

Peroralna kombinacija lomustina, klorambucila, etopozida i prednizona (CCEP) u liječenju bolesnika s uznapredovanim limfomom

Peroral administration of lomustine, chlorambucil, etoposide and prednisolone (CCEP) for treatment of patients with advanced lymphoma

Ivo Radman*, Marijo Vodanović*, Zdravko Mitrović, Igor Aurer, Sandra Bašić Kinda, Boris Labar

Sažetak. Cilj: U radu je ispitana terapijska vrijednost palijativnog kemoterapijskog programa CCEP (CCNU, klorambucil, etopozid, prednizon) u bolesnika s refraktornim limfomom ili uznapredovanim limfomom u relapsu. **Metode:** Retrospektivnom analizom prikazani su rezultati liječenja 20 bolesnika u KBC-u Zagreb u 10-godišnjem razdoblju. Liječeno je 8 bolesnika s Hodgkinovim limfomom, 9 s agresivnim ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) i 3 bolesnika s indolentnim NHL-om. **Rezultati:** Bolesnici koji su primili 3 i više ciklusa CCEP-a imali su bolji odgovor na liječenje i dulje preživljenje. Glavni razlog prekida liječenja bila je progresija bolesti te značajna toksičnost. Povoljan odgovor na liječenje ostvaren je u 10 od 20 bolesnika, kod 6 od 20 zabilježena je stabilna bolest, dok je u 4 bolesnika došlo do progresije bolesti. Medijan praćenja iznosio je 11 mjeseci, uz dvogodišnje preživljenje od 30 %. **Rasprava i zaključak:** CCEP je učinkovit program liječenja koji ima prihvatljivu toksičnost, dobru podnošljivost i niske troškove liječenja. U bolesnika s izrazito nepovoljnom prognozom privremen terapijski uspjeh postiže se u otprilike polovine bolesnika.

Ključne riječi: CCEP, CCNU, etopozid, klorambucil, limfom, prednizon

Abstract. Aim: Treatment efficacy of CCEP (CCNU, chlorambucil, etoposide and prednisolone), the oral palliative chemotherapy was analyzed in refractory and relapsed lymphoma patients in advanced stages. **Methods:** In a retrospective study we analyzed 20 patients treated in our institution in 10-year interval. Eight patients were diagnosed with Hodgkin lymphoma, 9 with aggressive non-Hodgkin lymphoma and 3 with indolent lymphoma. **Results:** Patients receiving ≥ 3 cycles of CCEP achieved better response rate and longer survival. The progression of the disease was the main reason for discontinuation. Overall response rate was 50 % (10/20 patients); 6/20 patients obtained stable state and 4/20 progressive disease. Median follow-up was 11 months with 30 % of 2-year survival rate. **Discussion and conclusion:** CCEP is a low-cost and effective chemotherapy with acceptable toxicity and good tolerability. In half of the patients with very adverse prognosis one can expect temporary treatment success.

Key words: CCEP, CCNU, chlorambucil, etoposide, limfom, prednisolone

Zavod za hematologiju,
Klinika za unutarnje bolesti,
KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 12. 5. 2011.
Prihvaćeno: 19. 9. 2011.

Adresa za dopisivanje:
***Prim. Ivo Radman, dr. med.**
Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb
Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: iradman@net.hr;
***Marijo Vodanović, dr. med.**
Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb
Kišpatičeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: mvodanovic81@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Bolesnici s uznapredovanim limfomom koji su liječeni s više linija terapije često su refraktorni na daljnje liječenje, pa predstavljaju terapijski izazov. Većina tih bolesnika prethodno je izložena vrlo agresivnim terapijskim postupcima, od intenzivne kemoterapije i zračenja do transplantacije autolognih i/ili alogenih krvotvornih matičnih stanica. Stoga se od daljnjeg agresivnog ili intenzivnog liječenja očekuje vrlo velika toksičnost, uz malu učinkovitost. Poznato je da ni pri-

