

Infuzijski protokol DA-R-EPOCH za liječenje B-velikostaničnog limfoma u starijih bolesnika

Živković, Neno

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:822280>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Neno Živković

**Infuzijski protokol DA-R-EPOCH za liječenje
B-velikostaničnog limfoma u starijih
bolesnika**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb, Katedre za internu medicinu pod vodstvom prof.dr.sc Igora Aurera i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Popis kratica

aaIPI	Dobi prilagođen IPI prema engl. age adjusted IPI
ABC	Aktivirane B stanice
ANC	Absolutni broj neutrofila prema engl. Absolute neutrophil count
BIS	Bolnički informatički sustav
B-LCL	B-velikostanični limfom prema engl. B-large cell lymphoma
CT	Kompjuterizirana tomografija
CTCAE	Zajednički terminološki kriteriji štetnih učinaka prema engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events
DA-R-EPOCH	Prilagođena doza prema engl. dose adjusted rituksimaba, etopozida, prednizona, vinkristina, ciklofosfamida, doksorubicina
DLBCL-NOS	Difuzni B velikostanični limfom bez dodatnih značajki prema engl. Diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified
ECOG PS	Procjena općeg stanja Istočnoameričke kooperativne onkološke skupine prema engl. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ESMO	Europsko društvo za medicinsku onkologiju prema engl. European Society for Medical Oncology
GC	Germinativni centar
IPI	Međunarodni prognostički indeks prema engl. International Prognostic Index
KB	Klinička bolnica
KBC	Klinički bolnički centar
KKS	Kompletna krvna slika
KR	Kompletna remisija
LDH	Laktat dehidrogenaza
NCI	Nacionalni institut za rak prema engl. National Cancer Institute
NHL	Ne-Hodgkinov limfom
NK	Prirodno ubilačka prema engl. Natural killer
NR	Nije odgovorio na liječenje prema engl. Non responsive
OS	Ukupno preživljenje prema engl. Overall survival
PET	Pozitronska emisijska tomografija
PFS	Preživljenje u remisiji prema engl. Progression free survival

PR	Parcijalna remisija
R-ACVBP	Rituksimab, doksorubicin, ciklofosfamid, vindezin, bleomicin, prednizon
R-CEOP	Rituksimab, ciklofosfamid, etopozid, vinkristin, prednizon
R-CHOEP14	Rituksimab, ciklofosfamid, vinkristin, etopozid, prednizon svakih 14 dana
R-CHOP	Rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon
rIPI	Revidirani IPI prema engl. revised IPI
SAD	Sjedinjene Američke Države
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TRM	Smrtnost od nuspojava liječenja prema engl. Treatment related mortality

Popis tablica

Tablica 1. Ann Arbor Klasifikacija	2
Tablica 2. ECOG PS.....	3
Tablica 3. Prognostički faktori.....	4
Tablica 4. EPOCH.....	6
Tablica 5. RECIL kriteriji	13
Tablica 6. Karakteristike bolesnika	15
Tablica 7. Broj primljenih ciklusa	17
Tablica 8. Razina postignute doze.....	18
Tablica 9. Odgovor na terapiju	19
Tablica 10. Toksičnost terapije	23

Popis slika

Slika 1. Razina postignute doze	18
Slika 2. Odgovor na terapiju	19
Slika 3. Ukupno preživljenje.....	20
Slika 4. Preživljenje u remisiji	21
Slika 5. OS ECOG PS 0-2 vs ECOG PS 3-4	22
Slika 6. PFS ECOG PS 0-2 vs ECOG PS 3-4.....	22
Slika 7. OS DA-R-EPOCH vs R-CHOP/R-CEOP	24
Slika 8. PFS DA-R-EPOCH vs R-CHOP/R-CEOP	25
Slika 9. OS ECOG PS 0-2	26
Slika 10. PFS ECOG PS 0-2	26
Slika 11. PFS ECOG PS 3-4.....	27
Slika 12. OS ECOG PS 3-4	28

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. B-velikostanični limfom	1
1.2. Liječenje B-velikostaničnog limfoma.....	4
1.3. DA-R-EPOCH.....	5
1.4. Mehanizam djelovanja	6
1.5. Nuspojave liječenja.....	7
2. HIPOTEZA	9
3. CILJEVI RADA	10
4. ISPITANICI I METODE.....	11
4.1. Bolesnici i dijagnostička obrada.....	11
4.2. Liječenje.....	11
4.3. Praćenje i procjena odgovora	12
4.4. Praćeni ishodi	13
4.5. Statistika	14
4.6. Etička pitanja	14
5. REZULTATI.....	15
5.1. Provedljivost terapije	17
5.2. Odgovor na DA-R-EPOCH.....	18
5.3. Ukupno preživljenje i preživljenje u remisiji	19
5.4. Toksičnost DA-R-EPOCHa	23
5.5. Usporedba s bolesnicima liječenim R-CHOPom / R-CEOPom.....	24

6. RASPRAVA	29
7. ZAKLJUČCI	31
8. ZAHVALE	32
9. LITERATURA	33
10. ŽIVOTOPIS	37

SAŽETAK

Naslov rada: Infuzijski protokol DA-R-EPOCH za liječenje B-velikostaničnog limfoma u starijih bolesnika

Autor: Neno Živković

Uvod: B-velikostanični limfom (B-LCL) je najčešći tip agresivnog ne-Hodgkinovog limfoma. Prognoza starijih pacijenata s visokorizičnim B-LCLom je nezadovoljavajuća. Mladi pacijenti mogu imati koristi od agresivnijih protokola poput R-ABCVP i R-CHOEP14, ali oni su previše toksični za starije pacijente.

Cilj: Cilj ove studije je procijeniti ukupno preživljenje (OS) i preživljenje u remisiji (PFS) u pacijenata liječenih DA-R-EPOCHom i usporediti ih s povijesnim kontrolama liječenim R-CHOPom i R-CEOPom.

Ispitanici i metode: Podatci su prikupljeni retrospektivno iz bolničke arhive. Uključni kriteriji su bili novo dijagnosticirani B-LCL, dob >60 , dobi prilagođen Međunarodni prognostički indeks (aaIPI) ≥ 2 . 31 pacijent je zadovoljio uključne kriterije, 14 muškaraca, 17 žena. Medijan dobi je 67 godina (60-76). 14 pacijenata je imalo GC, 16 ne-GC B-LCL, 1 nije bilo moguće klasificirati. 15 pacijenata je imalo veliku tumorsku masu, 3 stadij III, 28 stadij IV. 22 pacijenta je imalo ECOG Performance Status (PS) 0-2 i 9 3-4.

Rezultati: 22 pacijenta (71%) su odgovorila na terapiju, kompletnu remisiju je postiglo 17 (55%). Četiri nisu odgovorila na terapiju, a 5 je umrlo od nuspojava tijekom liječenja. Nakon medijana praćenja preživjelih od 22 mjeseca, dvogodišnji PFS i OS su 58%. PS je jedini statistički značajan prognostički faktor; PFS pacijenata sa PS 0-2 nakon 2 godine bio je 70% u usporedbi sa 33% u onih sa PS 3-4 ($p=0.004$). Nuspojave su bile značajne, u 11 pacijenata (35%) doza lijekova je podizana, a u 11 (35%) snižena. Teška anemija je zabilježena u 10 (32%), trombocitopenija u 9 (29%), neutropenija u 23 (74%), infekcije u 28 (90%), kardiovaskularne nuspojave u 10 (32%). PFS grupe ECOG PS 0-2 (70%) je bolji u odnosu na povijesne skupine čiji PFS je 53%, ali rezultat nije dosegao statističku značajnost ($p=0.20$).

Zaključak: DA-R-EPOCH je toksičan protokol s visokom incidencijom teških nuspojava. Ovaj protokol bi trebalo izbjegavati u pacijenata lošeg općeg stanja. U bolesnika dobrog općeg stanja rezultira boljim PFS, no potrebno je analizirati ishode većeg broja bolesnika.

Ključne riječi: B-LCL, stariji pacijenti, DA-R-EPOCH

SUMMARY

Title: Infusional DA-R-EPOCH regimen in elderly patients with B-large cell lymphomas

Author: Neno Živković

Introduction: B-large cell lymphoma (B-LCL) is the most common type of aggressive non-Hodgkin lymphoma. Outcomes of elderly patients with high-risk B-LCL treated with R-CHOP are unsatisfactory. Younger patients can benefit from aggressive regimens like R-ABCVP and R-CHOEP14, but they are too toxic for the elderly.

Aim: The aim of this study is to examine overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients treated with DA-R-EPOCH and compare them to historical controls treated with R-CHOP and R-CEOP

Patients and methods: Data were collected retrospectively from hospital archive. Inclusion criteria were: newly diagnosed B-LCL, age >60, age adjusted International Prognostic Index (aaIPI) ≥ 2 . 31 patients fulfilled entry criteria, 14 men, 17 women. Median age was 67 (60-76). 14 had GC, 16 non-GC B-LCL, 1 could not be classified. 15 patients had bulky disease, 3 stage III and 28 stage IV. 22 patients had ECOG performance status (PS) 0-2 and 9 3-4.

Results: 22 patients (71%) responded to treatment, 17 (55%) achieved complete remission. Four patients did not respond to treatment and 5 died of toxicity. After a median follow-up of survivors of 22 months, PFS and OS at 2 years were 58%. PS was the only statistically significant prognostic factor; PFS of patients with PS 0-2 at 2 years was 70% in comparison to 33% in those with PS 3-4 ($p=0.004$). Side effects were significant, in 11 (35%) patients was the drug dose increased, and in 11 (35%) decreased. Severe anemia occurred in 10 (32%), thrombocytopenia in 9 (29%), neutropenia in 23 (74%), infections in 28 (90%), cardiovascular events in 10 (32%). PFS of the ECOG PS 0-2 group (70%) compares favorably to historical controls whose PFS was 53%, but the difference failed to reach statistical significance ($p=0.20$).

Conclusion: DA-R-EPOCH is a toxic protocol with high incidence of severe side effects. This regimen should be avoided in unfit elderly patients. In fit patients it results in numerical better PFS but outcomes of a larger number of patients need to be analyzed.

Keywords: B-LCL, elderly, DA-R-EPOCH

1. UVOD

Limfomi su zloćudne bolesti nastale klonalnom proliferacijom stanica limfocitne loze. Prema najnovijoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) dijele se na prekursorske tumore, periferne B-stanične tumore, periferne T/NK stanične tumore, Hodgkinov limfom i limfoproliferativne bolesti povezane s imunosupresijom (1). Većina entiteta iz 2. i 3. skupine se tradicionalno ubraja u ne-Hodgkinove limfome (NHL).

Prema tijeku bolesti limfomi se dijele na indolentne, agresivne i vrlo agresivne. Indolentni limfomi često sporo napreduju i određen broj bolesnika može dugo živjeti bez liječenja. Agresivni limfomi su progresivne bolesti od kojih bolesnik bez liječenja umre nakon nekoliko mjeseci, dok je kod vrlo agresivnih to vrijeme kraće pa s liječenjem treba početi što prije, dok tumorska masa ne naraste previše. (2,3)

NHL spadaju u 10 najčešćih vrsta zloćudnih bolesti. U razvijenim zemljama pa tako i u Hrvatskoj, je incidencija oko 15 na 100.000 stanovnika što znači da se godišnje dijagnosticira oko 600 novih bolesnika (4).

