидитети и перформанс-статусот на пациентот.

Првата модерна индукциона комбинирана хемотерапија MOPP (nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, prednisone) е конструирана и ординирана од страна на Де Вита и соработниците.⁶⁶ Според Националниот институт за рак, 54% од една серија на 188 пациенти со напредна Хочкинова болест биле во долготрајна ремисија по третирање со MOPP-протоколот.⁷⁶ Овој протокол е поврзан со значителен степен на миелосупресија и инфертилноост, како и со ризик од развој на секундарна миелодисплазија и акутни леукемии.^{77, 78}

Комбинацијата на doxorubicin, bleomycin, vinblastine и dacarbazine (ABVD), прв пат опишан пред повеќе од 40 години од Бонадона, до денес се смета за стандарден третман, кој придонел за излекување на 70 до 80% од пациентите со Хочкинов лимфом.⁷⁹

ABVD не „ја затвора книгата“ за наоѓање стандарден поуспешен тераписки модел, па непосредно пред почетокот на новиот милениум, германската група за проучување на Хочкиновиот лимфом (German Hodgkin Study Group - GHSG) ги објави нивните први охрабрувачки резултати во третманот на Хочкиновата болест со новиот конструиран поагресивен протокол BEACOPP (beomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine и prednisone).⁸⁰ Во последователни испитувања, BEACOPP се етаблира како многу ефикасен протокол, кој носи висока стапка на вкупно преживување и комплетна ремисија, како и траен одговор кај пациенти со неповолен стадиум на Хочкинова болест. BEACOPP постигна импресивни стапки на преживување без прогресија во неколку компаративни студии во однос на ABVD протоколот.^{81, 82, 83, 84, 85, 86} Дил (Diehl) и соработниците покажаа супериорност на екскалираниот BEACOPP во однос на COPP/ABVD протоколот, со 8-годишно преживување без прогресија кај 85% од пациентите, наспроти 69%. Сепак, со оглед на високата агресивност на протоколот, проблем претставува повисоката стапка на рани и одложени несакани ефекти.

Радиотерапијата има огромно историско значање во третманот на Хочкиновата болест. Пред многу декади била единствена куративна тераписка опција и во периодот на MOPP-протоколот се спроведувала кај сите пациенти со прв и втор стадиум, со широко зрачно поле и со високи дози. Најчесто користена е таканаречената „mantle“ или пелерина

зона за зрачење над вратот, аксилите и медијастинумот за супрадијафрагмалните форми, односно зрачење во вид на обратно Y поле над парааорталната и над двете ингвинални регии, кај инфрадијафрагмалните форми на ХЛ.

Современите терапевски протоколи препорачуваат само зрачење над зафатените полиња (involved field) а не над цели регии, или уште попрецизно, над зафатените нодуси (involved node), и тоа со значително редуцирана зрачна доза. Зрачењето има своја примена и кај примарно хеморефрактерната болест, како адјувантна, дополнителна терапија над резидуалната туморска маса.

1.9.1 Стратификација во клинички стадиуми

1.9.1.1 Поволен ран стадиум

Прецизната проценка на стадиумот на болеста кај пациентите со Хочкинов лимфом е од клучно значење за изборот на соодветна терапија. Најсоодветниот, односно оптималниот третман за пациентите со ран стадиум, односно со поволна категорија на ризик, останува неуниверзално прифатен и е прашање за континуирана дебата. Резултатите за долгорочното преживување кај пациентите со ХЛ третирани само со радиотерапија над зафатените регии (IFRT-involved field radiation therapy), за првпат се објавени во 1960-тите.^{87,88}

Сепак, гласот на многу експерти и многу истражувања се во корист на комбинираниот модалитет на третман за раниот стадиум.^{72, 89, 90}

Стапката на релапс/рецидив само со радиотерапија е голем: 20-40%. Од друга страна и пациентите лекувани само со хемотерапија имаат висок процент на релапс, а тоа подразбира дека групата само со еден модалитет на терапија би имала поголема потреба за интензивна „salvage“ терапија.

Пациентите со поволен ран стадиум, кои примале комбиниран модалитет на терапија, имаат одличен исход (OS над 90%). Сепак, кај постарите или немоќни пациенти, или кај оние со други коморбидитети, или со еден збор речено кај лошите кандидати за хемотерапија, RT како изолиран пристап може да биде многу разумна опција.⁹¹

Постои недостаток на консензус во врска со идеалниот минимален куративен тераписки пристап кај пациентите со поволан ран стадиум, со што е можно помал ризик од сериозни токсични ефекти поврзани со третманот, првенствено секундарни малигноми и кардиоваскуларни настани, кои предизвикуваат значителен морбидитет и морталитет дури и по 2 децении од третманот.^{92, 93, 112}

N10 студијата е една од првите големи студии каде што е потврдена користа од намалување на интензитетот на третманот кај пациентите со ран поволан стадиум и тоа од 4 на 2 циклуса на ABVD, следено со намалување и на дозата на радиотерапијата од 30 Gy на 20 Gy во зафатените регии, што не ја намалило ефикасноста (OS 96,6% на 5 год.), но со што значајно се намалиле токсичноста и несаканите ефекти од третманот.⁹⁴

Останува прашањето дали со евалуација на раниот одговор со ПЕТ скен, кај пациентите со комплетен метаболен одговор може да се изостави RT. Новите податоци од литературата покажуваат дека и пациентите со негативен ПЕТ скен без RT сепак имаат скромно зголемена можност за релапс.^{95, 96} Сè уште не може да се дефинира популација на пациенти кои безбедно би се третирале само со хемотерапија. Затоа менување на одлуката за натамошен третман, водено со резултатот од iPET, кај пациентите со ран поволан стадиум, надвор од клиничките студии, не се препорачува во моментот и 2 циклуса на ABVD хемотерапија, следено со 20 Gy IFRT е стандардна тераписка опција.

1.9.1.2 Неповолан ран стадиум

Општо е прифатено дека пациентите со стадиум I и II, кои имаат негативни фактори на ризик, треба де се лекуваат со хемотерапија во комбинација со радиотерапија. Сепак, оптималниот број циклуси на хемотерапија, оптималниот протокол на хемотерапија, дозата на зрачење, како и големината на зрачното поле, се предмет на тековни студии и дебати.

Студијата HD11 од GHSG етаблираше четири циклуси ABVD хемотерапија плус 30 Gy IFRT како стандард за пациенти со ран неповолан стадиум на ХЛ. Со овој пристап е постигнато 5 год. PFS кај 85% и OS кај 94,5% од пациентите.⁹⁷

Кај пациентите помлади од 60 години, кои се со добар перформансен статус, предвид доаѓа и поинтензивен третман со два циклуса BEACOPP хемотерапија, следен со

два циклуса ABVD хемотерапија и 30 Gy IFRT. Овој тераписки пристап е супериорен по однос на PFS наспроти четири циклуси ABVD хемотерапија плус IFRT (95% наспроти 89%), но не произведува разлика во OS.⁹⁸

1.9.1.3 Напреднат стадиум

Комбинираната хемотерапија е есенцијална примарна тераписка опција за пациентите со ХЛ во напреднат стадиум. Дополнителната радиотерапија не покажала каква било улога во лекувањето на напреднат стадиум на болеста.^{99, 100, 101, 102, 103} Контрoверзи сепак постојат во однос на идентификување на најдобриот специфичен тераписки протокол.

Пред воведувањето на хемотерапискиот протокол MOPP, повеќе од 95% од пациентите со напреднат стадиум на ХЛ завршувале фатално како последица на самата болест, во текот на првите 5 години од поставување на дијагнозата. Со MOPP хемотерапискиот пристап комплетна ремисија е постиганата кај 81%, 10 години преживуваат 50%, а 36% од пациентите прават релапс после постигната комплетна ремисија.¹⁰⁴

Бонадона (Bonadonna) и соработниците први објавија резултати за релевантноста на ABVD и на антрациклините во третманот на напреднат стадиум на ХЛ.^{79, 105, 106, 107} ABVD е алтернативен протокол со различен профил на токсичност од MOPP, прво користен во третман на пациенти кои не реагирале на MOPP, потоа како дел од хибриден модалитет (MOPP/ABVD) и на крај, откако серија големи мултицентрични истражувања ги потврдија сите предности на ABVD во однос на MOPP, ABVD тотално го заменува MOPP.^{108, 109}

Импресивна е користа во однос на вкупното преживување по додавање на ABVD, со што хибридниот ABVD/MOPP го зголемува вкупното 8-годишно преживување на 83,9%, наспроти 63,9% кај пациентите кои примале само MOPP.¹⁰⁵ ABVD и во компаративните директни студии, наспроти MOPP, покажа супериорни резултати во однос на вкупното преживување (7 год. OS= 77,4%, наспроти 67,9%).¹⁰⁷ Една студија со долго време на опсервација (14,1 година) на пациенти со напреднат стадиум на ХЛ после индукциона терапија со ABVD покажа 59% вкупно преживување и 47% преживување без болест.¹¹⁰

Дури и една американска студија, која покажа дека нема разлика во вкупното преживување меѓу ABVD и MOPP, сепак даде поддршка за ABVD како примарна линија на терапија, поради многу помалата токсичност.¹¹¹ Исто така, друга американска студија покажа клинички значајна хематолошка токсичност, почеста појава на миелодиспластичен синдром и други секундарни малигноми кај пациенти третирани со MOPP/ABVD наспроти ABVD, од 13 пациенти кои развиле секундарна леукемија во оваа серија на пациенти, 11 од нив првично се третирани со MOPP/ABVD, а само 2 пациенти со ABVD.¹⁰⁶

Според овие цврсти заклучоци за предност во ефикасноста на ABVD врз MOPP, поради предност во толеранција и безбедност, поради понизок степен на инфертилност и миелотоксичност, во голем дел од случаите за целиот период на ординирање на терапијата без потреба на мониторинг на леукоцитите меѓу циклусите, ABVD стана широко прифатен протокол како стандарден тераписки пристап кај пациентите со напреднат стадиум на ХЛ.

Во обид да се минимизира токсичноста, креиран е и друг протокол, Stanford V, краткотрајна кондензирана 12-неделна хемотерапија следена со радиотерапија над зафатените регии со основната болест.¹¹² Неколку серии на истражувања ги споредувале Stanford V и ABVD, и покажале слично вкупно преживување, со тоа што ABVD имал поголема пулмонална токсичност, додека Stanford V водел почесто до лимфопенија и невропатија. Покрај тоа, Stanford V бара и консолидација со зрачна терапија над иницијално зафатените регии со болест.^{113, 114} Радиотерапијата, во ваква комбинација може да се смета за заслужна за обезбедување ефикасна локална контрола, но долгорочните несакани последици го категоризираат овој пристап како проблематичен.

За да се открие поефикасен протокол од ABVD, биле тестирани уште многу мултипни, хибридни полихемотераписки протоколи наспроти ABVD, како на пример: MOPP/EBV/CAD (mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisone/ epidoxorubicin, bleomycin, vinblastine/ lomustine, doxorubicin, and vindesine) врз ABVD на италијанската кооперативна студија, ChlVPP/PABLOE (chlorambucil, vinblastine, procarbazine, and prednisolone/prednisolone, doxorubicin, bleomycin, vincristine, and etoposide) врз ABVD во

LY09 студијата на Велика Британија.^{115, 116} Авторите заклучиле дека ABVD сè уште е поефикасен тераписки избор.

Меѓутоа, потрагата за наоѓање подобар иницијален протокол од ABVD кај пациентите со напреднат стадиум на ХЛ продолжува. Неколку групи почнаа да развиваат нови комбинации, покомлексни протоколи, со вклучување на неколку дополнителни активни лекови, со цел да се подобри процентот на излекувани пациенти. Со зголемување на активноста на прволиниската терапија би се намалила потребата од интензивирани „salvage“ терапија (во повеќето случаи високодозна терапија следена со „rescue“ со матични клетки) кај 35-40% пациенти со напреднат стадиум на ХЛ кои се неуспешно лекувани со ABVD во прва линија. Истражувачите на GHSG покажаа дека постои многу реална, многу моќна и опиплива оперативна опција за згрижување на оваа група пациенти, и тоа според нив е протоколот BEACOPP, ординиран во стандардни или екскалирани дози.^{80,81} Според анализираните податоци, комплетна ремисија (CR) е постигната кај 96% со BEACOPP и 85% со COPP/ABVD, а само 2% од пациентите имале прогресивна болест со BEACOPP, наспроти 10 % со COPP/ABVD.

По 5 години следење, вкупното преживување го достигнале 92% од пациентите, наспроти 83%, а со ажурирање на податоците на ниво од 10 години, потврдена е разликата во OS: 86% наспроти 75% во корист на BEACOPP.¹¹⁷

Супериорноста на BEACOPP во однос на COPP/ABVD била значајна и во контрола на туморот и во вкупното преживување за сите ризични IPS и возрасни групи, освен кај оние пациенти на возраст над 60 години. Скоец (Skoetz) и соработниците, според резултатите на една компаративна мета-анализа, со вклучени 9993 пациенти, покажаа предност во вкупното 5-годишно преживување од 10% во корист на BEACOPP наспроти ABVD.¹²⁰ Супериорноста на BEACOPP е потврдена и во други репрезентативни студии.^{82,}

84

Од моментот кога е воведен BEACOPP протоколот, во фокус на интересот биле акутните компликации и долгорочниот безбедносен профил на протоколот. Дел од компаративните студии, анализирајќи ги резултатите постигнати со користење на овие два протокола (BEACOPP врз ABVD) прикажаа подобра контрола на болеста со поинтензивниот тераписки протокол BEACOPP, во споредба со ABVD, но без предност за

целокупното преживување, поради смртност од задоцнети компликации неповрзани со прогресија на болеста кај пациенти со BEACOPP. Сепак, моќноста на овие студии не била доволна за да се утврдат разлики, поради малиот број вклучени пациенти.^{118, 119} Акутните хематолошки компликации, инфекциите, како и нарушувањето на репродуктивниот ситем, се почести кај групата пациенти на BEACOPP. Употребата на гранулоцитен колони стимулирачки фактор и антибиотска профилакса овозможува смртноста поврзана со третманот да не се разликува споредено со групата третирана со ABVD. Исто така, и при споредување на 10-годишната кумулативна инциденца за развој на секундарни малигни заболувања, не била нотирана значајна разлика.¹¹⁷ Смртност од третманот е забележана почесто во првите два циклуса на лекувањето, и тоа главно кај пациенти постари од 60 години. Затоа горната возрасна границата е поместена на 60 години, а пациентите со висок ризик за токсичност се препорачува да го примаат првиот циклус во хоспитални услови.

Постои консензус меѓу повеќето реномирани медицински центри, ABVD или Stanford V остануваат како терапија на избор кај пациенти со напреднат стадиум на ХЛ и со $IPI \leq 3$. Пациентите кои имаат субоптимален одговор после два циклуса на ABVD (дефинирана со интерим ПЕТ-2) понатаму продолжуваат со интензификација со 4 циклуси ескалиран BEACOPP.

За пациентите со напреднат стадиум и со $IPI \geq 4$, кои се помлади од 60 години, стандарден третман е 6 циклуси BEACOPP хемотерапија. Сите пациенти, стандардно третирани со ABVD или со BEACOPP, во случај на резидуална туморска маса или со „bulky“ болест при дијагноза, продолжуваат со консолидациона, односно адјувантна радиотерапија.

Со новите лекови, кои се карактеризираат со високи стапки на одговор и поволан безбеден профил, мислам дека е дојдено време старата борба помеѓу ABVD и BEACOPP да се премести во еден повеќе персонализиран пристап за секој пациент.

Автологната трансплантација како примарна линија на третман „upfront“ кај пациенти со напреднат стадиум на ХЛ и со високоризична болест, во многу рандомизирани студии не се покажала корисна во однос на PFS и OS. Затоа, HDCT-ASCT како иницијална терапија не се смета за стандард кај пациентите со напреднат ХЛ, кои ќе постигнат CR, дефинирана со PET/КТ скен.^{121, 122}

1.9.2 Примарно рефрактерни и релапсни (R/R) пациенти

Покрај напредокот во згрижувањето на пациентите со ХЛ, 5-10% од пациентите имаат незадоволителен одговор или прогресија на болеста во тек на терапијата, или во рок од еден месец по иницијалната терапија (примарно рефрактерни), а кај 10-30% од пациентите се јавува рецидив (релапс) по претходно постигната комплетна ремисија.

Пациентите со примарно рефрактерен ХЛ имаат лоша прогноза ако се лекуваат само со „salvage“ терапија. Конвенционалните агресивни хемотерапии резултираат со долготрајно преживување без болест кај не повеќе од 10% од пациентите.⁷⁷ Стандардна препорачана опција за постигнување на втора комплетна ремисија кај рефрактерни и пациенти со рани релапси, до 12 месеци по постигната ремисија, е високодозната хемотерапија следена со автологна трансплантација.^{123, 124, 125}

Кај доцните релапси, повеќе од 12 месеци од постигнатата ремисија, валидна опција е ретретман со истиот претходно ординиран тераписки протокол, како и примена на алтернативен хемотераписки протокол. Нова биопсија се препорачува во случај кога болеста се јавува на нови места или ако се појави релапс после подолг период на ремисија. Во моментот на релапс потреба е и растејдирање.

Третманот на пациентите со рефрактерна и релапсна болест (R/R) е особено тежок и комплициран. Агресивните хемотераписки протоколи (salvage) употребени самостојно, без „rescue ASCT“ кај овие пациенти покажуваат ниска стапка на одговор и кратко времетраење на одговорот, со 8-годишно вкупно преживување од 0-8%.¹²⁶ Единствена потенцијална куративна шанса за овие пациенти е високодозната хемотерапија следена со автологна трансплантација на матични клетки (HDCT+ASCT).^{127, 128} Во неколку студии оваа метода покажа извонредни резултати кај пациенти со релапсна/рефрактерна Хочкинова болест, со 5-годишно преживување без болест меѓу 30-65%.^{129, 130, 131} Напредокот во супортивната нега, како и редукцијата на инфективни и хеморагични компликации, драстично ја намалува смртноста поврзана со трансплантација на помалку од 3%.

За пациенти со доцен релапс (> 1 година по завршување на основната терапија), ASCT исто така се покажа многу покорисна од интензивната хемотерапија, со 3 год. PFS 75% наспроти 50%. Но користа е најочигледна кај пациенти примарно рефрактерни или

оние кои рецидивираат во рок од 1 година, како најдобра опција за постигнување на одржлива контрола на болеста.¹³² Кај пациенти со доцен релапс, само конвенционалната спасувачка терапија може да биде разумна опција, особено кај постари, изнемоштени или оние индивидуи со значителени коморбидитети.

За пациенти кои не се сметаат за кандидати за HDCT-ASCT, опциите вклучуваат само конвенционална хемотерапија од втора линија, „salvage“ радиотерапија, или нови агенси, како што се брентуксимаб или PD-1 имуно-инхибитори на контролни точки.

Бројни конвенционални протоколи се покажаа ефикасни кај пациентите со R/R ХЛ. Меѓу ваквите се вклучуваат протоколите на база на платинум, протоколите на база на гемцитабин или на база на алкилатор. Не се направени рандомизирани истражувања за споредување на овие протоколи. Во принцип, протоколот се бира врз основа на возраста, перформансниот статус на пациентот, коморбидитетот и зависно од тоа дали се планира ASCT.

ABVD може да предизвикува CR кај приближно 20-50% од пациентите првично третирани со MOPP.^{133, 134, 135} Во практиката, сепак, повеќето пациенти денес со рецидивен или рефрактерен Хочкинов лимфом примаат ABVD како прва линија на индукциона терапија. Повторното лекување со ABVD не е добра опција, особено затоа што брзо би се надминала дозволената кумулативна доза на доксорубицинот.

Во многу еминентни медицински центри, протоколите како што се ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide), DHAP (dexamethasone, cisplatin, високи дози cytarabine), ESHAP (etoposide, methylprednisolone, високи дози cytarabine, cisplatin), GDP (gemcitabine, carboplatin, dexamethasone) и GCD (gemcitabine, carboplatin, dexamethasone) се сметаат за соодветни опции за втора линија на терапија кај пациенти кои се планираат за ASCT, поради нивната висока стапка на одговор и поради тоа што колекцијата на автологни хематопоеетски матични клетки останува изводлива после овие протоколи. Стапките на одговор се движат од 60% до 88%, со ниво на постигнување на CR помеѓу 17% и 41% и смртност поврзана со токсичитет од третманот под 5%.^{136, 137, 138, 139, 140}

Некои центри, особено во Европа, испитувале и други агресивни „salvage“ протоколи, како што се mini-BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan), или DexaBeam (dexamethasone + BEAM). Овие протоколи се поврзани со значителна

хематолошка токсичност и висока смртност поврзана со третманот, поради што ретко се користат.^{141, 142}

Овие агресивни мулти-агенсни хемотерапии не можат да се толерираат добро кај пациенти над 65 години или кај оние со значајни коморбидитети. Во последниве години, бендамустин се појави како еден од најактивните конвенционални агенси за cHL, со вкупно 53% до 58% вкупен одговор кај претходно претретирани пациенти. Бендамустинот може генерално добро да се толерира дури и кај повозрасни пациенти.^{143, 144}

Кај пациенти со прогресија на болеста после интензивна терапија базирана на платинум или гемцитабин, или пациенти кои воопшто не се кандидати за овие агресивни протоколи, може да се користат постарите протоколи базирани на алкилатор, како што се MOPP или ChlVPP (chlorambucil, vinblastine, procarbazine, prednisone).^{145, 146, 147}

Овие протоколи предизвикуваат значајна миелосупресија и колекцијата на хематопоетски матични клетки повеќе не може да биде изводлива по нивно ординирање. Затоа, овие протоколи треба да се дадат само на пациенти кои не се сметаат за кандидати за ASCT или пациенти кај кои е веќе завршена аферезата на хематопоетски матични клетки.

Неделно ординиран винбластин или гемцитабин како монотерапија е добра палијативна опција, со стапки на одговор од 60% до 80%. Пациенти понекогаш може да се одржуваат на ваква палијативна терапија со низок интензитет во тек на 6 до 12 месеци или подолго.^{148, 149}

Радиотерапијата како „salvage“ е добра алтернативна стратегија кај пациенти со релапс на локализирана болест, над претходно неозрачени локации (изолиран нодален рецидив) и за пациенти без симптоми на болеста. Според ретроспективната анализа на GHSG ефикасноста на RT како спасувачка терапија кај рефрактерни пациенти или кај пациенти во прв релапс се рефлектира во 5 год. PFS кај 28% и OS кај 51% од пациентите.¹⁵⁰ Слични резултати по подолго следење опишуваат и Кембел (Campbell) и соработниците со 10 год. PFS кај 33% и OS кај 46% пациенти.¹⁵¹

Според бројни истражувања, BEAM (BCNU, etoposide, cytarabine, melphalan) како консолидациона терапија пред ASCT, кај пациенти со ХЛ, се смета за најдобар протокол во однос на максимална контрола на болеста, пониска токсичност и резултира со подобри

времиња на преживување во споредба со другите протоколи (CBV=cyclophosphamide, BCNU, etoposide, BuCy= busulfan, cyclophosphamide, TBI= total body irradiation).^{152, 153}

После HDCT-ASCT, поголем дел од рецидивите се јавуваат на претходните локации на болеста.^{154, 155} Радиотерапија над зафатените регии (IFRT - involved-field radiotherapy) често се применува како дополнителна терапија пред ASCT, над резидуите после спасувачка хемотерапија, или кај пациентите со „bulky“ болест при релапс, како и по ASCT кај пациенти со посттрансплантациски перзистентна болест и тоа после опоравување од акутните ефекти на ASCT (првите 6 месеци после трансплантацијата).

Како и во многубројни студии, користа од IFRT во подобрување на преживувањето на ниво од 3 и 5 год. се прикажува и во две ретроспективни студии: 70-73% за пациентите со ASCT и адјувантна IFRT, наспорти 40-56% кај оние без IFRT.^{156, 157}

Врз основа на овие резултати многу истражувачи ја инкорпорираат зрачната терапија (IFRT) како компонента на HDCT и ASCT, со надеж за подобрување на контролата врз локалните рецидиви, а со тоа и подобрување на преживувањето. Сепак, повеќето од овие студии се ретроспективни со мал број пациенти и со варијабилни резултати, што води до контроверзи во однос на ефикасноста на IFRT. Покрај тоа, загриженост во врска со токсичноста на IFRT, спречува таа да стане стандард во лекувањето како адјувантна по HDCT-ASCT. Во праксата не може да се потврди дали IFRT навистина ги подобрува резултатите над нивото што се обезбедува само со ASCT. Потребна е поголема проспективна студија за правилно дефинирање на потенцијалната улога на IFRT по ASCT кај R/R ХЛ.

Хемосензитивноста кон агресивната второлиниска индуциона терапија претставува главен прогностички фактор кој влијае врз исходот од ASCT. Оние со CR имаат PFS од 60-70%, оние со PR (парцијална ремисија) имаат PFS од 30-40%, а хеморефрактерните имаат 5-годишно PFS од 10-20%. Други фактори со прогностичко значење се траењето на ремисијата, клиничкиот стадиум, анемијата, екстранодалната болест, „bulky“ болест, присутна симптоматологија (тип Б), бројот на претходно примени хемотераписки протоколи и перформансниот статус на болниот пред HDCT-ASCT.^{158, 159, 160}

Во AETHERA мултицентричната, рандомизирана студија, терапијата на одржување по ASCT, со Brentuximab, се покажала корисна кај 329 пациенти со неповолни ризик-

фактори пред трансплантација.¹⁶¹ Пациентите вклучени во студијата имале најмалку еден од ризик-факторите за прогресија после ASCT (хеморезистентност или неуспех да се постигне CR со „salvage“ терапија, времетраење помалку од 12 месеци на првата ремисија и екстранодална болест на почеток, пред трансплантационата спасувачка терапија). Пациентите добиле до 16 циклуси брентуксимаб или плацебо, ординирани секои 3 недели, почнувајќи 30 до 45 дена после трансплантацијата. Две годишно PFS постигнале 63% пациенти во групата со брентуксимаб и 51% во плацебо-групата. Вкупното преживување било исто (85%) кај двете групи, најверојатно бидејќи пациентите од плацебо (контролната) група кои релапсирале, продолжиле да примаат брентуксимаб по релапсот.

Пациентите кои рецидивираат после HDCT-ASCT, имаат многу лоша прогноза, со средно преживување од само 25 месеци.¹⁶² Втора автологна SCT ретко се изведува и овој пристап не се смета за стандардна практика во моментот. Опциите за третман на оваа подгрупа пациенти се ограничени и ги вклучуваат традиционалните протоколи за ХЛ: MOPP или ChlVPP, палијативна хемотерапија, протоколи базирани на гемцитабин или нови агенси, односно учество во клинички студии. Brentuximab, кој е одобрен за оваа специфична популација на болни, има слаби резултати како монотерапија, со средно PFS од 6 месеци.

Пациентите кои ќе постигнат соодветен одговор со терапија на спасување, после ASCT често се подготвуваат за алогена трансплантација на матични клетки (allo SCT), која нуди долгорочни ремисии кај 20% до 59% пациенти. Минималниот опсег на болест во времето пред трансплантација е важен критериум за поволен исход. Раните студии кои ја евалуирале миелоаблативната терапија пред allo-SCT покажале разочарувачка прекумерна смртност поврзана со третманот (до 50%) и ниска стапка на долгорочно преживување, помалку од 25%, поради тоа што повеќето пациенти со ХЛ биле претходно претретирани, како и поради значително високата смртност поврзана со трансплантација (TRM-transplant related mortality), која е констатирана со постарите протоколи за кондиционирање.^{163, 164}

Во поново време се направени фундаментални промени во allo-SCT. Неколку студии се фокусирале на употребата на allo-HCT со кондиционирање со низок интензитет (RIC-reduced intensity conditioning), како многу поприлагоден тераписки пристап кај R/R ХЛ, при што поволен исход се очекува повеќе поради графт-верзус лимфом ефектот и поради

полесната толеранција на т.н. немиелоаблативни кондиционирачки протоколи (овозможен и кај постари и кај оние со коморбидитети). Според авторите на студиите, високите дози цитотоксична терапија за кондиционирање пред трансплантација не се главниот елемент за ерадикација на болеста со allo-SCT. Главната полза се манифестира по трансплантација и е резултат имунолошки посредуваниот ефект на графтоот наспроти малигнитетот. Постоењето на клинички значаен графт-наспроти ХЛ ефект цврсто корелира со развојот на GVHD. Сите објавени серии за allo RIC покажаа пониски стапки на рецидив кај пациенти кои развиле GVHD по трансплантација. Овие студии покажаа скромни подобрувања на резултатите во однос на историските податоци за трансплантации со миелоаблативно кондиционирање. Три едноцентрични студии на RIC allo-SCT кај пациенти со мултипно рекурентни ХЛ покажале пониски стапки на смртност поврзани со третманот (помалку од 15%), но сепак и со релативно незадоволителено PFS (23-39% на 2 до 4 год.).^{165, 166, 167}

Две големи студии објавија резултати од RIC allo-SCT кај пациенти силно претходно претретирани (пред употребата на Brentuximab и PD-1 инхибитори). Од анализираните пациенти, 84% во едната и 96% од пациентите во другата студија примиле по 3 и повеќе линии хемотерапија, кај 62% и 89% е потврдена претходно извршена ASCT, додека 47% и 55% биле со хеморефрактерна болест пред allo-SCT, смртноста во рок од 1-2 години по трансплантот (поврзана со третманот -TRM) изнесувала 23% до 33% , 2-5 години OS достигнале 28% и 37% од пациентите. И покрај маргинално забележано подобрување на севкупниот исход од allo-SCT со RIC, долгорочните резултати остануваат разочарувачки, особено кај пациентите кои се претретирани со хемотерапија.^{168, 169}

Во една европска мултицентрична студија анализирани биле 92 пациенти, од кои 86% биле со претходно извршена auto-SCT. Кај 90% од пациентите претходно се ординирани три и повеќе линии на терапија. По „salvage“ терапијата сите пациенти биле подложени на кондиционирање со низок интензитет со флударабин и мелфалан, следено со allo-SCT. Нерелапсната смртност изнесувала 15% за 1 година, а 51% од пациентите направиле релапс по allo-SCT, просечно околу 6 месеци по трансплантација. За жал, 4-годишното PFS, достигнато само кај 24% од пациентите е сепак слаб резултат, додека 4-годишно OS достигнале 43% од пациентите. Пациентите со комплетна ремисија пред allo-

SCT имале многу подобри времиња на преживување, со 4-годишно PFS достигнато од 50% од пациентите.¹⁷⁰

Интересно е и тоа дека резултатите биле уште поповолни кај пациентите подложени на хаплоидетична трансплантација, наспроти оние трансплантирани од сроден, идентичен семеен дарител и оние со трансплантација од несроден дарител.¹⁷¹

Алогената трансплантација, како терапевска опција кај R/R пациенти со ХЛ, се користи од раните 1980-ти години, така што постојат извештаи за различни степени на успех, како и статистички евидентна хетерогеност меѓу резултатите.¹⁷² Факт е дека тие резултати се подобриле со текот на времето поради подобрување на супортивниот третман и достапноста на поефикасни „salvage“ терапии, но дури и во поновите студии резултатите сè уште се субоптимални: 40% ќе преживеат без рецидив на болеста 3 год. по allo-SCT, со ризик за смртност од трансплантацијата околу 15-20% и кумулативна инциденца на релапс >40%.¹⁷³

Покрај многуте ветувачки податоци и неодамна објавените препораки за allo-SCT од Американското и Европското здружение за трансплантација на крв и коскена срцевина (ASBMT и EBMT), и allo-SCT се смета како преферирана стратегија во однос на стандардната хемотерапија кај пациенти со релапс после auto-SCT.^{174, 175} Многу еминентни центри не манифестираат голем ентузијазам во поглед на користењето на allo-SCT во ерата на новите агенсии, поради што многу разумна стратегија за пациентите со R/R ХЛ би била монотерапијата со брентуксимаб, со што дел од оваа група ќе остане во трајна комплетна ремисија. Групата којашто нема да постигне CR би била подложена на повторена терапија со брентуксимаб (како ефикасен мост пред allo-SCT), следено со кондиционирање со намален интензитет и allo-SCT. Овој пристап има неколку теоретски предности. Би се избегнал ризикот од allo-SCT кај дел од пациентите кои можат да се излекуваат со брентуксимаб. Пациентите кои би продолжиле со allo-SCT би биле во многу подобра кондиција поради пониската изложеност на конвенционална хемотерапија пред трансплантација и би имале помал опсег на болест (низок тумор „burden“, подобра контрола на болеста пред трансплантација поради високата ефикасност на брентуксимабот, кој обезбедува поуспешна циторедукција).^{176, 177}

Останува да се одговорот многу прашања. Недефиниран е оптималниот тајминг (дополнително би се подобриле резултатите ако allo-SCT би се спровела порано во текот на болеста), недефиниран е оптималниот донор (сроден идентичен дарител, несроден или хаплоидентичен), не е дефиниран најдобриот протокол за кондиционирање пред allo-SCT, не е дефинирано дали со новите агенсии (брентуксимаб и PD-1 инхибиторите) би се избегнале ризиците од allo-SCT, поволниот ефект од донорните алореактивни Т-клетки не е документиран, а останува и прашањето околу тоа дали би се постигнало дополнително подобрување на резултатите со донор лимфоцитни инфузии (DLI - donor lymphocyte infusions).

1.9.3 Нови лекови во третманот на Хочкинов лимфом

Само 50 % од пациентите ќе постигнат долготрајна ремисија со HDCT+ASCT, а останатите пациенти кои имаат активна болест и покрај трансплантацијата, се третираат палијативно и имаат средно време на преживување (OS) 2,4 год.^{178, 179, 180} Кај пациентите кои ќе направат прогресија или релапс во рок од една година по трансплантацијата, прогнозата е прилично песимистичка, со средно време на преживување од 1,2 години.¹⁸¹ Овие пациенти се без медицинско терапевско решение досега. Во последните години, идентификувани се два високоефикасни третмани: коњугат на антители со лек, brentuximab vedotin и антители кои ги блокираат имунолошките контролни точки (immune checkpoint inhibitors), nivolumab и pembrolizumab.^{182, 183, 184}

Многу истражувања ја евалуирале ефикасноста на брентуксимабот како втора линија на индукциона терапија кај релапсни или рефрактерни пациенти погодни за трансплантација, и тоа ординиран пред, истовремено или по „salvage“ хемотерапија.¹⁸⁵ Иако во моментот не постои консензус за оптимален момент и начин за инкорпорирање на брентуксимабот во „salvage“ терапијата, можно е кај некои пациенти со употребата на брентуксимаб или со други нови агенсии како „salvage“ терапија, да се постигне ПЕТ негативен наод пред auto-SCT, а тоа би овозможило избегнување на ковенционална хемотерапија. Генерално гледано, ПЕТ негативна состојба пред auto-SCT е моќен индикатор за долготрајна ремисија по auto-SCT, па се очекува секој терапевски пристап

што ќе ја зголеми стапката на негативен ПЕТ наод пред auto-SCT да ги подобри резултатите од лекувањето со auto-SCT.^{158, 159, 186, 187}

Стандардните спасувачки или второлиниски терапии ICE, DHAP и GDP постигнуваат 60%-80% повolen одговор, но предизвикуваат тешка миелосуперсија (до 60% од пациентите имаат потреба од трансфузии на еритроцитна маса и 30% на тромбоцитна маса). Овие комбинирани хемотерапии, исто така, може да ја оневозможат опцијата за успешно мобилизирање на матични клетки. Затоа, алтернативни спасувачки стратегии со помалку хематолошки негативни ефекти би биле поволни за пациенти погодни за ASCT.^{136, 188, 189, 190, 191}

За R/R пациенти кои не се погодни за ASCT, или оние кај кои спасувачката терапија базирана на платинум не е ефективна, брентуксимаб е одлична опција. FDA го одобри брентуксимабот во август 2011 година за третман на R/R пациенти после неуспешна ASCT или на пациенти кои не се кандидати за ASCT и кои добиле најмалку 2 претходни линии хемотерапија. Во периодот пред брентуксимабот, опциите беа ограничени, а резултатите беа слаби кај пациентите кои прават релапс и прогресија после ASCT, со средно вкупно преживување од 10,5 до 27,6 месеци.^{180, 192} Стратегијата за алогена трансплантација со низок интензитет на кондиционирање, во сите студии се покажа како многу токсична (морталитет поврзан со интервенцијата изнесува 13-23%), а рецидивите се чести (5-годишно PFS изнесува 20%-30%) со 5-годишно OS од 28%.^{168, 171, 193, 194}

Со brentuximab vedotin (анти-CD30 коњугирано антитело, насочено кон CD30 маркерот кој се наоѓа на малигната HRS клетка) 34% од R/R пациентите по HDT-ASCT ќе постигнат комплетен одговор. Петгодишно вкупно преживување постигнуваат 41% од пациентите, а 22% преживуваат без прогресија на болеста. Со подолго следење, стана јасно дека дел од пациентите кои постигнуваат CR под брентуксимаб, можат да ја одржат долготрајната ремисија во 58% од случаите до 3 години и во 38% од случаите до 5 години. Овие пациенти би можеле да се излекуваат во многу случаи без да одат на allo-SCT после брентуксимаб.