CCEP (CCNU, klorambucil, etopozid, prednizon) peroralni je palijativni kemoterapijski protokol koji je namijenjen bolesnicima s refraktornim limfomom ili uznapredovanim limfomom u relapsu, koji nisu kandidati za daljnje agresivno liječenje.

mjena suportivnog liječenja ili manje intenzivnog citotoksičnog liječenja ne nudi ozbiljniju djelotvornost. Stoga se postavlja strateško pitanje daljnjeg postupanja s takvim bolesnicima. Otkriće značaja angiogeneze u patofiziologiji i prognozi limfoma dovelo je unatrag dvadesetak godina do razvoja koncepta mentronomične kemoterapije koja se temelji na dugotrajnoj primjeni malih doza citostatika s minimalnom toksičnošću¹⁻⁴. Cilj je prevladati kemorezistenciju tumorskog tkiva prvenstveno inhibicijom tumorske angiogeneze, ali i restitucijom antitumorskog imunološkog odgovora.

Istovremeno s razvojem palijativne medicine, više se pažnje počelo poklanjati i palijativnoj kemoterapiji. Novi protokoli usmjereni su na kontrolu bolesti s ciljem olakšanja bolesnikovih simptoma i održavanja kvalitete života. Pri tomu se nastoji osigurati liječenje izvan bolnice sa što manje nuspojava, a to je moguće ostvariti primjenom peroralnih citostatika.

Cilj rada je pokazati terapijsku djelotvornost, provedivost i toksičnost palijativnog kemoterapijskog programa, tj. kombinacije peroralnih citotoksičnih lijekova CCNU, klorambucila, etopozida i prednizona (CCEP) u bolesnika s refraktornim ili uznapredovanim limfomom u relapsu koji nisu kandidati za intenzivno citotoksično liječenje.

BOLESNICI I METODE

Bolesnici

U razdoblju od listopada 1998. do svibnja 2009. godine u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb liječeno je programom CCEP 20 bolesnika s refraktornim i uznapredovanim limfomom. Refraktorna bolest nakon intenzivne kemoterapije i/ili transplantacije matičnih krvotvornih stanica utvrđena je u 12 bolesnika, a 8 bolesnika s relapsom limfoma uključeno je u istraživanje, jer nisu bili kandidati za intenzivno liječenje zbog starije životne dobi (≥ 65 godina), pridruženih bolesti (≥ 1 druge kronične bolesti) i lošeg psihofizičkog stanja (prema ECOG-u ≥ 3).

Proširenost bolesti određena je prije i nakon liječenja programom CCEP uobičajenim kliničkim i radiološkim metodama. Zahvaćenost perifernih limfnih čvorova procijenjena je kliničkim pregledom, zahvaćenost limfnih čvorova u prsnom košu i trbuhu slikovnim metodama (RTG srca i pluća, UZV trbuha, CT prsnog koša, trbuha i male zdjelice, te PET CT⁵). Zahvaćenost koštane srži dokazana je biopsijom ili punkcijom.

Program liječenja CCEP-om

Bolesnici su sve lijekove uzimali *per os*: CCNU (lomustin) 80 mg/m² 1. dan, Vepeside (etopozid) 100 mg/m² od 1. do 7. dana, Leukeran (klorambucil) 5 mg od 1. do 7. dana, prednison 50 mg/m² od 1. do 14. dana. Ciklusi se ponavljaju svakih 28 dana. Terapija se odgađala za 5 do 7 dana, ako su leukociti bili $< 3 \times 10^9/L$ i trombociti $< 100 \times 10^9/L$. Ako nakon 7 dana nisu zadovoljeni kriteriji za primjenu pune doze, doze lijekova su reducirane za 25 % ili 50 % (tablica 1).