1.1. B-velikostanični limfom

B-velikostanični limfom (B-LCL) je agresivni limfom, najčešći oblik NHL svugdje u svijetu. Na njega otpada oko trećine svih NHLa što znači da se u Hrvatskoj godišnje dijagnosticira oko 200 bolesnika. Nešto je češći u muškaraca nego žena, a medijan pojavljivanja je u sedmom desetljeću života. (2,5)

Klinička slika može biti različita, ovisno o mjestu primarno zahvaćenom bolešću. Većina pacijenata se javlja liječniku zbog povećanja jednog ili više limfnih čvorova, no često budu zahvaćeni ektranodalni organi. Otprilike 40% bolesnika se javi s primarno ektranodalnom bolešću, najčešće lokaliziranom u probavnom sustavu. Trećina pacijenata ima sustavne ili B-simptome (gubitak na težini >10% u zadnjih 6 mjeseci, vrućica, noćno znojenje, svrbež)(5).

Dijagnoza bolesti se postavlja patohistološkom analizom biopsije zahvaćenog limfnog čvora i imunohistokemijskom obradom. Prema klasifikaciji SZO postoji nekoliko inačica B-LCLa.

Najčešći među njima je difuzni B velikostanični limfom bez dodatnih značajki (DLBCL-NOS).(1) Najznačajnija podjela DLBCL-a je na temelju genske ekspresije, koja DLBCL dijeli u 3 podgrupe: slični stanicama germinativnog centra (GC), slični aktiviranim B stanicama (ABC) i neklasificirani. Ova podjela je prognostički značajna, GC tip ima najbolju prognozu (2). Budući da određivanje profila izražaja gena nije rutinski dostupna metoda, napravljeni su imunohistokemijski algoritmi kojima se ova podjela pokušava replicirati, no njihova je prognostička vrijednost dvojben (2,5). Najčešće se koristi algoritam po Hansovoj koji se temelji na izražaju CD10, BCL6 i MUM1 proteina, a dijeli DLBCL na GC i ne-GC skupinu (6). Negativni imunohistokemijski prognostički čimbenici o kojima postoji najmanje dvojbe su izražaj MYC i BCL2 (7).

Proširenost limfoma se klasificira na temelju Ann Arborske klasifikacije (Tablica 1) (8).

Tablica 1. Ann Arbor Klasifikacija

Prema: Armitage JO, 2005 (8)

Ann Arbor klasifikacija	
Stadij I	Zahvaćena jedna regija limfnih čvorova ili jedan ektranodalni organ (IE)
Stadij II	Zahvaćene dvije ili više regija limfnih čvorova s iste strane ošita ili lokalizirano zahvaćen ektranodalni organ te jedna ili više regija limfnih čvorova s iste strane ošita (IIE)
Stadij III	Zahvaćene dvije ili više regija limfnih čvorova sa suprotne strane ošita s ili bez lokaliziranog zahvaćanja ektranodalnog organa
Stadij IV	Difuzno zahvaćanje ektranodalnih organa
A	Bez B simptoma
B	B simptomi prisutni
E	Lokalno zahvaćen ektranodalni organ

Za procjenu kliničkog stanja koristi se ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status). (Tablica 2.) (9). Najznačajniji klinički prognostički indeks je Međunarodni prognostički indeks (International Prognostic Index - IPI) (Tablica 3) (10). Postoje različite modifikacije ovog indeksa, npr. inačica prilagođena dobi (aaIPI), revidirani

IPI za bolesnike liječene rituksimabom (rIPI) i dr. Nije jasno da je bilo koji od njih bolji od izvornog IPI.

Tablica 2. ECOG PS

Prema: Oken MM i sur, 1982 (9)

ECOG Performance Status	
0	potpuno aktivan, može nastaviti sve aktivnosti kao i prije bolesti bez ograničenja
1	ograničen u težim fizičkim aktivnostima, ali pokretan i može nastaviti lagani ili sedimentarni rad, npr. lakši kućanski poslovi, rad u uredu
2	pokretan i sposoban za brigu o sebi, ali ne može nastaviti radne aktivnosti; pokretan više od 50% dnevnog vremena
3	sposoban samo za ograničenu brigu o sebi; u krevetu ili sjedećem položaju više od 50% dnevnog vremena
4	potpuno onеспособljen, ne može nastaviti brigu o sebi, u potpunosti vezan za krevet ili sjedeći položaj
5	Mrtav

Tablica 3. Prognostički faktori

Prema: A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 1993.;329(14):987–94 (10)

Međunarodni prognostički indeks (IPI)	
Dob >60 godina	Svaki kriterij vrijedi 1 bod
Povišena laktat dehidrogenaza (LDH)	
ECOG PS ≥ 2	
Stadij III i IV	
>1 zahvaćeni ekстранodalni organ	
Rizične skupine	
Niski rizik 0-1	
Niski umjereni rizik 2	
Visoki umjereni rizik 3	
Visoki rizik 4-5	
Dobi prilagođen IPI (aaIPI)	
Stadij III i IV	Svaki kriterij vrijedi 1 bod
Povišena laktat dehidrogenaza (LDH)	
ECOG PS ≥ 2	
Rizične skupine	
Niski rizik 0	
Umjereni rizik 1	
Visoki rizik 2-3	

1.2. Liječenje B-velikostaničnog limfoma

Liječenje B-LCLa se temelji na imunokemoterapiji. U prvoj liniji liječenja se najčešće koristi R-CHOP koji se sastoji od rituksimaba, ciklofosfamida, doksorubicina, vinkristina i glukokortikoida (11). Terapija se daje svaka 3 tjedna (u pojedinim državama svaka 2), kroz 4-8 ciklusa. Zbog kardiotoksičnosti doksorubicina potreban je oprez pri primjeni tog lijeka u

bolesnika s oslabljenom srčanom funkcijom. Mlađi pacijenti s nepovoljnim prognostičkim značajkama (IPI>3, aaIPI>2) moguće imaju koristi od primjene agresivnijih protokola poput R-CHOEP14 (R-CHOP + etopozid svakih 14 dana) ili R-ACVBP (rituksimab, doksorubicin, ciklofosfamid, vindezin, bleomicin i prednizon).(11,12,13) Pacijenti stariji od 60 godina teško podnose tako agresivne protokole. Prema ESMO (European Society for Medical Oncology) smjernicama (11) stariji pacijenti dobrog općeg stanja (ECOG PS 0-2) kandidati su za R-CHOP21 u 6 do 8 ciklusa, dok za pacijente lošeg općeg stanja (ECOG PS >2) nema konsenzusa o primarnom kemoterapeutskom protokolu. Za njih se preporučuje isključivanje doksorubicina, zbog njihovih često izraženih komorbiditeta i zamjena etopozidom ili gemcitabinom. U vrlo starih i krhkih bolesnika preporuča se smanjiti dozu citostatika (tzv. R-miniCHOP ili R-miniCEOP) (11, 14, 15).

1.3. DA-R-EPOCH

DA-R-EPOCH je protokol koji se sastoji od istih lijekova kao i R-CHOEP, no etopozid, vinkristin i doksorubicin se daju u kontinuiranoj infuziji kroz 4 dana (Tablica 4). Doza citostatika se prilagođava prema vrijednostima krvne slike između ciklusa, otud DA = dose adjusted. Daje se obično 6 ciklusa, u razmacima od po 3 tjedna. Protokol su razvili Wynham Wilson i sur. u Nacionalnom institutu za rak Sjedinjenih Američkih Država (National Cancer Institute – NCI, Bethesda, Maryland, SAD) (16). Kao i u agresivnijih bolusnih protokola, u svih bolesnika se provodi primarna profilaksa komplikacija neutropenije granulocitnim čimbenikom rasta. Rituksimab se primjenjuje jednom po ciklusu u standardnoj dozi (375 mg/m² iv ili 1400 mg sc).

Tablica 4. EPOCH

Prema: Wilson W i sur., 2002 (16)

Lijekovi u kontinuiranoj infuziji
Etopozid 50 mg/m ² /dan prvih 96 sati
Doksorubicin 10 mg/m ² /dan prvih 96 sati
Vinkristin 0.4 mg/m ² /dan prvih 96 sati
Lijekovi u bolusu
Ciklofosfamid 750 mg/m ² iv 5. dan ciklusa
Prednizon (ili ekvivalentna doza drugog glukokortikoida) 60 mg/m ² kroz 5 dana
G-CSF 5 mg/kg/dan sc od 6. dana do oporavka broja granulocita ili pegilirani oblik jednokratno 6. dan
Slijedeći ciklus nakon 21 dana ako je ANC >10 ⁹ /l i trombociti > 80 x10 ⁹ /l

Doze citostatika se mijenjanju na slijedeći način: krvna slika se kontrolira dva puta tjedno. Ako broj neutrofilnih granulocita (ANC = absolute neutrophil count) niti u jednom mjerenju nije manji od 0,5 x 10⁹/L, doza etopozida, ciklofosfamida i doksorubicina se povisuje za 20% u odnosu na prethodni ciklus. Ukoliko je ANC bio ispod navedene vrijednosti u 1-2 mjerenja, doza lijekova ostaje ista, a, ako je bio ispod te vrijednosti 3 ili više puta, odnosno je broj trombocita bilo kada bio manji od 30 x 10⁹/L doza se smanjuje za 20 %. (16).

Brojna istraživanja ukazuju na odličan protutumorski učinak DA-R-EPOCHa na B-LCL. Iako o tome nema konsenzusa, velik broj autora smatra da je učinkovitiji od R-CHOPa (17,18). Pri tome dugotrajna infuzija doksorubicina (kao u EPOCHu) je puno manje kardiotoksična od primjene u kratkoj infuziji (kao u CHOPu, CHOEPu ili ACVBPu) pa je ovaj protokol prikladan i za liječenje bolesnika starijih od 60 godina.

1.4. Mehanizam djelovanja

Etopozid je inhibitor topoizomeraze II izoliran iz podofilintoksina koji u prirodi pronalazimo u istoimenoj biljki koja raste na području Sjeverne Amerike. Vezujući se na kompleks topoizomeraza II i deoksiribonukleinske kiseline (DNK) inhibira daljnju sintezu nukleinske

kiseline i onemogućava popravak greške dvostruke uzvojnice. Stanica ne može popraviti dato oštećenje stoga umire apoptotički. (19)

Prednizon je glukokortikoid koji je u širokoj upotrebi kao protuupalni lijek, a pokazao je iznimno dobro djelovanje na hematološke tumore (primarno limfome s velikom tumorskom masom) uzrokujući apoptotičku smrt stanica. Smanjuje rizik sindroma lize tumora. (20)

Vinkristin je vinka alkaloid koji spada u toksine mikrotubula (MTA). Inhibira polimerizaciju mikrotubula vezući se za tubulin. Na taj način zaustavlja stanicu u G1 fazi mitoze zbog čega nije sposobna za dijeljenje i umire. (21)

Ciklofosfamid je alkilirajući protutumorski lijek koji uz protutumorsko ima i imunosupresivno i imunomodulirajuće djelovanje ovisno o primijenjenoj dozi. Visoke doze ciklofosfamida djeluju toksično na sve hematopoetske stanice i koriste se za liječenje limfoma, dok niske doze djeluju imunosupresivno, poglavito na T- regulacijske limfocite.(22)

Doksorubicin (hidroksidaunorubicin) je antraciklin koji se koristi za liječenje novotvorina.. Ubija stanice izazivajući u njima oksidacijski stres koje dovodi do oštećenja deoksiribonukleinske kiseline u jezgri i oštećenja membrane lipidnom peroksidacijom. (23) Uz to, slično etopozidu, inhibira i topoizomerazu II. Kao nuspojavu ima kardiotoksičnost.