Само 9% од пациентите ќе постигнат долготрајна ремисија како одговор на монотерапија со brentuximab без дополнителна терапија.^{195, 196}

Анти-PD-1 антителата (nivolumab и pembrolizumab) се моноклонални антитела кои го таргетираат PD-1. PD-1 е контролна точка, протеин на Т-лимфоцитите, која, кога ќе се спои со лигандот PD-L1 - протеин на некои нормални или малигни клетки, делува како блокатор на основната функција на Т-лимфоцитите и така го блокира нивниот евентуален напад врз неопластичните клетки. Блокадата на PD-1 од имунолошки аспект е клучен пат за избегнување на имунолошкиот напад врз малигните клетки. Хочкин-Рид-Штернберговите клетки носат генетска аберација 9p24.1, која ја зголемува експресијата на лигандите за рецепторот за програмирана клеточна смрт, PD-L1 и PD-L2 (Хочкин-Рид-Штернберговата клетка експримира >85% PD-L1). Антитела насочени кон PD-1 ќе направат блокада на PD-1/PD-L1 интеракцијата, со што би ја реставрирале антитуморната активност на Т-клетките. Ова подразбира искористување на сопствениот имунолошки систем на пациентот за постигнување на контрола врз туморот, односно стабилизација и евентуална ерадикација на болеста. Nivolumab и Pembrolizumab постигнуваат висока стапка на одговор како монотерапија кај R/R ХЛ и имаат добар безбедносен профил. Вкупната стапка на одговор е 66%-75%, со комплетен одговор од 9%-24%, а 72 % од пациентите рефракторни на brentuximab реагираат на nivolumab. Сепак, со оглед на тоа што препаратите се релативно нови, со куси периоди на опсервација, потребно е подолго следење за да се утврди траењето на ефектот од ваквата терапија.^{197, 198}

Неколку биолошки активни агенси, како моноклонални антитела насочени кон клеточните површински антигени и мали молекули кои ги инхибираат клучните интрацелуларни патишта во неопластичните клетки, се испитуваат како опции за третман на рефрактерна и рецидивна болест. Инхибиторите на хистон деацетилазата (panobinostat, mocetinostat), mTOR инхибиторите (everolimus), имуномодулаторите (lenalidomide) и други, иако покажале активност во фаза II на неколку студии, во моментот сè уште не се индицирани, односно одобрени за третман на R/R пациенти со ХЛ.

1.10. Доцни компликации кај лекувани пациенти со Хочкинов лимфом.

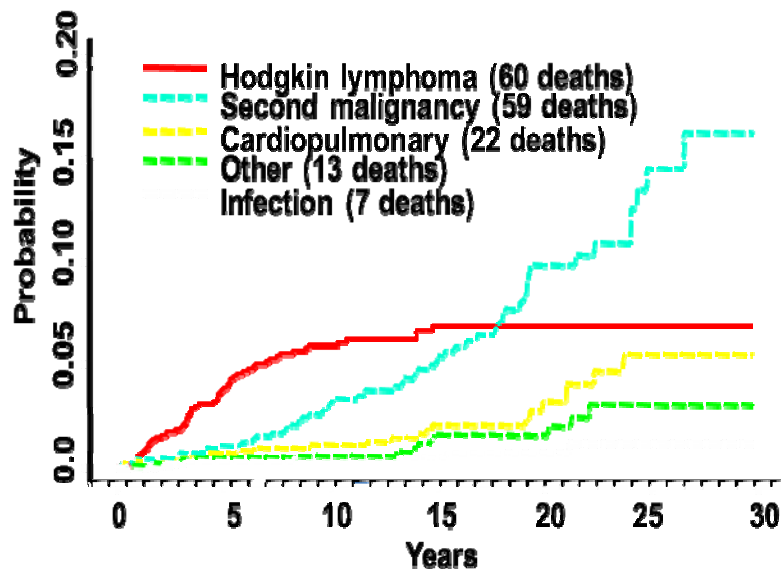
Хочкиновиот лимфом е многу чувствителен кон хемотерапија и кон зрачење, но токсичноста поврзана со третманот предизвикува сериозна загриженост и има негативно влијание врз квалитетот на животот и вкупното преживување.¹⁹⁹ Доцните компликации како резултат на токсичноста од терапија се главна причина за доцен морталитет и морбидитет. Се очекува преживување доволно долго за пациентите да носат животен ризик за доцни компликации поврзани со терапија.

Посериозни доцни компликации од третманот се секундарен малигнитет, кардиолошки, пулмонални компликации и стерилитет.^{200, 201, 202, 203}

Голем предизвик денес е намалување на смртноста од секундарните неоплазми и белодробно-срцеви компликации од терапијата. Целта на висок квалитет на згрижување е минимизирањето на изложеноста кон третман, со паралелно максимизирање на излекувањето на болеста.

Графиконите за морталитет на пациентите третирани поради Хочкинов лимфом, 15 години по третманот, покажуваат дека смртноста од самата болест е надмината од смртноста како последица на компликациите. (Графикон бр.3)²⁰⁴

Графикон бр.3 Причина за смрт кај пациенти со ХЛ на возраст < 50 години



1.10.1 Кардијални компликации од терапијата

Супериорната прогноза на пациентите со Хочкинов лимфом се базира на успешниот современ хемо и радиотераписки третман. Многу објавени трудови и многу релевантни студии на големи групи пациенти докажуваат дека токсичноста од овој успешен третман, од друга страна, носи висок ризик за кардијален морбидитет и морталитет поради долгорочната токсичност, ставајќи ги кардиоваскуларните болести како најчеста немалигна причина за смрт на овие долго преживевани пациенти со Хочкинов лимфом.

Пациентите со Хочкинов лимфом, кои преживуваат подолго од 5 години, имаат 3-5 пати поголема инциденца за неколку кардиоваскуларни заболувања, во споредба со општата популација. Дваесет и петгодишната кумулативна инциденца за срцева болест е 7,9 после комбинирана хемотерапија и радиотерапија.²⁰⁵

Антрациклините се едни од најшироко препишуваните и меѓу најефикасните антиканцерогени агенси за третман на повеќе солидни тумори и хематолошки малигноми. Доксорубицинот како цитостатик припаѓа на семејството на лекови од антрациклински тип и е клучна компонента на хемотераписките протоколи кои се користат во третманот на Хочкиновиот лимфом. Иако претставува најактивен агенс и столб во третманот на Хочкиновиот лимфом, за жал, животозагрозувачката (летална) кардиотоксичност продолжува да ја компромитира неговата корисност. Кардиотоксичноста од доксорубицинот може да биде акутна (во текот на еден месец по започнување на терапијата, со инциденца <1%), рана-хронична прогресивна (во текот на една година по терапијата, со инциденца 1,6-2,1%) и доцна-хронична прогресивна (после една година од терапијата, ризик кој постои и 30 години по иницијалниот третман). Според Алеман (Aleman et al.), 30-годишната кумулативна инциденца на кардиоваскуларни заболувања изнесува 34,5% кај третираните пациенти помлади од 40 години.²⁰⁶

Наспроти долгогодишните истражувања, патогенетскиот механизам за кардиотоксичност не е целосно разјаснет. Се смета дека доксорубицинот се врзува со железото и формира интарцелуларен комплекс кој катализира производство на високо-реактивни радикали, кои предизвикуваат оксидативно оштетување на миоцитите.

Како кардиопротектор, во одредени случаи дефинирани со посебни упатства, може да се користи Dextrazoxane како хелатор на интрацелуларното железо, кој го намалува

создавањето на слободни радикали провоцирано од доксорубицинот, а со тоа и инциденцата на кардиотоксичноста.²⁰⁷

Кардиотоксичноста од доксорубицинот е експоненцијално пропорционална со дозата. Срцева слабост ќе се развие кај приближно 30% од пациентите кои примиле кумулативна доза повисока од 550 mg/m² доксорубицин, а само кај 4% од пациентите кои добиле пониска кумулативна доза.^{208, 209, 210} Кумулативните дози на доксорубицин кај двата најшироко користени хемотераписки протоколи за Хочкинов лимфом, во тек на 6 циклуси ABVD и 6 циклуси ескалиран BEACOPP протокол, се 300 mg/m² односно 210 mg/m². Сепак, апсолутно безбедна доза за доксорубицин нема, поради тоа што асимптоматско вентрикуларно оштетување, како резултат на миоцитна загуба и интерстицијална фиброза, може да се јави и кај пациенти кои примале пониски дози доксорубицин. Ова е потврдено со една студија, во која со ендомиокардијална биопсија се покажани типични хистопатолошки промени и при пониски дози на доксорубицин <300 mg/m².²¹¹

Фактори на ризик, покрај кумулативната доза, се и интравенските високи единечни дози, време на течење на инфузијата на лекот <30 мин., историја на претходно зрачење и истовремена употреба на други кардиотоксични лекови. Доксорубицинот, во комбинација со другите лекови уште повеќе ја нагласува токсичноста, па затоа постојат многу стратегии за ограничување на дозата во модерните тераписки протоколи, со цел да се намали инциденцата на кардијалните болести поврзани со антрациклините.

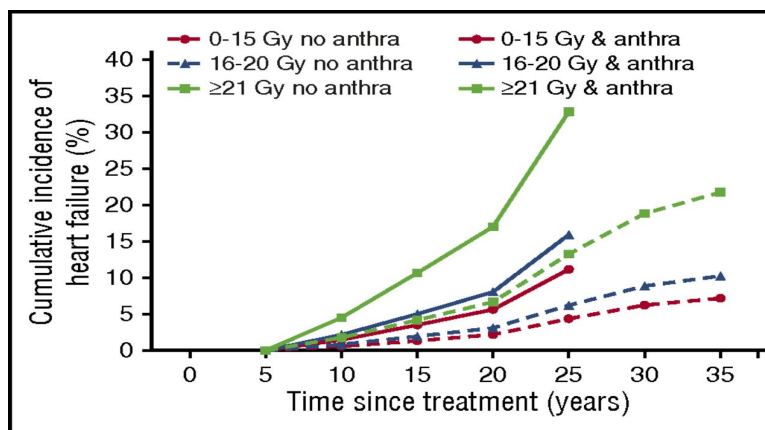
Медијастиналното зрачење има значајна улога во високата стапка на излекување на пациентите со Хочкинов лимфом, но носи висока преваленца на симптоматска и претклиничка или асимптоматска срцева болест, зголемувајќи го ризикот за доцни срцеви заболувања за 2-7 пати. Се смета дека компликациите по зрачната терапија се должат на инфламација и фиброза предизвикани со зрачење над одредени кардијални структури, со знаци и симптоми кои стануваат манифестни неколку години по завршување на третманот.

Постои мал ризик од срцева слабост по примени помали дози, до 20 Gy, но стапките на срцева слабост брзо се зголемуваат со пораст на дозата. Дополнително, со антрациклин, ризикот за развој на срцева слабост се зголемува трикратно, независно од дозата на

зрачењето. Дваесет и петгодишните кумулативни ризици за срцева слабост после средна зрачна доза над левата комора од 0-15 Gy, 16-20 Gy и ≥ 21 Gy бил 4,4%, 6,2% и 13,3% кај пациенти третирани со хемотерапија што не содржи антрациклин, и 11,2%, 15,9% и 32,9% кај пациенти третирани и со антрациклин, што ја покажува адитивната кардиотоксичност на антрациклините и радиотерапијата.²¹² (Графикон 4)

Високата кумулативна доза на доксорубицин, радиотерапијата (особено над медијастинумот), возраста, заедно со кардиоваскуларните ризик-фактори (дијабет, хипертензија, хиперхолестеролемија, историја на пушење, прекумерна тежина и семејна историја на срцева слабост), водат кон сигурна срцева дисфункција.

Графикон бр.4 Односот на зрачната доза (со и без антрациклин) со ризикот за срцева слабост



Срцевите компликации вклучуваат кардиомиопатија, најчесто од дилатационен тип, промени на валвуларниот апарат, дефекти во спроводливоста (аритмии), но идентификувани се и зголемен ризик за коронарна артериска болест и за акутен миокарден инфаркт.²¹³

Ова сугерира потреба од рутински кардијален надзор во одреден временски интервал по иницијалниот третман.

1.10.2 Белодробни компликации од терапијата

Во литературата, фреквенцијата на белодробна токсичност изнесува околу 10-25% и се манифестира како пневмонитис или прогресивна белодробна фиброза. Инциденцата е поврзана со вкупната кумулативна доза на блеомицинот, поодминатата возраст и со претходна историја на белодробна болест. Смртноста поврзана со токсичноста од блеомицин е околу 1%. Пациентите со белодробно нарушување, предизвикано од блеомицинот, имаат 5-годишно вкупно преживување од 63%, наспроти 90% за пациентите кои не развиле оштетување на белите дробови од блеомицинот.

Конкомитантната торакална радиотерапија значително ја зголемува инциденцата на тешката белодробна токсичност поврзана со блеомицин. Исто така, синергетски со блеомицинот, во развојот на пневмонитис може да делуваат гранулоцитниот колони стимулирачки фактор (современите препораки не препорачуваат рутинската употреба на фактори за раст кај пациенти третирани со ABVD) и инхалирани високи концентрации на кислород. Ова може да биде клинички важно кај пациенти кои примиле хемотерапија со блеомицин, кои поради која било причина во иднина би можеле да бидат оперативни третирани под општа анестезија, при што би се изложиле на високи концентрации на кислород, интраоперативно и постоперативно, па затоа анестезиологот и хирургот треба да бидат запознаени и претпазливи во овие случаи.^{73, 214, 215, 216, 217, 218}

1.10.3 Секундарни малигноми како компликации од терапијата

Развој на секундарен карцином како доцна компликација, е поле на сериозна загриженост, бидејќи е водечка причина за доцна смртност кај пациенти со Хочкинов лимфом во долготрајна ремисија, кои се сметаат практично за излекувани од основното заболување. Постои 18 пати зголемен ризик за развој на секундарен малигнитет кај преживеаните пациенти, во споредба со општата популација. Ризикот почнува да го достигнува врвот на 5-9 години по третманот, а расте и останува висок и по 15 години. Како секундарни карциноми се јавуваат солидни тумори и хематолошки неоплазми: лимфоми, акутни леукемии, миелодисплатичен синдром (ризикот од акутни леукемии е во првите две години, тие спаѓаат во рани секундарни неоплазми; другите се доцни). Како ризик-фактори за развој на втор карцином се сметаат ниска возраст при поставување на

дијагнозата на ХЛ, типот и модалитетот на третманот за ХЛ, особено оние кои се комбинирани со радиотерапија (зрачна ширина и доза) и со алакирачки агенци.

Само хемотерапијата носи релативен ризик за секундарен малигном од 3,3, а само зрачна терапија од 6,8, додека комбинираниот модалитет носи фактор од 7,6.

Начинот на живеење (пушење цигари) како и генетската склоност, се сметаат како фактори на ризик, не само за секундарен малигном, туку и за срцеви и белодоробни нарушувања.

Со воведување на ABVD протоколот, овој ризик е значително намален. Радиотерапијата, како составен дел на третманот, се смета како главен неоплазмоген причинител.^{219, 220, 221} Намалувањето на инциденцата на секундарни малигноми со новите протоколи се должи на исклучување на алкирирачките цитостатици (циклофосфамид, прокарабазин, хлорамбуцил) и на редукција на ширината на зрачното поле и ординираната зрачна доза.

Млади жени кои добивале медијастинално зрачење пред својата 30-годишна возраст, имаат 6 пати поголем ризик за развој на рак на дојка.^{222, 223, 224}

Големата студија направена во Холандскиот институт за рак, при што 18 години се следени вкупно 1261 третирани пациенти со Хочкинова болест, покажала дека причината за смртност кај 55% од пациентите била основната болест, кај 22% бил секундарен малигном и тоа 4,7% на дигестивниот тракт, 4,3% на респираторниот тракт и 4,5 % леукемии.²²⁵

1.10.4 Инфертилност (стерилитет)

Тераписките протоколи кои во моментот се ординираат кај пациенти со ХЛ носат и ризик за развој на секундарна инфертилност. Тие може да ја компромитираат способноста на овие пациенти да имаат биолошко потомство, што е од базично значење за квалитетот на животот на тие пациенти.

Според една студија од Клиниката во Кливленд, 76% од 283 млади пациенти лекувани од карцином, со долго преживување, а кои дотогаш немале деца, сакаат и планираат да имаат деца, а меѓу нив 43 % се загрижени и вознемирени бидејќи никогаш не биле информирани за негативните ефекти на третманот врз репродуктивноста.²²⁶

Ова поле опфаќа различни медицински, социјални и етички аспекти. Со развојот на оваа област се појави онкофертилноста како интердисциплинарно поврзување меѓу биомедицинските и општествените науки. Таа ги проучува сите прашања во врска со опциите за плодност на пациентот, изборот и целите во однос на дијагнозата на карциномот, лекувањето и преживувањето.²²⁷

Колку ќе биде компромитирана плодноста, зависи од неколку фактори на ризик:

- индивидуалните карактеристики на пациентот, полот, возраста и плодноста на пациентот пред третманот.

- ефектите од хемотерапијата и од радиотерапијата кои зависат од лекот и од големината/локацијата на зрачното поле, дозата, времетраењето и начинот на ординирање.

- самата болест, бидејќи машка неплодност може да биде резултат на самата болест (примарен ХЛ на тестисот), анатомските абнормалности (ретроградна ејакулација) или анатомските или васкуларните промени на матката изменети од самата болест, кои можат да ја спречат природната бременост.²²⁸

Алкилирачките цитостатици (циклофосфамид, прокарбазин, мелфалан, хлорамбуцил, бусулфан) и кај мажите и кај жените се високо поврзани со стерилитетот. Од користените протоколи кај Хочкиновиот лимфом, само ABVD е комбинација без алкилирачки агенси, па е помалку гонадотоксичен, предизвикувајќи речиси 0% трајна азоспермија кај мажите (иако, во литературата, трајната азоспермија кај пациентите третирани со ABVD се движи од 0-4%). И кај жените е нотирана секундарна аменореја кај 3,9% од пациентите третирани со ABVD. Неплодноста е статистички многу повисока кај пациентите третирани со ескалираниот BEACOPP протокол, и тоа кај мажите ~90%, а кај жените ~51%.^{229, 230, 231, 232}

Ризикот за плодноста предизвикан од зрачењето зависи од обемот на зрачното поле и од дозата на зрачењето. Радиосусцептибилноста на гонадите е добро документирана. Тестисите се меѓу најрадиосензитивните органи, а намалување на бројот на сперматозоиди е забележано после доза од 0,15 Gy, додека ризикот за стерилизација значајно расте по ординирани 1-2 Gy радиотерапија.^{233, 234}

Способноста да се зачува плодноста, да се зачуваат гамети, ембриони или гонадално ткиво, со различни методи, стана клучно прашање за пациентите со ХЛ третирани со

радио и хемотерапија, кои имаат долго преживување. Неколку опции, кои се достапни, се криопрезервацијата на ембрион, криопрезервацијата на сперма, криопрезервацијата на ткиво од јајник, криопрезервацијата на зрели ооцити, супресијата на овариумите со аналози на GnRH (gonadotropine releasing hormone) и др. Потребно е да се дефинира кој метод е соодветен за кој пациент, зависно од возраста на пациентот, постоењето или не на посветен партнер и од желбите на пациентот.^{235, 236, 237, 238, 239, 240, 241}

1.10.5 Други доцни компликации

Болести на тироидна жлезда главно како хипотиреоза може да се развијат поради високодозно зрачење во вратна регија.

Остеопенијата и остеопорозата исто така може да претставуваат проблем, особено ако се работи за хипогонадална остеопороза, што е позначајна компликација кај жените кои развиваат хемотераписки индуцирана прематурна оваријална инсуфициенција. Литературата сугерира дека долго преживеаните пациенти со ХЛ можат да демонстрираат послаби неврокогнитивни перформанси во споредба со контролна група со одговарачка возраст и од ист пол. Пациентите имаат и почести инфективни епизоди, како и почести психосоцијални проблеми, од типот на замор, анксиозност или депресија, кои условуваат значајно негативно влијание врз квалитетот на животот. Преживеаните пациенти со Хочкинов лимфом имаат повеќе од двапати зголемена инциденца на самоубиства во споредба со општата популација.²⁴²

2. МОТИВ

Хематологијата се движи на многу динамичен начин во текот на последната деценија, стапката на излекувани пациенти со Хочкинова болест драматично се подобрила, па токсичноста од третманот и последователно на тоа квалитетот на животот го зголемија своето значење. Завршувањето на третманот е многу стресно и возбудливо, пациентите се нервозни, депресивни, се чувствуваат беспомошни, поразени, не можат да се ослободат од стресот и откако ќе заврши третманот, прво поради грижата да не се поврати болеста (релапс) и второ, поради доцните компликации од хемотерапијата и од радиотерапијата.

Долго преживеаните пациенти посебно се загрижени за својата фертилност која е компромитирана од терапијата. Дали ќе имаат биолошко потомство е базичното значење за нивниот квалитет на живот, бидејќи кога болеста се јавува кај млади пациенти, кои до моментот на терапијата го немаат решено брачниот статус или немаат потомство, проблемот добива и социјален карактер.

Мотив за оваа студија е со мултидисциплинарен пристап да се анализираат и поволните, тераписки ефекти, но исто така и несаканите ефекти од различните тераписки модалитети кај нашите пациенти и начинот на превенирање на истите, да се потенцира потребата од познавање и професионално постапување на сите лекари кои ординираат хемотерапија, за оптимизирање на куративната терапија, нејзино балансирање со минимизирање на несаканите последици и овозможување на солиден квалитет на живот, кои се главни цели денес.

3. ЦЕЛИ

Во изработка на оваа докторска дисертација се поставени следните цели:

- ❖ Дефинирање на клиничкиот профил на нашите пациенти со ХБ и компарација со релевантни податоци од литература за пациентите со Хочкинов лимфом. Ќе бидат обработени пациенти дијагностицирани во периодот од 2005-2015 г. на Клиниката за хематологија Скопје, користејќи дијагностички алгоритам кој вклучува клинички податоци, лабораториски податоци и податоци добиени со

техниките на визуелизација, како и резултатите од хистопатолошките и имунохистохемиските испитувања на биоптичниот материјал.

❖ Категоризација на нашите пациенти во тек на процесот на дијагностицирање, во категорија на ризик или на прогноза, според неколку различни модели и системи, како и валидација на истите.

❖ Компарација на постигнатиот ефект со различните иницијални протоколи и модалитети на третман.

❖ Анализа на терапискиот ефект на поагресивниот протокол BEACOPP, како иницијална, но и како второлиниска терапија кај R/R Хочкинов лимфом.

❖ Анализа на исходот од високодозната хемотерапија со автологна трансплантација на хематопоезиски матични клетки кај пациенти со рефрактерен/релапсен Хочкинов лимфом.

❖ Компаративна анализа на терапискиот ефект од второлиниските тераписки опции.

❖ Проценка и анализа на токсичноста, типови на доцни компликации, и тоа на ненопластичните компликации (срцеви, белодробни компликации) како и на секундарните неоплазми по хемотерапија и радиотерапија, манифестирани во популацијата на пациенти во периодот на опсервација.

❖ Да се евалуира влијанието на радиотерапијата и хемотераписките протоколи, кои се користат за третман на пациентите со Хочкинов лимфом, врз фертилноста (плодноста) на нашите анализирани пациенти.

❖ Да се дефинираат насоки за имплементирање на сите современи препораки и прифатени стандарди во дијагностиката, тераписките пристапи и принципи на превенција на секундарни компликации и заштита на стерилитетот кај пациентите со Хочкинов лимфом, со инсистирање на професионален сеопфатен и рационален пристап на медицинскиот персонал кој работи на згрижување на болни со ХЛ.

4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

За изработка на докторската дисертација ќе се користат податоци на пациенти од Универзитетската клиника за хематологија, Скопје.

Студијата е дизајнирана како ретроспективно-проспективна.

Ќе се вклучат и ќе се анализираат податоци на 287 болни со Хочкинов лимфом, дијагностицирани на Клиниката за хематологија во периодот од 2005 година до 2015 година, опсервирани до 31 декември 2017 година, датум кој е сметан за пресек на опсервацијата.

За униформност во анализата на податоците дизајниран е соодветен формулар во кој се внесуваат сите податоци потребни за анализа. Следени се овие демографски и клинички параметри: датум на раѓање, пол, датум на дијагноза, хистолошки поттипови на болеста, клинички стадиум, Б односно А поттип на болеста, телесна површина на болниот (телесна тежина, телесна висина), инфилтрација во коскена срцевина, ниво на хемоглобин, ниво на серумски албумин, број на леукоцити, процентуална застапеност на лимфоцити, IPI (Интернационален прогностички индекс), тип на хемотерапија, број на аплицирани хемотераписки циклуси, радиотерапија, одговор на терапија (комплетен одговор, делумен одговор или прогресија), пациенти со или без ПЕТ-скен, примарни рефрактерни, релапсни пациенти и статус на пациентот во терминот на последна опсервација во анализата.

Вкупното преживување ќе се пресмета од денот на започнување на третманот до денот на последната документирана опсервација на пациентот на Клиниката, со цензорска ознака која ќе ги разликува конечните од континуираните опсервации.

Ќе бидат анализирани иницијалните тераписки пристапи и модалитети, како и различните исходи од лекувањето, времетраење на ремисиите, брзина и број на релапси, како и терапискиот пристап во таквата ситуација. Ќе бидат анализирани параметрите кои се заеднички за пациентите со долготраен поволен тераписки ефект, како и оние кои доминираат кај пациентите кои не го постигнуваат посакуваниот тераписки одговор.

Кај сите пациенти со Хочкинов лимфом опфатени со студијата, ќе се следат типовите на доцните компликации.

Во овој труд ќе се обработат и рефракторни/релапсни пациенти со Хочкинов лимфом подложени на високодозна хемотерапија со автологна трансплантација како тераписка опција.

Пациентите вклучени во студијата потребно е да ги исполнат следните критериуми за вклучување во студијата:

- Возраст > 14 години,
- Документирана хистопатолошка дијагноза, односно иницијална дијагноза на Хочкинов лимфом.
- Валидна медицинска документација со клинички и лабораториски податоци за основното заболување, за ординираната терапија, како и за клиничкото следење на пациентот.

Секој пациент стандардно е обработен, вклучувајќи:

- Детална анамнеза, со инсистирање на податоци кои се од интерес: присуство на симптоми типични за Б-поттип, брачниот статус, жените кои се во репродуктивниот период за регуларноста на менструалниот циклус пред и после третманот.
- Физикален преглед, при кој е вклучен широк интернистички статус на болниот со посебно внимание на постоење и мерење на палпабилни лимфни жлезди во периферните достапни регии (врат, супраклавикуларно, ретроаурикуларно, аксили и ингвинум).
- Лабораториски испитувања, вклучувајќи: седиментација, крвна слика со диференцијална леукоцитна формула, како и биохемиските параметри.
- Биопсија на коскена срцевина.
- Визуелни дијагностички техники, стандардно се прави компјутеризирана томографија на врат со граден кош и на абдомен со мала карлица, кај најголем дел направен е и завршен ПЕТ-скен, кај дел од пациентите е направен иницијален, кај дел и интермедијарен ПЕТ.

Кај пациенти во долготрајна ремисија ќе се направат дополнителни иследувања:

- Спермограм, за проценка на фертилниот статус пред и после третманот.

- ЕКГ и ехокардиографија за кардиолошка проценка.
- Спирометрија за функционална белодробна проценка.

Пациентите поседуваат потпишана согласност и потврдуваат дека се информирани за дијагностичките и за тераписките методи кои се применуваат кај нив, во согласност со Хелсиншката декларација и препораките за добра клиничка пракса.

За сите пациенти се располага со комплетна медицинска докуменација (картон) за претходни болести, периодот на дијагностика, лекување и опсервација во нашата установа.

5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

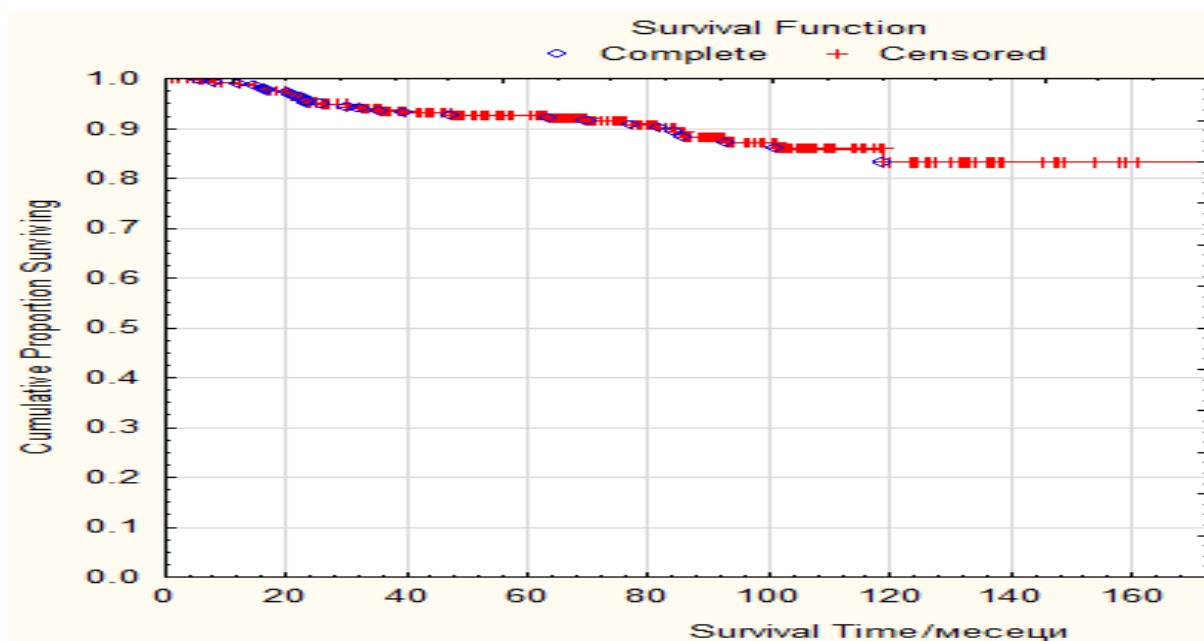
Статистичката анализа е изработена во статистичка програма: SPSS 17.0; Податоците се обработени со помош на следните статистички методи:

- Базите на податоци се формирани со примена на специфични компјутерски програми за таа намена. Нивната обработка е извршена со помош на стандардни дескриптивни и аналитички методи.
- Атрибутивните статистички серии се анализирани со одредување на коефициент на односи, пропорции, и со утврдување на статистичката значајност меѓу откриените разлики - Difference тест.
- Нумеричките серии се анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците (просек и стандардна девијација).
- Преживувањето е анализирано со Survival Analysis (Kaplan & Meier product-limit method; Comparison two samples - Log Rank test).
- Користен е Униваријантниот и Мултиваријантниот Cox Proportional модел
- Со Shapiro-Wilk's тест е испитувана нормалната статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p).
- Резултатите се прикажани табеларно и графички.

6. РЕЗУЛТАТИ

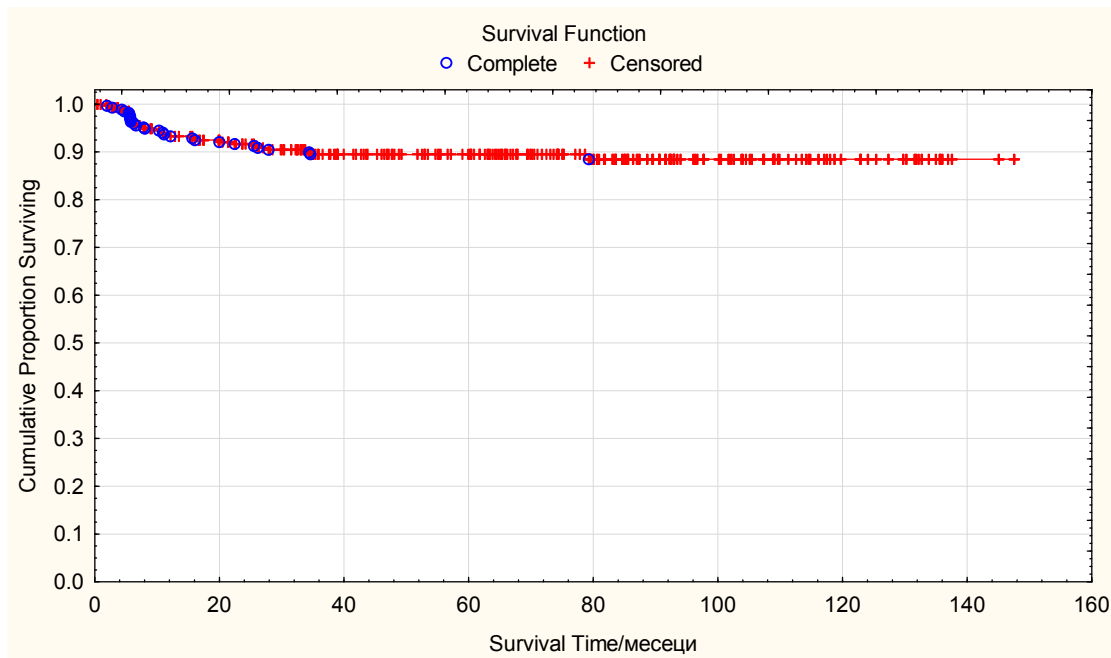
Во анализата се обработени податоци за 287 пациенти со Хочкинов лимфом, дијагностицирани и лекувани на Универзитетската клиника за хематологија во Скопје, во периодот од 2005-2015 година.

Графикон бр. 5 Анализа на вкупното (overall) преживување на пациенти со Хочкинов лимфом



Над 60 месеци (5 години) преживуваат 94.0 % од пациентите, 120 месеци (10 години) преживуваат 83.5 % од пациентите (графикон 5).