Procjena terapijskog odgovora

Odgovor na liječenje procijenjen je prema standardnim "Chesonovim" kriterijima^{6,7}. Kompletna remisija (KR) podrazumijeva nestanak svih kliničkih, radioloških i laboratorijskih znakova bolesti. Parcijalna remisija (PR) predstavlja smanjenje svih mjerljivih parametara tumora za više od 50 %. Stabilna bolest (SB) predstavlja svaki povoljan odgovor na liječenje bez znakova progresije bolesti. Progresija bolesti (PB) označava povećanje limfnih čvorova ili pojavu novih lezija, kao i ponovno

povećanje čvorova koji su prethodno bili u regresiji. Rana smrt je smrt koja je nastupila prije završetka liječenja.

Toksičnost liječenja procjenjivana je prema NCI-CTC (engl. *National Cancer Institute "Common toxicity criteria"*) kriterijima^{8,9}.

Statistička obrada

Istraživanje je provedeno retrospektivno. Koristili smo neparametrijske statističke metode. Za procjenu duljine života nakon postavljanja dijagnoze koristili smo Kaplan-Meierovu metodu, a preživljenje je prikazano Kaplan-Meierovom krivuljama^{10,11}.

Preživljenje smo računali kao vrijeme od uključivanja u studiju do smrti iz bilo kojeg razloga.

REZULTATI

Značajke bolesnika prije terapije

Tablica 2 prikazuje značajke bolesnika. U ispitivanju je uključeno 14 muškaraca i 6 žena prosječne dobi od 51 godine (raspon od 20 do 76 godina). U 12 bolesnika postavljena je patohistološka dijagnoza ne-Hodgkinovog limfoma, a u 8 bolesnika dijagnoza Hodgkinove bolesti. Refraktorna bolest nakon intenzivne kemoterapije i/ili transplantacije matičnih krvotvornih stanica utvrđena je u 12 bolesnika, a preostali bolesnici uključeni su u istraživanje jer nisu bili kandidati za intenzivno liječenje zbog starije životne dobi (≥ 65 godina), pridruženih bolesti (≥ 1 druge kronične bolesti) i lošeg psihofizičkog stanja (prema ECOG-u ≥ 3). U času početka liječenja svi su bolesnici imali proširen oblik bolesti (Ann Arbor stadij III/IV). Osim limfnih čvorova, najčešće su bila zahvaćena pluća (10 bolesnika), jetra (7 bolesnika), slezena (5 bolesnika) i koštana srž (4 bolesnika).

Svi su bolesnici prije primjene programa CCEP liječeni s više linija kemoterapije, dok ih je 9 liječeno i zračenjem, 13 bolesnika mlađih od 65 godina primilo je > 3 linije kemoterapije, uključujući i autologna TKS (6 bolesnika), dok je jedan bolesnik liječen alogenom transplantacijom i pripremom smanjenog intenziteta.

Odgovor na liječenje

Ukupno je primijenjeno 74 ciklusa terapije CCEP-om u 20 bolesnika, ili prosječno 3,7 ciklusa

po bolesniku (raspon od 1 do 8 ciklusa). Dobar odgovor na liječenje ostvaren je u 10 od 20 bolesnika (tablica 3). U jednog bolesnika postignuta je kompletna remisija, a u 9 parcijalna remisija. Šest je bolesnika imalo stabilnu bolest, a u 4 bolesnika dokazana je progresija bolesti (tablica 3). Bolji odgovor na liječenje postignut je u bolesnika koji su primili ≥ 3 ciklusa. U toj skupini bilo je 13 bolesnika i zabilježen je dobar odgovor kod njih 9 (1 KR i 8 PR). U skupini bolesnika koji su primili < 3 ciklusa kemoterapije, parcijalni odgovor postignut je u jednog bolesnika (tablica 3).