Rituksimab je protu-CD20 protutijelo koje se veže na CD20 na površini B limfocita. Tako potiče prirodno ubilačke stanice (NK-cells) i aktivira posljedičnu protutijelima posredovanu staničnu citotoksičnost.(24) Smatra se da ulogu u njegovom antitumorskom djelovanju ima i komplementom posredovana citotoksičnost.(25) Iako mehanizam djelovanja rituksimaba nije u potpunosti razjašnjen, neupitan je njegov klinički učinak i revolucija koju je unio u liječenje B staničnih neoplazmi.

1.5. Nuspojave liječenja

Nuspojave liječenja kemoterapijom su značajne. Protutumorski lijekovi osim na tumorske stanice djeluju i na sve stanice i tkiva koje se brzo dijele poput koštane srži, probavnog i reproduktivnog sustava. Stoga se nuspojave najčešće javljaju na tim organskim sustavima i ovisne su o dozi primijenjenog lijeka. (26) Nuspojave uključuju anemiju, leukopeniju,

trombocitopeniju zbog djelovanja na hematopoetska tkiva, mučninu i povraćanje, konstipaciju od strane probavnog sustava i neplodnost zbog djelovanja na reproduktivni sustav. Važna kasna nuspojava liječenja kemoterapijom su sekundarni malignomi. (26) Nuspojave liječenja se klasificiraju i stupnjuju prema Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (27).

DA-R-EPOCHa je protokol koji redovito izaziva teške nuspojave. Kao što je opisano u prethodnom odlomku, doza citostatika se podiže dok ne izazovu teške hematološke nuspojave. Od nehematoloških nuspojava, karakteristične za etopozid su mučnina i povraćanje, hipotenzija i alopecija. (26) Prednizon izaziva tipične glukokortikoidne nuspojave poput jatrogenog Cushingovog sindroma karakteriziranog dobivanjem na težini i redistribucijom masti. Zbog toga bolesnici često imaju lice poput mjeseca i abdominalne strije. Izaziva i steroidne akne, umor, promjene raspoloženja, hiperglikemiju, osteoporozu i pojačan apetit. (26) Vinkristin je neurotoksičan, najčešće izaziva perifernu senzornu neuropatiju, ali može oštetiti i autonomne živce i izazvati paralitički ileus, ortostatsku hipotenziju, retenciju mokraće i parezu kranijalnih živaca (26). Ciklofosfamid, osim što ima izrazite hematološke nuspojave, je najznačajniji uzročnik mučnine i povraćanja u pacijenata liječenih DA-R-EPOCHom. Nuspojava specifična za njega je hemoragijski cistitis koji se može prevenirati dovoljnom hidracijom. (26) Doksorubicin je lijek antraciklinske skupine, mijelotoksičan je, a najznačajnija kasna nuspojava mu je kardiotoksičnost koja može rezultirati nastankom dilatativne kardiomiopatije. Iako se lijek koristi desetljećima, točan mehanizam kojim doksorubicin izaziva kardiomiopatiju još nije u potpunosti razjašnjen. (23,26) Rituksimab se većinom dobro podnosi, nije mijelotoksičan, a najčešće i najznačajnije nuspojave su mu infuzijske reakcije te rijetke alergijske, ponekad i anafilaktičke reakcije. (26)

2. HIPOTEZA

DA-R-EPOCH protokol u bolesnika starijih od 60 godina s novodijagnosticiranim B-LCL visokog rizika (aaIPI ≥ 2) u prvoj liniji liječenja rezultira boljim preživljenjem u remisiji bolesti (PFS- progression free survival) u odnosu na standardnu prvu liniju terapije R-CHOP.

3. CILJEVI RADA

Cilj rada je opisati rezultate rutinske upotrebe DA-R-EPOCH u bolesnika s novodijagnosticiranim B-LCL visokog rizika starijih od 60 godina i usporediti ih s rezultatima povijesnih kontrola koje su liječene protokolima R-CHOP i R-CEOP na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra (KBC) Zagreb.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Bolesnici i dijagnostička obrada

Podatci o pacijentima su prikupljeni retrospektivno iz „Bolničkog informacijskog sustava“ (BIS) KBC-a Zagreb. Uključni kriteriji su bili: dob >60 godina, novodijagnosticirani B-LCL, aalPI ≥ 2 . Prije početka liječenja bolesnicima je učinjena uobičajena obrada. Dijagnozu je postavio hematopatolog na temelju histološke i imunohistokemijske analize bioptata limfnog čvora ili zahvaćenog organa. Proširenost bolesti je određena pozitronskom emisijskom tomografijom i kompjuteriziranom tomografijom (PET-CTom) s dijagnostičkim CTom ili CTom s iv i peroralnim kontrastom te biopsijom kosti. Opće stanje bolesnika (ECOG PS) je procijenio ordinarijus prije početka liječenja. Rutinska laboratorijska obrada je uključivala određivanje krvne slike, uobičajenih biokemijskih parametara, uključujući razinu LDH i serumskih imunoglobulina.

4.2. Liječenje

Bolesnici su DA-R-EPOCH dobivali u bolnici, po završetku terapije su otpušteni u kućnu njegu uz primarnu profilaksu pegiliranim granulocitnim čimbenicima rasta i s uputama da kontroliraju kompletnu krvnu sliku (KKS) dva puta tjedno i dođu na pregled u hematološku ambulantu ili jave nalaz liječniku. U slučaju vrućice preko 38, trebali su se odmah javiti u bolničku hitnu službu radi pregleda, eventualne hospitalizacije i intravenske antimikrobne terapije. Doza citostatika modificirana je u slijedećim ciklusima na temelju ranije navedenih preporuka.

Bolesnici liječeni R-CHOPom i R-CEOPom su terapiju primali preko dnevne bolnice uz iste potporne mjere i preporuke.

Po završetku sustavnog liječenja su zračeni bolesnici s inicijalno velikom tumorskom masom (> 7 cm), zahvaćenim ektranodalnim organima te oni koji nisu u potpunosti odgovorili na liječenje, tj. bili su u parcijalnoj remisiji (PR-vidi dolje). Zračenje je primjenjivano u dozi od

30-36 Gy, u frakcijama od po 2 Gy svaki radni dan na zahvaćeni čvor ili regiju koristeći 3D tehniku.

4.3. Praćenje i procjena odgovora

Prva procjena odgovora rađena je CTom nakon 3. ili 4. ciklusa terapije. Povoljnim odgovorom smatralo se postizanje najmanje parcijalne remisije. Završna procjena odgovora rađena je PET-CTom (i biopsijom kosti ako je inicijalno bila pozitivna) nakon završetka liječenja (28). Nakon toga su bolesnici praćeni klinički, isprva svakih 3-4 mjeseca. Radiološke pretrage ponavljane su samo u slučaju kliničke sumnje na relaps. Odgovor na liječenje ocijenjen je koristeći RECIL kriterije (Tablica 5). (28) Toksičnost terapije procjenjivana je u svakom ciklusu.

Tablica 5. RECIL kriteriji

Prema: Younes A i sur., 2017 (28)

RECIL kriteriji	
Kompletna remisija (KR)	negativan nalaz PETa i smanjenje najdužeg promjera svih tumorskih masa za više od 30% i nestanak infiltracije koštane srži ako je inicijalno bila prisutna
Parcijalna remisija (PR)	pozitivan nalaz PETa i smanjenje najdužeg promjera svih tumorskih masa za više od 30% ili negativan nalaz PETa uz smanjenje najdužeg promjera barem jedne tumorske mase za manje od 30% ili perzistentnu infiltraciju koštane srži
Progresivna bolest	pozitivan nalaz PET-a i povećanje najvećeg promjera barem jedne tumorske mase za više od 20% zahvaćene regije ili pojava nove tumorske mase
Stabilna bolest	obuhvaća kriterije između parcijalne remisije i progresivne bolesti

4.4. Praćeni ishodi

Glavni promatrani ishod bilo je preživljenje u remisiji (PFS). Uz to su kao mjere učinkovitosti korišteni odgovor na liječenje i ukupno preživljenje (OS). Intenzitet nuspojava klasificiran je na temelju Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 (27).

4.5. Statistika

Kvantitativne varijable su prikazane kao medijan i raspon. Razlike u frekvencijama su analizirane Fischerovim egzaktnim testom. Krivulje preživljenja generirane su Kaplan-Meirovom metodom u slobodno dostupnoj prilagođenoj radnoj knjizi Microsoft Excela (29). Razlika u preživljenju procjenjivana je Coxovom log-rank analizom u istom programu.

4.6. Etička pitanja

Svi bolesnici su dali informirani pristanak za liječenje. Analiza je provedena na način da njihov identitet nije bio otkriven nepozvanim osobama.

5. REZULTATI

Ukupno 31 pacijent liječen DA-R-EPOCHom je zadovoljio uključne kriterije (Tablica 6). Od toga je bilo 17 muškaraca (55%) i 14 žena (45%). Medijan dobi bio je 67 godina, a raspon od 60 do 76 godina. Prema algoritmu po Hansovoj 14 pacijenata je imalo GC podtip (45%), 16 ne-GC podtip (51%), a jednog nije bio moguće klasificirati. Masivnu bolest (najveća tumorska masa > 7 cm) je imalo 15 pacijenata (48%). Većina je imala bolest četvrtog stadija (njih 28, 90%), a preostala 3 su imali stadij III. B simptomi su bili prisutni u 23 bolesnika (74%), zahvaćenost ekстранodalnih organa u 25 (81%). LDH je bio povišen u 29 bolesnika (94%), a beta-2-mikroglobulin u 23 bolesnika (74%). PS ECOG 0-2 su imala 22 pacijenta (71%). aaIPI 2 ih je imalo 12 (39%), a aaIPI 3 19 (61%). Dodatnu terapiju intravenskim metotreksatom radi prevencije širenja limfoma u središnji živčani sustav je dobilo 8 pacijenata (26%), a adjuvantnu radioterapiju njih 10 (32%).