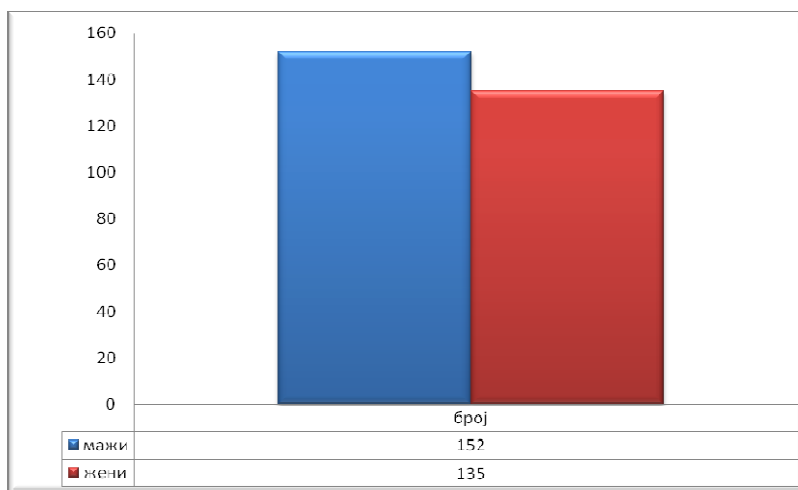
Графикон бр. 6 PFS кај пациенти со Хочкинов лимфом



Преживување без болест (progression free survival - PFS) на ниво од 60 месеци (5 год.) изнесува 90% (графикон 6).

Во испитуваниот период регистрирани се 152 (53.0%) заболени од машки пол и 135 (47.0%) од женски пол (графикон 7). Односот маж/жена е 1.1 наспрема 1.

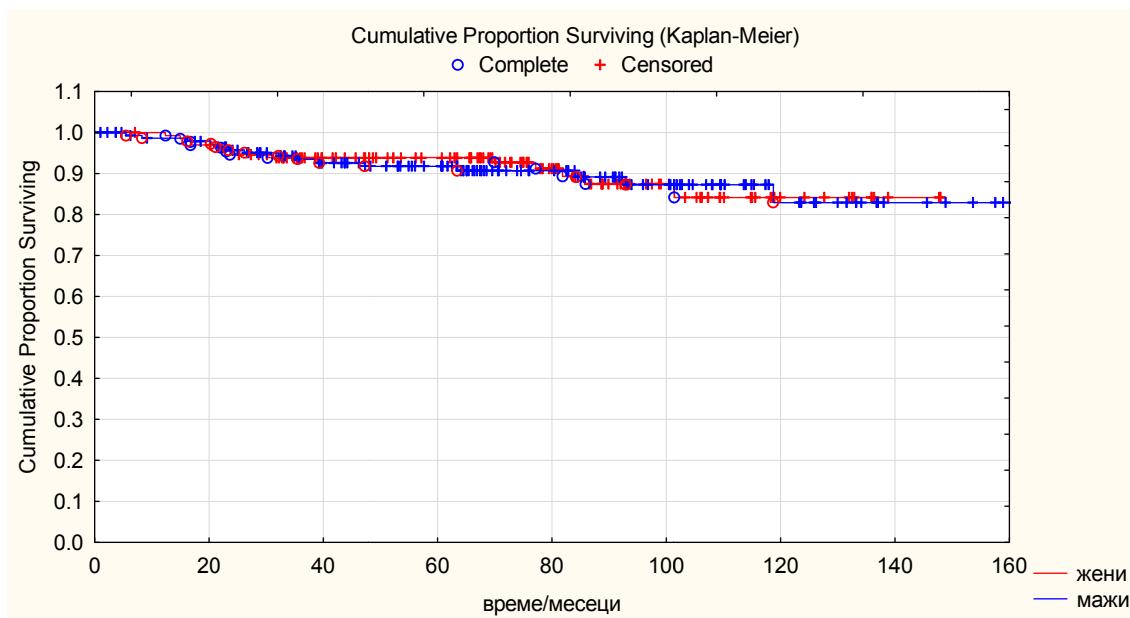
Графикон бр. 7 Приказ на пациентите според полот



84.5% од пациентите од машкиот пол преживуваат 120 месеци, а 85% пациентите од женскиот пол преживуваат 120 месеци (графикон 8).

Разликата помеѓу преживувањето во однос на полот е статистички несигнификантна.

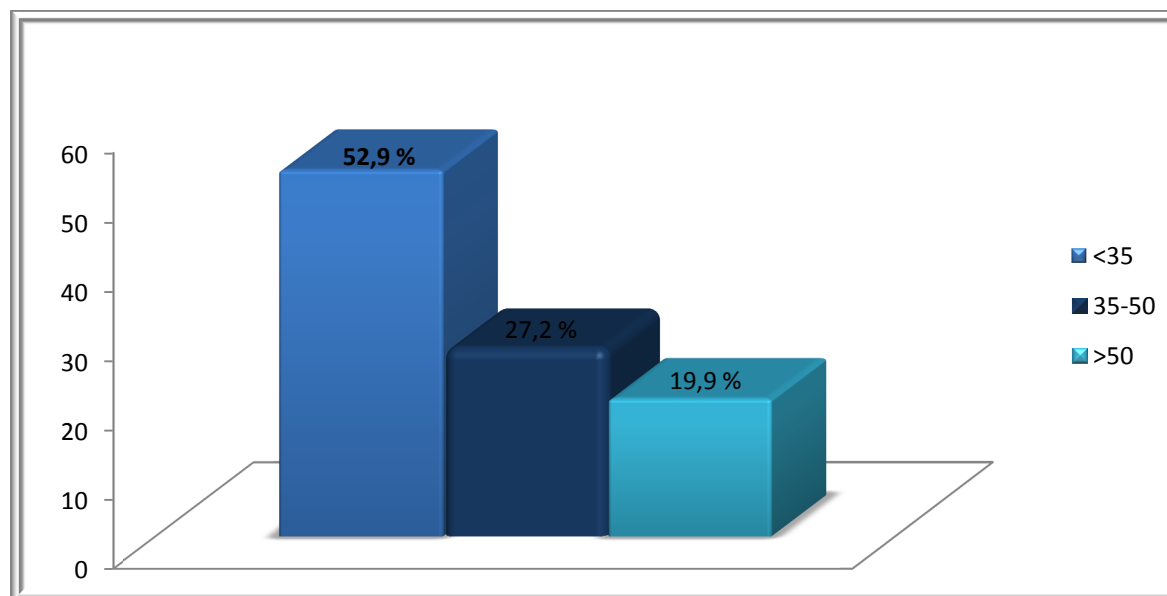
Графикон бр. 8 Приказ на целокупното време на преживување (OS) на пациентите во однос на полот



Табела бр. 3 Приказ на просечната возраст на пациентите при дијагностицирање

Пол	Просек	Број	Стд.Дев..	Минимум	Максимум
женски	34.4	135	15.42229	14.0	81.0
машки	38.6	152	15.36678	15.0	82.0
вкупно	36.6	287	15.51388	14.0	82.0

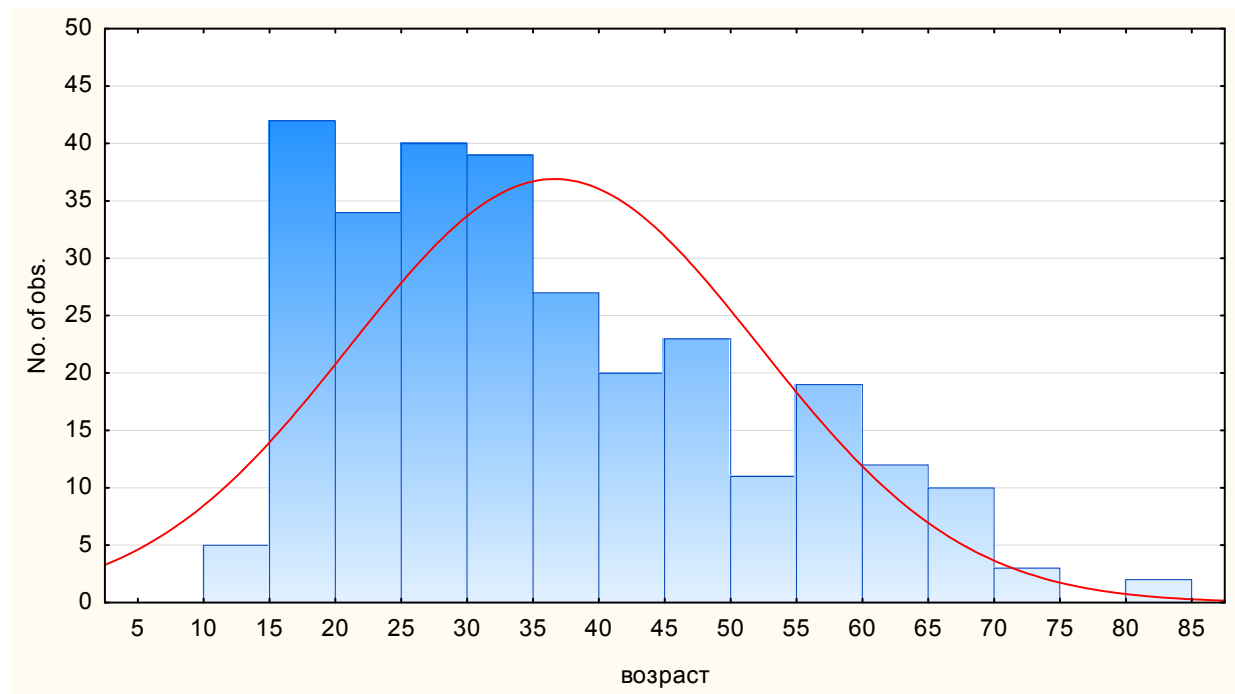
Разликата која се регистрира помеѓу просечната возраст на пациентите од машки и женски пол е 4,2 години (таб. 3)

Графикон бр. 9 Приказ на пациентите според возрасни групи

Возрасната група под 35 години е во најголем процент застапена со 52.9% или 152 пациенти, потоа следи возраста од 35 до 50 години со 27.2% или 78 пациенти, и возраста над 50 години со 19.9% или 57 пациенти (графикон 9), процентуалната разлика помеѓу застапеноста на возраста под 35 години, наспрема останатите два возрасни модалитети е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p=0.00000$).

Во графиконот 10 е прикажана дистрибуција на пациентите по возрастни категории која не го потврдува бимодалниот пик на појава на заболувањето, бидејќи не може да се согледа вториот пик на појава на заболувањето во повозрасната група.

Графикон бр.10 Застапеност на пациенти со ХЛ според возрастни групи (интервали од по 5 години)

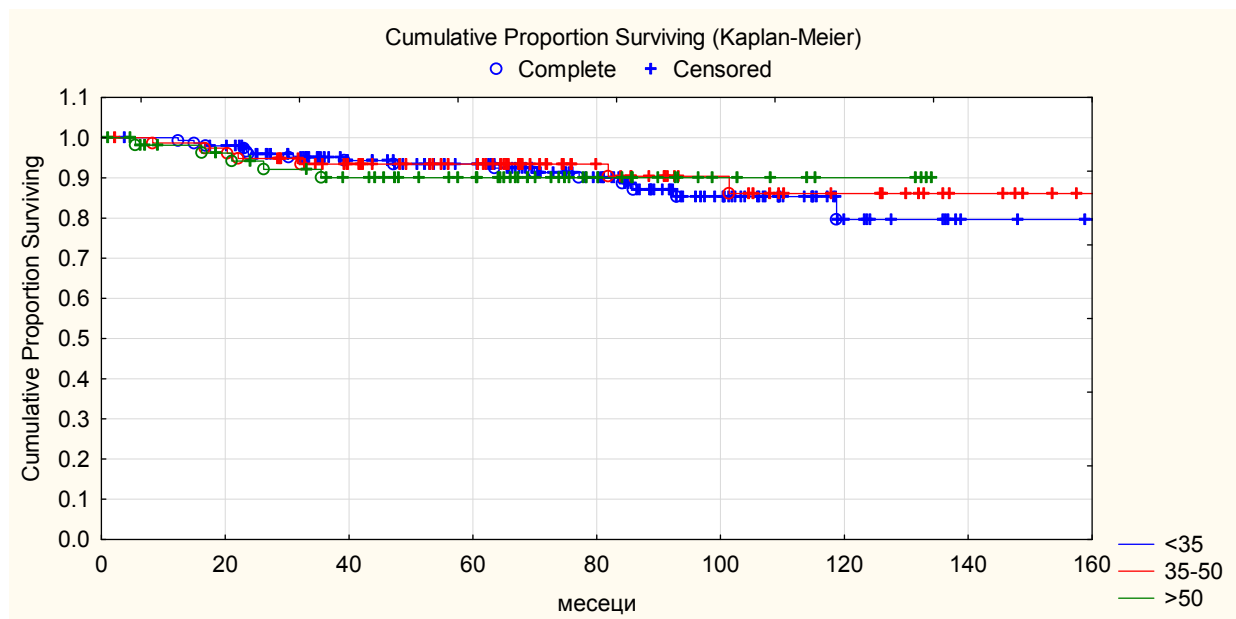


80% од пациентите ≤ 35 години преживуваат повеќе од 120 месеци, а пациентите на возраст од 35 до 50 години. преживуваат 86.0% (графикон 11)

Според Log Rank (Mantel-Cox- Chi-square) (3201547, $p=.85208$) разликата во преживувањето во однос на возраста под 50 години и над 50 години е статистички несигнификантна.

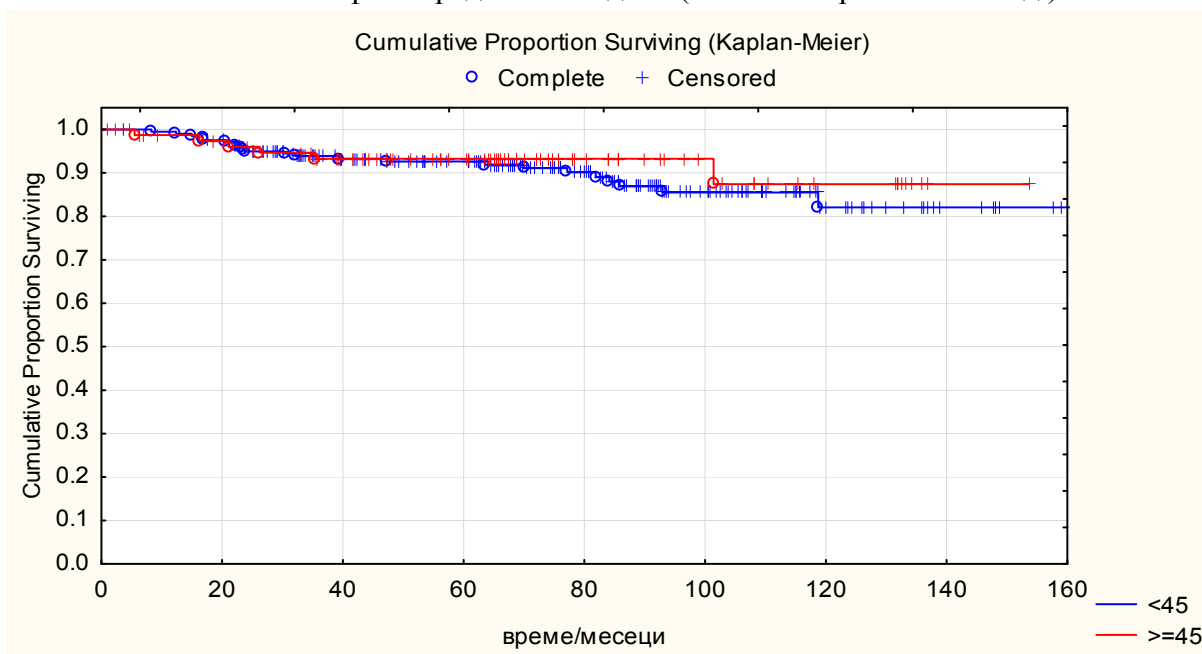
Направен обид за статистичка анализа и нивото на возраст од 45 години предложено од IPS.

Графикон бр. 11 Приказ на целокупното време на преживување на пациентите во однос на возрасни групи



Вкупно преживување од 60 месеци покажуваат исто, 93% двете возрасни групи (под 45 години и над 45 години), а 120 месеци преживуваат 81% од возрасната група < 45 години и 88% од возрасната група ≥ 45 години.

Графикон бр. 12 Приказ на целокупното време на преживување на пациентите според нивото на возраст предложено од IPI (<45 г. наспроти >= 45 год.)



Според Log-Rank Test (WW = 1.3717 Sum = 27.819 Var = 5.7034, Test statistic = .5743804 p = .56571) разликата помеѓу кривите на преживување за двете групи не е статистички сигнификантна (графикон 12)

Застапеноста на поттиповите на болеста кај пациентите од студијата одговара на она што е наведено во литературата (табела 4).

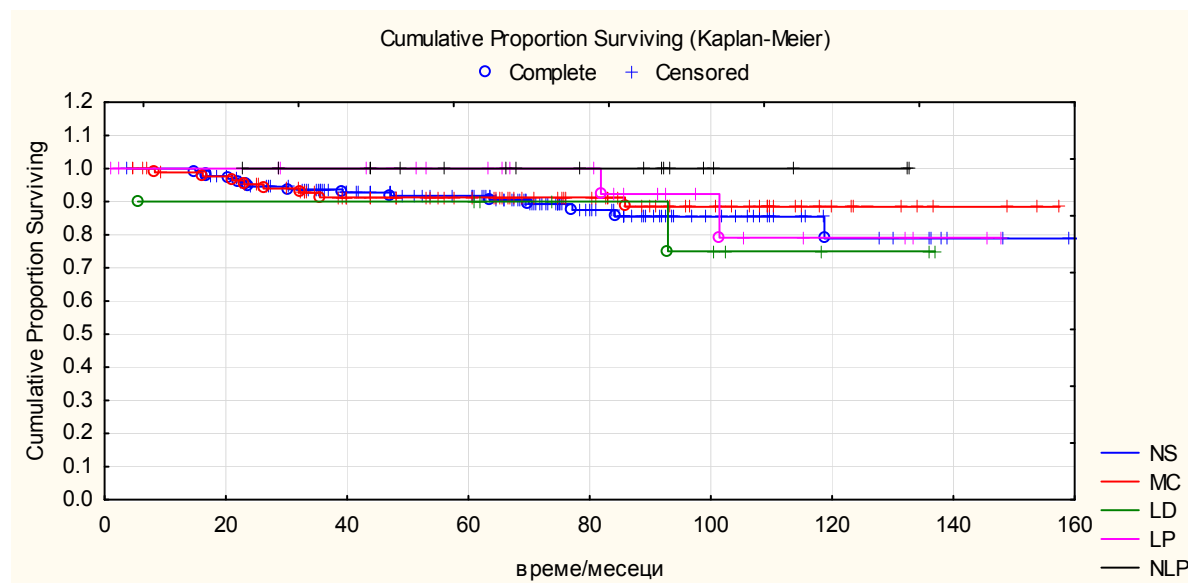
Табела бр. 4 Приказ на болеста според хистолошки поттипови во испитуваната група

типови на болест	број	%
NS(Nodular sclerosis)	131	45.6
MC (Mixed cellularity)	90	31.4
LD(Lymphocyte depletion)	10	3.5
LP (Lymphocyte predominant)	26	9.1
NLP(Nodular lymphocyte predominant)	17	5.9
ND (Недиференцирани)	12	4.2
Недостасува	1	0.3

86% од пациентите со тип Nodular sclerosis преживуваат повеќе од 120 месеци, Mixed cellularity преживуваат повеќе од 120 месеци 89% од пациентите, 75 % од пациентите со Lymphocyte depletion, 79% со Lymphocyte predominant и 100% со Nodular lymphocyte predominant (графикон 13).

Според Log Rank (Mantel-Cox-Chi-square) (3.604559, $p = .46217$) разликата помеѓу типовите на болеста во однос на преживувањето е статистички несигнификантна.

Графикон бр. 13 Приказ на целокупното (overall) време на преживување на пациентите во однос на типот на болеста

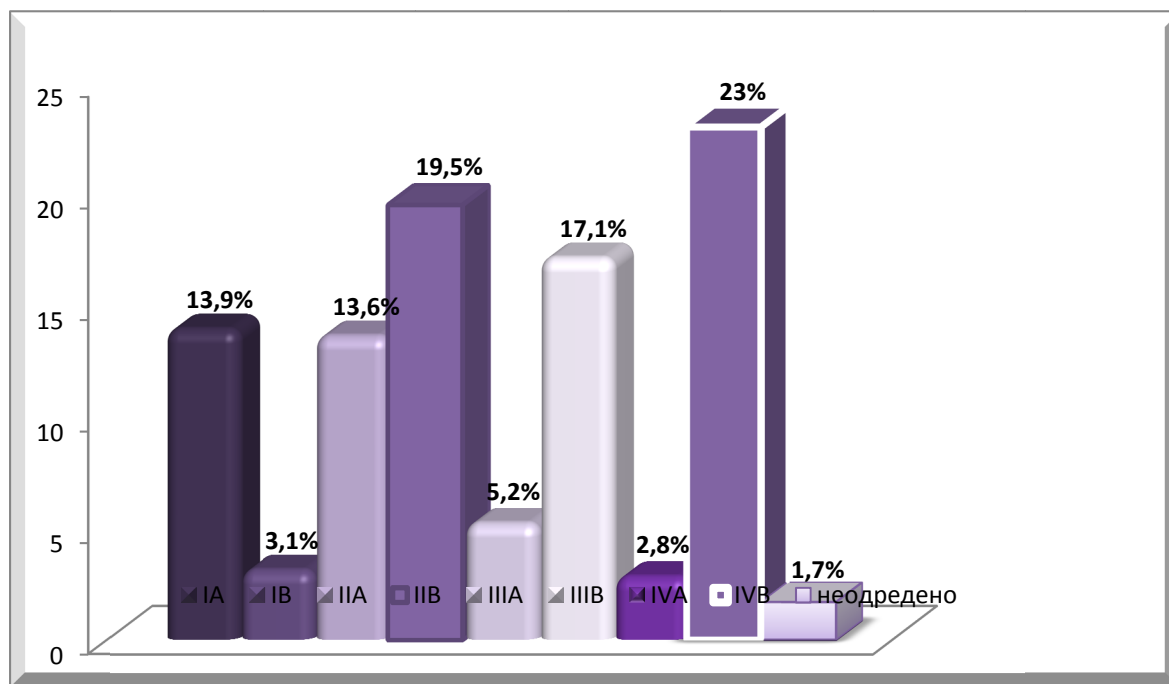


Клиничкиот стадиум на распространетост на заболувањето е дефиниран кај 282 пациенти, а само кај 5 пациенти е неодреден стадиумот (графикон 14).

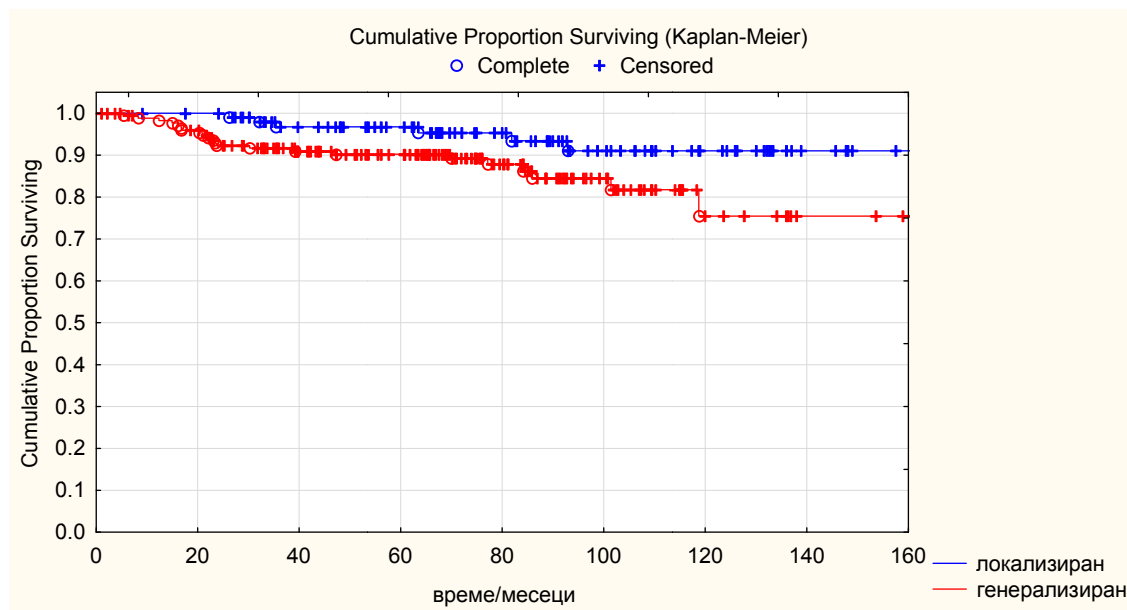
Пациентите со генерализиран стадиум (стадиум III и IV) преживуваат повеќе од 120 месеци -75% , со локализиран стадиум (I и II) преживуваат повеќе од 120 месеци -90.5% (граф 15).

Според Log Rank (WW = -5.548, Sum = 27.814, Var = 6.4571, Test statistic = -2.18317, $p = .02902$) разликата во преживувањето во однос на лимитиран и генерализиран стадиум е статистички сигнификантна.

Графикон бр. 14 Приказ според стадиумот на заболувањето во испитуваната група



Графикон бр. 15 Приказ на целокупното (overall) време на преживување на пациентите во однос на стадиумот, локализиран и генерализиран



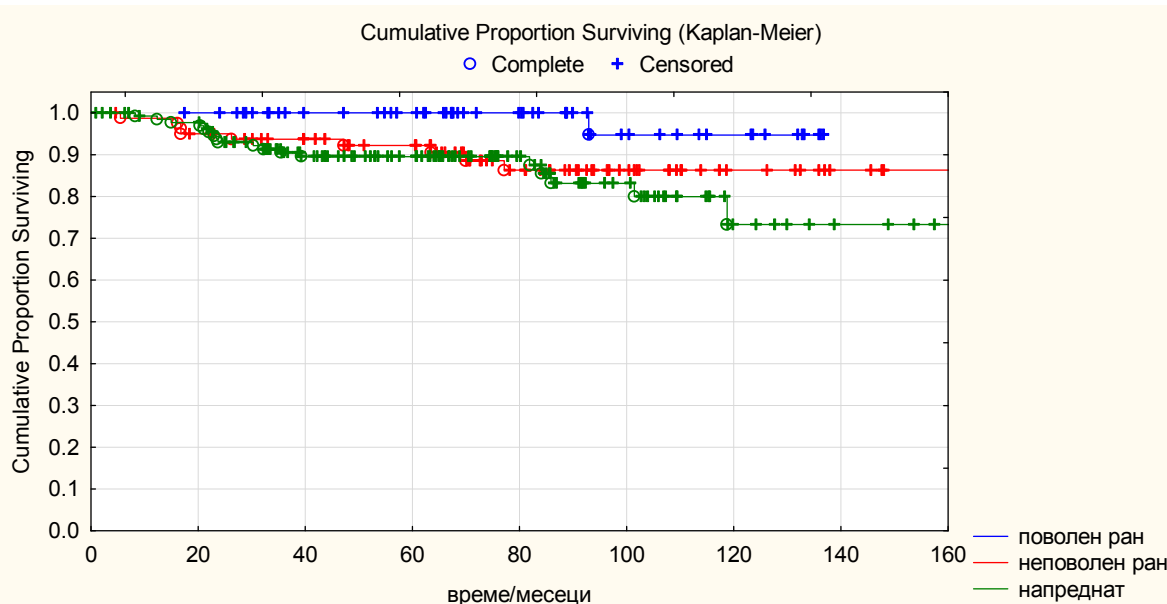
Сите пациенти се анализирани и според двата системи EORTC/LYSA и според GHSG (табела 5).

Процентуалните разлики кои се регистрираат помеѓу стадиумите кај двата системи се статистички несигнификантни за $p > 0.05$.

Табела бр. 5 Дистрибуцијата на пациентите според EORTC/LYSA (European Organisation for Research and treatment of cancer/Lymphoma Study Association) и GHSG (German Hodgkin study Group)

Стадиум	EORTC/LYSA		GHSG	
	број	%	број	%
поволен ран	57	19,9	56	19,5
неповолен ран	82	28,6	72	25,2
напреднат	138	48,1	149	51,9
Недостасува	10	3,4	10	3,4
Вкупно	287	100.0	287	100.0

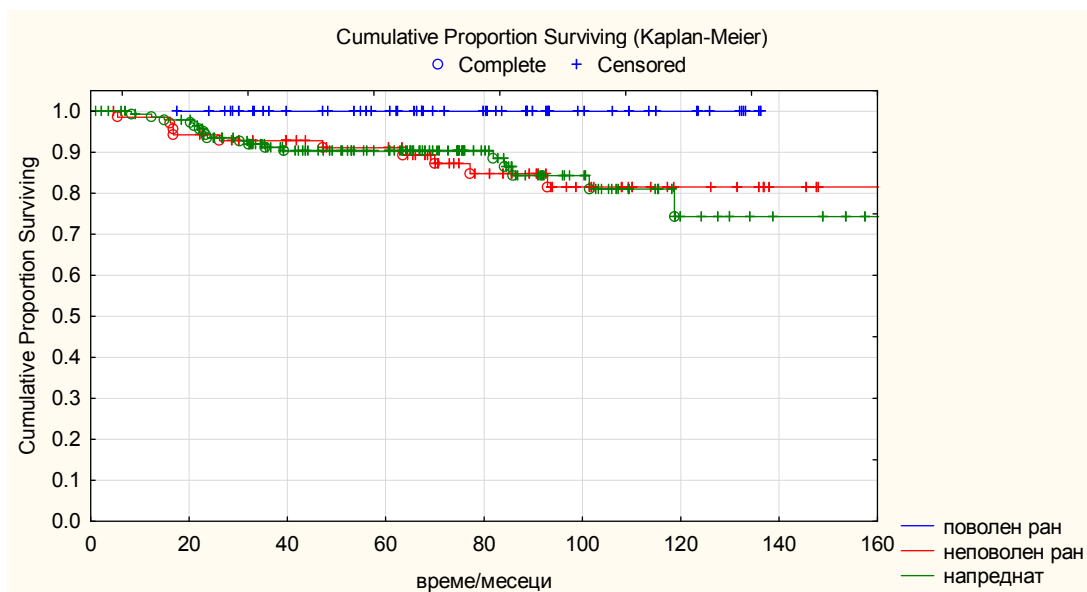
Графикон бр. 16 Приказ на целокупното (overall) време на преживување на пациентите во однос на EORTC/LYSA



Над 120 месеци преживуваат 95% од пациентите кои се со поволен ран стадиум. Над 120 месеци преживуваат 87.0% од пациентите кои се со неповолен ран стадиум. Над 120 месеци преживуваат 73.0% од пациентите кои се со напреднат стадиум (графикон 16).

Според Log Rank (Mantel-Cox-Chi-squar 6.643052, $p = .03611$) разликата во преживувањето во однос на трите модули на EORTC/LYSA е статистички сигнификантна.

Графикон бр. 17 Приказ на целокупното (overall) време на преживување на пациентите во однос на GHSG

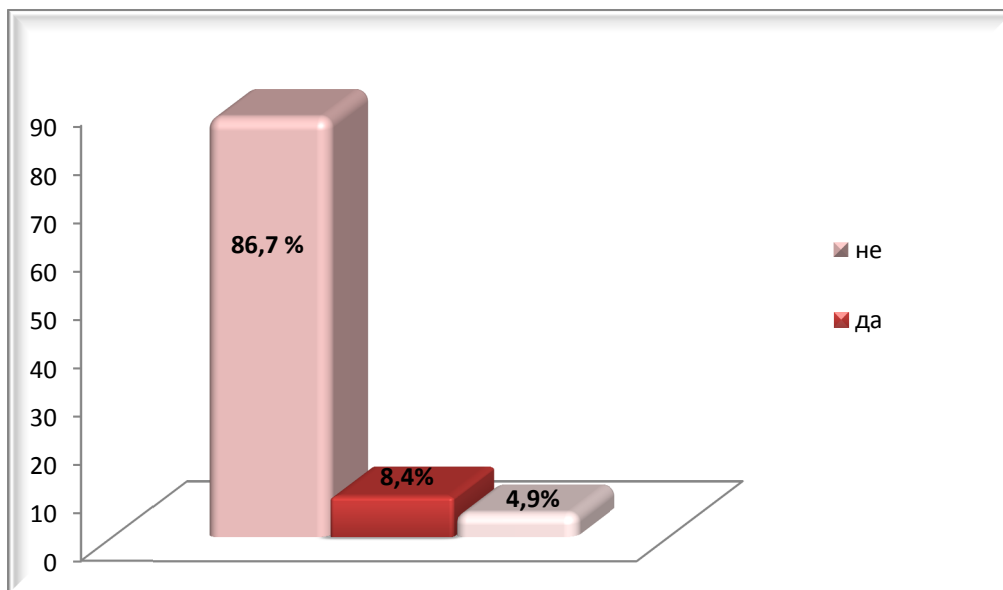


Над 120 месеци преживуваат 100.0% од пациентите кои се со поволен ран стадиум. Над 120 месеци преживуваат 81.0% од пациентите кои се со неповолен ран стадиум. Над 120 месеци преживуваат 74.0% од пациентите кои се со напреднат стадиум (графикон 17).

Според Log Rank (Mantel -Cox-Chi-squar 7.091073, $p = .02886$) разликата во преживувањето во однос на трите модули на GHSG е статистички сигнификантна.

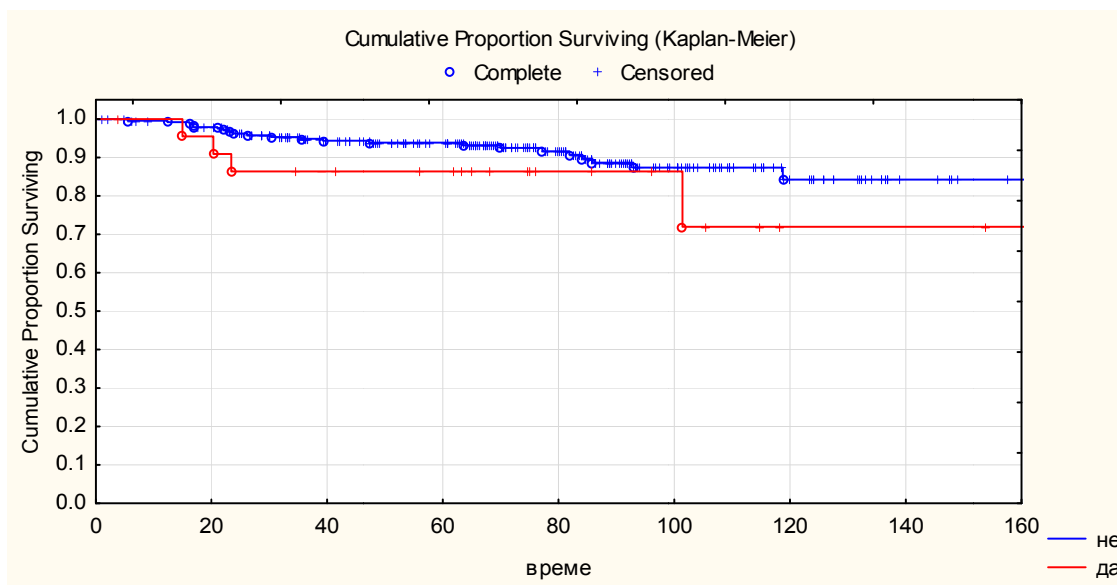
Коскена биопсија е реализирана кај 273 пациенти или 95,1% од испитуваната популација на пациенти (графикон 18).

Графикон бр. 18 Приказ на зафатеноста на коскената срцевина



85% од пациентите кај кои не е зафатена коскената срцевина преживуваат 120 месеци, а 71% од пациентите кај кои е зафатена коскената срцевина преживуваат 120 месеци (графикон 19).