Sedmero bolesnika primilo je manje od tri ciklusa, a petero bolesnika samo jedan ciklus. Najčešći

Tablica 1. Modifikacija doza lijekova

Table 1. Drug dose modifications

Leukociti	Trombociti	% Doza lijeka*
$> 3.0 \times 10^9/L$	$> 100 \times 10^9/L$	100
$2.0 - 3.0 \times 10^9/L$	50.000-75.000	75
$1.5 - 2.0 \times 10^9/L$	$< 50 \times 10^9/L$	50

*% doze odnosi se na početnu dozu etopozida, klorambucila i CCNU-a, dok je doza kortikosteroida ista

Tablica 2. Značajke bolesnika

Table 2. Patients characteristics

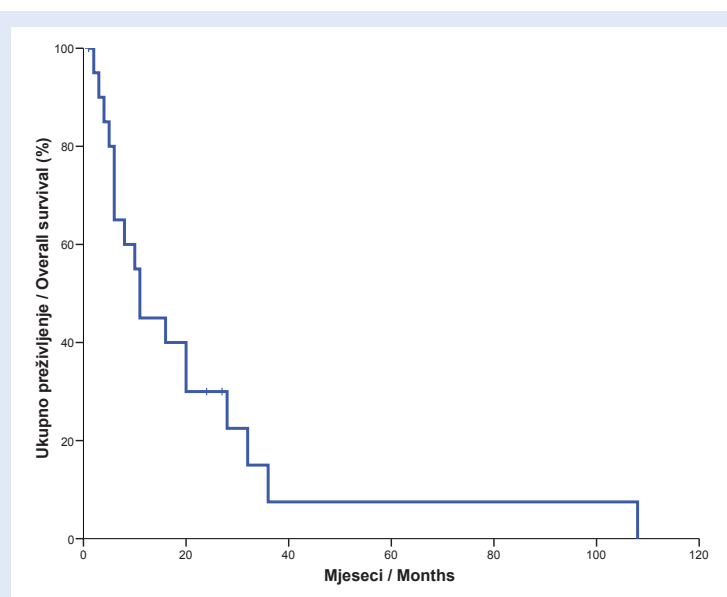
Dob (godine)	
Medijan (raspon)	51 (20-78)
Spol	(N)
Muški	14
Ženski	6
Patohistološka dijagnoza	(N)
Hodgkinov limfom	8
Agresivni ne-Hodgkinov limfom	10
Indolentni ne-Hodgkinov limfom	2
Prethodno liječenje	(N)
< 3 linije	7
≥ 3 linije (+/- TKS*)	13
Autologna transplantacija	6
Alogena transplantacija	1
Zračenje	9
Stanje bolesti na početku liječenja	(N)
Refraktorni	12
Relaps	8
ECOG	(N)
< 3	2
≥ 3	18

*TKS = transplantacija krvotvornih matičnih stanica

razlog prekida liječenja bila je progresija bolesti (5 bolesnika). Dvoje mlađih bolesnika nakon jednog je ciklusa CCEP-a liječeno autolognom transplantacijom matičnih stanica. Medijan praćenja

Tablica 3. Rezultati liječenja kod bolesnika s protokolom CCEP
Table 3. Results of treatment in patients with CCEP protocol

Ishod liječenja	Bolesnici		Ukupno
	≥ 3 ciklusa	< 3 ciklusa	
	N	N	N
Kompletna remisija	1/20	0	1/20
Parcijalna remisija	8/20	1/20	9/20
Stabilna bolest	3/20	1/20	4/20
Progresija	1/20	5/20	6/20



Slika 1. Vjerojatnost preživljenja bolesnika liječenih programom CCEP
Figure 1. Kaplan-Meier survival curve in patients with treated with CCEP protocol

Tablica 4. Najčešća toksičnost kod bolesnika liječenih protokolom CCEP prema NCI-CTC

Table 4. Summary of toxicity due to CCEP protocol by National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria

Vrsta toksičnosti	STUPANJ TOKSIČNOSTI		
	N (broj bolesnika)		
	III	IV	III/IV
	N	N	N° (%)
Anemija	5/20	2/20	7/20
Leukopenija	8/20	2/20	10/20
Trombocitopenija	6/20	1/20	7/20
Neutropenijska vrućica	2/20	6/20	8/20

bolesnika iznosio je 11 mjeseci (raspon od 1 do 72 mjeseca). Dva su bolesnika živa, dok su ostali umrli. Deset bolesnika umrlo je od progresije bolesti, 6 bolesnika od infektivnih komplikacija (pneumonija, sepsa, febrilna neutropenija, TBC pluća), dok je dvoje umrlo zbog mijelotoksičnosti terapije. Jednogodišnje preživljenje u ove skupine bolesnika iznosi 40 %, a dvogodišnje preživljenje je 30 % (slika 1).