Rezultati povijesnih kohorti liječenih R-CHOPom i R-CEOPom objavljeni su ranije (30,31). Značajke bolesnika su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6. Karakteristike bolesnika

	DA-R-EPOCH	R-CEOP (30)	R-CHOP (31)
Ukupno	31	33	48
Spol			
Muškarci	17 (55%)	15 (45%)	25 (52%)
Žene	14 (45%)	18 (55%)	23 (48%)
Dob			
Medijan	67	76	66
Raspon dobi	60-76	58 - 87	60-83
Patohistološki tip DLBCL-a			
GC	14 (45%)	11 (33%)	19 (40%)
Ne - GC	16 (51%)	13 (39%)	18 (38%)
Nije moguće klasificirati	1 (3%)	8 (24%)	10 (21%)
Masivna bolest	15 (48%)	/	/

Klinički stadij			
Stadij I		4 (12%)	4 (8%)
Stadij II		0 (0%)	18 (38%)
Stadij III	3 (10%)	8 (24%)	3 (6%)
Stadij IV	28 (90%)	21 (64%)	23 (48%)
B-simptomi	23 (74%)	19 (58%)	/
Ekstranodalna bolest	25 (81%)	28 (85%)	/
Povišen LDH	29 (94%)	20 (61%)	/
Povišen beta-2-mikroglobulin	23 (74%)	/	/
ECOG PS			
0	4 (13%)	0 (0%)	33 (69%)
1	5 (16%)	7 (21%)	
2	13 (42%)	20 (61%)	15 (31%)
3	7 (23%)	6 (18%)	
4	2 (7%)	0 (0%)	
IPI			
1		3 (9%)	17 (35%)
2		5 (15%)	12 (25%)
3	5 (16%)	7 (21%)	5 (10%)
4	10 (32%)	11 (33%)	14 (29%)
5	16 (52%)	7 (21%)	
aaIPI			
0		2 (6%)	
1		4 (12%)	
2	12 (39%)	12 (36%)	
3	19 (61%)	15 (45%)	

5.1. Provodljivost terapije

U svih bolesnika je namjera bila dati 6 ciklusa protokola DA-R-EPOCH. Zbog nuspojava svih 6 ciklusa je primilo 18 pacijenata (58%). Kod 6 pacijenata se odustalo nakon prvog ciklusa, nakon drugog kod 3, nakon trećeg kod nijednog, nakon četvrtog kod 3, nakon petog kod 1. Najčešći uzrok prijevremenog prekida su bile teške hematološke ili infektivne nuspojave.

Tablica 7. Broj primljenih ciklusa

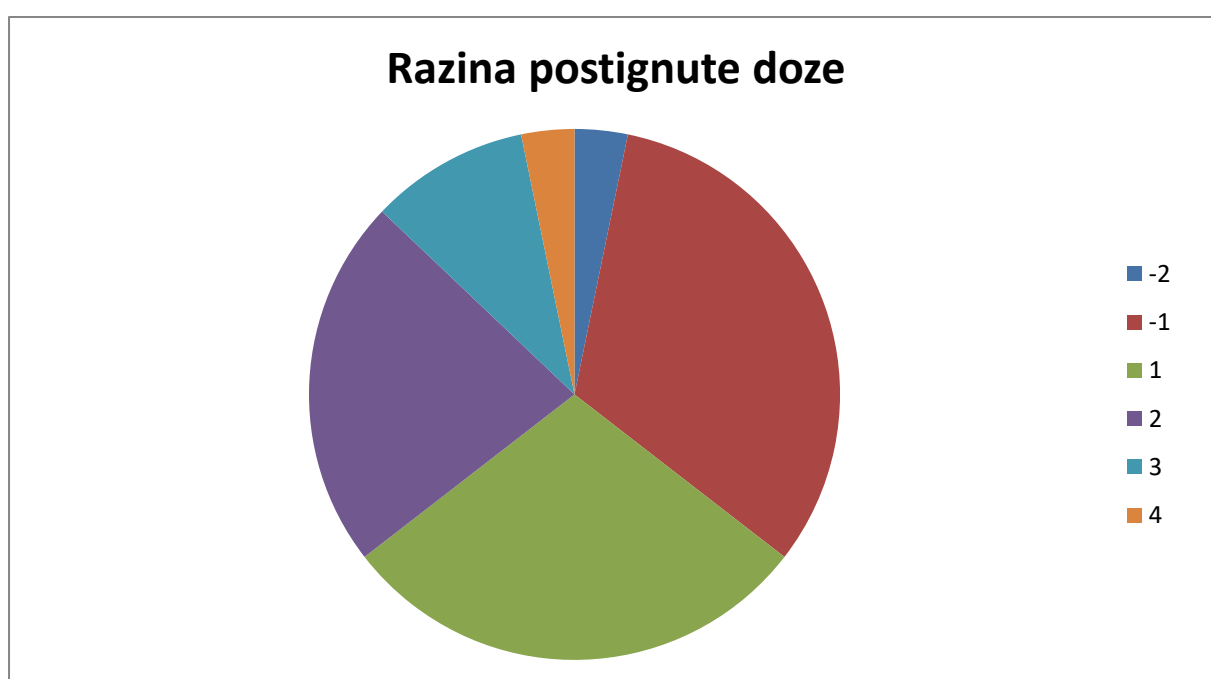
Broj primljenih ciklusa	Broj pacijenata
1	6 (19%)
2	3 (10%)
3	0 (0%)
4	3 (10%)
5	1 (3%)
6	18 (58%)

Podizanje doze liječenja je definirano kao barem jedan ciklus u kojem je doza citostatika povećana na višu razinu. Podizanje doze bilo je moguće u ukupno 11 pacijenata (35%), od toga jedan pacijent je dosegao razinu 4, a 3 pacijenta razinu 3. Doza citostatika je zbog nuspojava spuštena ispod 1. razine u 11 pacijenata (35%); u 10 na razinu -1, a u 1 na razinu -2.

Medijan razmaka između primjene 2 ciklusa bio je 27 dana (s rasponom od 22 do 39 dana).

Tablica 8. Razina postignute doze

Razina koju su postigli pacijenti	Broj pacijenata
-2	1 (3%)
-1	10 (32%)
1	9 (29%)
2	7 (23%)
3	3 (10%)
4	1 (3%)



Slika 1. Razina postignute doze

5.2. Odgovor na DA-R-EPOCH

Na terapiju su odgovorila 22 pacijenta (71 %), kompletnu remisiju je postiglo njih 17 (55%), a parcijalnu remisiju 5 (16%). Četiri (13%) pacijenta nisu odgovorila na terapiju, a 5 (16%) ih je umrlo tijekom liječenja (TRM – treatment related mortality). Odgovor na liječenje je prikazan u tablici 9 i slici 2.

Tablica 9. Odgovor na terapiju

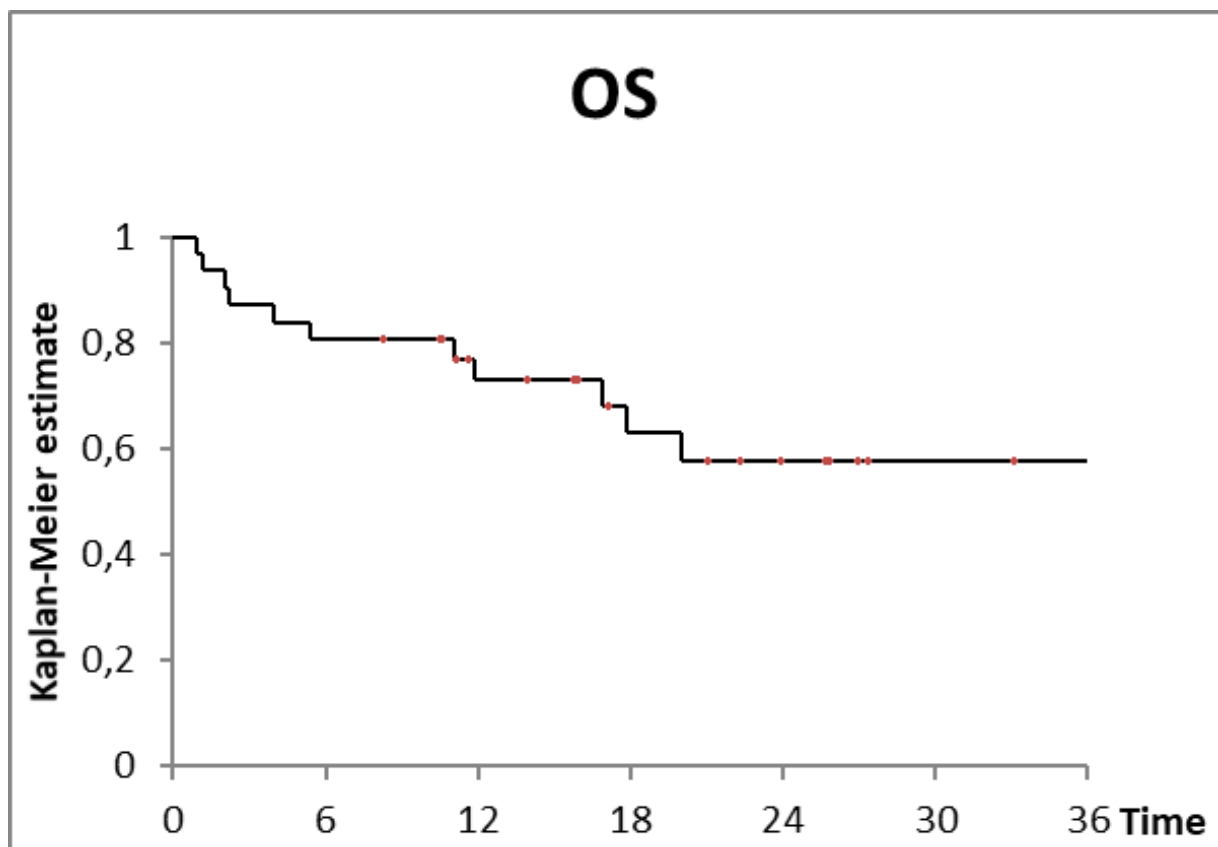
Kompletna remisija (KR)	17 (55%)
Parcijalna remisija (PR)	5 (16%)
Ukupni odgovor	22 (71%)
Nije odgovorilo (NR)	4 (13%)
Smrt od nuspojava liječenja (TRM)	5 (16%)