Графикон бр. 19 Приказ на целокупното време на преживување на пациентите во однос на зафатеноста на коскената срцевина

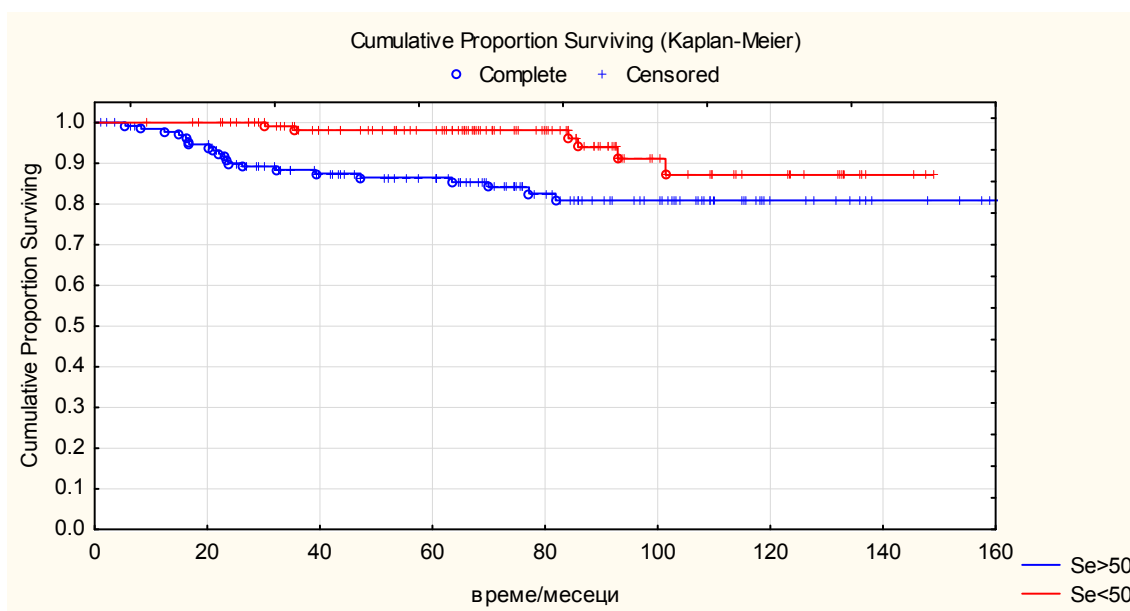


Според Log-Rank Test ($WW = -4.893$, $Sum = 26.814$, $Var = 5.0260$, $Test\ statistic = -1.89991$, $p = .04355$) разликата помеѓу преживувањето во однос на зафатеноста на коскената срцевина е статистички сигнификантна.

80% од пациентите кај кои седиментацијата е над 50, преживуваат 120 месеци, а 89% од пациентите кај кои седиментацијата е под 50, преживуваат 120 месеци (графикон 20).

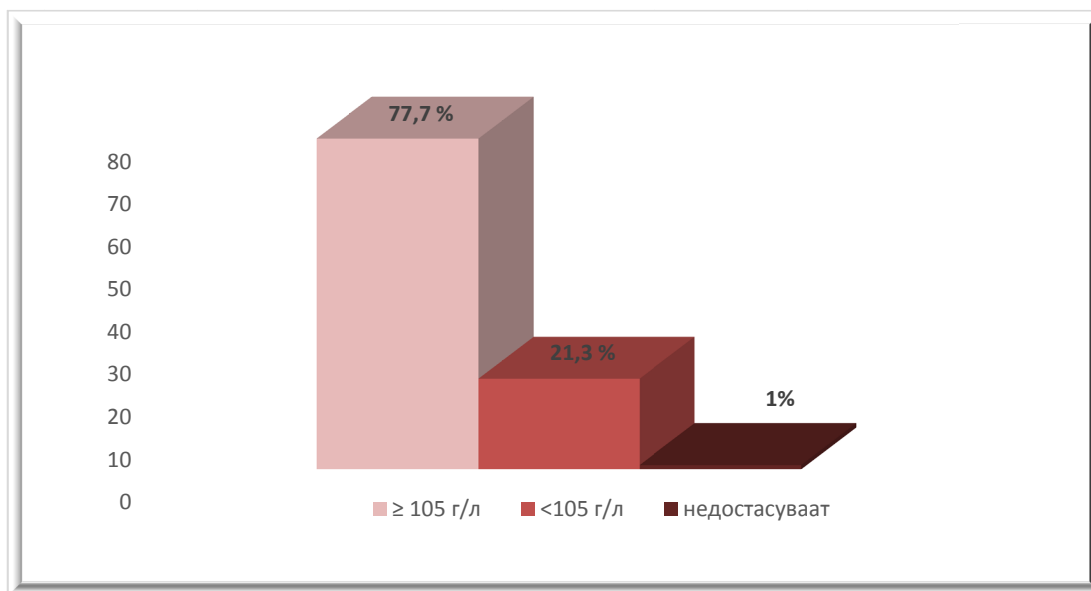
Според Log-Rank Test ($WW = 7.3500$, $Sum = 26.832$, $Var = 6.7145$, $Test\ statistic = 2.836499$, $p = .00456$) разликата помеѓу преживувањето во однос на седиментацијата над и под 50 е статистички сигнификантна

Графикон бр. 20 Приказ на целокупното (overall) време на преживување на пациентите во однос на седиментацијата над и под 50



Иницијалното ниво на хемоглобин (Hb) е определено кај 284 пациенти или 99% од испитуваната популација (графикон 21)

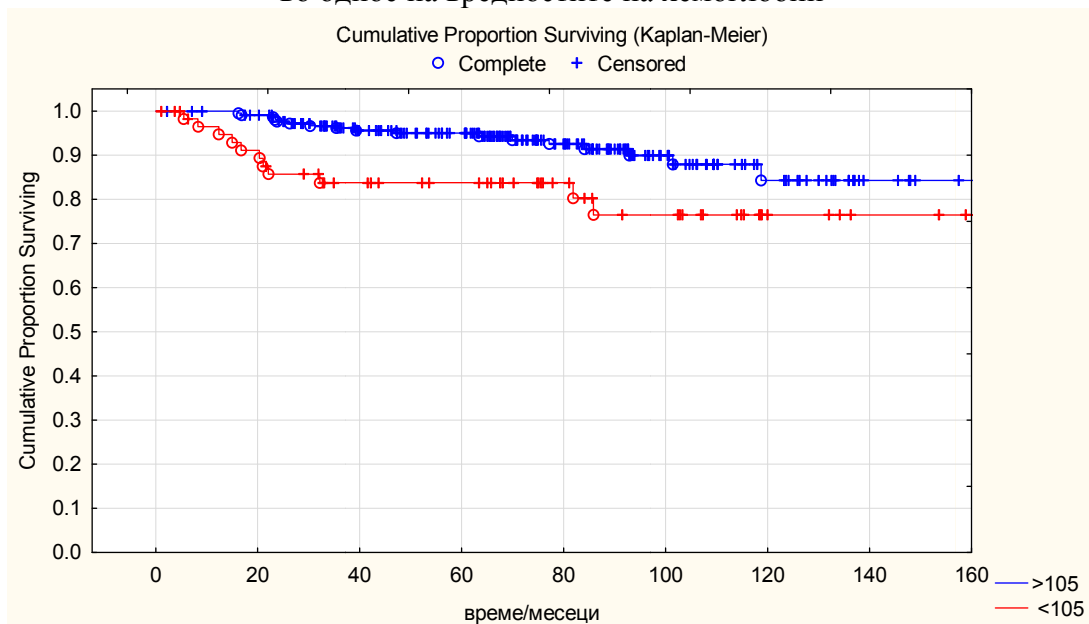
Графикон бр. 21 Приказ на вредностите на хемоглобин



Над 120 месеци преживуваат 85% од пациентите кои имаат 105 г/л или повеќе вредности на Hb, додека преживуваат 76.0% кои имаат намалени вредности (<105 г/л) (графикон 22).

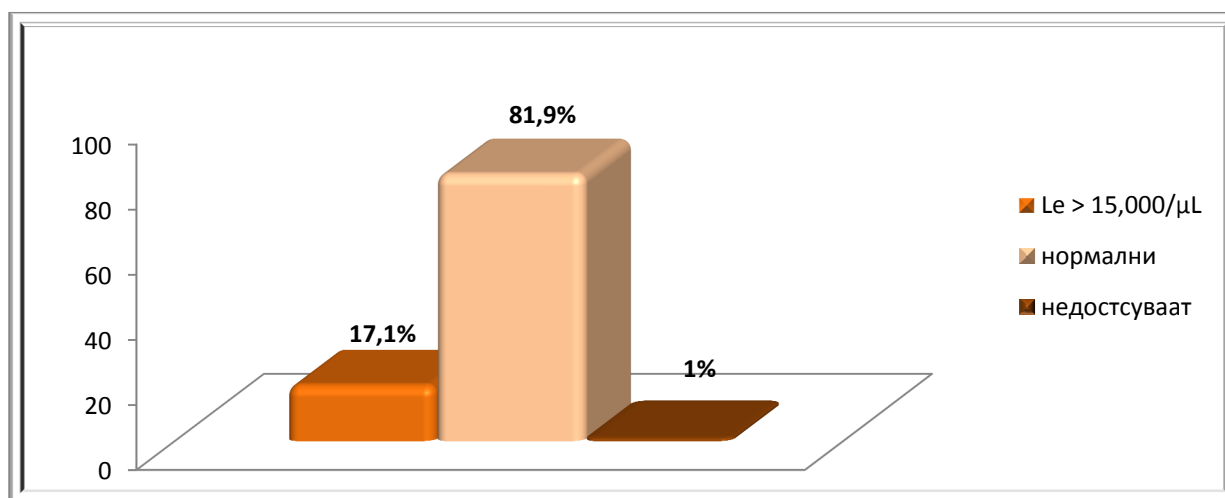
Според Log-Rank тестот ($WW = -5.294$, $Sum = 27.817$ $Var = 4.7002$, $Test\ statistic = -2.44201$, $p = .01461$) разликата помеѓу двете подгрупи во однос на вредностите на Hb (<105 г/л и ≥ 105 г/л) е статистички сигнификантна.

Графикон бр. 22 Приказ на целокупното (overall) време на преживување на пациентите во однос на вредностите на хемоглобин



Иницијалната вредност на леукоцитите (Le) е квантифицирана кај вкупно 284 пациенти или 99% од испитуваната популација (графикон 23)

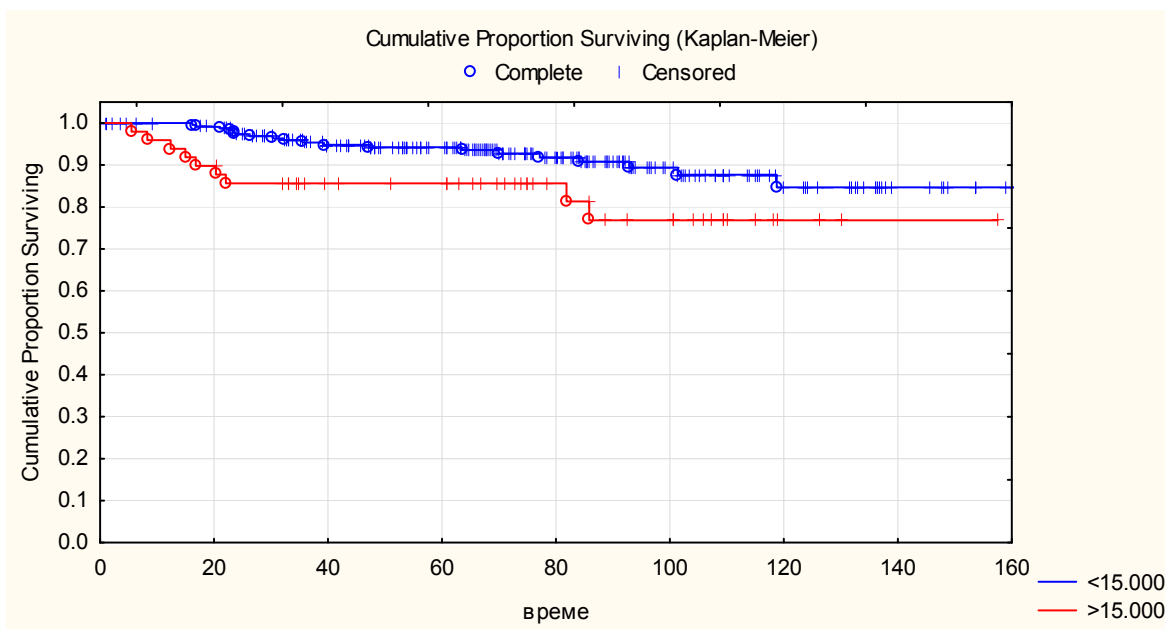
Графикон бр. 23 Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите според вредностите на леукоцитите



Над 120 месеци преживуваат 84.5% од пациентите кои имаат нормални вредности на леукоцитите, 77.5% кои имаат покачени вредности, односно $Le > 15,000/\mu L$ (граф 24).

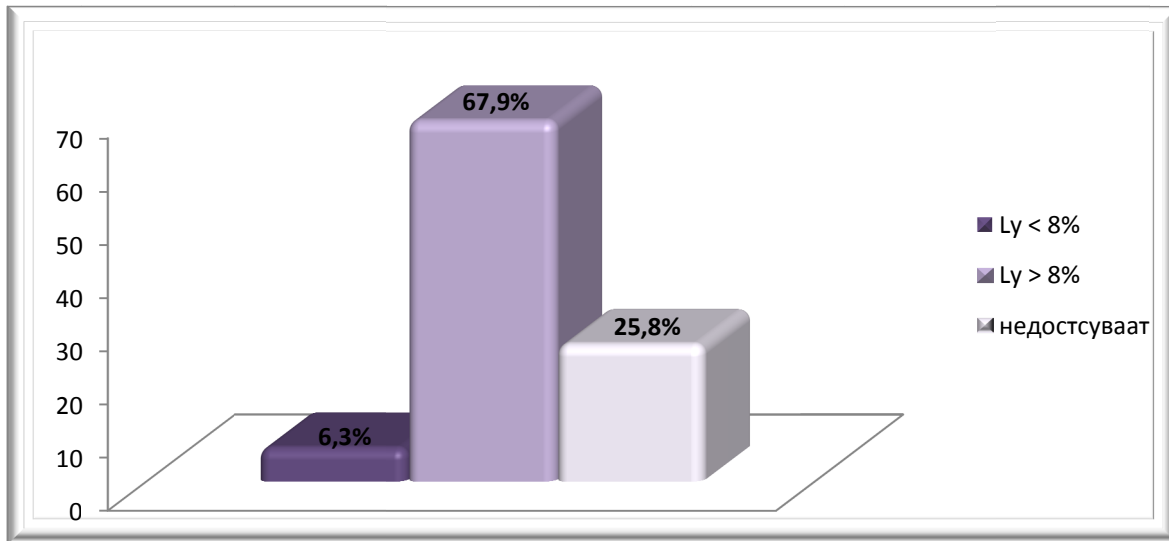
Според Log-Rank тестот ($WW = -4.243$, $Sum = 27.817$, $Var = 4.0304$, $Test statistic = -2.11349$, $p = .03456$) разликата помеѓу двете подгрупи во однос на вредностите на леукоцитите (нормални и покачени) е статистички сигнификантна.

Графикон бр. 24 Приказ на целокупното (overall) време на преживување на пациентите во однос на вредностите на леукоцитите



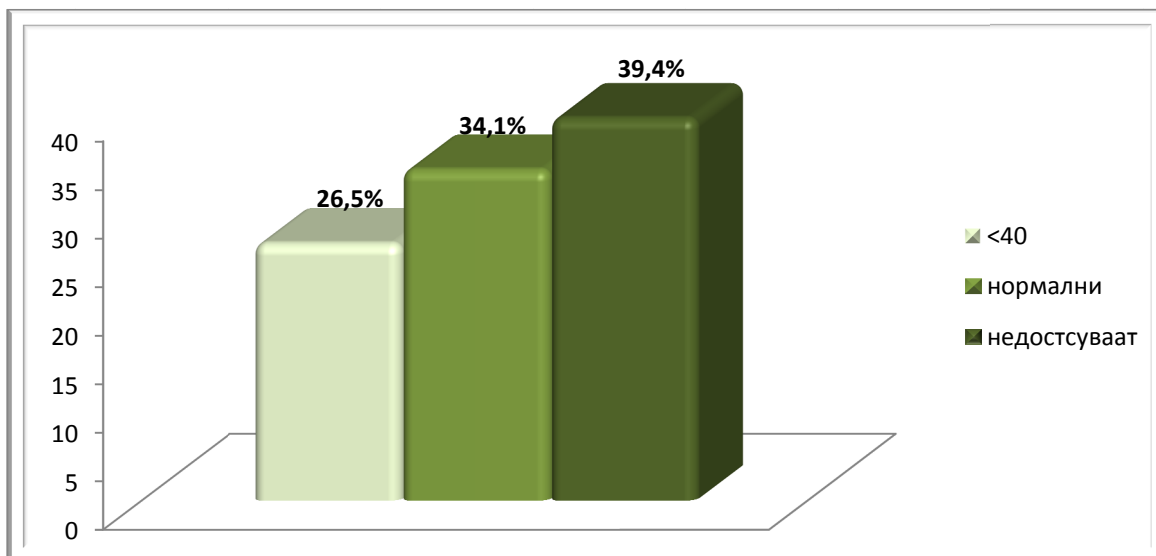
Пропорцијата на лимфоцитите (Ly) во диференцијалната леукоцитарна формула е одредена кај вкупно 213 пациенти или 74,2% од испитуваната популација (графикон 25).

Графикон бр. 25 Графички приказ на застапеност на пациентите според вредности на лимфоцити

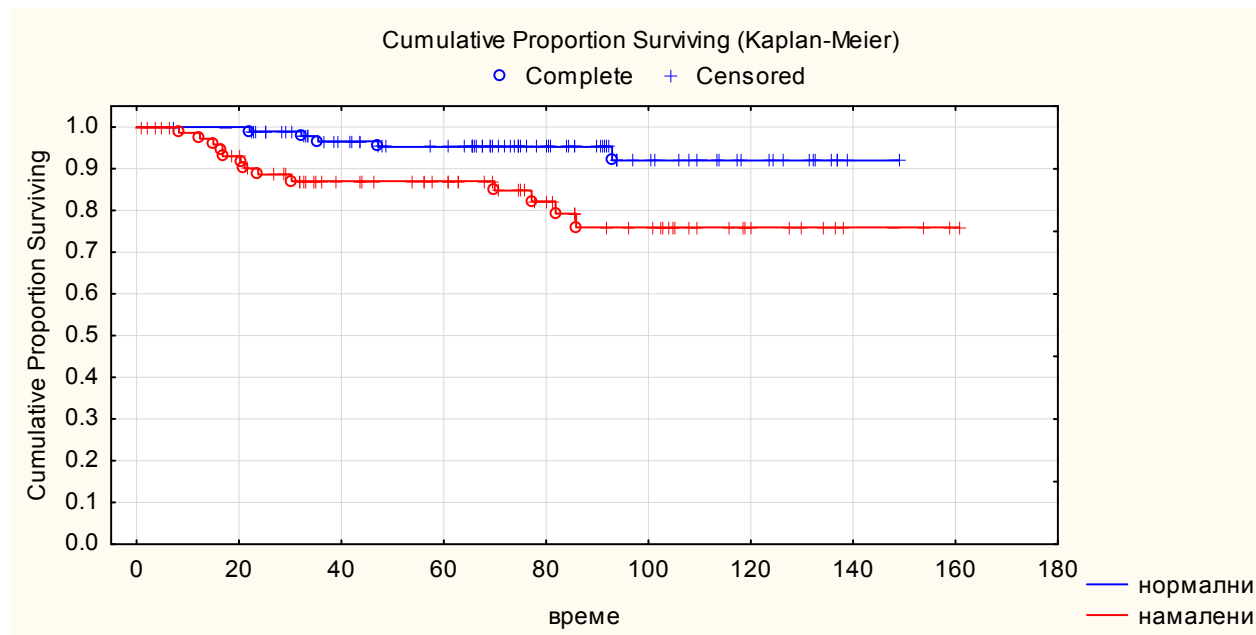


Иницијалното ниво на албумини било можно да се определи кај 174 пациенти или 66% од вкупната испитувана популација (графикон 26)

Графикон бр. 26 Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите според албумини



Графикон бр. 27 Приказ на целокупното (overall) време на преживување на пациентите во однос на вредностите на албумини

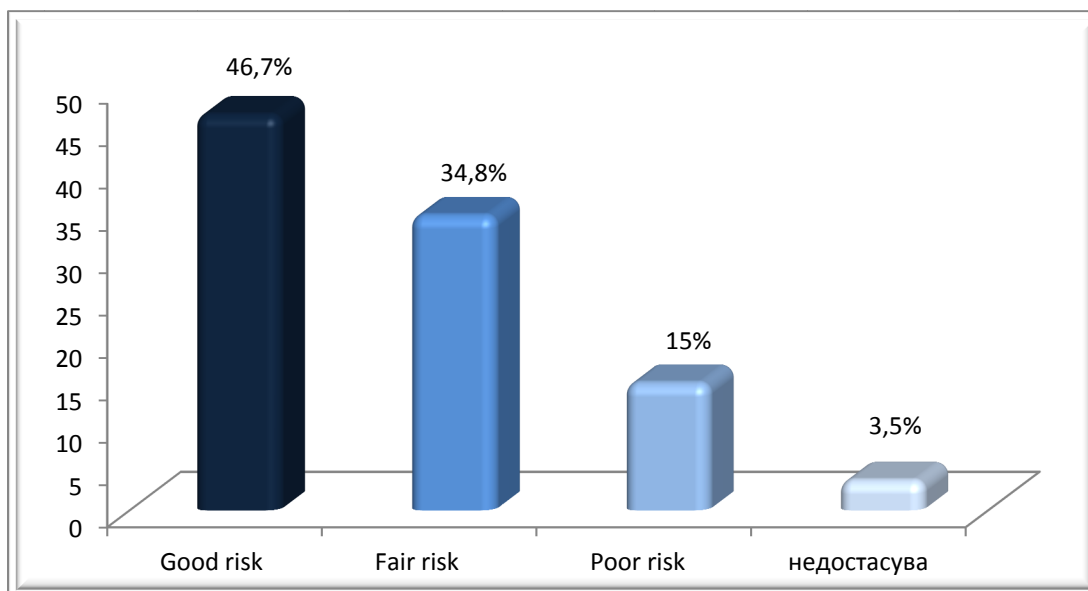


Над 120 месеци преживуваат 91.5% од пациентите кои имаат нормални вредности на албумини, а преживуваат 76.0% кои имаат намалени вредности, односно $\text{Alb} < 40 \text{ г/л}$ (граф 27).

Според Log-Rank тестот ($WW = -5.640$, $\text{Sum} = 17.838$, $\text{Var} = 4.4194$, $\text{Test statistic} = -2.68288$, $p = .00730$) разликата помеѓу двете подгрупи во однос на вредностите на **албумини** (нормални и намалени) е статистички сигнификантна.

Меѓународниот прогностички скор (IPS-7) е најчесто користената алатка за стратификација на ризик за пациенти со Хочкинов лимфом. Кај секој пациент е дефиниран прогностичкиот скор според критериумите на Хасенклевер и Дил и врз основа на тоа пациентите се категоризирани во три групи, 1.Добар/Good risk (IPS 0-1) 2. Среден/Fair risk (IPS 2-3) 3. Лош/Poor risk (IPS 4-7) (графикон 28).

Графикон бр. 28 Дистрибуцијата на пациентите според меѓународниот прогностички скор- IPS

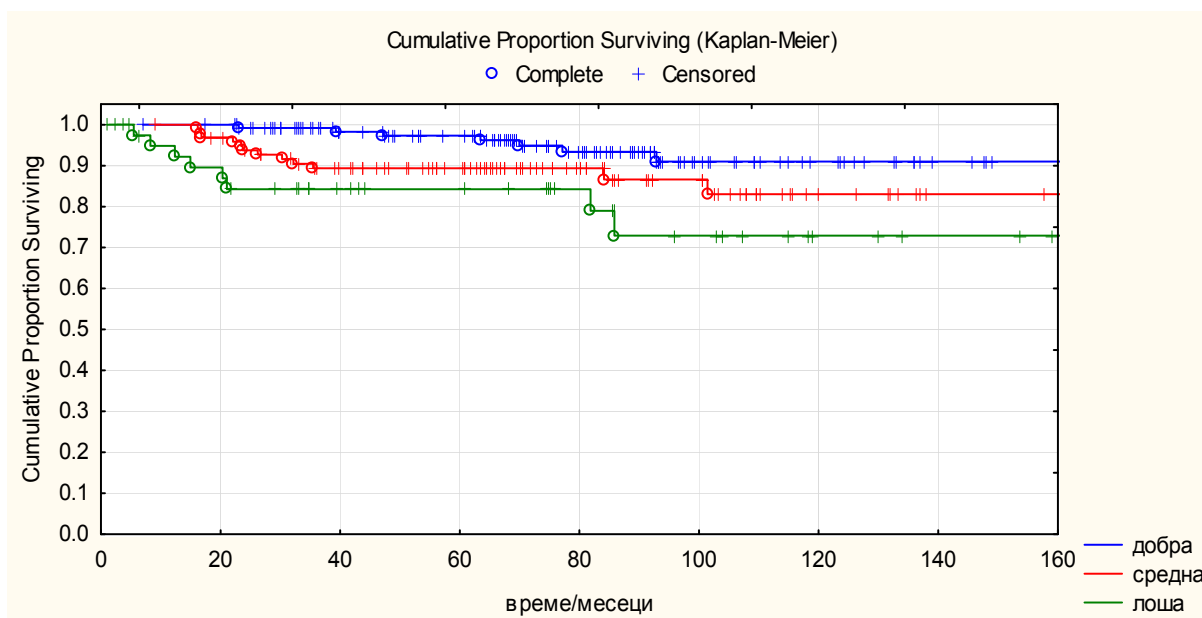


Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу добар ризик (good) наспрема останатите два модалитети на IPS е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.00$).

Над 120 месеци преживуваат 91% од пациентите кои се со добра прогноза, 83.0% од пациентите кои се со средна прогноза и 72.0% од пациентите кои се со лоша прогноза (графикон 29).

Според Log Rank (Mantel-Cox-Chi-squar) (10.90729, $p = .00428$) разликата во преживувањето во однос на трите модули на IPS е статистички сигнификантна.

Графикон бр. 29 Приказ на целокупното (overall) време на преживување на пациентите во однос на IPS



Кај 11.8% од пациентите се регистрира туморска маса над 10 см, кај 79.8% не се регистрира и кај 8.4% недостасуваат податоци. Процентуалната разлика помеѓу регистрација и нерегистрација на туморска маса над 10 см е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$) (таб 6).

Табела бр. 6 Застапеност на пациентите според тумурската маса над 10 см.

Туморска маса над 10см	број	%
Не	229	79,8
Да	34	11,8
Недостасува	24	8,4
Вкупно	287	100.0

Кај 23.7% од пациентите се регистрира екстранодална локализација, кај 68.6% не се регистрира и кај 7.7% недостасуваат податоци. Процентуалната разлика помеѓу регистрација и нерегистрација на екстранодалната локализација е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$) (табела 7).

Табела бр. 7 Застапеност на пациентите според екстранодалната локализација

екстранодална локализација	Број	%
Не	197	68,6
Да	68	23,7
Недостасува	22	7,7
Вкупно	287	100.0

Најчесто нотирано е зафаќање на коските со 35.3% од случаите, на белите дробови 23.5 %, потоа следи црниот дроб, слезенката, тонзилите, желудникот, а кај еден пациент иницијално беше зафатен и мозокот.

Над три нодални регии се зафатени кај 46.3% од пациентите, а над 4 нодални регии се зафатени кај 34.5% од пациентите (табела 8).

Табела бр. 8 Застапеност на пациентите според бројот на зафатени нодални регии

Реги	≥ 3		≥ 4	
	Број	%	Број	%
Не	130	45,3	164	57,1
Да	133	46,3	99	34,5
Недостасува	24	8,4	24	8,4
Вкупно	287	100.0	287	100.0

Табела бр. 9 Застапеност на пациенти според иницијалната терапија

Терапија	Број	%
RT (радиотерапија)	2	0,7
ABVD	189	65,8
ABVD+RT	74	25,8
BEACOPP	2	0,7
BEACOPP+RT	1	0,3
R-ABVD	10	3,4
R-ABVD+RT	2	0,7
COPP	7	2,4
Вкупно	287	100.0

Во однос на хемотераписката компонента, најголем процент или 91.6% од пациентите примале ABVD како иницијален протокол, 4.2% примиле R-ABVD, COPP примале 2.4% и BEACOPP 1%. ABVD претставува стандард примарна линија на терапија во лекувањето на нашите пациенти со ХЛ.

Радиотерапија иницијално како составен дел на третманот примале 79 или 27.5% од пациентите. Кај 41 пациенти главно со лимитиран стадиум, радиотерапијата е користена во склоп на комбиниран модалитет на третман, кај 36 пациенти примената радиотерапија е како дополнителна-адјувантна терапија во локациите на почетна „bulky“ болест или во резидуалните маси. Кај само 2 пациенти радиотерапијата била единствен тераписки пристап како иницијално лекување (табела 9)

Табела бр. 10 Дистрибуција на пациенти според број на примени циклуси на терапија

број на циклуси	број	%
≤4	63	21.9
>4	220	76.7
Недостасува	4	1,4

Во најголем дел пациентите примиле над 4 циклуси 220 - 76.7%, под и четири циклуси примиле 63 или 21.9%. Кај 4 пациенти недостасуваат податоците за бројот на примени циклуси на терапија (табела 10)

Постигнување на позитивен ефект со лекувањето и доведување во состојба без болест (документирана со еден од модалитетите на снимање), кој е задржан во период од најмалку еден месец се смета за комплетна ремисија.

Комплетна ремисија се постигнува кај 88.1% или 252 пациенти од вкупниот број 287 на пациенти независно од иницијалната терапија, од кои кај 6.6% се постигнува ремисија со дополнителна адјувантна радиотерапија на рецидивот на болеста, кај 9.8% не се постигнува ремисија, и кај 2.1% настанува егзитус. Кај еден пациент недостасуваат податоци, а примал **ABVD**.

Со **ABVD** како иницијална терапија се постигнува комплетна ремисија кај 88.4% од пациентите од кои кај 6.6% се постигнува ремисија со помош на дополнителна радиотерапија, кај 9.8% не се постигнува ремисија, и кај 1.8% настанува егзитус.

Со **COPP** како иницијална терапија се постигнува комплетна ремисија кај 71.4% од пациентите, кај 14.3% не се постигнува и кај 14.3% настанува егзитус.

Со **BEACOPP** како иницијална терапија се постигнува комплетна ремисија кај 100% од пациентите, од кои кај 33.3% се постигнува ремисија со помош на дополнителна радиотерапија (табела 11).

Табела бр. 11 Дистрибуцијата на пациенти според постигнување на комплетна ремисија со прволиниска терапија

<i>терапија/ремисија</i>	<i>CR</i>		<i>He</i>		<i>не/да</i>		<i>не/exitus</i>		<i>Вкупно</i>	
	Број	%	број	%	број	%	Број	%	Број	%
ABVD	242	88.4	27	9.8	18	6.6	5	1.8	274	100.0
COPP	5	71.4	1	14.3			1	14.3	7	100.0
RT	2	100.0							2	100.0
BEACOPP	3	100.0			1	33.3			3	100.0
Вкупно	252	88.1	28	9.8	19	6.6	6	2.1	286	100.0

Табела бр. 12 Дистрибуцијата на пациенти ABVD vs AVD според рефрактерност

<i>терапија /тип</i>	<i>рефрактерни</i>		<i>Вкупно</i>	
	<i>број</i>	<i>%</i>	<i>број</i>	<i>%</i>
ABVD	26	10.4	250	100.0
AVD	1	8.3	12	100.0

Кај мал број пациенти (вкупно 12), прволинискиот стандарден протокол ABVD е даден без блеомицин како AVD поради алергиска реакција. ABVD не покажа предност во поглед на ефикасност на предизвикување на комплетна ремисија. Од 250 пациенти кои примале **ABVD**, рефрактерност се регистрира кај 25 или 10.4 % од пациентите. Од 12 пациенти кои примале **AVD**, рефрактерност се регистрира кај еден или 8.3% од пациентите (табела 12).

Во испитуваната група вкупно егзитураат 45 (15.7%) пациенти и тоа 6 пациенти во тек на првата индукциона фаза на третманот.

Кај 9.8% од пациентите настанува егзитус поради прогресија на основното заболување. Кај 5.9% од пациентите настанува егзитус поради други причини/заболувања/токсичитет од терапија (табела 13).

Табела бр. 13 Застапеност на пациенти според егзитусот

	<i>број</i>	<i>%</i>
Живи	241	84.0
егзитус поради прогресија	28	9.8
егзитус од друга причина	17	5.9
Недостасува	1	0.3
Вкупно	287	100.0

Табела бр. 14 Застапеност на пациенти според првиот релапс

<i>Релапс</i>	<i>број</i>	<i>%</i>
Ран <12 м	15	32.6
Доцен >12 м	31	67.4
Вкупно	46	100.0
Рефрактерни	28	

По комплетирање на предвидениот иницијален третман и констатирање на состојба на комплетна ремисија, која траела најмалку еден месец, секое ново манифестирање на Хочкинов лимфом дефиниран со цитолошка или хистолошка потврда или врз основа на карактеристичната симптоматологија и клиничка слика се смета за релапс.

74 (25.8%) од вкупниот број пациенти се рефрактерни/релапсни (R/R) на првиот иницијален терапевтски третман. 28 (9.8%) од пациентите се примарно рефрактерни и 46 (16 %) од вкупниот број на пациенти во испитуваната група развиваат релапс и тоа 67.4% од нив развиваат ран релапс, а 32.6% развиваат доцен релапс или релапс кој настапил подоцна од 12 месеци по прекин на иницијалното лекување (табела 14).

Просечното време кај пациентите од испитуваната група до првиот релапс изнесува 60.4 ± 35.4 , минимум 1.38 м, а максимум 140.9 м (табела 15).