Toksičnost liječenja

Najčešći i najvažniji oblik toksičnosti vezano uz primjenu protokola CCEP-a su hematološka toksičnost (mijelotoksičnost) i infekcije zbog neutropenije (neutropenijska vrućica) (tablica 4). Svi bolesnici tijekom liječenja imali su anemiju, no značajna anemija javila se u sedmero bolesnika koji su primali transfuziju eritrocita Hb < 80 g/L (stupanj toksičnosti III i IV)¹². Kod polovice bolesnika (10/20) tijekom liječenja u nekom od ciklusa registrirana je neutropenija stupnja III i IV (granulociti < 1x10⁹/L), te trombocitopenija (trombociti < 50x10⁹/L) kod 7 bolesnika. Transfuzije trombocita primalo je troje bolesnika. Neutropenijska vrućica kod 8/20 bolesnika zahtijevala je i njihovu hospitalizaciju. Troje bolesnika moralo je prekinuti daljnje liječenje zbog ozbiljnih komplikacija. Jedan bolesnik obolio je od tuberkuloze pluća, drugi od autoimune hemolitičke anemije, a treći bolesnik razvio je protražiranu neutropenijsku vrućicu bez adekvatnog hematološkog oporavka. Nije zabilježeno značajnije toksičnosti vezane uz urogenitalni, respiratorni, hepatobilijarni, kardiovaskularni i endokrinološki sustav. CCEP je program liječenja koji se provodio bez većih odstupanja. U troje bolesnika program se odgodio za 1 do 2 tjedna. Ukupno 12 bolesnika primalo je filgrastin (G-CSF), njih 6 zbog neutropenijske vrućice, a ostali zbog neutropenije IV. stupnja.

RASPRAVA

Bolesnici s uznapredovanim limfomom koji su liječeni s više linija terapije predstavljaju terapijski problem. Većina od njih prethodno je liječena vrlo agresivnim terapijskim programima, te se od daljnje intenzivne terapije ne očekuje povoljan odgovor. Ni primjena suportivnog liječenja ili manje intenzivnog citotoksičnog liječenja također nije djelotvorna.

Rezultati liječenja bolesnika s uznapredovanim refraktornim ili recidivirajućim limfomom potvrđuju učinkovitost kombiniranog kemoterapijskog protokola CCEP-a. Temeljna zamisao protokola jest primjena 4 citostatika peroralnim putem, koji se razlikuju po farmakokinetici i djelovanje ostvaruju različitim mehanizmima.

Otkriće značaja angiogeneze u rastu tumora dovelo je unatrag dvadesetak godina do razvoja koncepta metronomične kemoterapije, koja se temelji na dugotrajnoj primjeni malih doza citostatika s minimalnom toksičnošću. Cilj je prevladati kemorezistenciju tumorskog tkiva, prvenstveno inhibicijom tumorske angiogeneze, ali i restitucijom antitumorskog imunološkog odgovora. U tu svrhu ispitivani su brojni lijekovi i pokazalo se da bolju učinkovitost ostvaruje dugotrajna primjena manjih doza više lijekova koji različitim mehanizmima djelovanja na tumorske stanice dovode do bolje kontrole rasta tumora.

Po tom načelu predloženi su programi višednevne pripreme različitih citotoksičnih lijekova. Istodobno s razvojem palijativne medicine, više se pozornosti počelo poklanjati i palijativnoj kemoterapiji. Cilj tih terapijskih programa je zalječenje bolesti i što bolja kontrola znakova i simptoma zloćudnog tumora s ciljem uspostave i održavanja prihvatljive kvalitete života. Pri tomu se nastoji osigurati liječenje izvan bolnice sa što manje nuspojava. Za ovakav pristup pogodni su lijekovi koji se primjenjuju *per os* u malim dozama.

