



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Chłoniaki agresywne z komórek B z podwójną/ potrójną translokacją – double/triple hit lymphoma

Aggressive B-cell lymphoma with double/triple translocations involving MYC – double/triple hit lymphoma



Jan Walewski*

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, kierownik prof. dr hab. med. Jan Walewski, Warszawa, Polska
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, dyrektor prof. dr hab. med. Krzysztof
Warzocha, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.06.2015

Zaakceptowano: 06.07.2015

Dostępne online: 17.07.2015

Słowa kluczowe:

- double hit lymphoma
- double expressor lymphoma
- rearanżacje MYC
- BCL2
- chłoniaki nieklasyfikowalne z komórek B o cechach pośrednich między DLBCL i BL

Keywords:

- Double hit lymphoma
- Double expressor lymphoma
- MYC
- BCL2 rearrangements
- B-cell lymphoma unclassifiable with features intermediate between DLBCL and BL

A B S T R A C T

Large B-cell lymphoma with cytogenetically detected rearrangement and/or increased copy number of MYC, BCL2, and/or BCL6 are frequently termed *double/triple hit lymphoma* (DHL/THL) due to molecular, biologic, and clinical similarities. In particular, patient outcome after standard therapy is disappointing; there is a high risk of central nervous system involvement, and resistance to second-line treatment in case of recurrent or progressive disease. DHL/THL are not recognized as a separate diagnostic entity, and should be diagnosed within the category of B-cell lymphoma unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma (BCLU). In majority of cases, DHL/THL display molecular and phenotypic features of GCB (*germinal center B-cell-like*) cell of origin. There is also a distinct group of large B-cell lymphoma with overexpression of MYC (usually $\geq 40\%$ cells positive), BCL2, and/or BCL6 (usually $\geq 50\text{--}70\%$ cells positive), called *double expressor* (DE). These cases are in majority derived from non-GCB/ABC cell of origin. Similar to the DHL, prognosis in DE is poor, and second-line therapy in case of relapse or progression is unsuccessful. Limited, available clinical data suggest that a standard immunochemotherapy R-CHOP is unacceptable for both DHL and DE, and new approaches to therapy and new drugs are needed.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

* Adres do korespondencji: Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, Polska.
Adres email: walewski@coi.pl

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.07.002>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Chłoniak *double/triple hit* jest określeniem żargonowym odnoszącym się do agresywnych chłoniaków z komórek B, w których stwierdza się obok translokacji genu *MYC* [4] inną translokację, najczęściej genu *BCL2*, rzadziej – *BCL6* i najrzadziej – obu tych genów. Przypadki z występowaniem rearanżacji potrójnej są podobne pod względem obrazu klinicznego i odpowiedzi na leczenie do przypadków z rearanżacją podwójną (*MYC, BCL2*), dlatego też przyjmuje się określenie *double hit* (DHL) dla całej tej grupy chłoniaków [1]. Powodem wyróżniania tej grupy chłoniaków w piśmiennictwie ostatnich lat jest nagromadzenie obserwacji klinicznych wskazujących na niezadowalającą skuteczność leczenia w tych przypadkach, a także danych laboratoryjnych dotyczących charakterystyki genetycznej i molekularnej. Z punktu widzenia kategorii diagnostycznych zdefiniowanych w klasyfikacji WHO 2008, chłoniaki DHL najczęściej są zaliczane do grupy chłoniaków nieklasyfikowalnych o cechach pośrednich między chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) a chłoniakiem Burkitta (BCLU) – 32–78% oraz, rzadko, do chłoniaków DLBCL inaczej nieokreślonych (NOS) – 2–12% [2]. Pojawiające się postulaty wyodrębnienia specjalnej kategorii diagnostycznej dla DHL nie znajdują, jak dotychczas, szerszego poparcia [1]. Próby ustalenia optymalnego leczenia DHL są utrudnione ze względu na brak perspektywnych badań klinicznych oraz niewielką liczebność pacjentów spełniających kryteria DHL w badaniach klinicznych lub opracowaniach rejestrowych dotyczących DLBCL lub BCLU [3].