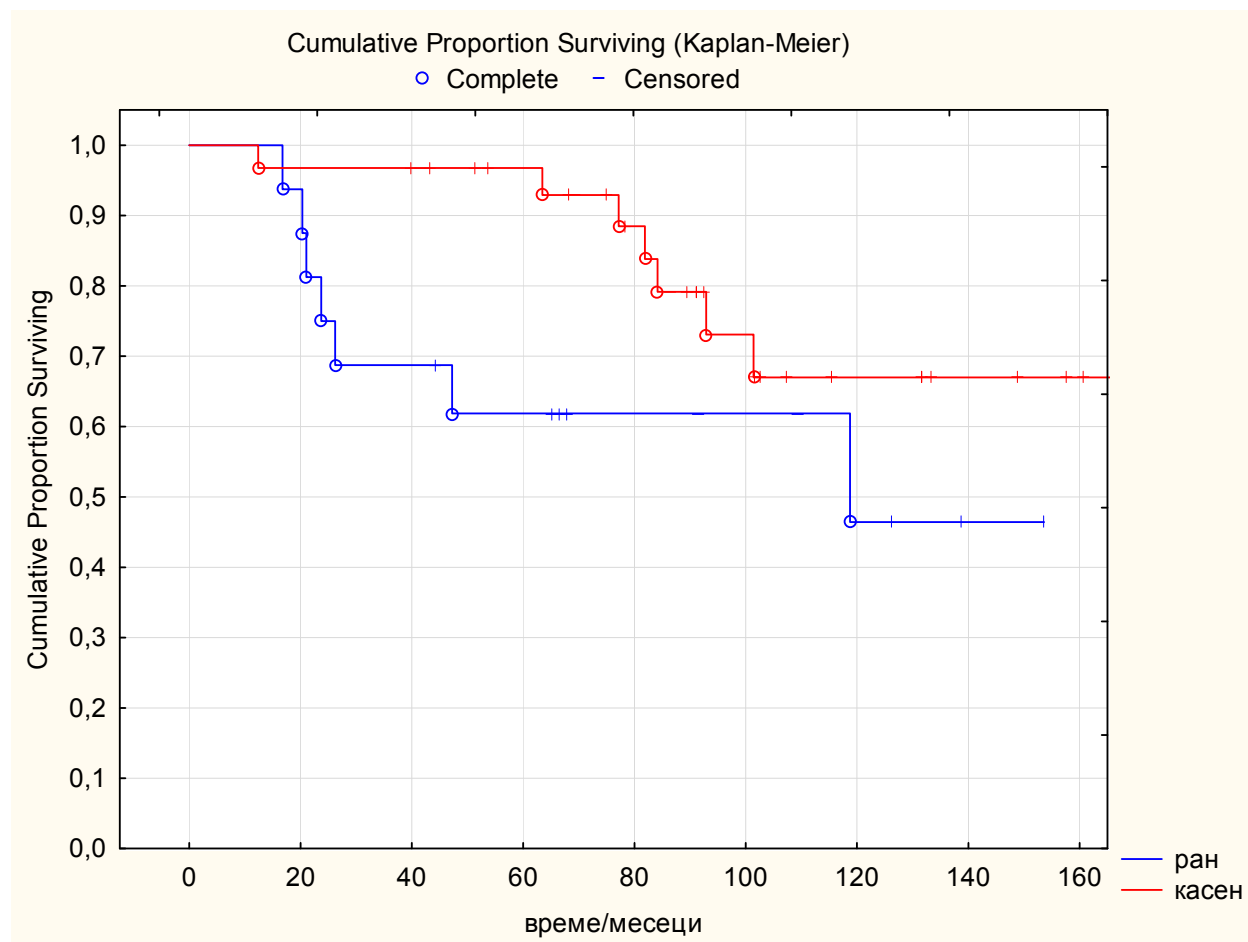
Табела бр. 15 Приказ на просечното време до првиот релапс

<i>број</i>	<i>просек</i>	<i>Минимум</i>	<i>максимум</i>	<i>Стд.Дев.</i>
251	60.4	1.38	140.94	35.43949

Пациентите со ран релапс, 61% преживуваат пет години, а 46% преживуваат 10 години. Од пациентите со доцен релапс, 97% преживуваат пет години, а 67% преживуваат 10 години (графикон 30).

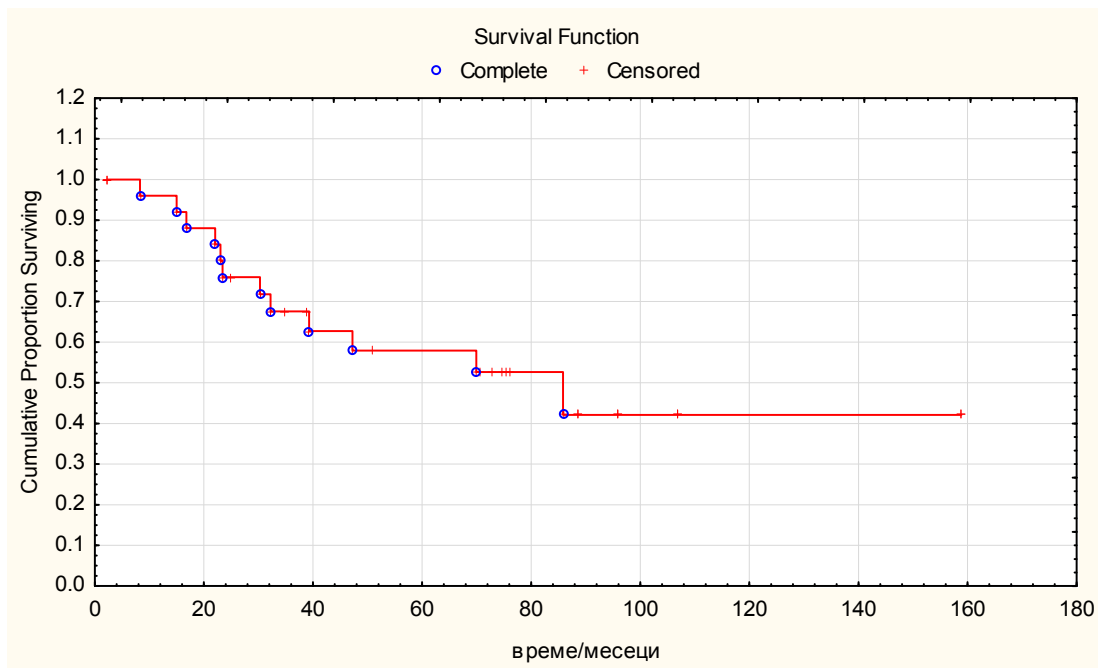
Според Log Rank тестот ($p = .00336$), разликата во преживувањето во однос на ран релапс (<12 месеци) наспрема доцен релапс (>12 месеци) е статистички сигнификантна.

Графикон бр. 30 Преживување на пациентите според доцен и ран релапс



Рефрактерните пациенти на првата линија на терапија имаат послаби резултати во однос на преживувањето, 60 месеци (5 години) преживуваат 59.0% од пациентите, над 120 месеци преживуваат 41% од пациентите (графикон 31).

Графикон бр. 31 Анализа на вкупното (overall) преживување на пациенти со Хочкинов лимфом кај кои се регистрира рефрактерност на прволиниската индуциона терапија



Табела бр.16 Застапеност на пациентите во испитуваната популација според втората линија на терапија

Терапија	Број	%
BEACOPP	26	36.1
ABVD	20	27.8
DHAP	16	22.2
DexaBeam	7	9.7
RT	1	1.4
COPP	1	1.4
Vinblastine	1	1.4
Вкупно	72	100.0

На пациентите како втора линија на терапија после неуспешна комплетна ремисија или после првиот релапс, во најголем процент на 36.1% им е дадено **BEACOPP**, на 27.8%

им е дадено **ABVD**, 22.2% примале **DHAP**, 9.7% примале **DexaBeam** и на еден (1.4%) пациент му е дадено **COPP** и **Vinblastine** (таб 16).

Како дополнителна радиотерапија примиле 11 пациенти или 15.3% од пациентите. Еден пациент примал само RT, пет примале комбинација на **ABVD + RT**, четири примале комбинација на **BEACOPP + RT** и еден примал комбинација на **DexaBeam + RT**.

Табела бр.17 Застапеност на пациенти според постигнување комплетна ремисија со второлиниска терапија

комплетна ремисија	број	%
Не	24	33.3
Да	43	59.7
Егзитус	4	5.6
Во тек е терапијата	1	1.4
Вкупно	72	100.0

Комплетна ремисија се постигнува кај 59.7% или 43 од вкупно 72 пациенти независно од терапијата, кај 33.3% не се постигнува ремисија, кај 1.4% терапијата е во тек и кај 5.6 % настанува егзитус (табела 17).

Со **ABVD** се постигнува втора комплетна ремисија кај 60.0% од пациентите, кај 35.0% не се постигнува и егзитус се регистрира кај 5.0%. Со овој протокол генерално се третирани пациенти со доцен релапс како ретретман.

Со **BEACOPP** се постигнува втора комплетна ремисија кај 65.4% од пациентите, кај 26.9% не се постигнува и кај 7.7% настанува егзитус. Важно е да се потенцира дека 2/3 од пациентите третирани со **BEACOPP** биле резистенти на прволиниска **ABVD** терапија (рефрактерни 38.5% и со ран релапс 27% од третираните пациенти)

Со **DHAP** се постигнува втора комплетна ремисија кај 62.4% од пациентите, кај 37.5% не се постигнува.

Со **DexaBeam** се постигнува комплетна ремисија кај 57.1% од пациентите, кај 28.6% не се постигнува и кај 14.3% се регистрира егзитус. Пациентите кои се во комплетна

ремисија после DHAP и Dexam Beam продолжуваат со консолидација и автологна трансплантација на хематопоетски матични клетки (ASCT). Пациентите кои не се во комплетна ремисија главно се поставени на палијативна терапија, селектирани млади пациенти поставени се на терапија со брентуксимаб.

COPP е ординиран кај еден пациент и не се постигнува втора комплетна ремисија.

Кај еден пациент аплициран е само **RoTh** и не се постигнала втора комплетна ремисија.

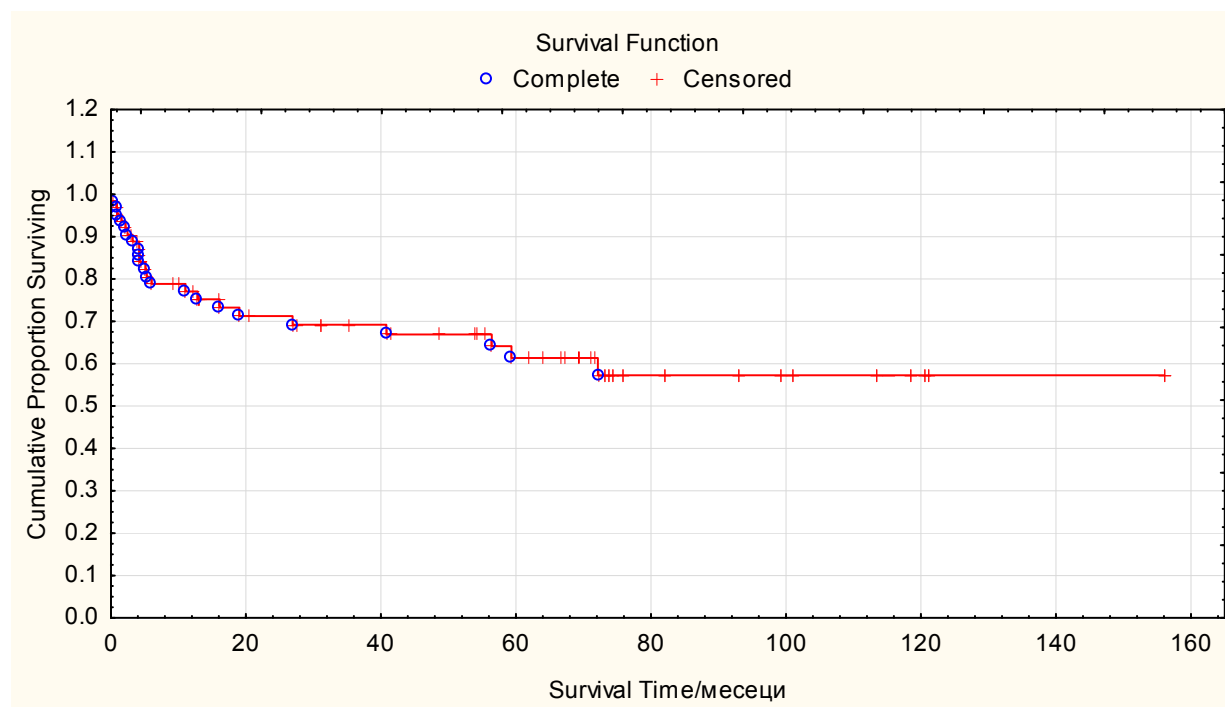
Еден пациент е поставен на палијативна терапија со **Vinblastine** (табела 18).

Табела бр.18 Застапеност на пациенти според втората линија на терапија и според ремисијата

<i>терапија/ ремисија</i>	Број	<i>CR</i>		<i>He</i>		<i>Exitus</i>	
		број	%	број	%	број	%
ABVD	20	12	60.0	7	35.0	1	5.0
BEACOPP	26	17	65.4	7	26.9	2	7.7
DHAP	16	10	62.5	6	37.5		
RT	1			1	100.0		
Dexam Beam	7	4	57.1	2	28.6	1	14.3
COPP	1			1	100.0		
Vinblastine	1			во тек			
Вкупно	72	43	59.7	24	33.3	4	5.5

Вкупното преживување кај пациентите со Хочкинов лимфом после првиот релапс/рефрактерност со давање на втора линија на терапија на ниво од 60 месеци преживување (5 години) изнесува 61%, а 10-годишно преживување изнесува 59.0% (графикон 32).

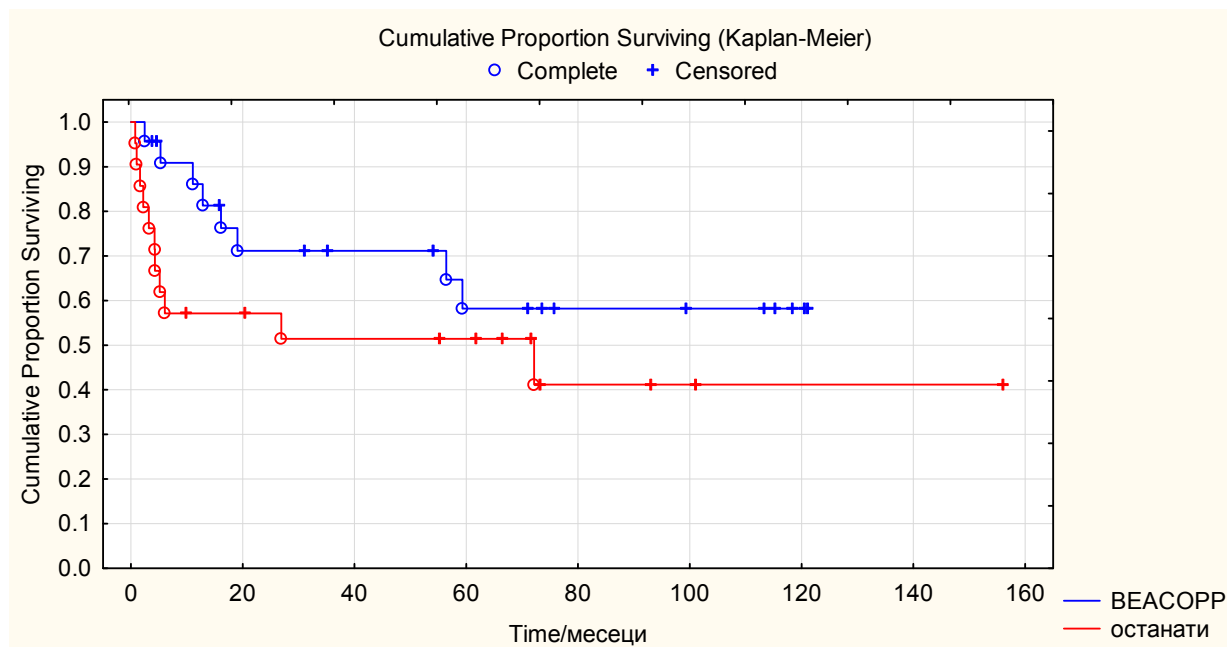
Графикон бр. 32 Приказ на целокупното (overall) време на преживување на пациентите со Хочкинов лимфом после првиот релапс или рефрактерност од првата линија на терапија и давање втор тераписки протокол



Вкупното преживување кај пациентите со Хочкинов лимфом после првиот релапс/или рефрактерност од првата линија на терапија и давање BEACOPP како втор тераписки протокол 60 месеци (5 години) и 120 месеци (10 години) преживуваат 59.0% (графикон 33).

Вкупното преживување кај пациентите со Хочкинов лимфом после првиот релапс/или рефрактерност од првата линија на терапија и давање втор тераписки протокол кој било освен BEACOPP (останати тераписки протоколи -ABVD, DHAP, Dexamethasone..), 60 месеци (5 години) преживуваат 50% од пациентите и 120 месеци (10 години) преживуваат 41.0% (графикон 33).

Графикон бр 33. Приказ на целокупното (overall) време на преживување на пациентите со Хочкинов лимфом после првиот релапс/рефрактерност и давање BEACOPP како втор тераписки протокол наспроти останатите



Според Log-Rank Test (WW = -3.001, Sum = 18.339, Var = 4.6818, Test statistic = -1.38696, $p = .0445$) разликата која се регистрира во однос на преживувањето после првиот релапс/или рефрактерност од првата линија на терапија, меѓу останати тераписки протоколи и BEACOPP е статистички сигнификантна.

Табела бр. 19 Дистрибуција на пациентите според вториот релапс

	број	%
<i>Релапс</i>	20	46.5
<i>Рефрактерен/ Прогресија</i>	23	53.5
<i>Вкупно</i>	43	100.0

Средно време до вториот релапс изнесува 42.8 ± 36.1 м., во ранг од 1.94 м до 165.49 м (табела 20). Медијаната изнесува 37.2м.

Табела бр. 20 Приказ на просечното време до вториот релапс

<i>просек</i>	<i>минимум</i>	<i>максимум</i>	<i>Стд.Дев</i>	<i>медијана</i>
42.8	1.94	165.49	36.13215	37.24

Просечно време од првиот до вториот релапс изнесува 23.3 ± 19.9 м, во ранг од 1.94 м до 64.59 м (табела 21). Медијаната изнесува 15.84 м.

Табела бр. 21 Приказ на просечното време помеѓу првиот и вториот релапс

	<i>просек</i>	<i>минимум</i>	<i>максимум</i>	<i>Стд.Дев,</i>	<i>медијана</i>
RI-RII	23.3	1.94	64.59	19.93344	15.84

Како трета линија на терапија во најголем процент од 36.4% е дадено BEACOPP, на 30.3% е дадено DHAP, и 15.2% примале DexaBeam, ABVD им е дадено на двајца пациенти, останатата терапија е дадена само кај по еден пациент (табела 22).

BEACOPP е употребуван како индукциона хемотерапија кај пациенти со ХЛ кои биле R/R на два различни тераписки модалитети.

DHAP и DexaBeam пред ASCT хемотераписки протоколи се користени како алтернатива кај рефрактерните и резистентните случаи на ХЛ.

ABVD е дадено како ретретман кај двајца пациенти кои манифестирале втор релапс на заболувањето.

Табела бр.22 Приказ на дадената трета линија на терапија и ремисија

	Вкупно		CR		He		Егзитус	
терапија	Број	%	Број	%	Број	%	број	%
BEACOPP	12	36.4	6+1	58.3	3	25.0	2	16.7
DHAP	10	30.3	3	30.00	6	60.0	1	10.0
DexaBeam	5	15.2			5	100.00		
ABVD	2	6.1			2	100.0		
ICE	1	3.0			1	100.0		
Velbe	1	3.0	1	100.0				
MOPP	1	3.0			1	100.0		
RT	1	3.0	1	100.0				
вкупно	33	100.0	12	36.4	18	54.5	3	9.1

Само хемотерапија примаат 94.0% од пациентите, а 6.0% примаат хемотерапија + радиотерапија (табела 23).

Табела бр. 23 Дистрибуцијата на пациентите според дополнителна радиотерапија

	Број	%
хемотерапија + радиотерапија	2	6.0
Хемотерапија	31	94.0
Вкупно	33	100.0

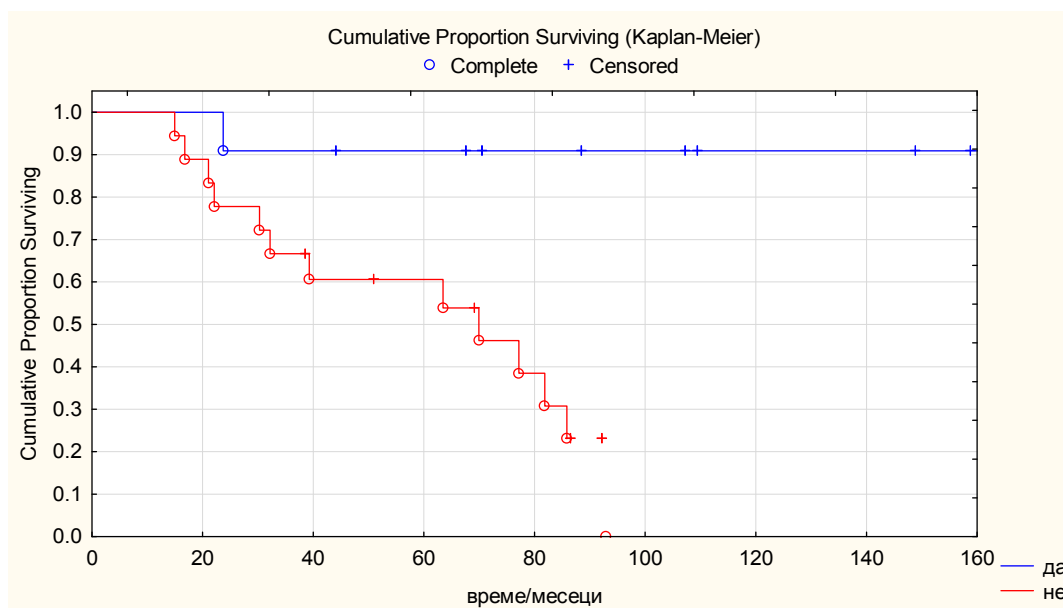
Комплетна ремисија се постигнува кај 36.4% од пациентите, кај повеќе од половина, 54.5%, не се постигнува комплетна ремисија, а кај 9.1% се регистрира егзитус (табела 24)

Табела бр. 24 Дистрибуцијата на пациентите според ремисијата

комплетна ремисија	број	%
Егзитус	3	9.1
He	18	54.5
Да	12	36.4
Вкупно	33	100.0

Кај пациентите со CR3 се регистрира преживување 90.0% за 60 месеци (5 години), а кај пациентите без CR3 после давање на третата линија на терапија се регистрира преживување 60.0% за 60 месеци (графикон 34).

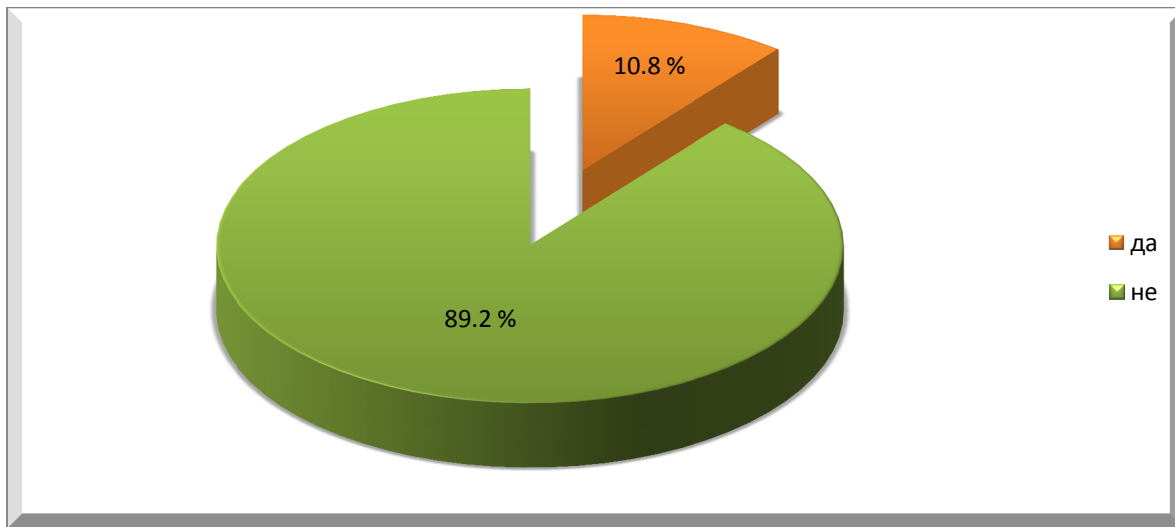
Графикон бр.34 Преживување кај пациентите во однос на третата комплетна ремисија



Пациентите кои манифестираат резистентност или рефрактерност кон третолиниската терапија (без CR3) поставени се главно на палијативна терапија. Само кај неколку млади пациенти направен е тераписки обид со имунолошка терапија и ако се постигнува позитивен ефект (намалување или повлекување на туморската маса) продолжено е со консолидација со високодозна терапија поддржана со автологна трансплантација на хематопоеетски матични клетки (HDCT-ASCT).

Групата пациенти со комплетна трета ремисија (CR3) третирани со DHAP и DexaBeam одат на HDCT-ASCT.

Графикон бр. 35 Застапеност на пациенти според извршена автологна трансплантација



Кај пациентите со ХБ, автологна трансплантација е извршена кај 31 пациент (графикон 35).

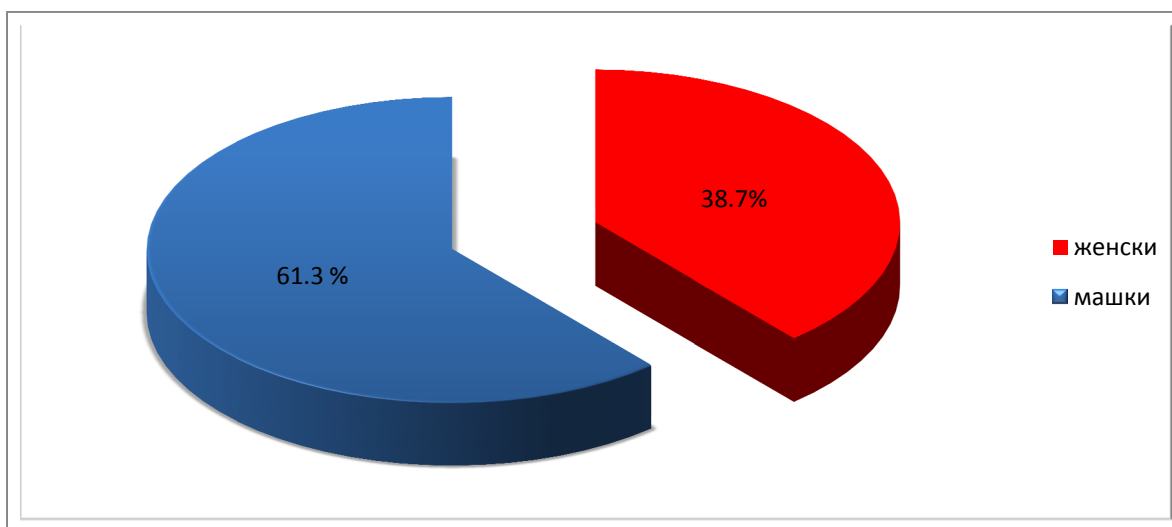
Просечната возраст на пациентите кај кои е извршена трансплантација изнесува 31.8 ± 11.4 години, во ранг од минимум 16 години до 56 години (табела 25).

Табела бр. 25 Приказ на просечната возраст на пациентите кај кои е извршена трансплантација

број	просек	Минимум	максимум	Стд.Дев.
31	31.8	16.0	56.0	11.40590

Во групата пациенти кај кои е извршена трансплантација 38.7% се од женскиот пол, а 61.3% се од машкиот пол, процентуалната разлика која се регистрира е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.0752$) (графикон 36).

Графикон бр. 36 Застапеност на пациенти кај кои е извршена трансплантација според полот



64.5% од пациентите со ХЛ пред трансплантација примале DHAP, 16.2% примале DHAP + DexaBeam, 12.9% примале DexaBeam, додека Bendamustin и Brentuximab примале по еден пациент (3.2%) (табела 26).

Табела бр.26 Дистрибуција на пациентите според високодозната хемотерапија

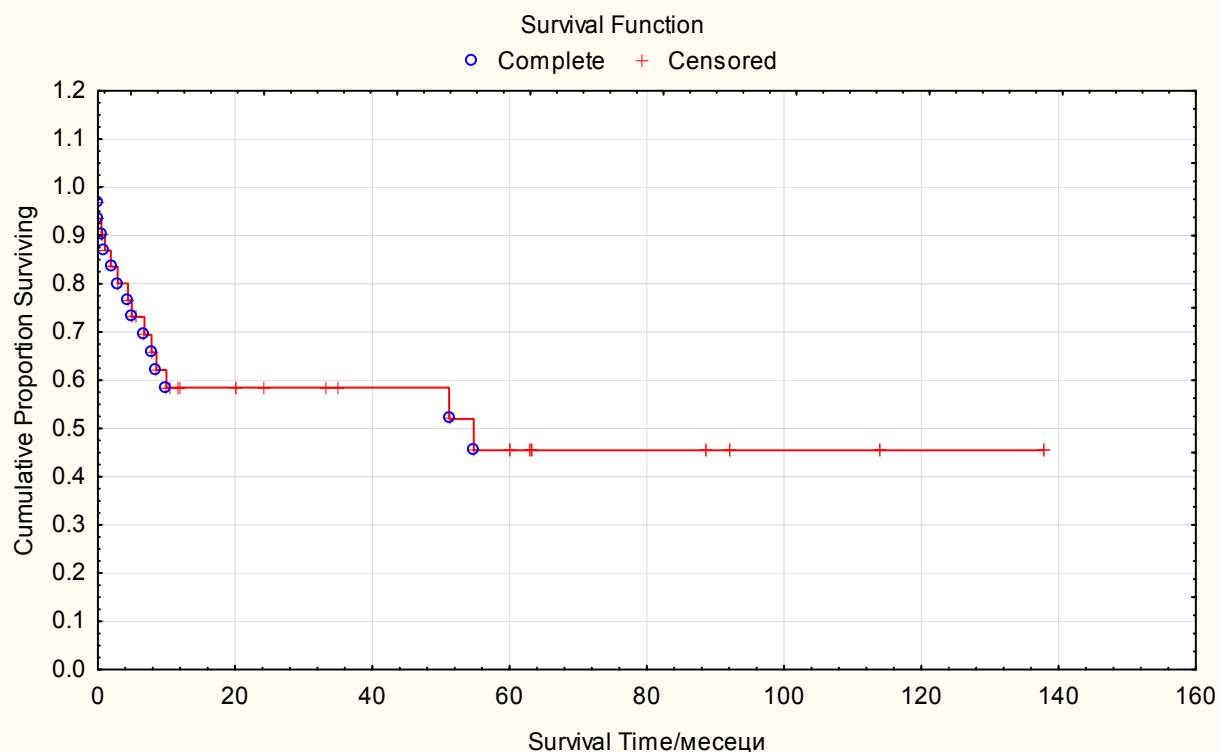
Терапија	број	%
DHAP	20	64.5
DHAP + DexaBeam	5	16.2
DexaBeam	4	12.9
Bendamustin	1	3.2
Brentuximab	1	3.2
Вкупно	31	100.0

Табела бр.27 Дистрибуција на пациентите според релапсите после HDCT-ASCT

	Број	%
релапс/рефрактерни	18	58.1
комплетна ремисија	12	38.7
егзитус	1	3.2
Вкупно	31	100.0

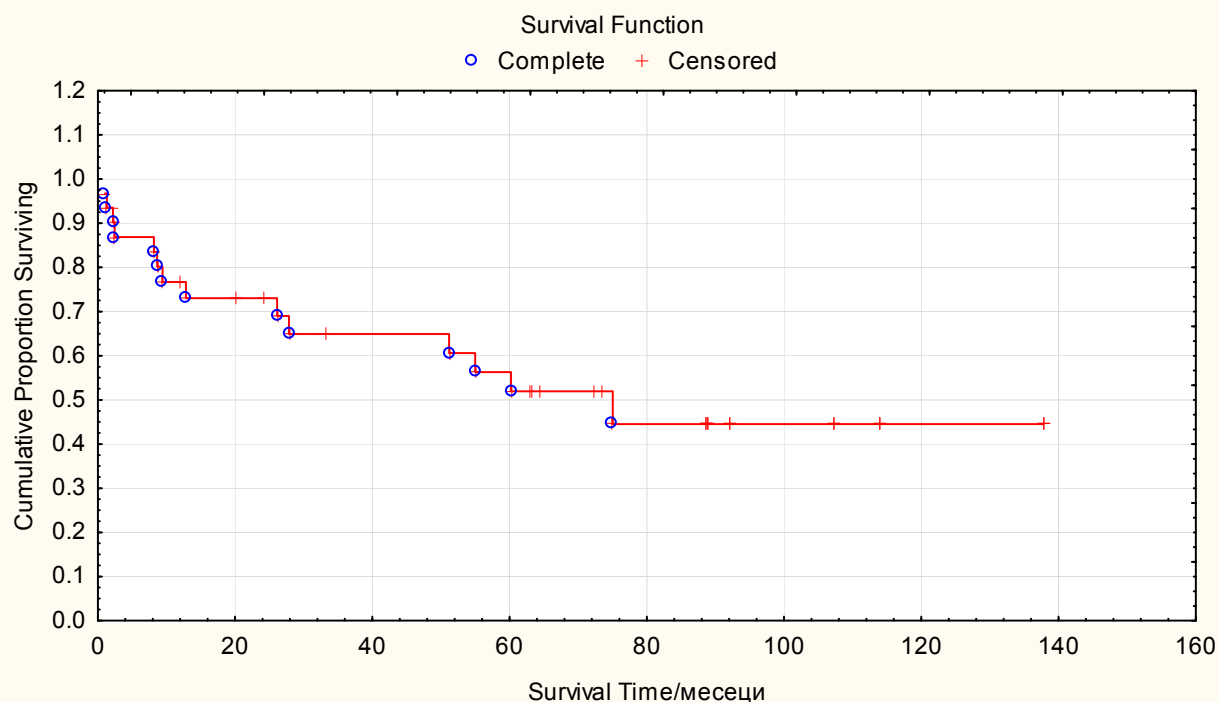
Кај 38.7% од 31 трансплантиран пациент се регистрира трајна ремисија за време на целиот период на опсервација. Кај 58.1% се регистрира релапс, а кај еден пациент (3.2%) се регистрира егзитус поврзан со трансплантација (табела 27).

EFS кај пациентите по HDCT-ASCT 48% преживуваат 60 м, 50% преживуваат 52.3 месеци без болест (графикон 37).

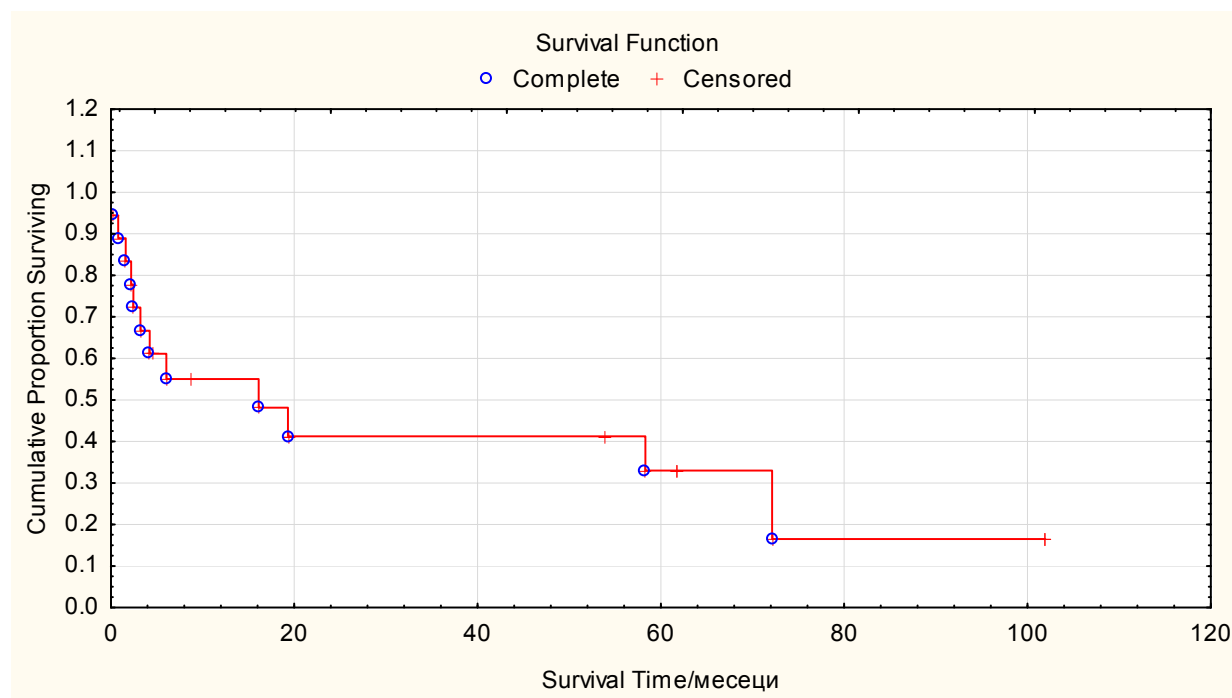
Графикон бр.37 EFS кај пациентите по високодозна хемотерапија следена со автологна трансплантација на хематопоеетски матични клетки

Вкупно преживување (OS) од 60 месеци е регистрирано кај 51%, 45% преживуваат 120 месеци, 50% преживуваат 64.1 месец (графикон 38).