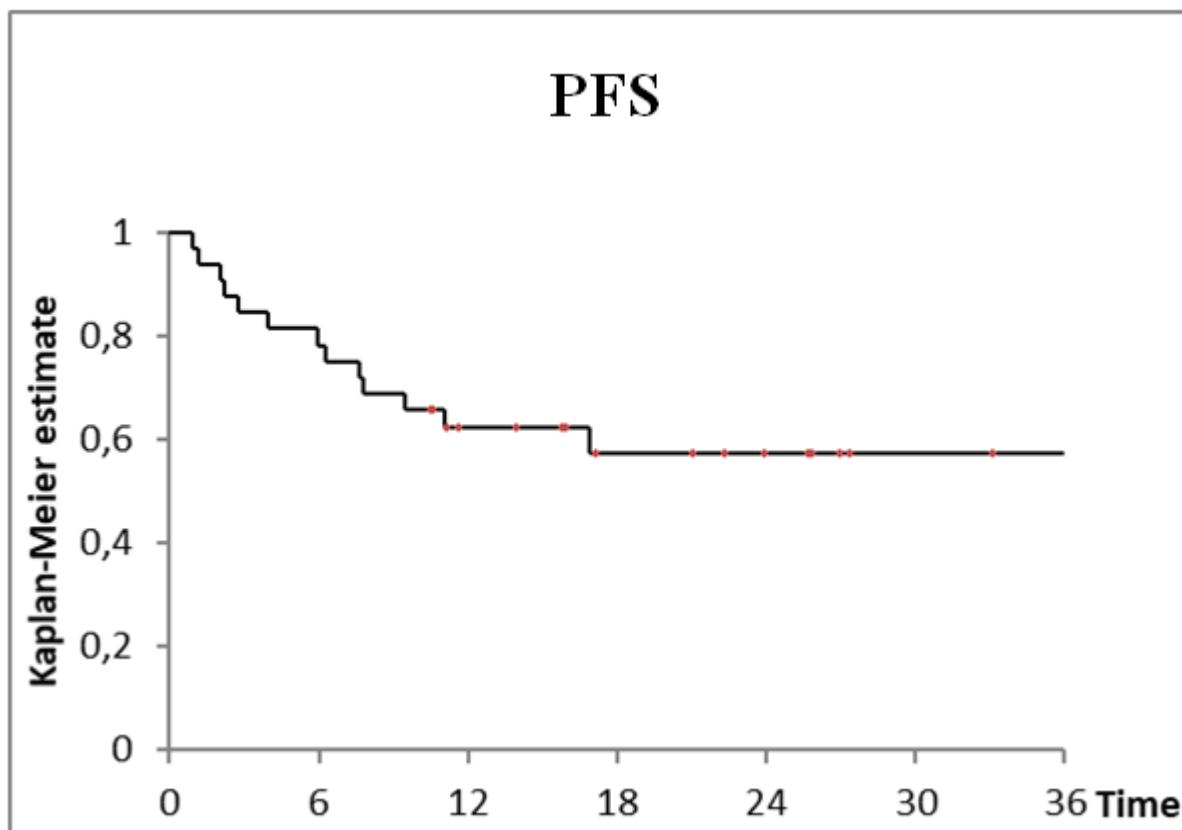
Slika 2. Odgovor na terapiju

5.3. Ukupno preživljenje i preživljenje u remisiji

Medijan praćenja je bio 22 mjeseca. Ukupno preživljenje (OS) nakon dvije godine iznosilo je 58% (slika 3), a preživljenje u remisiji (PFS) 59% (slika 4).

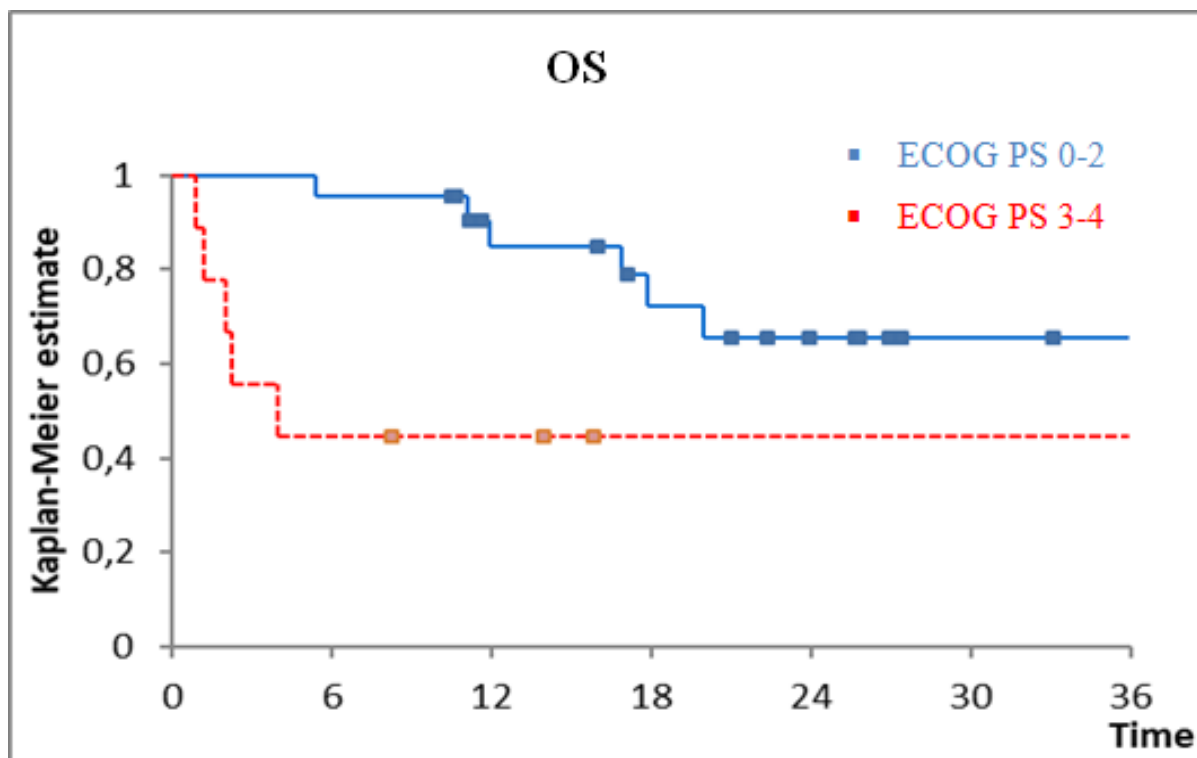


Slika 3. Ukupno preživljenje

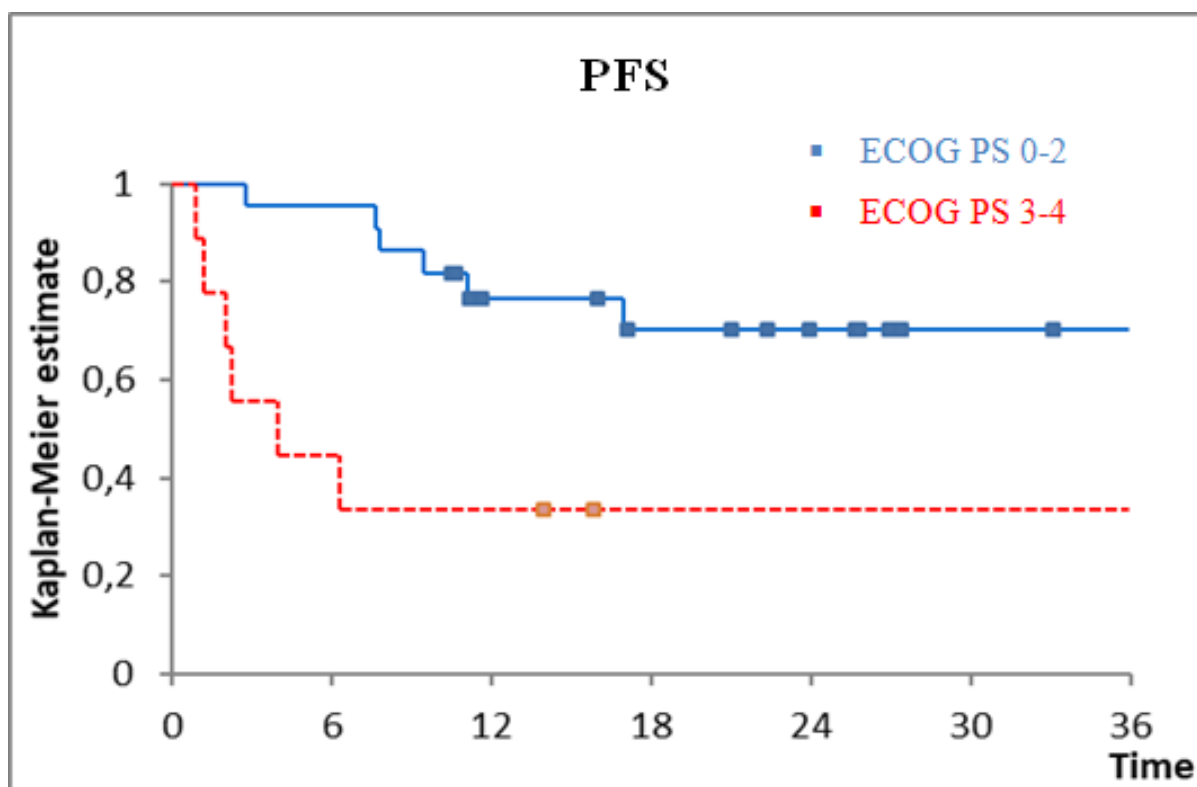


Slika 4. Preživljenje u remisiji

Jedini statistički značajan prognostički faktor za OS i PFS bio je ECOG PS. OS u skupini ECOG 0-2 je bilo 66% nakon 2 godine, a u skupini ECOG 3-4 44% ($p=0.011$) (slika 5.). PFS je u skupini bolesnika s ECOG 0-2 bio 70% nakon dvije godine, a u skupini s ECOG 3-4 33% ($p=0.004$) (slika 6). Dob (više ili manje od 67 g), spol, aaIPI (2 naprema 3) i subtip B-LCL (GC naprema ne-GC) nisu imali značajnog utjecaja na OS niti PFS.



Slika 5. OS ECOG PS 0-2 vs ECOG PS 3-4



Slika 6. PFS ECOG PS 0-2 vs ECOG PS 3-4

5.4. Toksičnost DA-R-EPOCHa

Najznačajnija nuspojava je bila neutropenija koja se zbog osobitosti protokola javila u svih pacijenata. Zbog toga im je nakon svakog ciklusa primijenjen pegfilgrastim ili lipegfilgrastim, ali je unatoč tome zbog neutropenije terapija morala biti odgođena u 23 pacijenta (71%). 28 pacijenata (90%) je imalo barem jednu infektivnu komplikaciju za vrijeme liječenja, najčešće febrilnu neutropeniju. Anemija gr. 3-4 se javila u 10 (32%), trombocitopenija u 9 (29%), a 10 pacijenata (32%) je imalo značajne kardiovaskularne nuspojave poput plućne embolije, akutnog koronarnog sindroma i cerebrovaskularnog infarkta. Dva pacijenta su tijekom liječenja razvila drugi malignom, 5 (16%) ih je tijekom liječenja umrlo od drugih uzroka, a ne limfoma. Druge značajnije nuspojave uključuju senzornu perifernu neuropatiju 4, edeme zbog hipoalbuminemije u 3 te akutno bubrežno zatajenje u 2 pacijenta. Kožne reakcije i mukozitis su bili blagi, a kod jednog pacijenta se javio poremećaj stanja svijesti.