Prvi kemoterapijski program za liječenje refraktorne Hodgkinove bolesti sastavljen od peroralnih citostatika CEP (CCNU; etopozid, prednimustin) objavljen je 1986.¹³ Nedugo zatim pojavio se sličan program, CCEP, u kojem je prednimustin zamijenjen ciklofosfamidom i prednisonom¹⁴. Ova kemoterapijska kombinacija pokazala je učinkovitost ne samo u liječenju Hodgkinove bolesti, nego i u refraktornih ne-Hodgkinovih limfoma^{15,16}. Godine 1990. objavljen je rad Lennarda i sur.¹⁷ koji iznosi rezultate liječenja peroralnom kombinacijom prednizolona, klorambucila, etopozida i CCNU-a (PECC) u 15 bolesnika s uznapredovanim Hodgkinovim limfomom. Ukupan odgovor postignut je u 86 % bolesnika, a kompletna remisija s medijanom trajanja od 7,1 mjeseci zabilježena je u 8 bolesnika (54 %). U sljedećih 10

godina ovaj je program liječenja primijenjen u 92 bolesnika. U 80 bolesnika mlađih od 60 godina povoljan terapijski odgovor postignut je u 46 % bolesnika s prihvatljivom toksičnošću.

Modificirani CCEP (prokarbazin umjesto prednisona) korišten je u liječenju bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom prethodno zaraženih AIDS-om¹⁸. U 61 % bolesnika postignut je dobar terapijski odgovor, a u 39 % bolesnika zabilježena je kompletna remisija. Nažalost, liječenje je bilo praćeno visokom toksičnošću, poglavito mijelosu-

Ovim protokolom postignut je povoljan odgovor (KR i PR) kod 50 % bolesnika, uz sveukupno dvogodišnje preživljenje 30 % bolesnika. Bolesnici koji su primili ≥ 3 ciklusa postigli su bolji odgovor i dulje preživljenje. CCEP produljuje vrijeme do progresije bolesti, ima prihvatljivu toksičnost, provodljivost, dobro se podnosi, smanjuje troškove liječenja i nameće se kao prihvatljiva opcija u liječenju ovih bolesnika.

presijom, tako da je 11 % bolesnika umrlo. Slični rezultati ostvareni su i u afričkoj studiji u kojoj su također primijenjeni isti lijekovi¹⁹. Ukupan odgovor postignut je u 78 % bolesnika, a medijan preživljenja bio je 12,3 mjeseci. Čak je 33 % bolesnika doživjelo 5 godina. Drugi program liječenja, PEPC, koji je koristio prokarbazin umjesto CCNU-a, primjenjivan je također kao metronomička terapija. Program liječenja sastoji se od fiksnih doza prednizona (20 mg), etopozida (50 mg), prokarbazina (50 mg) i ciklofosfamida (50 mg), uz peroralni antiemetik. Primjenjuje se na dnevnoj osnovi sve dok se broj leukocita ne smanji $< 3.0 \times 10^9/L$ s ciljem da se uzima što veći broj dana, smanjujući intervale bez primjene lijeka^{20,21}. Ukupno preživljenje bilo je 69 %, s 36 % kompletnih i 33 % parcijalnih remisija. Iako je i ova kombinacija bila značajno mijelotoksična, nije zabilježen ni jedan smrtni ishod zbog kemoterapije.