Графикон бр.38 Вкупно преживување кај пациентите по високодозна хемотерапија следена со автологна трансплантација на хематопоетски матични клетки



Од пациентите со релапс после трансплантација 32% преживуваат 60 месеци, 25% 2.3 месеци, и 50% преживуваат 13.4 месец. Просечно преживуваат 37,1 месец (графикон 39).

Графикон бр.39 Вкупно преживување кај пациентите со релапс после HDCT-ASCT

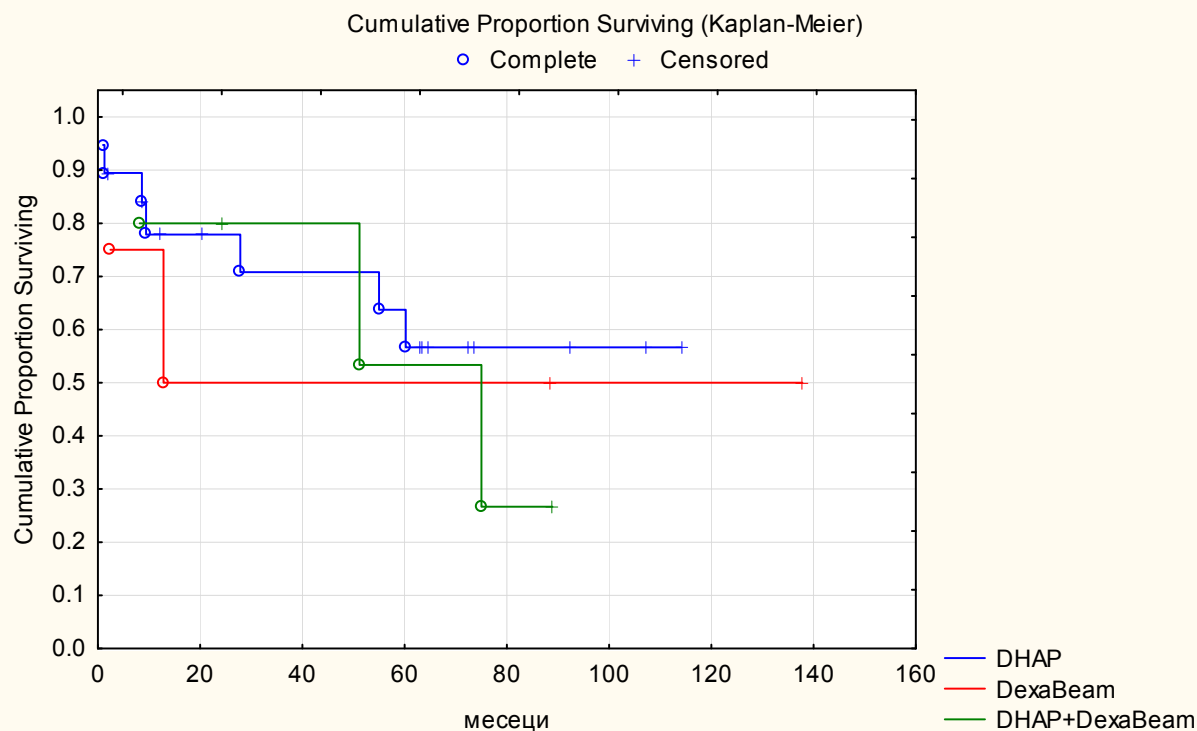
Разликата што се регистрира во однос на преживувањето после трансплантацијата во однос на високодозната терапијата што ја примале пред автологната трансплантација е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ Log Rank (Mantel-Cox-Chi-squar) (0.1914256 , $p = 0.908732$) (графикон 40).

Од пациентите на индуциона високодозна хемотерапија по DHAP протокол придружена со автологна трансплантација 55% преживуваат 60 месеци.

Од пациентите на индуциона високодозна хемотерапија по Dexamethasone протокол придружена со ASCT 50% преживуваат 60 месеци.

Од пациентите на индуциона високодозна хемотерапија по DHAP + Dexamethasone протокол придружена со ASCT, 52% преживуваат 60 месеци.

Графикон бр.40 Вкупно преживување кај пациентите во однос на високодозната терапијата која се користи пред поддршка со автологен графт



Табела бр.28 Приказ на униваријантниот Cox Proportional модел - време на преживување на пациентите

Variables in the Equation								
	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Хемоглобин	.932	.388	5.770	1	.016	2.539	1.187	5.432

Variables in the Equation								
	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Стадиум	.898	.388	5.247	1	.022	2.497	1.233	5.063

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Возраст	.006	.494	.000	1	.990	1.006	.382	2.649

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Пол	-.041	.379	.012	1	.913	.959	.456	2.018

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Зафатена коскена срцевина	.724	.544	1.773	1	.183	2.063	.711	5.989

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Леукоцити	.841	.405	4.306	1	.038	3.431	1.195	6.954

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Албумини	.681	.260	6.841	1	.009	1.975	1.186	3.290

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Седиментација	-1.232	.463	7.080	1	.008	.292	.118	.723

Ја евалуиравме релацијата помеѓу 8 фактори и вкупното време на преживување кај пациентите. Од 8 само 5 се предиктори на настанот кои асоцираат со вкупното време на преживување кај пациентите при униваријантната анализа. Времето на преживување вкупно асоцираше со седиментација, албумини, леукоцити, ниво на хемоглобин, клинички стадиум, а не со останатите фактори (табела 28).

Седиментацијата под 50 Exp(B)(HR) - 0.292 го зголемува настанот за 70.8% секој месец.

Албумини под 40 г/л Exp(B)(HR) -1.975 го редуцира настанот во однос на албумини над 40 г/л.

Леукоцити над 15.000 Exp(B)(HR) - 3.431 го редуцира настанот во однос на леукоцити под 15.000.

Хемоглобин под 105 г/л Exp(B)(HR) - 2.539 го редуцира настанот во однос на хемоглобин над 105 г/л.

Напреднат стадиум на болеста Exp(B)(HR) - 2.497 го редуцира настанот во однос на локализиран стадиум.

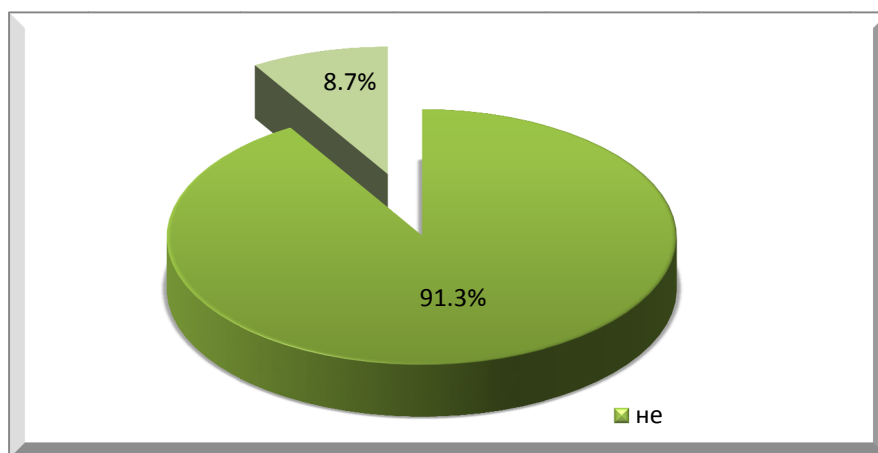
Табела бр.29 Мултиваријантен Cox Proportional модел за вкупното време на преживување на пациентите

Variables in the Equation								
	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Se	.783	.507	2.382	1	.123	2.187	.810	5.908
Албумини	.764	.580	1.736	1	.188	2.147	.689	6.689
Le	.454	.425	1.143	1	.285	1.575	.685	3.625
Кл.Стадиум	-.033	.441	.006	1	.040	1.967	1.408	2.294
Хемоглобин	-.482	.442	1.187	1	.026	1.618	1.260	2.470

Мултиваријантниот Cox Proportional модел за вкупното време на преживување на пациентите е изработен само за варијаблите кои се статистички сигнификантни со униваријантниот модел. Предиктори на настанот се потврдија клиничкиот стадиумот и нивото на хемоглобинот (табела 29).

Како компликации после терапија кај пациентите со ХБ се регистрираат секундарни неоплазми кај 8.7% (25 пациенти), а не се регистрираат кај 91.3% (графикон 41). Од секундарните неоплазми Leucosis myeloblastica acuta е рана компликација, а останатите 24 се доцни компликации. Секундарни неоплазми се регистрираат на белите дробови, гатсроинтестиалниот тракт, утерусот, бубрезите, на кожата, на градитеа и т.н. (табела 30). Кај еден пациент се регистрираат два карцинома.

Графикон бр.41 Дистрибуција на пациентите со ХЛ во однос на регистрација на секундарни неоплазми

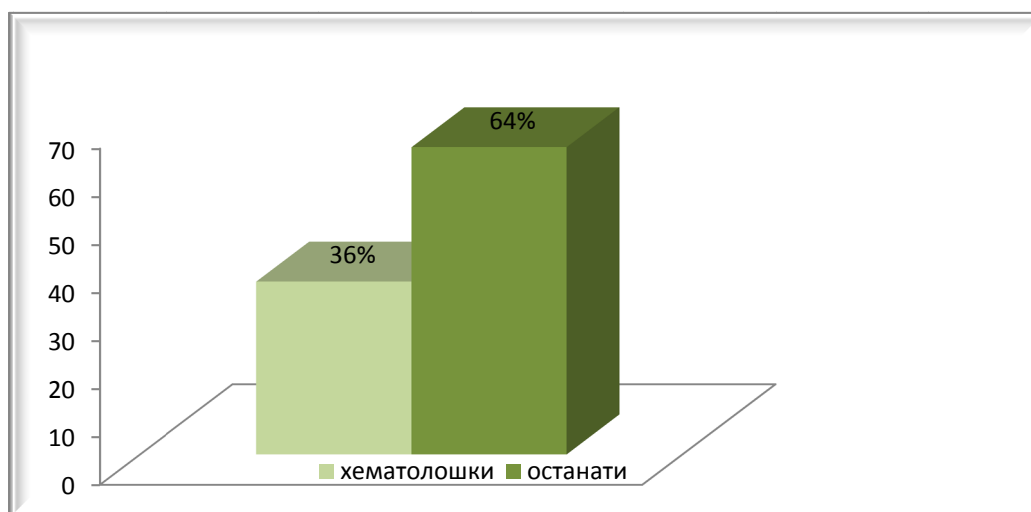


Табела бр.30 Застапеност на пациенти со ХЛ во однос на регистрација на секундарни неоплазми

СЕКУНДАРНИ НЕОПЛАЗМИ	Број	%t
<i>Да</i>	25	8.7
Рани секундарни неоплазми		
Leucosis myeloblastica acuta	1	
Доцни секундарни неоплазми		
Carcinoma pulmonum planocellulare	1	
Adenocarcinoma pulmonum	1	
Ca microcellulare pulmonum	1	
Carcinoma hepatocellulare	1	
Carcinoma renis	1	
Nasopharyngeal Carcinoma-Metastaticum	1	
Adenocarcinoma ventriculi	1	
Carcinoma rectosygmae	1	
Ca cervix uterii.	3	
Adenocarcinoma cervicis invasivum	1	
Carcinoma planocellulare cervicis uteri invasivum	1	
Carcinoma mammae invasivum	1	
Carcinoma cutis faciei	1	
Carcinoma basocellulare palpebrae	1	
NonHodgkin lymphoma	4	
Leucosis lymphatica chronica	2	
Syndroma myelodiplastricum sec	1	
Двојна неоплазма (Sy.Myeloproliferativum ,Tu uteri)	1	
<i>Не</i>	262	91.3
Вкупно	287	100.0
ДРУГИ СОСТОЈБИ		
Quadriparesis.polyneuropathia paraneoplastica	1	
Paraplegia ex origio ignota	1	
Papilloma pl.vocalis lat dex	1	
Cirrhosis hepatis	1	

Од секундарните малигноми 36.0% се хематолошки карциноми (графикон 42).

Графикон бр.42 Дистрибуција на пациентите со ХБ во однос на регистрација на хематолошки секундарни неоплазми



Табела бр.31 Застапеност на пациенти со ХЛ во однос на просечното време на јавување на секундарни неоплазми

<i>број</i>	<i>просек</i>	<i>минимум</i>	<i>максимум</i>	<i>Стд,Дев</i>
24	56.7	6.34	130.83	38.15504

Просечно секундарните неоплазми во испитуваната група се јавуваат на 56.7 ± 38.2 месеци, во ранг од минимум 6.34 м до максимум 130.8 м (табела 31). За еден пациент недостасува време (има два карциноми).

За еден пациент со секундарен малигном недостасува терапија.

Се регистрира поврзаност помеѓу пациенти кои примале терапија без и со радиотерапија и регистрацијата на секундарните неоплазми за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 4.57880, $p = .032370$)

Релативниот ризик за секундарен малигном и радиотерапија изнесува $RR = 2.2545$, 95% CI 1.0566 to 4.8106, $p = 0.0355$ т.е. радиотерапијата ја зголемува шансата за секундарен карцином за два пати (табела 32).

Табела бр.32 Приказ на релативниот ризик за развивање на секундарен карцином

Relative risk	2.2545
95% CI	1.0566 to 4.8106
z statistic	2.102
Significance level	P = 0.0355
NNT (Harm)	8.986
95% CI	94.088 (Harm) to 4.718 (Harm)

Ехокардиографијата е најшироко користен неинвазивен метод за евалуација на срцето и беше користен за проценка на кардиотоксичноста индуцирана од антрациклини кај нашите пациенти. Ехокардиограмите биле анализирани од страна на кардиолози. Пациентите кои имале активна срцева болест, пред терапијата се исклучени од студијата. Сите пациенти имале кардијална евалуација пред почетокот на хемотерапијата (некои со ехокардиограм) и не покажале знаци за кардиомиопатија или аритмија.

Посттерапевски ЕХО-кардиографија и кардиолошко иследување е направено кај 168 од пациентите со ХЛ.

Кај 79.2% или 133 пациенти е регистриран уреден срцев наод, а кај 20.8% или 35 пациенти е регистрирано срцево нарушување, главно кардиомиопатија кај 40% од нив (табела 33).

Ние во принцип сме го следеле ефектот на зрачење и проценка на долгорочните срцеви несакани ефекти. Се регистрира поврзаност помеѓу терапијата, односно пациенти кои примале само хемотерапија и пациенти кои примале комбиниран модалитет на терапија (хемо + радиотерапија) и регистрацијата на ехокардиографски промени за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: .9.28892, $p = .002305$). Во нашата популација на испитаници радиотерапијата за двапати ги зголемува шансите за кардиолошка компликација.

Срцеви нарушувања се јавуваат кај 16% од вкупниот број пациенти кои примале само хемотерапија и кај 30% од вкупниот број пациенти кои биле на комбиниран модалитет на терапија (табела 34).

Табела бр.33 Дистрибуција на пациентите со ХБ во однос на кардиолошките компликации

<i>ЕХО и кардиолошко иследување</i>	Број	%
<i>Направено</i>	168	100.0
<i>Наод</i>		
Уреден наод	133	79.2
Срцево нарушување	35	20.8
СМР	14	
почетна MR+ ,Ao+	1	
MR ++	2	
трикуспидална регургитација	1	
митрална и аортна регургитација	1	
фибринозни промени на валвула	1	
хипертрофија на лева комора	1	
нарушена LV релаксација	1	
лесни контрактилни промени	1	
Cor pulmonale	1	
хроничен перикардит	1	
АМІ	2	
акутен коронарен синдром	1	
By pass	2	
стент на каротиди	1	
Аритмии	4	

Табела бр.34 Приказ на кардиолошкиот наод кај пациентите во однос на терапискиот пристап

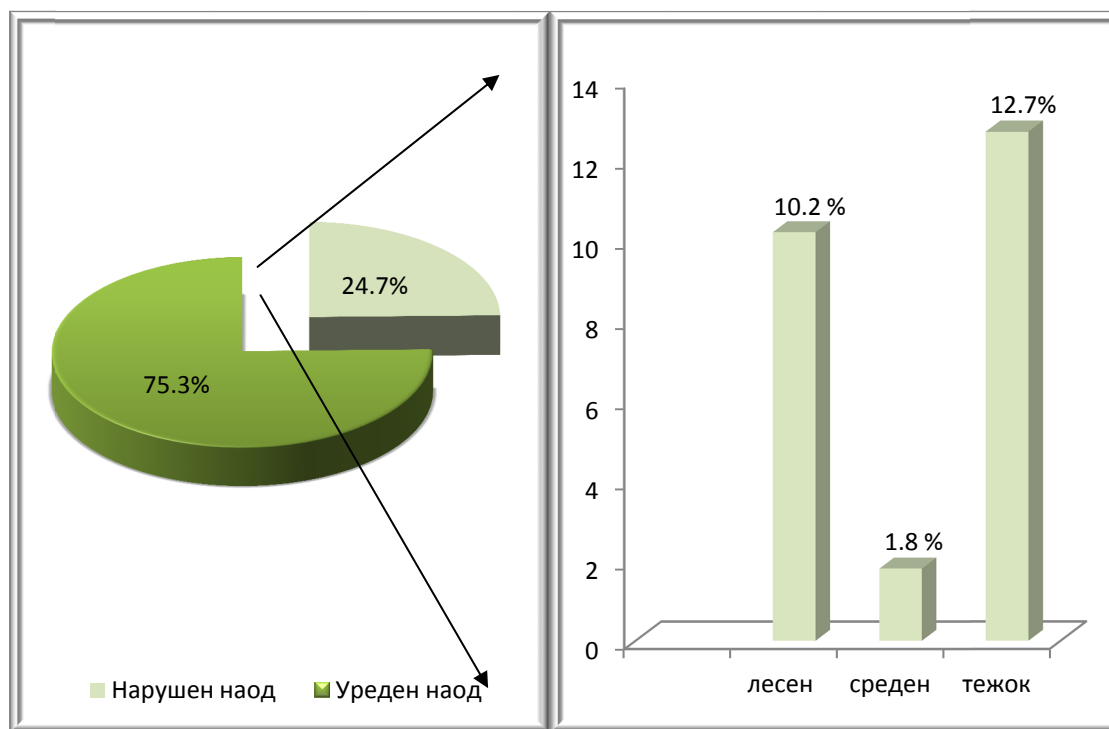
ехо наод/терапија	хемотерапија	хемотерапија +радиотерапија	Вкупно
уреден	94 (84%)	39 (69.6%)	133 (79.2%)
срцеви компликации	18 (16%)	17 (30.4%)	35 (20.8%)
Вкупно	112 (66.7%)	56 (33.3%)	168 (100%)

Доксорубицинот претставува главен инкриминиран цитостатик за постхемотераписки срцеви нарушувања. Од 35 пациенти кај кои се регистрирани кардиолошки доцни несакани компликации, 29 примиле вкупна доза на доксорубицин $>200 \text{ mg/m}^2$ и 6 пациенти примиле вкупна доза на доксорубицин $\leq 200 \text{ mg/m}^2$, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$)

Спирометријата за проценка на белодробната функција по хеморадиотерапија е направена кај 166 пациенти со ХЛ.

Од пациентите со ХЛ кај кои е направена спирометријата, кај 75.3% се регистрира уредна белодробна функција, кај 24.7% се регистрира нарушен белодробен наод. Кај 10.2% се регистрира лесен степен на белодробна вентилаторна инсуфициенција. Кај 12.7% се регистрира тежок степен на белодробна вентилаторна инсуфициенција. Кај 1.8% се регистрира среден степен на белодробна вентилаторна инсуфициенција. Кај еден пациент се регистрира фибродеформантен бронхит (графикон 43).

Графикон бр.43 Дистрибуција на пациентите со ХЛ во однос на спирометрија



Не се регистрира поврзаност помеѓу терапијата (пациенти кои примале хемо и хемо+радиотерапија) и регистрацијата на наодите од спирометрија за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 3.12810, $p = .372294$)

Табела бр.33 Приказ на спирометрискиот наод кај пациентите во однос на терапијата со и без беломицин

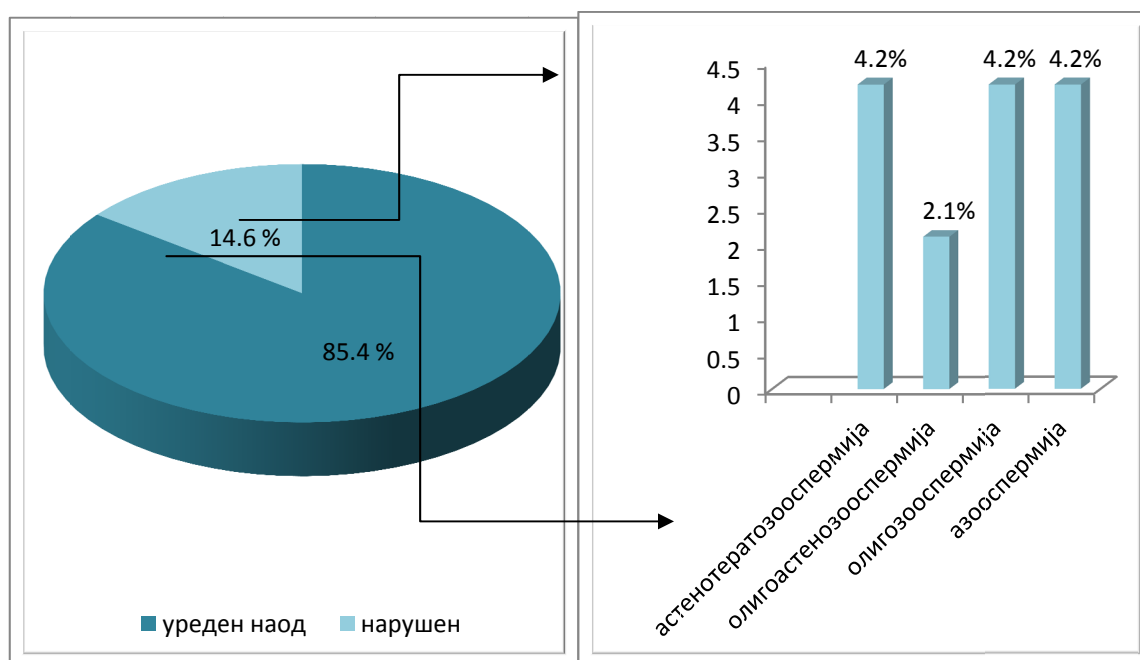
спирометрија/терапија	терапија со беломицин	AVD	вкупно
уреден наод	116	9	125
нарушување	41	0	41
Вкупно	157	9	166

Позитивен спирометриски наод се регистрира кај 41 пациент, сите пациенти примале терапија во чиј состав има цитостатик беломицин. Од сите спирометриски следени пациенти, само 9 пациенти примале AVD, односно хемотерапија без беломицин и кај сите наодот е уреден, според Fisher exact тест наодот е статистички сигнификантен за $p < 0.05$ ($p = 0.0494$) (табела 33).

Спермограм пред хемо-радиотерапија е направен кај 48 од пациентите со ХЛ.

Кај пациентите со ХБ кај кои е направен спермограм, кај 85.4% се регистрира уреден наод, а кај 14.6% се регистрира нарушен спермограмски наод. Кај 4.2% се регистрира астенотератозооспермија, олигозооспермија и азооспермија. Кај еден пациент се регистрира олигоастенозооспермија (графикон 44)

Графикон бр.44 Дистрибуција на пациентите со ХБ во однос на спермограм направен пред започнување со третманот

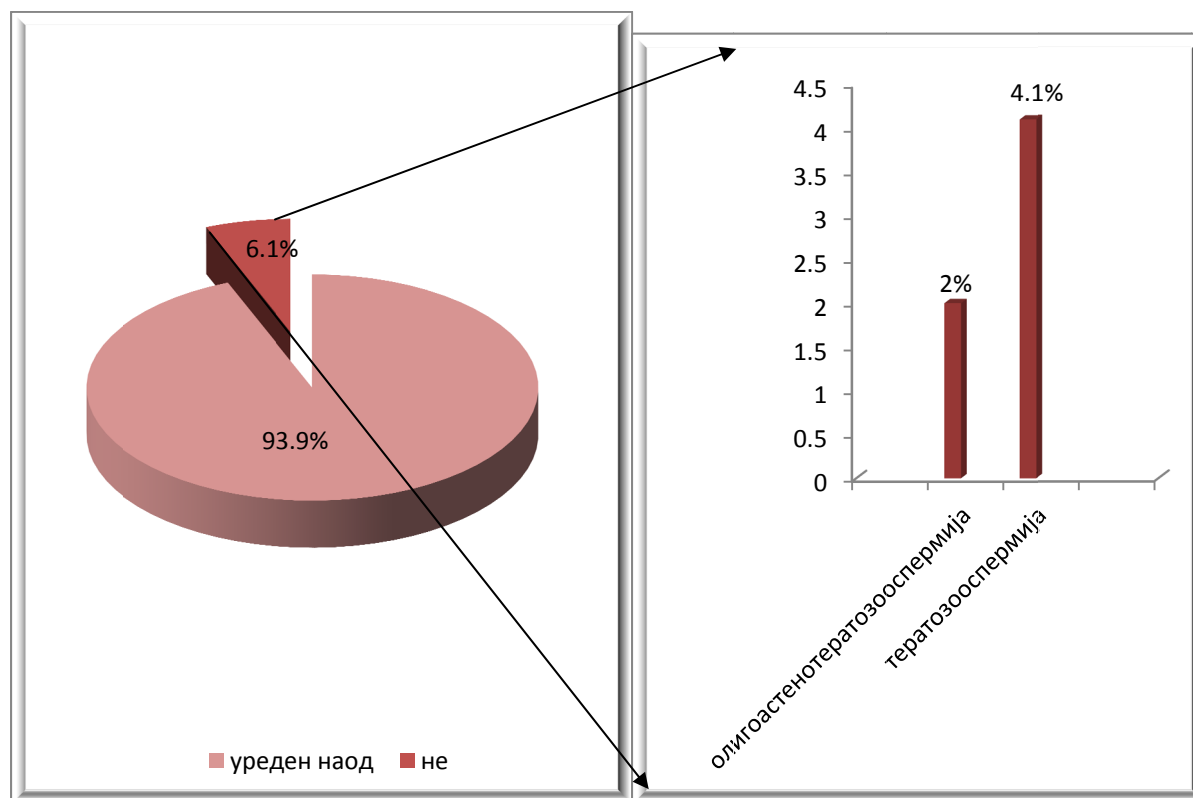


Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу спермограмот (уреден и нарушен) и Se(<50 и >50) за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 8.58261, $p = .003394$).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу спермограмот (уреден и нарушен) и Б-симптоматологијата за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 10.1543, $p = .006238$).

Спермограм по ABVD терапија е направен кај 49 од пациентите со ХЛ. Кај пациентите со ХЛ кај кои е направен спермограм кај 93.9% се регистрира уреден наод, а пореметен наод се регистрира кај 6.1% после терапија со ABVD. Кај 4.1% се регистрира тератозоспермија и кај еден пациент се регистрира олигоастенотератозоспермија (графикон 45).

Графикон бр.45 Дистрибуција на пациентите со ХЛ во однос на спермограм направен после третман со ABVD



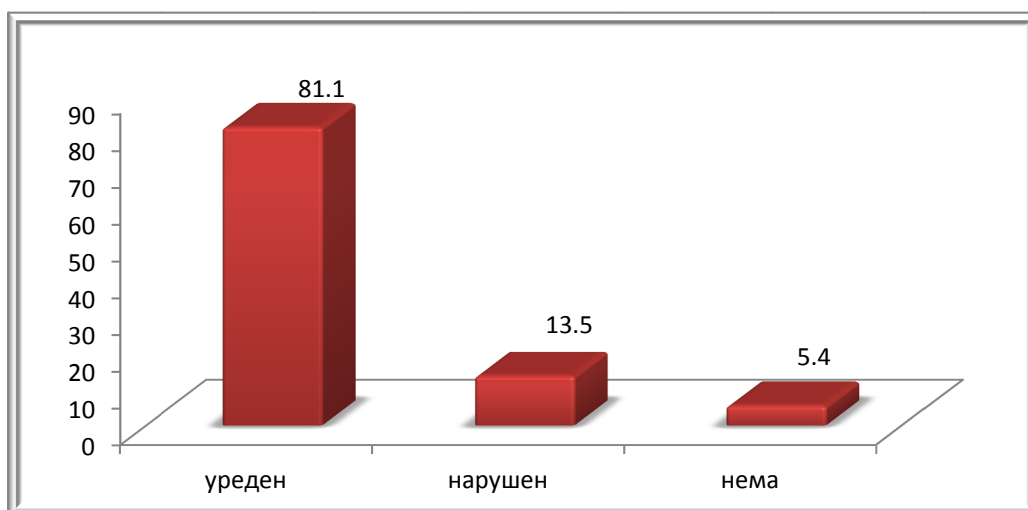
Спермограм по BEACOPP терапија е направен кај 10 пациенти со ХЛ.

Кај пациентите со ХЛ кај кои е направен спермограм, кај 40% се регистрира уреден наод, а пореметен наод се регистрира кај 60.0% после терапија со BEACOPP. Кај 50% се регистрира азооспермија и кај еден пациент се регистрира астенозооспермија.

Од вкупната испитана популација анамнестички обработени се 74 пациентки по завршување на третманот. Сите пациентки наведуваат дека имале редовен менструален циклус пред терапијата.

По терапија со ABVD, кај 81.1% се нотира уреден и редовен циклус, кај 13.5% отсуство на редовен циклус и кај 5,4% пациентки се добива податок за престанок на циклусот (графикон 46).

Графикон бр.46 Дистрибуција на пациентите со ХЛ во однос на менструалниот циклус по третман ABVD



Во текот на истражувањето се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу возраста на пациентките (<30 год. и >30год.) и менструалниот циклус по терапија со ABVD за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 18.5496, $p = .000094$). Над 85% од пациентките со пореметен менструален циклус биле на возраст над 30 години.

Опсервирани се 7 пациентки со ХЛ кои биле на терапија со BEACOPP. Пред терапијата се добива податок дека сите имале редовен циклус. По терапија со BEACOPP кај 57.1% се констатира редовен менструален циклус. Кај 14.3% се забележува отсуство на редовен циклус и кај 28.6% се добива податок за губење на циклусот.

7. ДИСКУСИЈА

Во изминатите неколку децении сме сведоци на прогрес во неколку сегменти на хематологијата, односно генерално на онкологијата, како што се ефикасната полихемотерапија, прецизно насочената и оптимално дозирана радиотерапија, имунотерапија, подобрување на стејдинг-процедурите, значајно подобрување на супортивните мерки во ситуација на миелосупресија, инфекции и други компликации, со што кај најголемиот број пациенти со ХЛ (75-90%) се постигнува излекување, а ефектите од третманот корелираат со клиничкиот стадиум и со другите прогностички фактори на болеста.

Таа позитивна еволуција и тој прогрес во дијагнозата, лекувањето и општо згрижувањето на пациентите со Хочкинова болест, ја следи и ја практикува и нашата клиника.

Една од основните идеи на оваа студија беше да се анализира таа еволуција со различни статистички методи, кај пациентите со Хочкинова болест лекувани на Клиниката за хематологија во Скопје во два календарски периоди: до 2000 година и после тоа. Во периодот околу 2000 година, нашата клиника ја усогласи палетата на дијагностички постапки, процена на факторите на ризик, како и терапијата и за основното заболување, но и кај одредени компликации на ова заболување, со оние публикувани од поразвиените релевантни медицински институции. Поседувањето на сопствени медицински податоци, анализи, презентации и публикации за згрижувањето на овие пациенти на Клиниката во периодот пред 2000 година, ни овозможи да анализираме дали напредокот во сите нивоа на згрижување, соодветно се рефлектирал и во реалното подобрување и на виталната статистика и на квалитетот на животот на нашите пациенти.

Кај пациентите лекувани на Клиниката пред 2000 година, вкупното 5-годишно преживување изнесувало 61,3%, додека 10-годишното преживување изнесувало 51,8% (графикон 47).

Кај нашата серија испитаници вкупното 5-годишно преживување е постигнато кај 94,0% од пациентите, додека 10-годишно преживување за целата популација испитани наши пациенти изнесува 83,5%.

Разликата во резултатите од 30%, односно значајниот пораст на вкупното преживување е недвојбено суштинска информација, односно научно изведена јасна потврда за прогресот постигнат на нашата Клиника во лекувањето на пациентите со ХЛ.

Резултатите од лекувањето на нашите пациенти во оваа студија се слични со резултатите на други истражувачки групи на слични популации на пациенти, што нè прави задоволни бидејќи иако ги следиме светските трендови и правиме напори најновите достигнувања во лекувањето на пациентите со ХЛ да ги применуваме кај нас, тоа оди малку одложено поради понискиот стандард и бавниот напредок на државата во унапредување на здравтвените капацитети, следење на фармацевтската индустрија и набавување на иновативните медикаменти, што е несоодветно на реалните потреби на граѓаните на Р.Македонија.^{66,68,69,70,71}

Графикон бр.47 Вкупно преживување на пациенти со Хочкинов лимфом, лекувани во периодот 1980-2000 година



(Каранфилски О.: Докторска дисертација. Скопје, јуни 2000 г.)

Основните клинички карактеристики на анализираната популација, со лесни отстапувања корелираат со тие во релевантната медицинска литература.^{36, 37, 39}

Користената полихемотерапија на нашата Клиника е усогласена со препорачаните постоечки протоколи, согласно со насоките на релевантни медицински авторитети, односно институции, за лекување на пациентите со ХЛ, со дефиниран опсег на заболувањето, односно со дефинирано ниво на ризик. Конечната одлуката за типот на терапијата, како и евентуалното потребно адаптирање и модифицирање на третманот кај одреден пациент, се предмет и резултат на професионална анализа и дискусија.

Повозрасни пациенти, кои поради многу коморбидитети тешко ги поднесуваат стандардните протоколи, или пак млади пациенти во ситуација кога се искористени сите расположливи модалитети на третман, се третираат со непротоколиран пристап, или со т.н. најквалитетен достапен стандард за згрижување, како и со супституциона и супортивна терапија.

Со примарно ординираниот пристап во лекувањето, комплетна ремисија се постигнува кај 88,1% од пациентите, независно од разликите во концептот на истиот.

Иако вкупниот број на испитувани пациенти (287) и времето на нивното следење од 13 години се задоволителни за изведување на научно засновани ставови, компаративната анализа на постигнувањето на комплетни ремисии и на преживувањето со различен иницијално ординиран тип на терапија е со ограничени можности за валидирање и генерализирање, бидејќи ABVD е користен како иницијален хемотераписки протокол кај 263 (91,6%) од пациентите, додека пациентите кои се иницијално третирани со друг (хемо)тераписки пристап се малубројни.

ABVD станува стандард во хемотераписката индукција кај нашите пациенти со ХЛ кон средината на деведесеттите години од минатиот век. Дотогаш овој протокол беше употребуван или како алтернатива за рефрактерните и резистентните случаи, или како вторилиниска терапија кај релапсни состојби.

Последните години прогресивно расте бројот на пациенти кои во индукционата фаза се лекуваат со BEACOPP хемотерапија (главно пациенти со напреднат стадиум на болест и со иницијално проценет висок ризик), а тоа ќе наложи во иднина нова

статистичка споредба на резултатите со пациентите лекувани иницијално со ABVD, во ситуација кога групите ќе станат компарабилни по број.

Протоколот ABVD, како иницијална терапија, предизвикува 88,4% CR кај нашите пациенти, што е еднаков процент на успех со оној во резултатите публикувани од релевантни медицински центри.