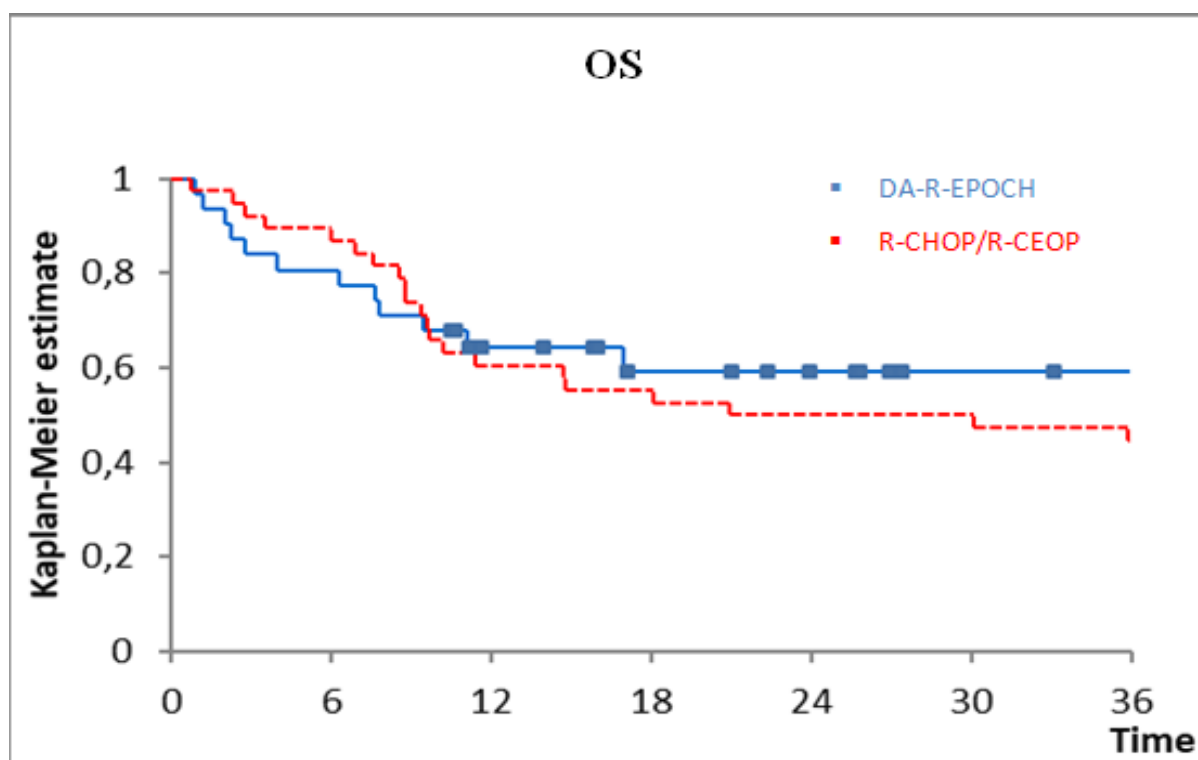
Učestalost i težina nuspojava značajno su se razlikovale između grupa ECOG PS 0-2 i ECOG PS 3-4. Teže nuspojave su bile učestalije u potonjoj grupi. Anemija u grupi ECOG PS 0-2 javila se u 23% slučajeva (5 od 22 pacijenta), dok u grupi ECOG PS 3-4 56% (5 od 9); trombocitopenija u ECOG PS 0-2 14% naspram ECOG PS 3-4 67%. Infektivne komplikacije gr 3-5 su u grupi ECOG PS 0-2 bile prisutne u 77% naprema ECOG PS 3-4 100%, svih 9 pacijenata je imalo barem jednu infektivnu epizodu. Kardiovaskularne nuspojave su se javile u 23% pacijenata grupe ECOG PS 0-2 naspram 56% u grupi ECOG PS 3-4. Svi bolesnici koji su umrli tijekom liječenja od drugih uzroka, a ne limfoma, imali su ECOG PS 3-4.

Tablica 10. Toksičnost terapije

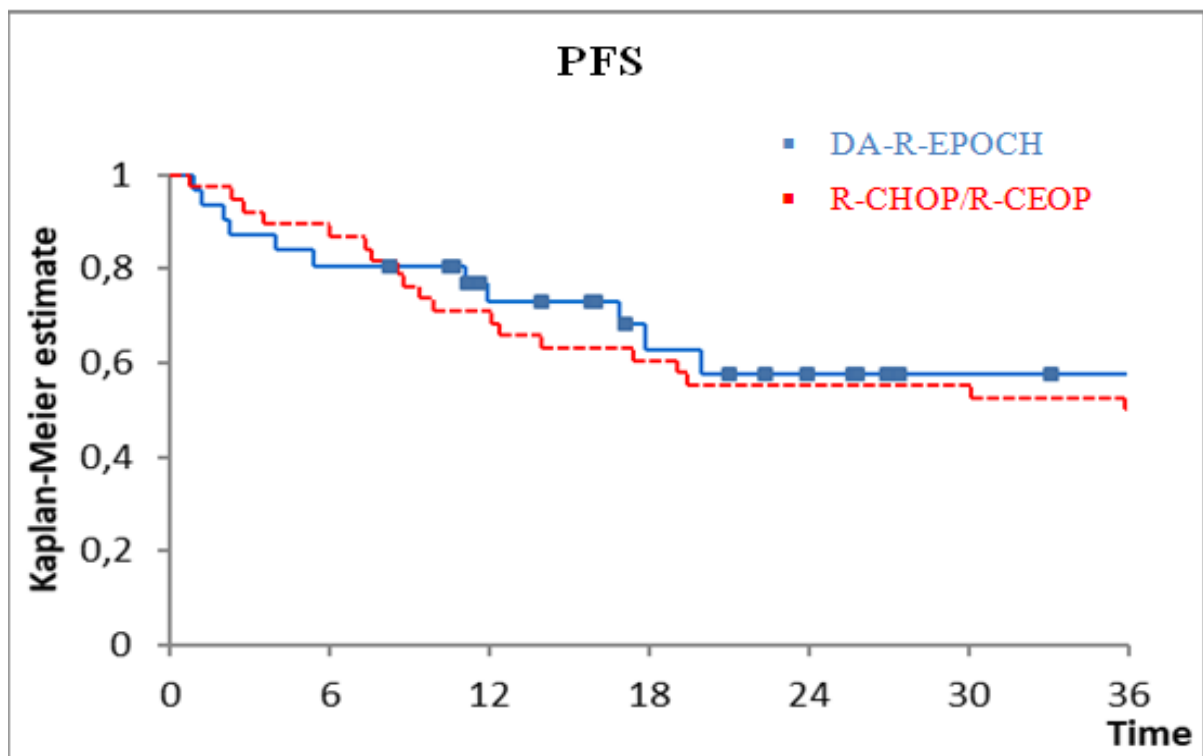
Nuspojave	Ukupni broj	ECOG PS 0-2	ECOG PS 3-4
Neutropenija	23 (74%)	17 (77%)	6 (67%)
Anemija	10 (32%)	5 (23%)	5 (56%)
Trombocitopenija	9 (29%)	3 (14%)	6 (67%)
Infekcije	28 (90%)	19 (86%)	9 (100%)
Kardiovaskularne nuspojave	10 (32%)	5 (23%)	5 (56%)

5.5. Usporedba s bolesnicima liječenim R-CHOPom / R-CEOPom

Nije bilo značajne razlike u OS i PFS između bolesnika s novootkrivenim B-LCL starijih od 60 godina s aalPI $\geq$ 2 liječenih DA-R-EPOCHom i onih liječenih R-CHOPom odnosno R-CEOPom (slike 7 i 8).