Dodatkową komplikacją jest występowanie przypadków zwiększonej ekspresji białka *MYC* i *BCL2*, która nie jest w uchwytany sposób powiązana z rearanżacją odpowiednich genów [4–7]. Ten rodzaj chłoniaków jest określany, również żargonowo, jako *double expressors* (DE). Występują one znacznie częściej niż DHL [8]. Chociaż niektóre cechy patomorfologiczne i kliniczne DHL i DE mogą być podobne, to większość dostępnych danych przemawia za ich odrębnym pochodzeniem z komórki początkowej: DHL wykazują cechy fenotypowe i molekularne komórki ośrodków rozmnażania (GCB, *Germinal Center B-cell-like*), a DE – cechy komórki ABC (*Activated B-cell-like*), a według kryteriów immunohistochemicznych – non-GCB [9].

Kategoria BCLU jest heterogenna i nie stanowi odrębnej jednostki chorobowej [2]. Obejmuje ona przypadki wykazujące cechy morfologiczne i genetyczne występujące zarówno w DLBCL, jak i w chłoniaku Buritta (BL), jednak ze względu na występowanie innych cech nie można rozpoznać żadnej z tych dwóch jednostek. BCLU nie obejmuje w szczególności odmiany DLBCL z rearanżacją *MYC*, BL bez rearanżacji *MYC* w badaniu cytogenetycznym FISH, ale może obejmować chłoniaki grudkowe (FL) transformowane w DLBCL. Chłoniaki BCLU wykazują w większości przypadków cechy morfologiczne pośrednie między DLBCL i BL, stwierdza się rozlany naciek średniej i dużej wielkości komórek, ale obraz jest zwykle bardziej polimorficzny niż w BL. Frakcja proliferacyjna jest wysoka, Ki67 w zakresie 50–100%, występuje obraz gwiazdzistego nieba (makrofagi), a fenotyp odpowiada BL: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, si^g+, CD10+, BCL6+, BCL2-, IRF4/MUM1-. Wystąpienie odczynu BCL2+ wyklucza rozpoznanie BL i kwalifikuje taki przypadek jako DE (*double expressor*). Choroba występuje u dorosłych, zwłaszcza u ludzi starszych, zazwyczaj jest uogólniona, z umiejscowieniami

pozewzłowymi, ale bez przewagi okolicy krętniczko-kątniczej jak w BL, częste jest zajęcie krwi i szpiku.

Zmiany genetyczne w BCLU mają charakter złożony. Jak w innych nowotworach z limfocytów B, występuje klonalna rearanżacja genów immunoglobulin (IG). Translokacja genu 8q24/*MYC* występuje w 35–50% przypadków, jednak partnerem translokacji jest często inny gen niż IG (non-IG-*MYC*). Translokacja obejmująca gen *BCL2* występuje w około 15% przypadków BCLU i wówczas jest zmianą definiującą DHL. Rzadziej współistnieje translokacja obejmująca *BCL6* (*triple hit*). Częstość dodatkowych translokacji wzrasta z wiekiem. W przypadkach non-IG-*MYC* oraz DHL, kariotyp jest złożony (*complex karyotype*).