Кај 16% од пациентите, иако е постигнат посакуваниот позитивен одговор од лекувањето (CR) со иницијалниот тераписки пристап, настапува релапс на заболувањето, а 9.8% од пациентите се рефрактерни на иницијалниот тераписки пристап.

Во нашата испитувана популација е анализирано и потврдено влијанието на времетраењето на ремисијата врз вкупното преживување: 46% од пациентите со ран релапс имаат очекувано вкупно преживување од 10 години, додека кај оние со доцен релапс очекуваното 10-годишно преживување го достигнуваат дури 67% од пациентите.

Група на рефрактерни/релапсни пациенти е од посебен интерес и нивното згрижување претставува континуиран предизвик.

Еволуцијата и напредокот во успешното третирање е видлива и кај релапсните/рефрактерните (R/R) пациенти со ХЛ на нашата клиника, кај кои вкупното преживување после првиот релапс или после манифестирње на рефрактерност, со ординирање на втора линија на терапија, на ниво на 5 години изнесува 61%, а 10-годишното преживување го достигнуваат 59% од пациентите. Додека во минатото не сме имале никаво решение за рефрактерните пациенти со ХЛ, а кривата на преживување на пациентите со ремисија покусод од 12 месеци била безнадежна (само 5% преживувале повеќе од 80 месеци).

Процентот на индуцирани втори ремисии кај нашата серија испитаници изнесува околу 59,7 % што е повеќе од задоволителен резултат. Најголем број пациенти со R/R (релапс/рефрактерност) се третирани со BEACOPP - 36,1%, DHAP и Dexamethasone Beam протоколите биле применувани кај 31,9%, и кај 22,2% како ретретман е дадено ABVD (главно во оваа група се пациенти со доцен прв релапс).

Компарацијата на BEACOPP хемотерапијата со другите тераписки пристапи покажа сигнификантна разлика во преживувањето во корист на BEACOPP како вторилиниска опција за пациентите со R/R болест. Времетраењето на следењето за овие

пациенти надминува 10 години, поради што сметам дека студијата е реална валидација за ефикасноста и моќноста на BEACOPP кај пациенти со Хочкинов лимфом со визок ризик. Целокупното 10-годишно преживување на групата испитаници со BEACOPP била 59% наспроти 41% на другата група третирани со останатите хемотераписки протоколи. Разликата од 20% е статистички значајна.

При споредување на кривите на преживување треба да се земе предвид и фактот дека сите пациенти третирани со BEACOPP биле во напреднат стадиум (III и IV) пред третманот, 38% со рефрактерна и прогресивна болест, сите освен еден пациент кој бил третиран со COPP, се иницијално третирани со ABVD како индукционен протокол.

Нашите резултати го потврдија ставот дека овој протокол е супериорен во однос на останатите, од што произлегува препораката за проспективна употреба на BEACOPP како тераписки протокол кај R/R или како второлиниска терапија кај релапсните состојби. Ние во нашата установа го прифативме овој агресивен протокол постепено и со внимателно следење, нашите првични искуства беа извлечени од спроведување на овој протокол кај пациенти кои покажале неуспех по ординирање на стандардна хемотерапија, бидејќи во тој период немавме алтернативни квалитетни второлиниски тераписки опции. Хематолошките несакани ефекти се нотираат почесто со BEACOPP, но согледувањата на нашата измината практика и искуствата укажуваат на висок степен на успешно справување со истите.

Хемотерапискиот BEACOPP протокол бил користен и како трета линија на терапија кај 12 пациенти со манифестиран втор релапс или рефрактерност, со ефикасност од 58,3% во постигнување на консекутивна комплетна ремисија.

BEACOPP, во ситуација на недостиг на квалитетни алтернативи во одреден период од нашето работење, бил тераписка опција со која се индуцирани трајни ремисии и кај двајца пациенти со брз релапс после ASCT.

Компарацијата на постигнатите резултати е солиден доказ за предностите на овој тераписки пристап во однос на другите. Ако BEACOPP опцијата не постоеше, нашите пациенти веројатно би биле поставени на некоја од палијативните опции за третман. Дури и пристапот со HDT-ASCT но без BEACOPP, не би дал толку добри резултати. До времето во кое завршува опсервацијата кај анализираниите пациенти, ние не можеме да се

произнесеме околу доцните несакани ефекти од овој протокол, бидејќи голем број од нив се иницијално третирани со најмалку една линија хемотерапија. Доколку се нотира доцен несакан ефект, не може да се дефинира дали истиот се препишува на поединечната доза на некој одреден препарат, или пак евентуално на кумулативната доза на медикаментите од едниот или од двата примени протоколи.

Високодозната хемотерапија со автологна трансплантација нуди уште една потенцијална шанса за излекување на R/R пациенти со ХЛ после мултиагентна конвенционална хемотерапија.^{127, 128} Иако овој метод прв пат е користен кај пациенти со ХЛ во осумдесеттите години во минатиот век, во последните децении таа стана стандард во препораките за третман на пациенти со R/R, бидејќи исходот за овие пациенти третирани само со високодозна конвенционална хемотерапија е многу неповолен. Многу студии прикажуваат постигнување на трајна ремисија кај значителен број пациенти со R/R Хочкинов лимфом, каде што болеста се смета за неизлечлива со конвенционалните методи. Во една рандомизирана студија на Европската група за трансплантација, после 3 години следење, PFS се постигнува кај 55% од трансплантираната група, наспроти 34% кај контролната група, во која DехаВеам е избран како интензивна хемотераписка опција.¹⁴²

Основањето на нашиот центар за трансплантација во 2000 година и воведувањето на методот на трансплантација на коскена срцевина, како можна терапија на избор, е чекор подалеку во згрижувањето на пациентите со Хочкинов лимфом. Од вкупно трансплантираните пациенти во нашиот центар, 20% припаѓаат на пациенти со ХЛ. Во докторската дисертација се анализирани 31 трансплантиран пациент со средна возраст од 31,8 год. Сите добиваа интензивна „salvage“ (спасувачка) терапија, со цел ерадикација или да се намали туморската маса. Од пошироката листа на спасувачка терапија ДНАР и ДехаВеам протоколите биле применувани кај 29 од нив, овие два протокола се наша доктрина со кои имаме поголемо искуство. Не постојат податоци во литературата кои би го фаворизирале едниот протокол пред другиот и на нашата серија пациенти кривите на преживување се статистички не сигнификантни во однос на тоа кој тип на терапија е применуван пред автологната трансплантација. Сите пациенти се кондиционирани според протоколот ВЕАМ. Кај 38,7% од пациентите лекувани со овој пристап се регистрира трајна ремисија низ целиот период на опсервација. Добиените резултати за вкупното

преживување и преживувањето без болест со HDCT+ASCT се компарабилни со податоците на EBMT. Морталитетот поврзан со интервенцијата или морталитетот неповрзан со основното заболување, за болните лекувани со HD ASCT изнесува 3,2%. И покрај тоа што анализираната популација во студијата е релативно мала, нашите резултати покажуваат дека високодозната хемотерапија следена со автологна трансплантација може да доведе до трајна контрола на болеста и до значајно подобрување на прогнозата на пациентите со R/R ХЛ.

Импресивни резултати се нотираат кај нашите пациенти со поволан ран стадиум, кај кои е постигната долготрајна контрола на туморот и вкупно преживување на ниво од 10 години од 100%. Анализата на пациентите со неповолан ран стадиум покажуваат дека 81% од овие (класифицирани по German Hodgkin study Group-GHSG), односно 95% и 87% (класифицирани по European Organisation for Research and treatment of cancer/Lymphoma Study Association - EORTC/LYSA) имаат очекувано вкупно преживување од 10 и повеќе години. Доколку се анализираат како целина, 90,5% од пациентите со лимитиран стадиум (I и II) преживуваат повеќе од 10 години. Резултатите се компарабилни со тие во големите слични студии.^{53, 54, 71, 72}

За пациентите со лимитиран стадиум на болеста, прогностичките фактори и модели имаат помало значење, бидејќи стапките на излекување надминуваат 90%.

Инциденцата на пациенти со лимитиран стадиум на болеста (стаидум I и II) во нашата анализа е иста како и во други публикувани студии.

Присуството на Б-тип на болест (со присутна симптоматологија) е значително повисоко отколку во публикациите од другите автори. Според податоци од литературата, екстранодални манифестации на болеста се нотираат кај 10%-15% од пациентите, додека кај нашите испитаници тоа се нотира кај 22,3% од пациентите. Најчести локации се коските, белите дробови, црниот дроб и слезенката.^{36, 37, 39}

Хистолошкиот тип на болеста, како и во други релевантни студии, не најде место како сигнификантен прогностички критериум. Се опсервира 100% преживување на пациенти со нодуларниот тип на болеста. Нодуларниот тип на ХЛ со лимфоцитна преминација е редок хистопатолошки поттип на ХЛ, кој се разликува од другите типови

на cHL според хистопатолошките карактеристики, но и според клиничкиот тек и прогнозата.²⁴³

Врз основа на бројот на присутни прогностички фактори при дијагностицирање на заболувањето, оригиналниот IPS идентификува подгрупи на пациенти со 5-годишно вкупно преживување од 56% (IPS 0 - пациентите со ниеден негативен прогностички фактор) до 90% (IPS 7 пациентите со 7 негативни прогностички фактори). Овој систем за бодување е развиен користејќи популација на пациенти третирани пред 1992 година.⁵¹ Според Агенцијата за канцер на Британска Колумбија (BCCA -British Columbia Cancer Agency) со анализа на податоци од пациенти третирани во поново време, утврдено е дека IPI скорот е сè уште валидна алатка за прогноза, но со новите терапевтски напредоци, дел од варијаблите ја изгубиле прогностичката сигнификантност, односно дека резултатите се подобрувани во сите IPS категории, со очекувано 5-годишно преживување кое се движи меѓу 67% (пациентите со сите негативни прогностички фактори) и 98% (пациентите со ниеден негативен прогностички фактор).²⁴⁴

Прогностичката релевантност на IPS е потврдена и со оваа студија. Со комбинација на бројот на постоечките неповолни фактори што ги утврдивме, дизајниравме прогностички модел кој ги стратифицира пациентите во 3 групи на ризик.

Намерата на оваа студија не е да се создаде нов прогностички модел, туку да се валидираат постоечките модели врз испитуваната популација пациенти од нашата институција. Подобрување на вкупното преживување во однос на податоците изнесени во оригиналната анализа на Hasenclever et al., е констатирано кај пациентите од сите категории на ризик: оние со IPS 0-1, IPS 2-3, односно со IPS 4-7 имаат респективно 5-годишно преживување од 98%, 90% и 84%. Ова подобрување е веројатно резултат на поефикасната терапија и подобрената супортивна нега. Разликата во преживувањето во однос на трите категории на IPS е статистички сигнификантна (според Log Rank, $p=0.00428$). IPS ќе продолжи да се користи рутински поради лесна достапност на потребните податоци, како и поради непостоењето на понови иницијативи за развивање и евентуално потврдување на нови системи.

Резултатите од оваа студија го потврдија влијанието врз вкупното преживување кај пациентите со напреднат ХЛ на независните индикатори: нивото на хемоглобин, нивото на

албумини, напреднат клинички стадиум (III и IV), седиментација над 50, покачени вредности на леукоцити и зафатеност на коскената срцевина со основната болест. При униваријантна анализа полот и возраста останаа прогностички неважни. Нашите резултати се конзистентни со оние од неколку претходни студии, кои исто така не покажале значаен ефект на возраста и полот врз вкупното преживување. Кривите на преживување за возрасни, со дихотомизација на податоците за пациентите над и под 45 години, како и друга дихотомизација со која се анализираат пациентите на возраст под 35 години наспроти оние над 50 години, не покажаа статистичко влијание врз преживувањето. Во објаснување на овој резултат значаен е следниот аргумент: во групата на рефрактерни и високоризични пациенти, кои не реагираат на конвенционална примарна терапија, спаѓаат невообичаено висок број млади пациенти. Речиси 75% од рефрактерните пациенти припаѓаат на возрасната популација на испитаници со под 35 години, а дури 50% од нив починале во тек на периодот на опсервација (поради прогресија на основното заболување, повеќекратни релапси и сл.). Втор важен момент е ограничување на опсервацијата и невозможна валидна статистичка анализа поради несразмерност на испитуваните групи (80% се на возраст < 50 години). Освен тоа, треба да се потенцира дека соодветниот индивидуализиран тераписки пристап кај постарата популација, проширувањето на индикациите и можностите за ординирање високодозна хемотерапија, следена со автологна трансплантација, како и ефикасната и квалитетна супортивна и супституциона терапија, придонесуваат кон континуирано и прогресивно губење на влијанието на факторот возраст врз виталната статистика. Сепак, опстојува генералната констатација дека помладите пациенти имаат пореални можности за успешно лекување.²⁴⁵

Финалната анализа на клиничките и на лабораториските варијабли како независни поединечни предиктори на преживувањето, води кон статистичката операција која е од кардинално значење за потврдување или негирање на нивното взаемно, заедничко и интерактивно влијание врз исходите од виталната статистика, односно нивно интегрирање во еден мултифакторијален прогностички модел. Во мултиваријантната статистичка анализа само два фактори обезбедија позиција со статистички сигнификантно значење, односно влијание врз вкупното преживување: нивото на хемоглобин и клиничкиот стадиум на болеста.

Се губи и прогностичкото значење на зафатеноста на коскената срцевина со основното заболување. Зафатеноста на коскената срцевина, сама по себе го категоризира стадиумот на Хочкиновиот лимфом како четврти. Голем е бројот на пациенти со дисеминирана болест, кои често манифестираат зафатеност на коскената срцевина со супстрат од Хочкинов лимфом, па во многу студии прогностичкото значење на овој фактор не е комплетно разјаснето, односно дефинирано.²⁴⁶

Поради потребата за идентификување на пациентите со највисок ризик, денешната наука го насочува вниманието кон биологијата на ХЛ, интимната врска помеѓу малигните клетки и реактивните клетки од микросредината, коишто му овозможуваат на туморот да напредува и да го избегнува имунолошкиот одговор, како и во новите биомаркери идентификувани со новите студии за експресијата на одреден генски профил.^{247, 248}

Во историјата на третманот на Хочкиновиот лимфом традиционално се разликуваат три периоди: пристап дефиниран според карактеристиките на болеста, пристап дефиниран според тераписката опција, а од 1995 година пристапот е ориентиран кон пациентот. Со должно почитување се однесуваме кон значајните истражувачки активности во првите два периоди (истражување на етиологијата, дефинирање и унапредување на дијапазонот на дијагностички постапки, осовременување на методите и опциите за лекување). Приоритетот на современиот пристап во лекувањето во последните две или три декади претставува обезбедувањето на квалитетен живот на пациентот. Преживеаните од ХЛ чинат една од најголемите групи на преживеани пациенти од карцином во светот. Сепак, преживеаните пациенти со ХЛ манифестираат повисока стапка на морбидитет и морталитет од генералната популација од компарабилна возраст, поради настани поврзани со должината и карактерот на терапијата. Напредокот во лекувањето со агресивни оптимизирани терапевски протоколи го остава отворено прашањето за можните долгорочни несакани последици од третманот, како што е ризикот од развој на втор малигнитет, ризикот од не-неопластични компликации, главно кардијални и пулмонални, како и прашањето кое станува многу важно за пациентите, а тоа е ризикот од развој на секундарна инфертилност.

Многу нагласена тенденција во последните години постои да се етаблира еден генерален став дека напредокот во подобрувањето на нивото на антитуморската

ефикасност, треба да се соодветно компензирани со минимизирање на можностите за развој на непосредни и доцни несакани ефекти, како и смртноста причинета од истите.

Подигнувањето на нивото на свесност и интензивирањето на медицинското внимание во условите во кои ние работиме, со цел обезбедување на квалитетен живот на нашите пациенти, неопходноста од научна обработка на податоците и аргументирана анализа на резултатите за нашите пациенти во однос на типовите на доцните компликации, магнитудата на проблемот, ризик-факторите кои придонесуваат за истите, воведување на методологијата за проценка на посттерапевските компликации во рутинската работа кај нас, како и иницирање на современиот концепт за минимизирање на ризикот од подоцнежни компликации, беа основните мотивации за конципирање и дизајнирање на оваа докторска дисертација.

Пристапот за третман мора да е заснован врз принципот на внимателно балансирање меѓу оптималната контрола на болеста и ризикот од долгорочните секвели. Современа тенденција во медицинските кругови посветени на ХЛ е прилагодување на третманот според одговорот од терапијата, проценет со контролен ПЕТ (18FDG) скен. Овој метот за визуелизација на патолошки супстрат кај пациентите со хематолошки, но и со други неопластични заболувања, е релативно нов. Во нашата земја, метоот стана широко достапен во последната година. Претходно ваквиот тип испитувања во најголем дел се изведувале во центрите во странство, и тоа главно како завршен ПЕТ скен, со кој се проценувале финалниот одговор од лекувањето, односно евентуално се детектираа резидуи од болеста по комплетирање на терапевската постапка. Негативниот наод во оваа фаза, со голема доза на сигурност може да се смета како доказ за постигната ремисија, односно како индикатор за високо веројатно долготрајно преживување за ваквите пациенти.

Во последните 10 години, користењето на раниот ПЕТ скен за ескалирање и деескалирање на терапијата, беше предмет на интензивно испитување, со цел максимизирање на ефикасноста и минимизирање на токсичноста од истата. Според новите сознанија, изведени од студиите со примена на евалуација на третманот по пат на ПЕТ скен, еден од директните придонеси на методологијата е исклучувањето на блеомиционт од протоколот ABVD кај пациентите со напреднат стадиум, доколку постои негативен

контролен наод со ПЕТ. Од друга страна пак, како корист се смета поставувањето на индикација за интензивирање (ескалација) на терапијата, кај пациентите со Хочкинов лимфом со неповолен тип на ран клинички стадиум на заболувањето, доколку контролниот PET скен (обично изведувач по половина од ординирањето на „стандарден“ терапевски протокол) покаже перзистирање на остаток, резидуа од болеста и минимален бенефит од консолидација со радиотерапија кај пациентите со неповолен ран стадиум и негативен наод на интерим ПЕТ. Генерално гледано, воведувањето на иницијалната, контролната и завршната евалуација на ефектот од лекувањето со ПЕТ скен, придонесува кај пациентите со низок ризик да се избегнува непотребниот прекумерен третман, додека кај пациентите со висок ризик, раната идентификација на несоодветниот одговор кон терапевската опција налага потреба од ревизија, интензивирање или комплетна промена на терапевскиот пристап. Во фазата на дијагностика, ПЕТ/КТ станаа меѓународен стандард за прецизно одредување на проширеноста на болеста, во периодот по завршеното лекување методот се користи за процена на одговорот кон третманот. Недвојбеното иницијално, дијагностичко дефинирање на клиничкиот стадиум на болеста влијае врз одлуката за избор на терапевска опција посилно од која било друга клиничка информација и се етаблира како извонредно важен прогностички критериум, како самостојно, така и како дел од заокружените клинички прогностички модели. Употребата на ПЕТ скенот исто така ја елиминира потребата од рутинска биопсија на коскена срцевина, претходно стандардно изведувана како дел од постапката за одредување на стадиумот на болеста. Во популацијата пациенти, која е предмет на оваа анализа, ПЕТ скенот сме го користеле кај 90 пациенти, главно за дефинирање на ефектот после завршување на третманот, односно за дефинирање на исходот од лекувањето.

До крајот на дваесеттиот век, напредокот во традиционалниот терапевски пристап за Хочкиновиот лимфом, првенствено се состоеше од модификации на дози и нови комбинации на хемотераписки протоколи. По однос на радиотераписките пристапи, главно се работеше врз ограничување, намалување и попрецизно дефинирање на зрачното поле, но и на минување кон поквалитетни техники на зрачење. Напредокот во двата сегменти, како и постигнувањето на значително повисоко вкупно преживување и преживување без болест кај пациентите со сите стадиуми на ХЛ, ги дефинираат

современите главни цели на згрижувањето на овие пациенти денес. Тоа веќе не е само преживување по секоја цена и агресивно напаѓање на болеста, туку оптимизирање на пристапот со минимална, но куративна терапија, следено со неафектиран квалитет на животот.

Кај пациентите со ран стадиум на болеста, публикувани се одлични резултати, постигнати и со помал број, односно траење на циклуси на хемотерапија, со пониски дози на поединечни медикаменти, со помали и прецизно ограничени зрачни полиња, дури, во некои случаи и со комплетна елиминација на радијацијата како терапевска компонента.

Современите истражувања се насочени кон откривање нови биолошки маркери кои, заедно со етаблираните прогностички фактори, би овозможиле подобра стратификација на пациентите и примена на поефикасна иницијална терапија. Ова би значело инкорпорирање на нови принципи, како и нови активни агенси во првата линија на терапија. Конорс и неговите колеги ги прикажаа првите резултати од компаративната студија на стандардниот ABVD хемотераписки протокол, наспроти протоколот во кој блеомицинот е заменет со брентуксимаб. После средно време на следење од 25 месеци, 2-годишно преживување без болест постигнуваат 82% од пациентите лекувани со брентуксимаб и AVD, додека кај групата третирана со ABVD хемотерапија тоа изнесува 77% ($p=0.003$). Блеомицинот, како дел од протоколот ABVD, може да предизвика сериозна акутна и хронична пулмонална токсичност. И покрај тоа што инциденцата на клинички релевантна токсичност за белодробното, предизвикана со блеомицин, е мала, сепак тоа што ги загрижува лекарите е дека ризикот за појава на истата не може да се предвиди. Во нашата серија пациенти, од 6 фатални исходи настанати по иницијалната, односно индукциона терапија, 2 биле поврзани со белодробна токсичност предизвикана од блеомицин, 3 се припишуваат на токсичноста од третманот манифестирана кај хематопоезискиот систем (продлабочена миелосупресија), додека еден настанал поради прогресија на заболувањето во тек на терапијата. Вкупно 166 пациенти со ХЛ беа анализирани за белодробни компликации по третман само со хемотерапија и со комбиниран модалитет (хемо+радиотерапија). Намалување на белодробната функција е регистрирана кај речиси 24,7% од нив, а го потенцираме фактот дека кај 12,7% од пациентите пореметувањето е дефинирано како тежок степен на белодробна вентилациона

инсуфициенција. Во оваа анализа не откритме значаен ефект на радиотерапијата за развивање на нарушување на функцијата на белите дробови.

Постои значајна разлика во ризикот кај пациентите кои примале блеомицин, споредено со оние кои не примале (групата каде блеомицинот бил прекинат поради појава на преосетливост кон медикаментот). На блеомицинот му се препишува влијателната улога во настанување на секундарните пулмонални несакани ефекти. Во практиката, токсичноста на блеомицинот може да се намали само ако се изведуваат континуирани мерења, во тек на третманот, на белодробниот капацитет за дифузија на јаглероден моноксид: доколку се нотира намалување на истиот за 10% и повеќе, треба да се прекине со ординирање на блеомицин во понатамошните хемотераписки циклуси. Сепак, капацитет за дифузија на CO ретко се следи кај пациентите кои се под ABVD хемотерапија. Без оглед на тоа која е реалната вредност на блеомицинот во ABVD, целта на замената со брентуксимаб била подобрување на ефикасноста на хемотерапискиот пристап, што е постигнато. Ова ја оправдува комбинацијата на брентуксимаб со AVD хемотерапија, заедно со супортивно ординирање на гранулоцитен колони стимулирачки фактор за ублажување на честата неутропенија, која се јавува кај 67% од вака третираните пациенти (кај 11% во потешка форма), како прволиниска тераписка опција за пациентите со напреднат стадиум на Хочкинов лимфом и со неповолна категорија на ризик. Американската агенција за храна и лекови (FDA) во март 2018 година го одобри брентуксимабот, во комбинација со хемотерапија, кај претходно нетретирани пациенти со III или IV стадиум на cHL, што претставува унапредување на иницијалниот третман, кој беше воведен во клиничката пракса пред повеќе од 40 години. Вредноста на блеомицинот како компонента на ABVD добро е прикажана во две студии. Џонсон и соработниците покажаа дека кај 84% од нивните пациенти со напреднат стадиум на Хочкинов лимфом, по ординирање на два циклуси ABVD хемотерапија, контролните PET скенови биле негативни. Во нивната рандомизирана студија, пациентите во едниот крак продолжиле до 6 циклуса ABVD хемотерапија, а оние од другиот крак продолжиле до комплетирање на 6 циклуса AVD хемотерапија, односно без блеомицин. Ова резултирало со незначително и статистички несигнификантно намалување (докажан принцип на неинфериорност) на стапката на 3-годишното преживување без прогресија на болеста, за само 1,3 проценти

(85,7% за ABVD, наспроти 84,4% со AVD). Берингер и неговите колеги ја споредувале употребата на ABVD наспроти AVD кај пациенти со ран клинички стадиум. Разликата во 5-годишното преживување без болест била околу 4% (93% за ABVD, наспроти 89% кај AVD) и истата не била статистички сигнификантна.²⁴⁹

Нашата анализа исто така ја потврдува неинфериорноста на AVD наспроти ABVD. Рефрактерност по индукционата терапија е регистрирана кај 9,6% од пациентите кои примале ABVD, наспроти 8,3% од пациентите кои примале AVD. Сепак, иако изведена на репрезентативен примерок, мора да се наведе дека се работи за единечна студија, врз основа на која е тешко да се донесе генерална одлука за изоставување на блеомицинот од протоколот за лекување на пациентите со ХЛ, па и затоа ден-денес ABVD останува т.н. „златен стандард“ во нивното згрижување. Во истата студија, а со цел намалување на токсичитетот од хемотерапијата, креиран е уште еден тераписки крак, во кој пациентите се третирали со ABV, односно со изоставување на дакарбазинот од протоколот, но тој крак од студијата е предвремено затворен поради констатирање на значително намалување на тераписката ефикасност. Можноста за намалување на интензитетот на третманот со изоставување на некоја од компонентите на протоколот ABVD се покажа како неуспешна. Испуштање не цитостатик од ABVD резултира со слаба контрола на туморот, повеќе пациенти со прогресивна болест или ран рецидив.

Во оваа студија ја евалуиравме и инциденцата на кардиотоксичноста кај вкупно 168 обработени пациенти со Хочкинов лимфом, третирани со хемотерапија, со и без адјувантна радиотерапија. Ги дефиниравме карактеристиките на срцевите заболувања и ги анализиравме факторите на ризик за развој на доцните несакани ефекти од третманот врз срцевата функција. Резултатите од дијагностичките процедури за евалуација на срцевата функција, историјата на болеста, физикалниот преглед, направеното ЕКГ и ехокардиографијата, откриваат дека кај 35 пациенти, односно кај 20,8% од нив, се верификувани валвуларни, миокардни и перикардијални срцеви абнормалности. Од вкупниот број, 29 пациенти (17,3%) со регистрирани кардиолошки доцни несакани компликации, примиле кумулативна доза на доксорубицин поголема од 200 mg/m². Според студијата на Хади (Haddy), 14% од пациентите кои примиле над 200 mg/m² доксорубицин, развиле лева вентрикуларна дисфункција.²⁵⁰ Долготрајното следење на

несаканите ефекти од терапијата го потврдува заклучокот дека доксорубицинот е главниот виновник за манифестираните срцеви пореметувања. Не постои дефинирана безбедна доза за доксорубицинот, поради тоа што супклиничка форма на срцева токсичност се јавува и кај пациенти кои примиле пониски дози доксорубицин.

Намалување на ризикот за кардиотоксичност значи и намалување на потребата од надзор и специфичен кардиолошки третман, а тоа значи и намалување на трошоците за здравствениот систем и најважно од сè, води до подобрување на квалитетот на животот на пациентот. Стратегијата за минимизирање на токсичните ефекти од доксорубицинот, паралелно со максимизирање на терапевските придобивки од овој лек, се состои во идентификација на високоризичната популација, ограничување на кумулативната доза, индивидуален пристап во дозирањето, контролирање на ординираната доза (намалување на максималните плазматски нивоа на доксорубицин со континуирана инфузија ја намалува кардиотоксичноста), користење на липосомални препарати, како и на понови аналогни антрациклини и користење на кардиопротектори во тек на третманот.²⁵¹ Кардијалната дисфункција, поврзана со ординирањето на доксорубицин, се третира многу слично со другите форми на срцева слабост. Потребно е избегнување на дополнителни кардиотоксични препарати, контрола на ризичните фактори за кардиоловаскуларни заболувања, контрола на гликемијата, контрола на хипертензијата, промена на начинот на живеење и редовна употреба на кардиолошки лекови.

За да се анализира корелацијата помеѓу видот на терапијата и ризикот за срцева слабост, пациентите беа категоризирани во група без радиотерапија и со радиотерапија. Потврдена е последична поврзанаост на супрадијафрагмалното зрачење со доцното јавување на срцеви компликации. Ризикот за појава на срцева компликација после зрачење, кај пациенти кои претходно примале и хемотерапија која содржи доксорубицин, е двапати поголем. Значаен ефект од радиотерапијата е потврден и во многу други студии на пациенти со Хочкинов лимфом, кои примале и хемотерапија.²¹² Должината на следењето во нашата студија е споредлива со други релевантни студии, доволна за процена на влијанието на третманот врз појавата на доцни кардиолошки компликации. Сепак, за целосно да се идентификуваат и многу одложени кардијални морбидитети, потребно е и дополнително подолго време на следење. Зголемениот ризик за срцева

слабост перзистира подолго по комплетирањето третман. Според една студија, преживеаните пациенти со Хочкинов лимфом во текот на целиот свој живот се изложени на висок ризик од појава на различни кардиоваскуларни заболувања, па дури и по 35 и повеќе години од завршување на терапијата сè уште имаат за 4 до 6 пати поголем ризик во споредба со стандардизираната инциденца за срцева слабост кај општата популација.²⁵² Лекарите и пациентите треба да бидат свесни и критички да го контролираат овој постојано зголемен ризик.

Стапките на преживување кај пациентите со ХЛ се значително подобрени во текот на изминатите неколку децении, поради подобрување на методите на третман.⁴⁵ Промената во современата парадигма се состои во тоа што доцните ефекти од третманот стануваат поголем проблем. Главната загриженост е значајно зголемениот ризик од појава на втор малигном. Долгорочните податоци од нашата студија покажуваат дека по период на опсервација од 13 години, кумулативната инциденца за второ малигно заболување е 8,7% од вкупниот број следени пациенти. Ризикот за развој на секундарна неоплазма кај пациентите под хемотерапија е дополнително усложнет и од радиотерапијата како негативен предиктивен фактор. Нашите преживеани пациенти, кои се лекувале со хемотерапија и радиотерапија, имаат зголемен релативен ризик за појава на секундарна неоплазма од 2,2 во период на следење од 13 години. Сосема е очекувано кумулативниот ризик за развој на секундарен карцином да се зголемува уште повеќе во наредните години.

Хематолозите треба промптно да ги препознаат доцните компликации од третманот. Освен ризикот за развој на втор малигнитет и на не-неопластични органски и системски компликации, треба да бидат подготвени, како дел од севкупната стратегија за згрижување на овие пациенти, уште во иницијалната фаза да го отворат и прашањето за неплодноста како можна компликација, што е прашање од кардинално значење кај пациентите лекувани со хемотерапија во својот репродуктивен период. Постојат студии кои сугерираат поврзаност меѓу ХЛ и нарушување на сперматогенезата пред третманот.^{253,}

254

Процената на квалитетот на спермата во периодот на поставување дијагноза, односно пред ординирање на каков било вид терапија, кај пациентите опфатени во оваа анализа, покажа дека дури кај 15% од нив се дијагностицирани наоди кои отстапуваат од

нормалното. Ова укажува на можноста од влијание на самата болест врз квалитетот на истата. Кај нашите пациенти нарушената сперматогенеза е асоцирана со типот Б (симптоматска болест) и со покачена седиментација на еритроцитите, што може да се должи на секретираниите цитокини (од системскиот ефект на самата болест). Сепак, остануват клиничките и научните дилеми околу патофизиологијата на гонадалната дисфункција поврзана со ХЛ.

Во испитаната популација пациенти, третирани со ABVD хемотерапија, како мажи, така и жени, имаа низок ризик за инфертилност, што потврдува дека ABVD, како протокол кој не содржи аликлирачки агенси, е слабо гонадотоксичен. Студијата покажа дека кај жените, возраста пред почетокот на иницијалниот третман (> 30 години), има сигнификантно влијание врз доцниот ризик од неплодност, бидејќи таа е обратнопропорционална со резервниот статус на јајниците. Различно од жените, кај мажите третирани со хемотерапија, возраста не е индикатор за ризикот од неплодност, што се објаснува со фактот дека кај мажите резервите на сперматогониите се константни во текот на животот. Анализираниите резултати за пациентите по примена хемотерапија од типот BEACOPP, покажуваат сериозни оштетувања на фертилноста, со инциденца кај мажите од 60%, а кај жените од 43%, податоци кои се компарабилни со оние од релевантни студии каде што е истражувано влијанието на овие тераписки пристапи врз фертилниот статус.^{117,118} Имајќи предвид дека нашата популација на пациенти е премала за да се добие статистичка потврда со потребното ниво на моќ, сепак сметаме дека сме успеале да согледаме доста корисни информации од анализата.

Потребно е да се подигне свеста на сите лекари кои ординираат хемотерапија, за несаканите ефекти врз репродукцијата на најчесто користените тераписки протоколи и за достапните методи за сочувување на плодноста. Потребни се координирани мултидисциплинарни дискусии помеѓу хематолог, тимови за асистирани репродуктивни технологии, ембриолог, истражувач, социјален работник и хирург за да го задржат заедно пациентот во центарот на нивниот фокус, со цел подобрување на квалитетот на информации за пациентот, процена на ризикот од евентуалните последици од лекувањето, како и предлагање мерки за зачувување на плодноста прилагодени на секој пациент индивидуално. Криопрезервација на сперма и ембрион се сметаат за стандардна практика

и се широко достапни, а останатите методи се во фаза на испитување и се извршуваат во посебни центри кои го поседуваат неопходното ниво на експертиза, односно се специјализирани за вакви прашања.

Пациенти кои не го постигнале посакуваниот позитивен ефект со примена на стандардните пристапи за лекување се третирали со имунобазирана терапија, која нуди ветувачки нови надежи. Имунобазираната терапија најверојатно ќе добие поширока примена како прволиниска терапија кај селектирани високоризични групи пациенти со ХЛ во иднина и на нашата клиника. Минимизирањето на сериозните доцни ефекти со овој вид третман е критично кога се мери вкупниот успех на лекување на Хочкинов лимфом.

Револуционерен момент во третманот на ова малигна болест и голем напредок беше воведувањето на CD 30 имунокоњугат брентуксимаб ведотин, а во последните години на нова генерација инхибитори на програмираната апоптоза, односно блокатори на имунолошките механизми на контрола на туморите, кај пациентите со Хочкинов лимфом кои не биле успешно лекувани со примарните терапевски пристапи. На овој тип терапија биле поставени ретки, строго селектирани пациенти, кои се претходно максимално, но сепак неуспешно третирали. Некакви поопсежни сопствени согледувања или релевантни заклучоци не би можеле да изведеме по однос на овие многу надежни, ветувачки терапевски пристапи, поради несигнификантниот број пациенти со ваква интервенција. Првичните опсервирани резултати за севкупното преживување по третманот со овие понови методи, не влеваат големи надежи, односно не оправдуваат големи очекувања.