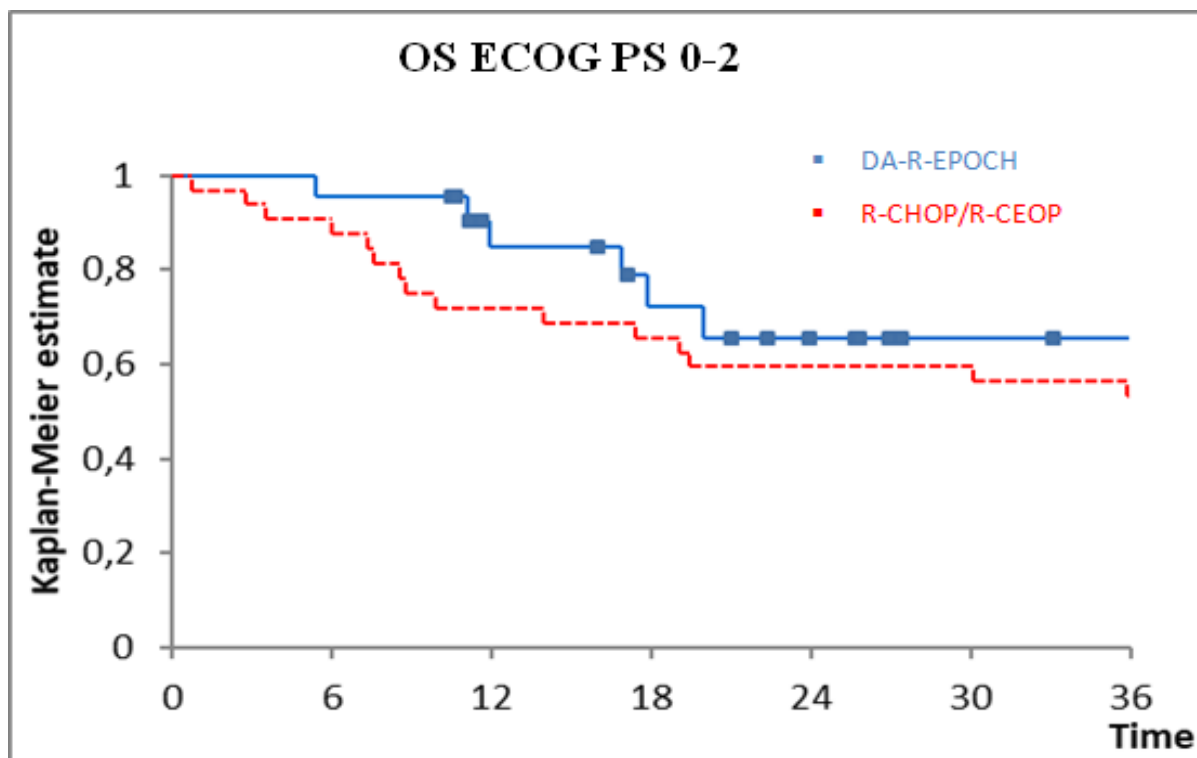


Slika 7. OS DA-R-EPOCH vs R-CHOP/R-CEOP

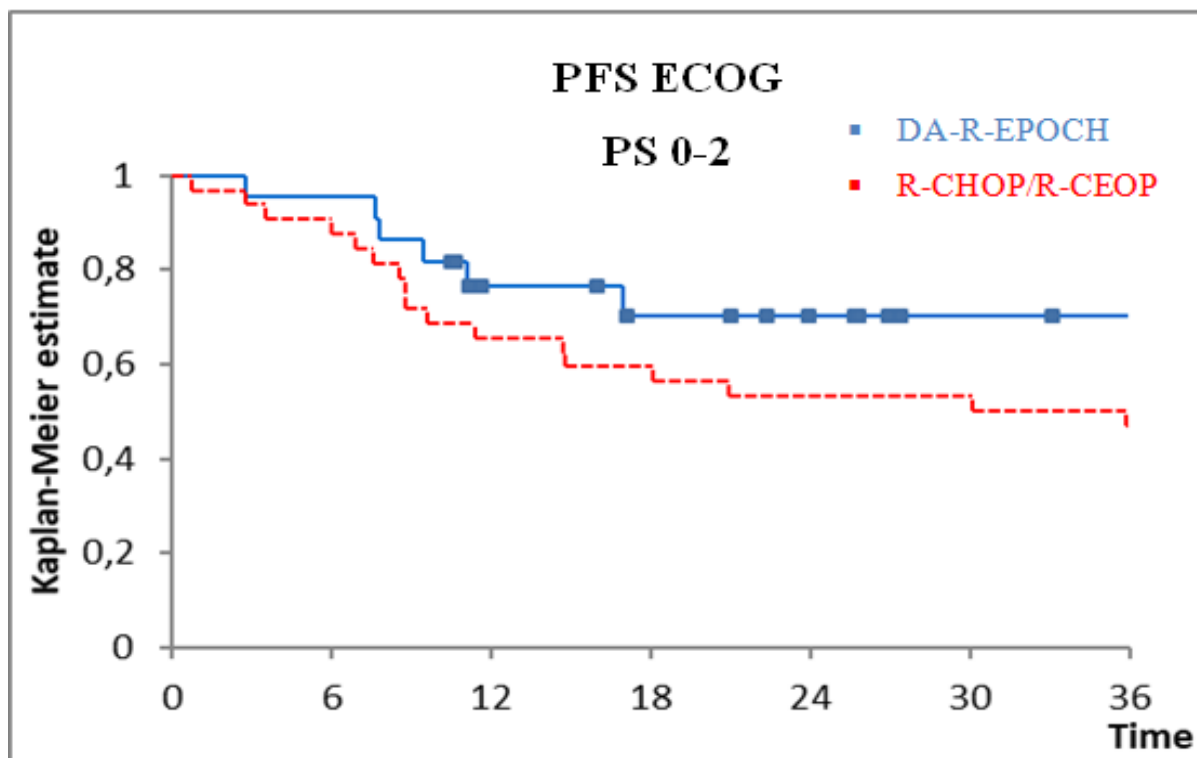


Slika 8. PFS DA-R-EPOCH vs R-CHOP/R-CEOP

Bolesnici s ECOG PS 0-2 su imali nešto bolji OS (DA-R-EPOCH 66% na 2 g, R-CEOP/R-CHOP 59% na 2 g ($p=0,36$)) (slika 9) i PFS (DA-R-EPOCH 70% na 2 g, R-CEOP/R-CHOP 53% na 2 g ($p=0,20$)), no razlika nije dosegla statističku značajnost (slika 10)

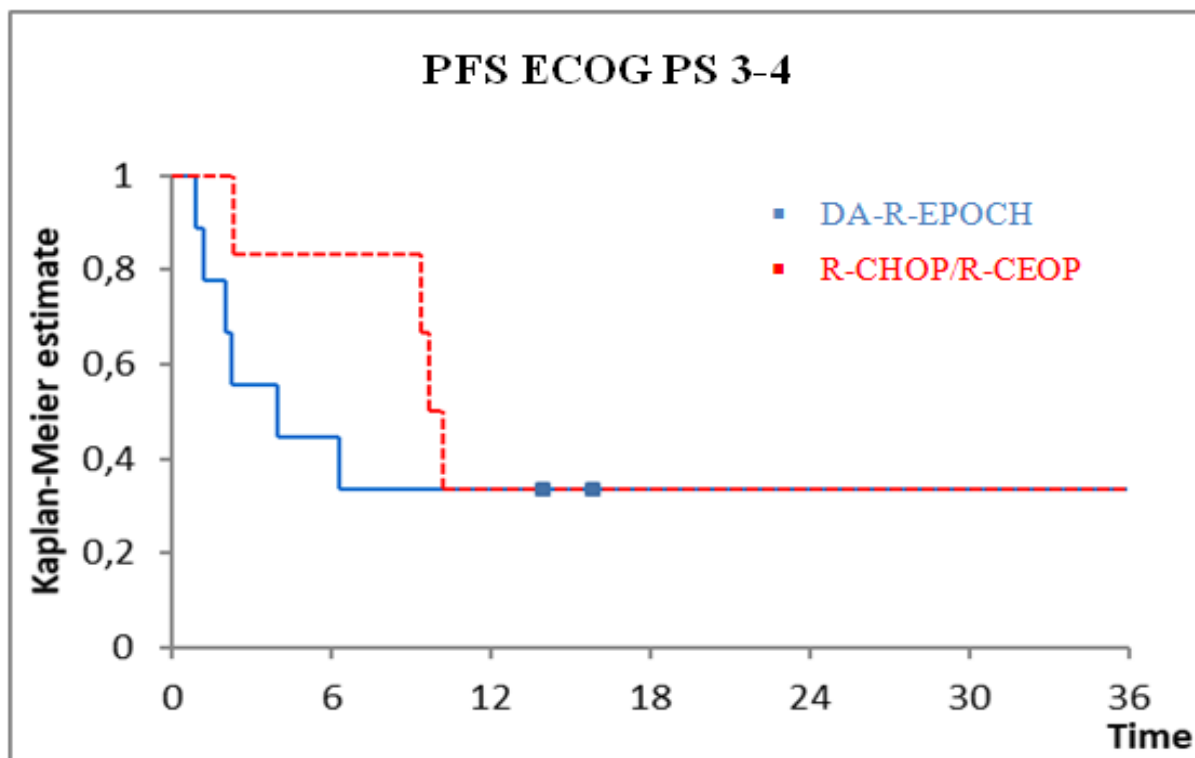


Slika 9. OS ECOG PS 0-2

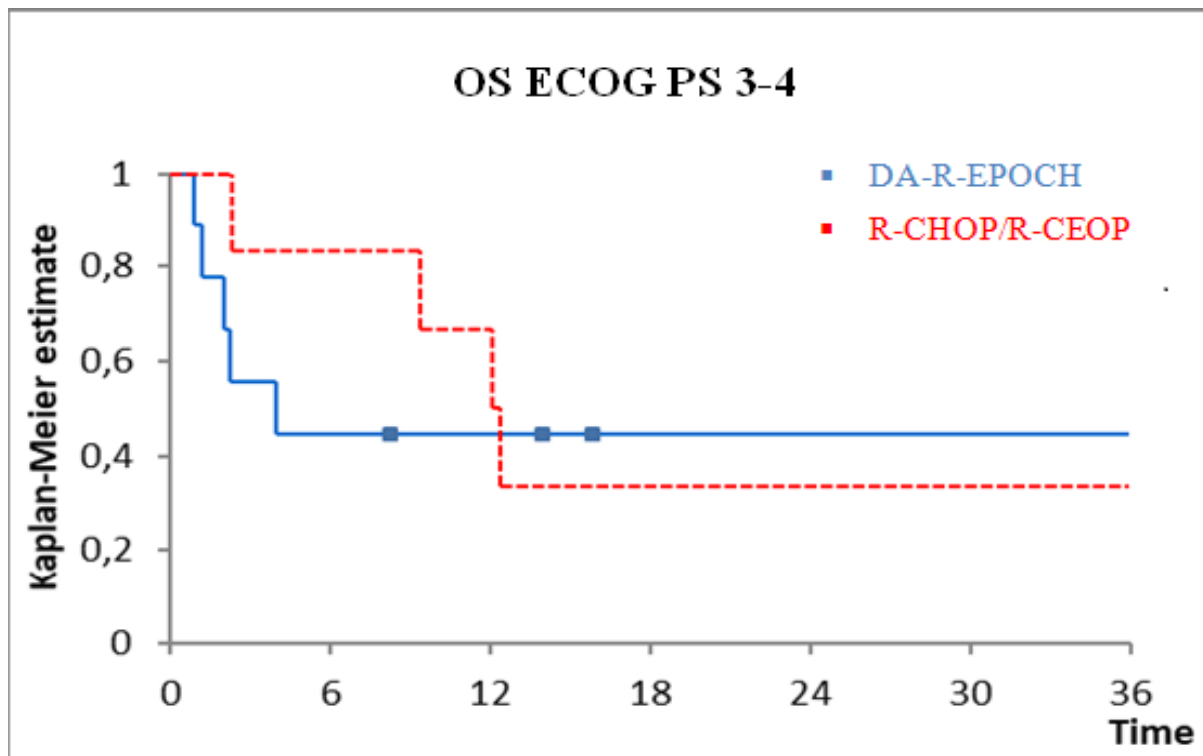


Slika 10. PFS ECOG PS 0-2

Nije bilo razlike u OS i PFS između bolesnika liječenih DA-R-EPOCHom i R-CHOPom / R-CEOPom s ECOG PS 3-4 (slike 11 i 12).



Slika 11. PFS ECOG PS 3-4



Slika 12. OS ECOG PS 3-4

6. RASPRAVA

U ovoj skupini bolesnika, na DA-R-EPOCH je odgovorilo 71% bolesnika, a 55% je postiglo KR. Dvogodišnji OS iznosio je 58%, a PFS 59%. Ovi rezultati su slični onima objavljenima u literaturi, vodeći računa o tome da se ova skupina sastojala isključivo od starijih bolesnika visokog rizika. U španjolskoj studiji (32) koja je ispitala ishod liječenja DA-R-EPOCHom u visokorizičnih pacijenta je 10-godišnje OS bilo 63.7% i EFS 47.7% (N=81), međutim čak polovica pacijenata je bilo mlađe od 60 godina. U studiji iz Kliničke bolnice (KB) Dubrava koja je uključivala i bolesnike nižeg rizika (17), dob nije bila statistički značajan prognostički faktor, a trogodišnje PFS iznosilo je 61%. U američkoj studiji, koja je uključivala i mlađe bolesnike, je petogodišnji PFS u bolesnika IPI 3-5 bio 61% (18). U kineskoj studiji je dvogodišnji PFS bolesnika starijih od 60 godina (bez obzira na IPI) i IPI 3-5 (bez obzira na dob) bio oko 70% (33).

Rezultati liječenja visokorizičnih starijih bolesnika R-CHOP/R-CEOPom u KBCu Zagreb su značajno slabiji, nego u općoj populaciji (11), ali slični onima drugih serija (34). To ukazuje da ova terapija nije optimalan izbor za takve bolesnike.