Rozpoznanie DHL wymaga zastosowania technik cytogenetycznych. Klasyczna ocena kariotypu może być wystarczająca, jednak wymaga dostępności świeżego materiału i jest pracochłonna. Obecnie najczęściej wykonuje się badanie FISH (*fluorescent in-situ hybridization*) z zastosowaniem znakowanej sondy dla odpowiedniego genu. Badanie to udaje się w większości przypadków wykonać na skrawkach bloków parafinowych, ale wykorzystuje się także rozmazy, odciski i świeże komórki w interfazie lub metafazie. Największą czułość wykazują sondy rozdzielające (*break-apart*). Niekiedy dają one wynik fałszywie ujemny, jeżeli punkt pęknięcia wypada poza ich zasięgiem. Sondy fuzyjne dwukolorowe mają zastosowanie w przypadkach rearanżacji *MYC* niewykrytych z zastosowaniem sondy rozdzielającej lub w celu wykrycia partnera translokacji *MYC*. Minimalny zakres badań diagnostycznych DHL obejmuje zastosowanie sondy rozdzielającej *MYC*, a w razie wyniku dodatniego, sondy *BCL2* i jeżeli wynik jest ujemny – sondy rozdzielającej *BCL6* [1].

Ostatnio pojawiają się sugestie, że kategorię DHL zdefiniowaną w oparciu o stwierdzenie podwójnej rearanżacji *MYC* i *BCL2* należałoby rozszerzyć o przypadki, w których występują dodatkowe kopie tych genów bez wykrywalnej translokacji. Według aktualnych doniesień obejmujących duże grupy chorych, przebieg kliniczny DHL zdefiniowanych w oparciu o translokacje lub liczbę kopii jest podobny [10]. Zwraca się jednak uwagę, że wpływ dodatkowych liczby kopii genów *BCL2* i *BCL6* na rokowanie może być trudny do ustalenia, ponieważ wykazano wcześniej, że w przypadkach DLBCL z amplifikacją *MYC* liczbą kopii >4 wiąże się ze złym rokowaniem, inaczej niż jeżeli dodatki kopii *MYC* wynoszą 3–4, co zdarza się znacznie częściej [1].

Obecność rearanżacji/amplifikacji genów *MYC, BCL2, BCL6* może, ale nie musi wiązać się z ekspresją odpowiednich białek. Postulowano wykorzystanie testów immunohistochemicznych (IHC) jako swego rodzaju testów przesiewowych, aby obniżyć liczbę badań FISH wykonywanych w diagnostyce DHL. Proponowano, aby ograniczyć testy FISH do kategorii BCLU i tych przypadków chłoniaków agresywnych, w których frakcja proliferacyjna na podstawie barwienia Ki67 jest bardzo wysoka. Jednak spora część DHL wykazuje wskaźnik proliferacji <90%, a nawet <80% i pod względem obrazu patomorfologicznego przypomina DLBCL. Próby ustalenia korelacji między stopniem ekspresji *MYC* a występowaniem rearanżacji doprowadziły do stwierdzenia, że taka korelacja jest tylko częściowa i nieprzewidywalna [1]. Wykazanie ekspresji *MYC* w IHC zależy od wielu czynników, takich jak żywotność komórek i technika barwienia. Ponadto, nie udaje się ustalić

wartości progowej odsetka komórek dodatnich w IHC, którą należy uznać za wystarczającą i powtarzalną. Nawet w przypadku BL wykazywano w dużej części przypadków ekspresję MYC w IHC na poniżej 50% komórek. Najczęściej przyjmuje się wartość $\geq 40\%$, ale i wówczas powtarzalność jest zawodna. Obecnie przeważa w piśmiennictwie przekonanie, że najbardziej racjonalne jest wykonywanie badań FISH we wszystkich przypadkach BCLU oraz DLBCL, ewentualnie z ograniczeniem do typu GCB DLBCL. Interpretację danych z piśmiennictwa komplikuje dodatkowo różnorodność wartości progowych dodatniego wyniku IHC dla BCL2. Chociaż w większości badań przyjmuje się wartość $\geq 50\%$ komórek dodatnich, to zakres używanych progów jest zmienny od >0 do $\geq 70\%$. Ponadto, interpretacja i powtarzalność barwienia na BCL2 wydają się niepewne [1, 11].