8. ЗАКЛУЧОЦИ

- Клиничкиот профил на болните со Хочкинов лимфом во нашата популација е сличен со податоците за пациенти со ХЛ објавени во литература. Болеста има само еден возрасен пик на јавување: 52,9% од пациентите се на возраст под 35 години. Заболувањето почесто се јавува кај мажите (53%). Средната возраст при дијагностицирањето изнесува 34 години. Најчесто застапен хистопатолошки тип е NS (45,6%). Напреднат клинички стадиум е нотиран кај 50%. Симптоматската форма на болеста и екстранодалната локализација се почесто застапени кај нас, во споредба со другите студии.
- Тераписките протоколи кои се применуваат кај болните со Хочкинов лимфом на нашата клиника, како и севкупните стратегии за згрижување на овие пациенти, тековно се усогласуваат до нивото на локалните максимални можности, со препораките од еминентни релевантни интернационални професионални здруженија, релевантни институции и експертски групи.
- Индуцирање на комплетна ремисија кај 88,1% од пациентите со првата линија на третман е јасен индикатор за подобрување на резултатите од иницијалниот третман кај пациентите со ХЛ на нашата Клиника, со осовременување и оптимизирање на терапискиот пристап, протоколите и модалитетите на лекување.
- Прволиниска терапија со ABVD е стандардниот хемотераписки модалитет во индукционата фаза на лекување кај 91,6% од нашата популација пациенти, со која се постигнува успех, во вид на комплетна ремисија, кај 88,4% од пациентите.
- Поради малубројноста на групата пациенти иницијално лекувани со протоколи различни од ABVD (8,4%), не може да се извлечат конклузивни ставови кои би дефинирале евентуална супериорност на одредени протоколи и/или модалитети на третман, како иницијална терапија кај ХЛ. Последните години, следејќи ги препораките на референтни центри, сè почесто се применува BEACOPP како

прволиниска терапија кај високоризичната категорија пациенти со напреднат стадиум на болест. За да се добијат валидни резултати, од типот на компарација на ефект од лекување на оваа група пациенти, иницијално лекувани со BEACOPP, со групата лекувана со ABVD, бара нова статистичка анализа од доволна временска перспектива и со статистички репрезентативна големина на испитуван примерок.

- Примарно рефрактерни кон терапија остануваат 9,8% од пациентите, додека кај 16% од пациентите се нотира еден, или повеќе релапси после CR. Времетраењето на ремисија директно го условува траењето на преживувањето: пациентите со ран релапс имаат за 20% послабо 10-годишно преживување од пациентите со доцен релапс.
- Анализата на резултатите од лекувањето на R/R ХЛ со различни терапевски пристапи, го дефинираат BEACOPP како најефикасна опција. R/R пациенти лекувани со BEACOPP имаат за 20% статистички сигнификантно подобро 10-годишно преживување, во споредба со оние лекувани со други различни модалитети.
- IPS се потврдува како валидна алатка при донесување одлуки за избор на терапевски пристап, но со напомена дека некои прогностички критериуми, како на пример полот и возраста, веќе го губат своето значење.
- Клиничкиот стадиум на заболувањето и нивото на хемоглобин покажаа евидентно статистичко влијание врз севкупното преживување, како во униваријантната, така и во мултиваријантната анализа. Оваа студија потврдува дека нивото на хемоглобин и стадиумот на болеста се валидирани како прогностички фактори кај нашата популација пациенти.

- Во нашата серија, аспект кој загрижува и останува нецелосно објаснет, е значителниот, односно доминантен процент на млади пациенти, под 35 години, кои остануваат рефрактерни и резистентни кон прволиниска терапија.
- Високодозната хемотерапија, следена со автологна трансплантација на матични клетки, како стратегија кај нашите R/R пациенти, обезбедува 5-годишно преживување кај 51% од пациентите, 45% преживуваат подолго од 10 години, додека 5-годишното преживување без болест го постигнуваат 48% од пациентите. Компарацијата во однос на севкупното преживување, на двата „salvage“ протоколи, DHAP и DexaBeam, пред HDT-ASCT не фаворизираше ниту еден од протоколите.
- Доцните несакани ефекти претставуваат фактор кој дополнително го зголемува морбидитетот и морталитетот кај преживеаните пациенти со ХЛ. Дистрибуцијата на различните типови на доцните компликации, со посебен акцент на неплодноста како компликација, и споредбата со релевантни податоци од литературата, покажаа компарабилно ниво на истите во нашата, како и во светската популација.
- Радиотерапијата се покажува како главен причинител за појавата на секундарни неоплазми, која носи статистички сигнификантен неповолен предзнак. Инциденцата е поголема за два пати во однос на пациентите кои не биле подложени на радиотерапија.
- Се потврдува дека вкупната доза на доксорубицин статистички сигнификантно влијае врз појавата на доцни срцеви компликации. Пациентите кои добиле дополнително и радиотерапија имаат значително повисока фреквенција на појава на срцеви заболувања, во споредба со пациентите кои биле третирани само со хемотерапија.

- Во нашата анализирана серија пациенти се потврдува наодот дека пациентите кои примале блеомицин имаат значително повеќе белодробни нарушување, во споредба со пациентите кај кои овој медикамент не бил дел од хемотерапискиот протокол.
- Спермата на пациенти со ХЛ пред третманот е со понизок квалитет во однос на здравата машка контролна популација. Анализираните податоци за пациентите со ХЛ лекувани со ABVD, потврдуваат дека ABVD е безбеден протокол за мажите од сите возрасни групи, како и за жените на возраст под 30 години. Кај жените над 30 години ризикот за неплодност е мал (14%) и останува тие сами да одлучуваат за сочувување на плодноста. За сите мажи и жени третирани со BEACOPP, поради големиот ризик за неплодност, треба да се понуди консултација со специјалист за репродуктивна медицина, а конечната одлука да се донесе индивидуално, по консултација со релевантните експерти.
- Користење третмани со колку е можно помала гонадотоксичност и планирање цела палета опции за презервирање на фертилитетот кај пациентите со ХЛ.
- Мандаторно е воведувањето на ехокардиографијата и спирометрија при редовните контролни прегледи. Тоа ќе овозможи посеопфатен мониторинг на пациентите, а со тоа и правовремени интервенции по однос на доцните несакани ефекти, како и соодветен третман и минимизирање на сериозните прогресии.

9. ЛИТЕРАТУРА

1. Malpighi, M. "De Viscerum Structura Exercitatio Anatomica.", in. J. Montij, Bononiae, 1666 pp. 125-156.
2. Wilks S. Cases of lardaceous disease and some allied affections, with remarks. Guys Hosp Rep. 1856; 17:103.
3. Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease), with remarks. Guy's Hosp Rep. 1865; 11:56.
4. Hodgkin, T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Medical Chirurgical Transaction. 1832; 17, 69-97.
5. Bonadonna G. Historical review of Hodgkin's disease. Br J Haematol. 2000 ; 110(3): 504-11.
6. Greenfield, W. "Specimens illustrative of the pathology of lymphadenoma and leucothemia." Trans Pathol Soc London. 1878; Vol. 29, 272-304.
7. Sternberg C. Uber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukamie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. Z. Heilk. 1898; 19:21-90.
8. Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with special reference to tuberculosis. Johns Hopkins Hosp Rep. 1902; 10:133-196.
9. Kanzler H, Kuppers R, Hansmann ML, Rajewsky K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. J Exp Med. 1996; 184:1495-505.
10. Stein H, Hummel M. Cellular origin and clonality of classic Hodgkin's lymphoma: immunophenotypic and molecular studies. Semin Hematol. 1999; 36:233-41.
11. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, et al. Hodgkin and reed-sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. Blood. 2000; 95:1443-50.
12. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, et al. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. N Engl J Med. 1997; 337:453-8.
13. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. J Clin Oncol. 2016; 34:2690-7.
14. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2012; 62:10-29.
15. Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. Baillieres Clin Haematol. 1996; 9:401-416.
16. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. Bethesda, Md: National Cancer Institute. Bethesda, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. (Based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER Website, 2011.). Available at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/. Accessed: September 27, 2012.
17. Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D, et al. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: Prior infection by EBV and other agents. Br J Cancer. 2000; 82:1117-1121.
18. Weiss LM, Strickler JG, Warnke RA, et al. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. Am J Pathol. 1987; 129:86-91.
19. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. N Engl J Med. 2003; 349(14):1324-32.
20. Hjalgrim H, Smedby KE, Rostgaard K, et al. Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma. Cancer Res. 2007; 67(5):2382-8.

21. Duraiswamy J, Sherritt M, Thomson S, et al. Therapeutic LMP1 polyepitope vaccine for EBV-associated Hodgkin disease and nasopharyngeal carcinoma. *Blood*. 2003; 101:3150-3156.
22. Thorley-Lawson DA, Gross A. Mechanisms of disease: persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med*. 2004; 350:1328-1337.
23. Bargou RC, Emmerich F, Krappmann D, et al. Constitutive nuclear factor-kappaB-RelA activation is required for proliferation and survival of Hodgkin's disease tumor cells. *J Clin Invest*. 1997; 100:2961-9.
24. Luftig M, Yasui T, Soni V, et al. Epstein-Barr virus latent infection membrane protein 1 TRAF-binding site induces NIK/IKK alpha-dependent noncanonical NF-kappaB activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101:141-6.
25. Kamper P, Bendix K, Hamilton-Dutoit S, Honore B, d'Amore F. Epstein-Barr Virus Status Correlates with Composition and Prognostic Impact of the Tumor Microenvironment in Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2012; 120:52.
26. Silva PB, Real JM, Ferreira LRP, Penna AMD, Esteves GH, Junior JG, Brito FN, Cavalcante E, Baiocchi OCG. Epstein-Barr Virus Related Classical Hodgkin Lymphoma Reveals a Pro-Inflammatory RNA Expression Profile at Diagnosis. *Blood*. 2016; 128:5292.
27. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol*. 2011; 29(14):1812-1826.
28. Briggs NC, Hall HI, Brann EA, et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkin's disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2002; 156:1011-20.
29. Castillo JJ, Dalia S, Shum H. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and incidence of Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011; 29:3900-6.
30. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, Gail MH, Li X, Mellemkjaer L, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer*. 2004; 100(9):1902-8.
31. Haim N, Cohen Y, Robinson E. Malignant lymphoma in first-degree blood relatives. *Cancer*. 1982; 49:2197-200.
32. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med*. 1995; 332:413-8.
33. Hessol NA, Katz MH, Liu JY, et al. Increased incidence of Hodgkin disease in homosexual men with HIV infection. *Ann Intern Med*. 1992; 117:309-11.
34. Enciso-Mora V, Broderick P, Ma Y, Jarrett RF, Hjalgrim H, Hemminki K, et al. A genome-wide association study of Hodgkin's lymphoma identifies new susceptibility loci at 2p16.1 (REL), 8q24.21 and 10p14 (GATA3). *Nat Genet*. 2010; 42(12):1126-30.
35. Cozen W, Li D, Best T, Van Den Berg DJ, Gourraud PA, Cortessis VK, et al. A genome-wide meta-analysis of nodular sclerosing Hodgkin lymphoma identifies risk loci at 6p21.32. *Blood*. 2012; 119(2):469-75.
36. Connors JM. Clinical manifestations and natural history of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J*. 2009; 15(2):124-8.
37. Nogova L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26: pp. 434-439.
38. Kaplan HS. Contiguity and progression in Hodgkin's disease. *Cancer Res*. 1971; 31:1811-1813.
39. Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. *Cancer*. 1966; 19:317-344.
40. Swerdlow SW, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2008 Lyon, France International Agency for Research on Cancer.

41. Marafioti T, Hummel M, Foss HD, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood*. 2000; 95:1443–1450.
42. Kanzler H, Kuppers R, Hansmann ML, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J Exp Med*. 1996; 184:1495–1505.
43. Zijlstra JM, van der Werf GL, Hoekstra OS, et al. F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: A systematic review. *Haematologica*. 2006; 91 (4):522-9.
44. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994; 84(5):1361–1392.
45. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2001.
46. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2008.
47. Goel A, Fan W, Patel AA, Devabhaktuni M, Grossbard ML. Nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma: biology, diagnosis and treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014; 14(4):261-270.
48. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res*. 1971; 31:1860–1861.
49. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989; 7:1630–1636.
50. Das P, Ng A, Constine LS, Advani R, Flowers C, Friedberg J, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) on Hodgkin's lymphoma-unfavorable clinical stage I and II. *J Am Coll Radiol*. 2011; 8(5):302-8.
51. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998; 339:1506–14.
52. Diefenbach CS, Li H, Hong F, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol*. 2015 ; 171:530–8.
53. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Carde P, Noordijk EM, Thomas J, et al. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1992; 28A(11):1847-50.
54. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010; 363(7):640-52.
55. Pike LC, Kirkwood AA, Patrick P, et al. Can baseline PET-CT features predict outcomes in advanced hodgkin lymphoma? A prospective evaluation of UK patients in The RATHL Trial (CRUK/07/033). *Hematological Oncology*. 2017; 35(Supplement S2):37–8.
56. Touati M, Delage-Corre M, Monteil J, et al. CD68-positive tumor-associated macrophages predict unfavorable treatment outcomes in classical Hodgkin lymphoma in correlation with interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography assessment. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56:332–41.
57. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in

- advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25:3746–52.
58. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med*. 2002; 43(8):1018-027.
59. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107(1):52-9
60. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al: The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2006; 91(4):475-81.
61. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005; 16(7):1160-8.
62. Press OW, Li H, Schoder H, et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol*. 2016; 34:2020–7.
63. Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, et al. Interim positron emission tomography response-adapted therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma: final results of the pPhase II part of the HD0801 study. *J Clin Oncol*. 2016; 34:1376–85.
64. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053):1459-1544.
65. Mokdad AH, Dwyer-Lindgren L, Fitzmaurice C, et al. Trends and Patterns of Disparities in Cancer Mortality Among US Counties, 1980-2014. *JAMA*. 2017;317(4): 388-406.
66. DeVita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*. 1970; 73:881–895.
67. Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, Kosary CL, Harras A, Edwards BK (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1973-1994, National Cancer Institute. NIH Pub. No. 97-2789. Bethesda, MD, NIH, 1997.
68. Diehl V, Thomas RK, Re D. Part II: Hodgkin's lymphoma — Diagnosis and treatment. *Lancet Oncol*. 2004; 5:19-26.
69. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012; 87:1096-103.
70. Cerci JJ, Linardi CC, Pracchia LF, Junior JS, Trindade E, Delbeke D, et al. 2-[18F]-fluoro-2-desoxy-D-glucose positron emission tomography initial staging impacts on survival in Hodgkin lymphoma. *World J Radiol*. 2013; 5:484-90.
71. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: Hodgkin lymphoma. Available at <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>. Accessed: May 19, 2016.
72. Engert, A, Franklin, J, Eich, HT et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3495–3502
73. [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Version 1.2018. National Comprehensive Cancer Network. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. Accessed: December 20, 2017.
74. [Guideline] Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25 Suppl 3:iii70-5.

75. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 10. 25(5):579-86.
76. Longo DL, Young RC, Wesley M, et al: Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1986; 4:1295.
77. Longo DL, Duffey PL, Young RC, et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol.* 1992; 10:210-8.
78. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1990; 322:7-13.
79. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer.* 1975;36:252-9.
80. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, Tesch H, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Sieber M, Rueffer JU, Sextro M, Engert A, Wolf J, Hermann R, Holmer L, Stappert-Jahn U, Winnerlein-Trump E, Wulf G, Krause S, Glunz A, von Kalle K, Bischoff H, Haedicke C, Duehmke E, Georgii A, Loeffler M. "BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group." *J Clin Oncol.* 1998;16(12):3810-21.
81. Diehl V1, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dörken B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Loeffler M; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2386-95.
82. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, La Sala A, Merli F, Stelitano C, Pozzi S, Scalone R, Di Renzo N, Musto P, Baldini L, Cervetti G, Angrilli F, Mazza P, Brugiattelli M, Gobbi PG; HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's Lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *Journal of clinical Oncology.* 2009; 27:805-811.
83. Gianni AM, Rambaldi A, Zinzani PL, Levis A, Brusamolino E, & Pulsoni A. Comparable 3-year outcome following ABVD or BEACOPP first-line chemotherapy, plus pre-planned high-dose salvage, in advanced Hodgkin lymphoma (HL): a randomized trial of the GITIL and IIL cooperative groups [abstract]. *Journal of Clinical Oncology.* 2008; 26(Suppl 20), abstr 8506.
84. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011; 365:203-212.
85. Tam CS, Herschtal A, Seymour JF. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2011; 365:1544-1545.
86. Mounier N, Brice P, Bologna S, Briere J, Gaillard I, Heczko M, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles $\geq$ 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol.* 2014; (8):1622-8.
87. Easson EC, Russell MH. Cure of Hodgkin's Disease. *Br Med J.* 1963; 1(5347):1704-7.
88. Kaplan HS. The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology.* 1962; 78:553-6.
89. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007; 357 (19):1916-27.
90. Herbst C, Rehan FA, Brilliant C, et al. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Haematologica.* 2010; 95:494-500.

91. Landgren O, Axidorph U, Fears TR, et al. A population-based cohort study on early-stage Hodgkin lymphoma treated with radiotherapy alone: with special reference to older patients. *Ann Oncol.* 2006; 17:1290–5.
92. Ng AK. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2011; 154:23–31.
93. Ng AK, LaCasce A, Travis LB. Long-term complications of lymphoma and its treatment. *J Clin Oncol* 2011;29:1885–92.
94. Raemaekers JM, André MP, Federico M et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1188–1194.
95. Radford J, Barrington S, Counsell N, et al. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a ‘negative’ PET scan after 3 cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID trial. *Blood.* 2012; 120:547.
96. Andre MP, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(16):1786-1794.
97. Eich HT, Diehl V, GÖrgen 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.
98. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30:907–13.
99. Meerwaldt JH, Coleman CN, Fischer RI, Lister TA, Diehl V. Role of additional radiotherapy in advanced stages of Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1992; 4:83-5.
100. Fabian CJ, Mansfield CM, Dahlberg S, et al: Low-dose involved field radiation after chemotherapy in advanced Hodgkin disease. A Southwest Oncology Group randomized study. *Ann Intern Med.* 1994; 120 (11):903-12.
101. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1998; 16(3):818–29.
102. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2003; 348(24):2396-406.
103. Diehl V, Schiller P, Engert A, et al: Results of the third interim analysis of the HD12 trial of the GHSG: 8 courses of escalated BEACOPP versus 4 baseline courses of BEACOPP with or without additive radiotherapy for advanced stage Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 2003; 102:85.
104. DeVita VT Jr, Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med* 1980; 92:587–95.
105. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A, et al. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann Intern Med.* 1986; 104 (6):739–46.
106. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21(4):607–14.
107. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1987; 5(1):27–37.
108. Santoro A, Bonadonna G. Prolonged disease-free survival in MOPP-resistant Hodgkin's disease after treatment with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD). *Cancer*

- Chemother Pharmacol. 1979; 2(2):101-5.
109. Santoro A, Bonfante V, Bonadonna G. Salvage chemotherapy with ABVD in MOPP-resistant Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1982; 96(2):139-43.
 110. Canellos GP and Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med.* 2002; 346(18):1417-8.
 111. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992; 327(21):1478-84.
 112. Horning SJ, Williams J, Bartlett NL, et al. Assessment of the stanford V regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced Hodgkin's disease: Eastern Cooperative Oncology Group pilot study E1492. *J Clin Oncol.* 2000; 18(5):972-80.
 113. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, et al. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol.* 2009; 27(32):5390-6.
 114. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013; 31(6):684-91.
 115. Gobbi PG, Levis A, Chisesi T, et al. ABVD versus modified Stanford V versus MOPP/EBV/CAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol.* 2005; 23(36):9198-207.
 116. Johnson PW, Radford JA, Cullen MH, et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol.* 2005; 23(36):9208-18.
 117. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(27):4548-54.
 118. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, et al. Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2016; 34(11):1175-81.
 119. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 intergroup trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(17):2028-36.
 120. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14(10):943-52.
 121. Federico M, Bellei M, Brice P, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *J Clin Oncol.* 2003; 21(12):2320-5.
 122. Arakelyan N, Berthou C, Desablens B, et al. Early versus late intensification for patients with high-risk Hodgkin lymphoma-3 cycles of intensive chemotherapy plus low-dose lymph node radiation therapy versus 4 cycles of combined doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus myeloablative chemotherapy with autologous stem cell transplantation: five-year results of a randomized trial on behalf of the GOELAMS Group. *Cancer.* 2008;113(12):3323-30.

123. Diehl V, Mauch PM, and Harris NL. Hodgkin's disease.in: V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (Eds.) Cancer: principles and practice of oncology. 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2001;2339–2387.
124. Oza AM, Ganesan TS, Leahy M, Gregory W, Lim J, Dadiotis L, Barbounis V, Jones AE, Amess J, Stansfeld AG. Pattern of survival in patients with Hodgkin's disease: long follow up in a single center. *Ann Oncol.* 1993;4: 385–392.
125. Horning SJ. Hodgkin's disease. In: Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB, eds. *Textbook of Medical Oncology*. 2nd ed. London, England: Martin Dunitz; 2000; 461–474.
126. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, Devizzi L, Balzarotti M, Soncini F, Zanini M, Valagussa P, Bonadonna G. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol.* 1997; 15:528– 34.
127. Collins GP, Parker AN, Pocock C, Kayani I, Sureda A, Illidge T, Ardeschna K, Linch DC, Peggs KS. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2014; 164 (1):39-52.
128. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011; 117(16):4208-17.
129. Nademanee A, O'Donnell MR, Snyder DS, Schmidt GM, Parker PM, Stein AS, Smith EP, Molina A, Stepan DE, Somlo G. High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognostic factors. *Blood.* 1995; 85:1381–1390.
130. Chopra R, McMillan AK, Linch DC, Yuklea S, Taghipour G, Pearce R, Patterson KG, Goldstone AH. The place of highdose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single-center eight-year study of 155 patients. *Blood.* 1993; 81:1137–1145.
131. Sureda A, Arranz R, Iriondo A, Carreras E, Lahuerta JJ, García-Conde J, Jarque I, Caballero MD, Ferrà C, López A, García-Laraña J, Cabrera R, Carrera D, Ruiz-Romero MD, León A, Rifón J, Díaz-Mediavilla J, Mataix R, Morey M, Moraleda JM, Altés A, López-Guillermo A, de la Serna J, Fernández-Rañada JM, Sierra J, Conde E. Autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: Results and prognostic factors in 494 patients from the GEL/TAMO Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2001; 19:1395–1404.
132. Yuen AR, Rosenberg SA, Hoppe RT, et al. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood.* 1997; 89:814–22.
133. Santoro A, Bonadonna G. Prolonged disease-free survival in MOPP-resistant Hodgkin's disease after treatment with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD). *Cancer Chemother Pharmacol.* 1979; 2:101–5.
134. Krikorian JG, Portlock CS, Rosenberg SA. Treatment of advanced Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide (ABVD) after failure of MOPP therapy. *Cancer.* 1978; 41:2107–11.
135. Piga A, Ambrosetti A, Todeschini G, et al. Doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) salvage of mechlorethamine, vincristine, prednisone, and procarbazine (MOPP)-resistant advanced Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep.* 1984; 68:947–51.
136. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood.* 2001; 97:616–23.
137. Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002;13:1628–35.

138. Aparicio J, Segura A, Garcera S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999;10:593–5.
139. Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol*. 2003;14:1762–7.
140. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2010; 51:1523–9.
141. Martin A, Fernandez-Jimenez MC, Caballero MD, et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 2001; 113:161–71.
142. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002; 359:2065–71.
143. Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales MA, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013; 31:456–60.
144. Anastasia A, Carlo-Stella C, Corradini P, et al. Bendamustine for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma after high dose chemotherapy and or allogeneic transplant: a study of Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood*. 2012; 120:3652.
145. Fisher RI, DeVita VT, Hubbard SP, et al. Prolonged disease-free survival in Hodgkin's disease with MOPP reinduction after first relapse. *Ann Intern Med*. 1979; 90:761–3.
146. ChlVPP therapy for Hodgkin's disease: experience of 960 patients. The International ChlVPP Treatment Group. *Ann Oncol*. 1995; 6:167–72.
147. Selby P, Patel P, Milan S, et al. ChlVPP combination chemotherapy for Hodgkin's disease: long-term results. *Br J Cancer*. 1990; 62:279–85.
148. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2000; 18:2615–9.
149. Little R, Wittes RE, Longo DL, Wilson WH. Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. *J Clin Oncol*. 1998; 16:584–8.
150. Josting A, Nogova L, Franklin J, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23:1522–9.
151. Campbell B WA, Milner A, Di Iulio J, et al. Long-term follow-up of salvage radiotherapy in Hodgkin's lymphoma after chemotherapy failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63(5):1538–45.
152. Chen Y-B, Lane AA, Logan BR, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. *Biology Blood Marrow Transplant*. 2015; 21:1046–53.
153. William BM, Loberiza FR, Jr., Whalen V, et al. Impact of conditioning regimen on outcome of 2-year disease-free survivors of autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013; 13:417–23.
154. Phillips GL, Wolff SN, Herzig RH, et al: Treatment of progressive hodgekin's disease with intensive chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood*. 1989; 73: pp. 2086-2092.
155. Dhakal S., Biswas T., Liesveld J.L., et al: Patterns and timing of initial relapse in patients subsequently undergoing transplantation for Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 75: pp.188-192.

156. Wendland MM, Asch JD, Pulsipher MA, et al. The impact of involved field radiation therapy for patients receiving high-dose chemotherapy followed by hematopoietic progenitor cell transplant for the treatment of relapsed or refractory Hodgkin disease. *Am J Clin Oncol.* 2006; 29:189–95.
157. Biswas T, Culakova E, Friedberg JW, et al. Involved field radiation therapy following high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant benefits local control and survival in refractory or recurrent Hodgkin lymphoma. *Radiother Oncol.* 2012; 103:367–72.
158. Sureda A, Constans M, Iriondo A, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol.* 2005; 16:625–33.
159. Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J Haematol.* 2010; 148:890–7.
160. Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol.* 2002; 20:221–30.
161. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 385:1853–62.
162. Moskowitz AJ, Perales MA, Kewalramani T, et al. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2009; 146(2):158–63.
163. Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1996; 14:572–8.
164. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31:667–78.
165. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, et al. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica.* 2008; 93:257–64.
166. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet.* 2005; 365:1934–41.
167. Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: Results of a Spanish prospective cooperative protocol. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12:172–183.
168. Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2008; 26:455–62.
169. Devetten MP, Hari PN, Carreras J, et al. Unrelated donor reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15:109–17.
170. Sureda A, Canals C, Arranz R, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2012; 97:310–7.

171. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14:1279–87.
172. Appelbaum FR., Sullivan KM, Thomas ED, et al. Allogeneic marrow transplantation in the treatment of MOPP-resistant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1985; 3: pp. 1490-1494.
173. Rashidi A, Ebadi M, and Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51: pp. 521-528.
174. Perales MA, Ceberio I, Armand P, Burns LJ, Chen R, Cole PD et al. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic cell transplantation in the treatment of Hodgkin lymphoma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21:971–983.
175. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50:1037–1056.
176. Chen R, Palmer JM, Thomas SH, et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2012; 119:6379–81.
177. Garciaz S, Coso D, Peyrade F, et al. Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma. *Hematological oncology.* 2014; 32(4):187–91.
178. Sureda A, Constans M, Iriando A, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol.* 2005; 16:625- 633.
179. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12:1065-1072.
180. Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54(11):2531–2533.
181. Horning S, Fanale M, deVos S, et al. Defining a population of Hodgkin lymphoma patients for novel therapeutics: An international effort. *Ann Oncol.* 2008; 19:118.
182. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30(18):2183–2189.
183. Moskowitz CH, Ribrag V, Michot J-M, et al. PD-1 Blockade with the Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Preliminary Results from a Phase 1b Study (Keynote-013), Study. Keynote-013; ASH Meeting. 2014.
184. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(4):311–319.
185. Chen R, Palmer JM, Martin P, et al. Results of a multicenter phase II trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21:2136–40.
186. Crocchiolo R, Canevari C, Assanelli A, et al. Pre-transplant 18FDG-PET predicts outcome in lymphoma patients treated with high-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2008; 49:727–33.

187. Mocikova H, Pytlik R, Markova J, et al. Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52:1668–74.
188. Josting A, Rudolph C, Mapara M, et al. Cologne High-Dose Sequential Chemotherapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma: Results of a Large Multicenter Study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. 2005; 16(1):116–123.
189. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, Tsang R, Keating A, Crump M. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006; 106(2):353–360.
190. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17(12):3776–3785.
191. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol*. 2007; 18(6):1071–1079.
192. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008; 326-333.
193. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: low transplant-related mortality and impact of intensity of conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35(10):943-951.
194. Chen R, Palmer JM, Popplewell L, et al. Reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation can induce durable remission in heavily pretreated relapsed Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2011; 90(7):803-808.
195. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Connors JM, Engert A, Larsen EK, Huebner D, Fong A, Younes A. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016; 128(12):1562-6.
196. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125(8):1236-1243.
197. Engert A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PR, Timmerman J, Ansell S, Armand Ph, Fanale M, Ratanatharathorn V, Kuruvilla J, Cohen J, Collins G, Savage K, Trneny M, Kato K, Farsaci B, Parker S, Rodig S, Younes A. Checkmate 205: A phase 2 study of nivolumab in patients with classical Hodgkin lymphoma following autologous stem cell transplantation and brentuximab vedotin. *EHA Learning Center* 2016; Abstract 135287.
198. Moskowitz C, Zinzani PL, Fanale MA, Arman Ph, Johnson N, Ribrag V, Radford J, Tresckow BV, Tomita A, Shipp MA, Wang Y, Ricart AD, Balakumaran A, Chen R. Multicohort phase 2 study of Pembrolizumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: Keynote-087. *EHA Learning Center*. 2016; Abstract 135288.
199. Andrea K. Ng. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: Focus on late effects. *Blood*. 2014; 124:3373–3379.
200. Hodgson D. Late Effects in Era of Modern Therapy for Hodgkin Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:323-9.
201. Master M, et al. Late Morbidity and Mortality in Patients With Hodgkin's Lymphoma Treated During Adulthood. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 24:107 (4).
202. Bessell EM, et al. Long-term survival after treatment for Hodgkin's disease (1973-2002): improved survival with successive 10-year cohorts. *Br J Cancer*. 2012; 107(3):531-6.

203. Castellino SM, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2011; 117(6):1806-16.
204. Mauch P, Ng A, Aleman B, et al. Report from the rockefeller foundation sponsored international workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease: 2003, Bellagio, Italy. *Eur J Haematol*. 2005; 75:66.
205. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007; 109(5):1878-86.
206. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer*. 2009; 101(4):575-81.
207. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15(4):1318-32.
208. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003; 97(11):2869-79.
209. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al. A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973; 32(2):302-14.
210. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC: Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*. 1991; 266 (12):1672-7.
211. Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME, et al. Doxorubicin cardiotoxicity: Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA*. 1978; 240(15):1603-6.
212. van Nimwegen FA, Ntents G, Darby SC, Schaapveld M, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood*. 2017; 129(16):2257-2265.
213. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2007; 25(1):43.
214. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest*. 2001; vol.120 pg. 617-624.
215. Brice P, Tredaniel J, Monsuez JJ, et al. Cardiopulmonary toxicity after three courses of ABVD and mediastinal irradiation in favorable Hodgkin's disease, *Ann Oncol*. 1991; vol.2 Suppl 2(pg.73-76).
216. Jóna Á, Illés Á, Szemes K, Miltényi ZI. Pulmonary alterations in Hodgkin lymphoma. *Orv Hetil*. 2016; 157(5):163-73.
217. Horning SJ, Adhikari A, Rizk N, et al. Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study, *J Clin Oncol*. 1994; vol. 12 (pg.297-305).
218. Hirsch A, Vander Els N, Straus DJ, et al. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease, *J Clin Oncol*. 1996; vol.14 (pg.1297-1305).
219. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol*. 2011; 29:4096-4104.
220. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol*. 2006; 17:1749-1760.
221. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1489-97.
222. Wolf J, Schellong G, Diehl V: Breast cancer following treatment of Hodgkin's disease: More reasons for less radiotherapy? *Eur J Cancer*. 1997; 33:2293- 2294.
223. A Horwich, AJ Swerdlow: Second primary breast cancer after Hodgkin's disease *Br J Cancer*. 2004; 90: 294- 298.
224. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*. 2003; 290:465-75.

225. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, and van Leeuwen FE. Long-Term Cause-Specific Mortality of Patients Treated for Hodgkin's Disease. *Journal of Clinical Oncology*.2003; 21(18):3431-9.
226. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer: A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer*. 1999; 86:697-709.
227. Chevalier N, Dewailly D, Fenichel P. Oncofertility: a new focus in women health-care. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009.
228. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K. American Society of Clinical Oncology: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2917-2931.
229. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis After Cancer Treatment: Damage and Recovery. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, No. 34, 2005.
230. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol*. 2008.
231. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005.
232. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second Cancer Risk After Chemotherapy for Hodgkin's Lymphoma: A Collaborative British Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2011; 1. 29(31):4096-104.
233. Wallace WHB, Thomson AB, Seran F, Kelsey TW. Predicting ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys*. 2005; 62(3):738-44.
234. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res*. 1974; 59(3):665-78.
235. Stephanie H, Christophe F, Catherine P. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2011; 96(11):1692-1699.
236. Al-Shawaf T, Yang D, al-Magid Y, Seaton A, Iketubosin F and Craft I. Ultrasonic monitoring during replacement of frozen/thawed embryos in natural and hormone replacement cycles. *Hum Reprod*. 1993; 8(12):2068-74.
237. Wang JX, Yap YY and Matthews CD. Frozen-thawed embryo transfer: influence of clinical factors on implantation rate and risk of multiple conception. *Hum Reprod*. 2001; 16(11):2316-9.
238. Frederick JL, Ord T, Kettel LM, Stone SC, Balmaceda JP and Asch RH. Successful pregnancy outcome after cryopreservation of all fresh embryos with subsequent transfer into an unstimulated cycle. *Fertil Steril*. 1995; 64(5):987-90.
239. Selick CE, Hofmann GE, Albano C, Horowitz GM, Copperman AB, Garrisi GJ and Navot D. Embryo quality and pregnancy potential of fresh compared with frozen embryos is freezing detrimental to high quality embryos? *Hum Reprod*. 1995;10(2):392-5.
240. Bahadur G, Ling KL, Hart R, Ralph D, Riley V, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, Oyede AW. Semen production in adolescent cancer patients. *Hum Reprod*. 2002; 17(10):2654-6.
241. Sanger WG, Olson JH, Sherman JK. Semen cryobanking for men with cancer criteria change. *Fertil Steril*. 1992; 58(5):1024-7.
242. Kim A, Engert A, Gorgen H, Maranda H, LaCasce AS and Borchmann S. Suicide in European Hodgkin Lymphoma Patients. *Blood*. 2016; 128:2995.
243. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, et al. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*. 1993; 71:2062-71.
244. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol*. 2012 ;30:3383-8.

245. Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, Nabhan C, Karmali R, Hanson B, Parsons B, Smith S, Larsen A, McKoy JM, Jovanovic B, Gregory S, Gordon LI, Smith SM. "A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era." *Blood*. 2012; 119(3):692-5.
246. Mangla A, Mushtaq MU, Kumar R, Agarwal N, Chaudhary SG and Catchatourian R. Prognostic Significance of Bone Marrow Involvement in Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2016; 128:5370.
247. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: Increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol*. 2011; 29:1812-1826.
248. Steidl C, Lee T, Shah SP, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010; 362:875-885.
249. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385:1418-1427.
250. Haddy TB1, Adde MA, McCalla J, Domanski MJ, Datiles M 3rd, Meehan SC, Pikus A, Shad AT, Valdez I, Lopez Vivino L, Magrath IT. Late effects in long-term survivors of high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*. 1998;16(6):2070-9.
251. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al: Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med*. 1982; 96(2):133-9.
252. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(6):1007-1017.
253. Rueffer U, Breuer K, Josting A, Lathan B, Sieber M, Manzke O, et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol*. 2001; 12(9):1307-11.
254. van der Kaaij MAE, Heutte N, van Echten-Arends J, Raemaekers JMM, Carde P, Noordijk EM, et al. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials. *Haematologica*. 2009; 94(12):1691-7.