Što se usporedbe između ishoda liječenja DA-R-EPOCHom s R-CHOPom i R-CEOPom tiče, u ukupnoj populaciji bolesnika nije bilo razlike u ishodu. Numerički značajna razlika od 17% na 2 godine (70% naprema 53%) se pojavljuje u skupini bolesnika zadovoljavajućeg općeg stanja s ECOG PS 0-2, iako ne doseže statističku značajnost. Rezultati do sada objavljenih studija nisu posve sukladni. Tako je studija Dodera i sur. (35) pokazala da je DA-R-EPOCH superiorniji od R-CHOPa u mlađih, s 2-godišnjim OS 90% i EFS 82%, naspram 62% i 43%, ali ne i u starijih od 60 godina. Oni su u svoju analizu uključili sve, a ne samo visokorizične pacijente i ne daju podatak o tome koliko je visokorizičnih primalo DA-R-EPOCH. Kineska studija je našla da je DA-R-EPOCH bolji u bolesnika višeg rizika (IPI 3-5) i onih mlađih od 65 godina (33). Američka randomizirana studija, koja je uključivala bolesnike bez obzira na dob i rizik, nije našla razlike u ishodu u općoj populaciji, već samo u podskupini bolesnika s IPI 3-5 bez obzira na dob. (18)

Ovo ispitivanje je pokazalo da je u starijih bolesnika DA-R-EPOCH toksičan. Učestalost srednje teških i teških nuspojava (gr. 3-5) je značajno veća, nego u populaciji liječenoj R-CHOP/R-CEOPom. To je pogotovo izraženo u bolesnika lošeg općeg stanja (ECOG PS 3-4)

kod kojih izrazita i značajna smrtnost liječenja poništava svaku eventualnu razliku u učinkovitosti. Toksičnost liječenja je dovelo do toga da u većine bolesnika nije bilo moguće povisiti dozu citostatika iznad početne. Za razliku od toga, u seriji bolesnika iz KB Dubrava, koja je uključivala i mlađe bolesnike kao i one koji po definiciji nisu visokog rizika, je medijan dostignute razine doze bio 3 (tj. doza je dvaput povećana). (17) Usprkos redovitoj primjeni optimalne primarne profilakse neutropenije (primjena pegfilgrastima ili lipegfilgrastima 6. dan ciklusa), većina bolesnika nije bila u stanju nastaviti s terapijom 22. dan ciklusa kako je planirano. Najčešće nuspojave gr. 3-5 su bile hematološke i infektivne, kako je i bilo za očekivati.

Učestalost nuspojava i njihova težina u naših bolesnika s ECOG PS 0-2 je slična ili malo veća, nego što je opisano u literaturi. To se može objasniti činjenicom da se ovaj protokol davao starijim bolesnicima visokog rizika. Poznato je da i jedan i drugi čimbenik značajno povećavaju rizik nuspojava. Usprkos nuspojavama, nitko od bolesnika s ECOG PS 0-2 nije umro od komplikacija liječenja ili neke druge bolesti osim limfoma. Za razliku od toga čak je 5 od 9 bolesnika s ECOG PS 3-4 umrlo tijekom liječenja. U svih 5 je smrti doprinijela teška infekcija, ali 2 su neposredno pred smrt razvila i kardiovaskularne komplikacije, jedan ventrikularnu tahikardiju, a drugi cerebrovaskularni inzult. Bolesnici lošeg općeg stanja se obično ne uključuju u formalne kliničke studije. Zbog toga je objavljeno malo podataka o ishodu liječenja ovih bolesnika DA-R-EPOCHom. Slično kao i u ovoj seriji, je i u kineskoj seriji opaženo da bolesnici s ECOG PS 3-4 imaju značajno lošiju prognozu od onih s ECOG PS 0-2 (33).

U ovoj seriji je ECOG PS bio jedini statistički značajan prognostički čimbenik. To ne znači da dob i aaIPI nisu prognostički značajni u B-LCL, već se može objasniti time da je ispitivana populacija bolesnika vrlo homogena po dobi (raspon 60-76 g, medijan 67 g) kao i činjenicom da aaIPI 2 i 3 imaju sličnu prognozu i spadaju u istu skupinu visokog rizika. Nije pronađena ni razlika u ishodu između onih s GC i ne-GC tipom DLBCL, određenih imunohistokemijski algoritmom po Hansovoj. Nema konsenzusa o prognostičkoj vrijednosti ove značajke, jedna metaanaliza zaključila je da nije značajna (36). Do sada u KBC Zagreb ni u jednoj analizi nije pronađeno da je prognoza bolesnika s GC i ne-GC podtipom DLBCL različita (37).

7. ZAKLJUČCI

DA-R-EPOCH u prvoj liniji liječenja bolesnika s DLBCL starijih od 60 godina je toksičan protokol s dosta srednje teške i teške hematološke i infektivne toksičnosti usprkos optimalnoj potpornoj terapiji uključujući primarnu profilaksu neutropenije pegfilgrastimom ili lipegfilgrastimom. Nuspojave su posebno česte i teške u bolesnike lošeg općeg stanja (ECOG PS 3-4) u kojih dovode do neprihvatljivo visoke smrtnosti.

U bolesnika zadovoljavajućeg općeg stanja (ECOG PS 0-2) liječenje DA-R-EPOCHom moguće rezultira boljim PFS (70% naprema 53% na 2 godine) od R-CHOP/R-CEOPa, no za potvrdu toga je potrebno analizirati ishode većeg broja bolesnika. U bolesnika lošeg općeg stanja (ECOG PS 3-4) DA-R-EPOCH nema prednosti pred R-CHOP/R-CEOPom.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Igoru Aureru na ukazanom povjerenju i stručnoj pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

9. LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, i sur. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90.
2. Labar B, Aurer I, Bašić-Kinda S, Batinić D, Batinić J, Begovac J. i sur. *Hematologija*. Zagreb: Školska knjiga; 2017
3. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2016;43(4):661–75.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2018., Bilten 43, Zagreb, 2020.
5. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74–87.
6. Hans CP. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275–82.
7. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, i sur. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1396–407.
8. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(6):368–76.
9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, i sur. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649–55.
10. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987–94.
11. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, i sur. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26:v116–25
12. Fitoussi O, Belhadj K, Mounier N, Parrens M, Tilly H, Salles G, i sur. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidation

- autotransplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma for GELA. *Haematologica*. 2011;96(8):1136–43.
13. Bašić-Kinda S, Radman I, Dujmović D, Ilić I, Kralik M, Dobrenić M, i sur. R-CHOEP14 in younger high-risk patients with large B cell lymphoma: an effective front-line regimen with cardiac toxicity: a real-life, single-center experience. *Ann Hematol*. 2021;100(6):1517–24.
 14. Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, Stauder R, Wadhwa P, Aapro M, i sur. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: Impact of prognosis, comorbidities, geriatric assessment, and supportive care on clinical practice. An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Expert Position Paper. *Journal of Geriatric Oncology*. 2015;6(2):141–52
 15. Bron D, Aurer I, André MPE, Bonnet C, Caballero D, Falandry C, i sur. Unmet needs in the scientific approach to older patients with lymphoma. *Haematologica*. 2017;102(6):972–5.
 16. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, Cole D, Pearson D, Drbohlav N, i sur. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*. 2002;99(8):2685–93
 17. Pejša V, Prka Ž, Lucijanić M, Mitrović Z, Piršić M, Jakšić O, i sur. Rituximab with dose-adjusted EPOCH as first-line treatment in patients with highly aggressive diffuse large B-cell lymphoma and autologous stem cell transplantation in selected patients. *Croat Med J*. 2017;58(1):40–8.
 18. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, i sur. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *JCO*. 2019;37(21):1790–9.
 19. Montecucco A, Zanetta F, Biamonti G. Molecular mechanisms of etoposide. *EXCLI J*. 2015;14:95–108.
 20. Greenstein S, Ghias K, Krett NL, Rosen ST. Mechanisms of glucocorticoid-mediated apoptosis in hematological malignancies. *Clin Cancer Res*. 2002;8(6):1681–94.
 21. Martino E, Casamassima G, Castiglione S, Cellupica E, Pantalone S, Papagni F, i sur. Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018;28(17):2816–26.

22. Ahlmann M, Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(4):661–71.
23. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernandez-Boussard T, McLeod H, Klein TE, i sur. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenetics and Genomics.* 2011;21(7):440–6.
24. Rudnicka D, Oszmiana A, Finch DK, Strickland I, Schofield DJ, Lowe DC, i sur. Rituximab causes a polarization of B cells that augments its therapeutic function in NK-cell-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Blood.* 2013;121(23):4694–702.
25. Weiner GJ. Rituximab: Mechanism of Action. *Seminars in Hematology.* 2010;47(2):115–23.
26. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology.* 12th ed. New York: McGraw Hill; 2012.
27. U.S. National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Effects (CTCAE) Version 5.0 Objavljeno: 27. studenog 2017. [Internet] [pristupljeno: 5. travnja 2021] Dostupno na: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
28. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, i sur. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Annals of Oncology.* 2017.;28(7):1436–47.
29. Lucijanić M. Survival analysis in clinical practice: analyze your own data using an Excel workbook. *Croat Med J.* 2016.;57(1):77–9.
30. Terry MO. Substitution of doxorubicin with etoposide in the treatment of lymphomas [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 27.04.2021.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:657164>
31. Ida Hude , Sandra Basic-Kinda, Ivo Radman, Snjezana Dotlic, Marko Kralik, Marijo Vodanovic i sur. Substituting doxorubicin with etoposide in R-CHOP results in a regimen with similar efficacy for treatment of newly diagnosed elderly patients with B-large cell lymphoma (B-LCL) *Haematologica* 2017; 102(s1):399 Abstract n.E971

32. Purroy N, Bergua J, Gallur L, Prieto J, Lopez LA, Sancho JM, i sur. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol*. 2015;169(2):188–98.
33. Zhang W-H, Li G-Y, Ma Y-J, Li Z-C, Zhu Y, Chang J, i sur. Reduced-dose EPOCH-R chemotherapy for elderly patients with advanced stage diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2018;97(10):1809–16.
34. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, i sur. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *JCO*. 2005;23(18):4117–26.
35. Doderio A, Guidetti A, Tucci A, Barretta F, Novo M, Devizzi L, i sur. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab improves the clinical outcome of young patients affected by double expressor diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2019;33(4):1047–51.
36. Read JA, Koff JL, Nastoupil LJ, Williams JN, Cohen JB, Flowers CR. Evaluating Cell-of-Origin Subtype Methods for Predicting Diffuse Large B-Cell Lymphoma Survival: A Meta-Analysis of Gene Expression Profiling and Immunohistochemistry Algorithms. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2014;14(6):460-467.e2.
37. Ilić I, Mitrović Z, Aurer I, Bašić-Kinda S, Radman I, Ajduković R, i sur. Lack of prognostic significance of the germinal-center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP-like chemotherapy with and without rituximab. *Int J Hematol*. 2009;90(1):74–80.

10. ŽIVOTOPIS

Neno Živković rođen je 12.11.1996. u Šibeniku. Završio je Osnovnu školu Fausta Vrančića u Šibeniku. Nakon završene Gimnazije Antuna Vrančića - prirodoslovno-matematički smjer, maturirao je 2015. godine. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao u akademskoj godini 2015./2016. Dobitnik je Dekanove nagrade Medicinskog fakulteta za najboljeg studenta prve godine studija. Akademске godine 2016./2017. radio je kao demonstrator na Katedri za anatomiju. Na petoj godini studija bio je demonstrator predmeta Kliničke propedeutike. Na Zavodu za hematologiju KBC Zagreb i Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC Sestre Milosrdnice aktivno je skupljao podatke i pisao radove. Koautor je nekoliko sažetaka iz područja hematologije i onkologije i sudjelovao je kao aktivni sudionik na nekoliko kongresa. Služi se engleskim, njemačkim i talijanskim jezikom, a područje interesa mu je interna medicina.