Prema rezultatima dosad objavljenih studija u kojima je temeljni lijek bio etopozid, postignuti su zadovoljavajući rezultati u liječenju bolesnika s refraktornim limfomima u relapsu, dok je relativno mali broj studija u bolesnika koji nisu kandidati za intenzivno liječenje. Hainsworth je ispitivao djelotvornost etopozida kod 25 bolesnika s Hod-

gkinovim limfomom i NHL rezistentnih na prethodno standardno liječenje²². U 15 bolesnika postignut je pozitivan terapijski odgovor uz prihvatljivu toksičnost, te medijan terapijskog odgovora 5 mjeseci. Remick i sur.^{23,24} liječili su 18 bolesnika s agresivnim NHL-om u sklopu AIDS-a peroralnom primjenom etopozida, lomustina, ciklofosfamida i prokarbazina. Povoljan terapijski odgovor postignut je u 11 od 18 bolesnika, medijan preživljenja od 7 mjeseci, dok je zabilježeno malo nuspojava.

Usprkos manjim dozama i peroralnoj primjeni, ovakvi programi liječenja praćeni su pojavom toksičnosti (mijelotoksičnost i infekcije), koja je ipak značajno manja od toksičnosti izazvane intenzivnom kemoterapijom.

Ideja o primjeni peroralnog protokola u Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb postoji već 15-ak godina, a CCEP se sporadično počeo primjenjivati od 1998.

Sveukupan pozitivan odgovor na liječenje programom CCEP-a postignut je u 50 % bolesnika, ali je učinkovitost bila izraženija kod primjene većeg broj ciklusa (> 3 ciklusa) i iznosila je 62 %. Sveukupno dvogodišnje preživljenje za cijelu skupinu iznosi 30 %. Liječenje se provodilo kod bolesnika koji su u času početka liječenja imali proširenu bolest (Ann Arbor III i IV) i bili u lošem psihofizičkom stanju (ECOG \geq 3). Dvanaest bolesnika prethodno je liječeno s 3 ili više linija terapije, uključujući i transplantaciju koštane srži, dok je 8 bolesnika bilo neprikladno za liječenje intenzivnim protokolima zbog dobi (> 65 godina) i pridruženih bolesti. U ovom času samo je dvoje bolesnika živo, dok je preostalih 18 bolesnika umrlo, 10 od progresije osnovne bolesti, 6 zbog infektivnih komplikacija i dvoje zbog mijelotoksičnosti. Neutropenijska vrućica zabilježena je kod 40 % bolesnika. Dodatak filgrastina (G-CSF) nije značajnije utjecao na preživljenje, ali je utjecao na redovito provođenje ciklusa. Dosadašnja iskustva pokazala su da bolesnici koji nisu kandidati za intenzivno liječenje lakše prihvaćaju peroralnu terapiju, ne zahtijevaju česte hospitalizacije, a toksičnost je prihvatljiva.

Uzimajući u obzir loš psihofizički status bolesnika i proširenost bolesti, naši rezultati su podudarni s rezultatima drugih autora. Veći broj ciklusa

CCEP-a povećava učinkovitost liječenja, a dob i spol nisu značajnije utjecali na rezultate. Nuspojave vezane uz primjenu programa CCEP očekivane su i u skladu su s opisivanima u literaturi. Treba spomenuti da je cijena peroralnog etopozida relativno visoka, no zanemariva u odnosu na troškove bolničkog liječenja. Osim toga, lijekovi su lako dostupni i mogu se primjenjivati u manjim centrima.

ZAKLJUČAK

Peroralni kemoterapijski program CCEP pokazao je zadovoljavajuće rezultate u liječenju bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim limfomom koji nisu odgovorili na standardno liječenje ili imaju kontraindikacije za primjenu agresivne kemoterapije. Povoljni odgovor je postignut u 50 % bolesnika, ponajprije u bolesnika koji su primili \geq 3 ciklusa CCEP-a. Uspjeh liječenja u tih bolesnika bio je iznad 60 %, uz sveukupno dvogodišnje preživljenje od 30 %. CCEP produljuje vrijeme do progresije bolesti, ima prihvatljivu toksičnost, dobro se podnosi, smanjuje troškove liječenja i nameće se kao prihvatljiva opcija u liječenju ovih bolesnika.