Pojawiają się sugestie, że pracochłonna diagnostyka DHL nie jest celowa, ponieważ jeszcze bardziej negatywny wpływ na rokowanie ma ekspresja białek (*double expressors*) i występuje ona częściej niż rearanżacje i amplifikacje, a 80–90% przypadków DHL jest jednocześnie DE. Przy takim założeniu, większość przypadków DHL z rearanżacją BCL6 pozostałoby nierozpoznanych. Należy też wziąć pod uwagę, że zjawiska *double hit* i *double expressor* nie są w żadnym razie równoważne. Zasadnicza różnica występuje pod względem komórki początkowej; w większości przypadków DHL wykazywano fenotyp i genotyp odpowiadający komórce GCB. Przeciwnie, większość badań chłoniaków DE wykazuje cechy non-GCB w około 2/3 badanych przypadków. Chłoniaki DE występują znacznie częściej niż DHL i stanowią 19–34% przypadków DLBCL i 20% BCLU. Są to zatem odmienne typy chłoniaków także pod względem biologicznym. Ponadto wykazano, że różnice przeżycia całkowitego między chorymi z odmianą GCB i ABC/non-GCB zanikają po wyłączeniu z analizy przypadków DE [4].

Jednak w obecnym stanie wiedzy przyjmuje się, że nie są dostępne wiarygodne dane kliniczne, które uzasadniałyby podejmowanie decyzji terapeutycznych w oparciu o kategoryzację chorych według kryteriów DHL lub DE [1, 3].

Znaczenie rokownicze rearanżacji MYC (MYC-R) oceniano w kilku badaniach retrospektywnych dotyczących danych gromadzonych prospektywnie, obejmujących chorych na DLBCL leczonych w pierwszej linii w większości programem R-CHOP lub podobnym (R-CHOEP, R-CHOP-14), w których rearanżacje MYC, BCL2 i BCL6 oceniano metodą FISH w interfazie [11]. Odsetek chorych z MYC-R wynosił 6–14%, a odsetek chorych z DHL 3–11%. W trzech z tych badań obejmujących łącznie ponad 500 chorych wykazano, że MYC-R wiąże się ze znamienne krótszym 5-letnim przeżyciem całkowitym wynoszącym około 30% w porównaniu z około 70% u chorych bez MYC-R. Występowanie MYC-R korelowało z wysokim ryzykiem IPI oraz ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby do ośrodkowego układu nerwowego [3, 11, 12]. Natomiast w badaniu randomizowanym grupy brytyjskiej porównującym R-CHOP21 i R-CHOP-14 w grupie 1080 chorych na DLBCL obecność rearanżacji MYC, BCL2 i BCL6 nie miała wpływu na wyniki leczenia [13]. Badanie wykonane w ramach konsorcjum *Molecular Mechanisms in Malignant Lymphoma Network Project* obejmujące 80 chorych na chłoniaki z komórek B z rearanżacją MYC, ale nie spełniające kryteriów molekularnych chłoniaka Burkitta,

z których większość otrzymała leczenie bez rytuksymabu, wykazało, że krzywe przeżycia chorych z rozpoznaniem *single hit* (SHL, tylko MYC-R) i *double hit* (MYC/BCL2-R) są porównywalne i osiągają plateau na poziomie zaledwie 30%. Przeżycie pacjentów bez rearanżacji MYC było znamienne lepsze [12]. Nie stwierdzono istotnych różnic między przypadkami SHL i DHL pod względem złożoności genomowej, genów uczestniczących w translokacji MYC (*IG/non-IG*), poziomu ekspresji MYC ani profilu ekspresji genów. Przypadki DHL wykazywały w większości profil ekspresji genów charakterystyczny dla odmiany GCB i większą częstość mutacji *IGH* oraz MYC. W ocenie 39 chorych z rozpoznaniem BCLU leczonych w ośrodkach *Nebraska Lymphoma Study Group* w długim przedziale czasu, również stwierdzono jednolicie złe rokowanie przypadków DHL i SHL [14].