LITERATURA

1. Bertolini F, Paul S, Mancuso P, Monestiroli S, Gobbi A, Shaked Y et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res* 2003;63:4342-6.
2. Rozados VR, Sánchez AM, Gervasoni SI, Berra HH, Matar P, Graciela Scharovsky O. Metronomic therapy with cyclophosphamide induces rat lymphoma and sarcoma regression, and is devoid of toxicity. *Ann Oncol* 2004;15:1543-50.
3. Gille J, Spieth K, Kaufmann R. Metronomic low-dose chemotherapy as antiangiogenic therapeutic strategy for cancer. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:26-32.
4. Sung CC, Chang PY, Cheng MF, Sheu LF, Yao NS. Successful metronomic low-dose cyclophosphamide therapy in an older patient with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Ann Hematol* 2009;88:1257-9.
5. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001;86:266-73.
6. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244-53.

7. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoybe RD, Specht L, Horning SJ et al. Revised response criteria for malignant lymphoma *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
8. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, version 2.0. Bethesda, Md.: National Cancer Institute, March 1998 International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329:987-94.
9. Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria, version 4.0. Bethesda, MD.: National Cancer Institute, June 2010.
10. Kaplan E, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-80.
11. Dawson B, Trapp RG (eds). *Basic & Clinical biostatistics*. Lange Medical Books, McGraw-Hill, 2001;211-21.
12. Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria, version 4.0. Bethesda, MD.: National Cancer Institute, June 2010.
13. Santoro A, Viviani S, Valagussa P, Bonfante V, Bonadonna G. CCNU, Etoposide and Prednimustine (CEP) in refractory Hodgkin's disease. *Sem Onc* 1986;(Suppl 1):23-5.
14. Miller AN, Moreb J, Killeen RB. All-oral chemotherapy in refractory Hodgkin's disease. *Lancet* 1991;337:1408.
15. Dorigo A, Mansberg R, Kwan YL. Lomustine, etoposide, methotrexate and prednisone (LEMP) therapy for relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1993;50:37-40.
16. Sawyer EJ, Timothy AR. Low dose palliative radiotherapy in low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1997;42:49-51.
17. Lennard AL, Carey PJ, Jackson GH, Proctor SJ. An effective oral combination in advanced relapsed Hodgkin's disease prednisolone, etoposide chlorambucil and CCNU. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26:301-5.
18. Orem J, Fu P, Ness A, Mwanda WO, Remick SC. Oral combination chemotherapy in the treatment of AIDS-associated Hodgkin's disease. *East Afr Med J* 2005;(Suppl):144-9.
19. Otieno MW, Banura C, Katongole-Mbidde E, Johnson JL, Ghannoum M, Dowlati A et al. Therapeutic challenges of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the United States and East Africa. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:718-32.
20. Coleman M, Ruan J, Furman RR, Niesvizky R, Martin P, Leonard JP. Oral combination chemotherapy for refractory /relapsed lymphoma with the PEP-C (C3) regimen (daily prednisone, etoposide, procarbazine, cyclophosphamide): low dose continuous metronomic multidrug therapy. *Proc Am Soc Clin Onc* 2007;25:457(abst 8064).
21. Coleman M, Martin P, Ruan J, Furmann R, Niesvizky R, Elstrom R et al. Prednisone, etoposide, procarbazine and cyclophosphamide (PEP-C) oral chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: Low-dose metronomic multidrug therapy. *Cancer* 2007;112:2228-32.
22. Hainsworth JD. Chronic administration of etoposide in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1993;10:65-72.
23. Remick SC, McSharry JJ, Wolf BC, Blanchard CG, Eastman AY, Wagner H et al. Novel oral combination chemotherapy in the treatment of intermediate-grade and high-grade AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1691-702.
24. Remick SC, Sedransk N, Haase RF, Blanchard CG, Ramnes CR, Nazeer T et al. Oral Combination Chemotherapy in Conjunction With Filgrastim (G-CSF) in the Treatment of AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma: Evaluation of the Role of G-CSF; Quality-of-Life Analysis and Long-Term Follow-Up, *American Journal of Hematology* 2001;66:178-88.