W szeregu badań retrospektywnych obejmujących znaczące grupy chorych leczonych programem R-CHOP oceniano ekspresję MYC, BCL2 i BCL6 metodą IHC, a także rearanżacje metodą FISH i oceniano korelacje kliniczne. Odsetek chorych z wysoką ekspresją MYC i BCL2 wynosił w tych grupach 20–44%, a 3- lub 5-letnie przeżycie było znamienne statystycznie mniejsze niż u chorych bez nadekspresji, także w przypadkach bez rearanżacji genów. Jedynie w badaniu dotyczącym zastosowania programu EPOCH-R nie wykazano istotnej różnicy przeżycia całkowitego i wolnego od progresji w zależności od ekspresji MYC/BCL2, która występowała u 20% chorych na DLBCL [8].

W wieloośrodkowym badaniu retrospektywnym obejmującym największą z dotychczas publikowanych liczbę 311 chorych z DHL leczonych w latach 2000–2012 oceniono wpływ elementów charakterystyki klinicznej, rodzaju leczenia indukcyjnego oraz konsolidacji z zastosowaniem leczenia mieloablacyjnego i transplantacji komórek krwiotwórczych (HCT) na przeżycie chorych [15]. Do oceny włączono chorych z cytogenetycznym rozpoznaniem (FISH) rearanżacji MYC, BCL2 i BCL6, nie włączono chorych ze zwiększoną liczbą kopii tych genów, ani nie stosowano kryteriów IHC (DE). U 50% chorych rozpoznano DLBCL, u 48% – BCLU, u pozostałych 2% – FL (chłoniak grudkowy). Obok rearanżacji MYC, stwierdzono rearanżację BCL2 w 87%, BCL6 – w 5%, a BCL2 i BCL6 (*triple hit*) w 8% przypadków. Mediana (zakres) wieku chorych wynosiła 60 (19–87), stopień IV zaawansowania stwierdzono w 65%, objawy systemowe – w 45%, zajęcie szpiku – w 41%, pierwotne zajęcie OUN – w 7% (u 1/3 chorych nie oceniano OUN wyjściowo), podwyższony poziom LDH – w 76% przypadków. W leczeniu indukcyjnym zastosowano R-CHOP – 32%, R-HyperCVAD/MA – 21%, DA-EPOCH-R – 21%, R-CODOX-M/IVAC – 14% chorych. Profilaktykę zajęcia OUN dokanałową otrzymało 56% chorych (metotreksat, cytarabinę lub oba leki). Leczenie konsolidujące z zastosowaniem HCT otrzymało 27%, w tym w pierwszej całkowitej remisji (CR) – 17% chorych (auto- 13%, allo- 5%). Mediana (zakres) czasu obserwacji chorych żyjących wyniosła 23 (1–126) miesiące, 2-letni czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) – 40% i całkowitego (OS) – 49%. Wykazano znamienne statystycznie różnicę PFS na korzyść każdego z programów intensywnej chemioterapii w porównaniu z R-CHOP (mediana 21,6 vs 7,8 miesiąca, $p=0,001$), ale nie było znamiennej różnicy między poszczególnymi programami intensywnymi. Wśród chorych, którzy uzyskali CR po leczeniu indukcyjnym, 2-letnie OS chorych

poddanych konsolidacji HCT wyniosło ok. 90%, a chorych obserwowanych – ok. 75%, jednak różnica OS nie była znamienna statystycznie. Pierwotne zajęcie OUN wiązało się ze znamienne gorszym OS chorych w porównaniu z chorymi z potwierdzoną nieobecnością chłoniaka w płynie mózgowo-rdzeniowym (mediana OS 6 vs 36 miesięcy, $p < 0,0001$). Wśród pacjentów, u których nie stwierdzono pierwotnego zajęcia OUN, profilaktyka z zastosowaniem metotreksatu (dokanałowo lub dożylnie w wysokich dawkach) wiązała się z lepszym OS w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymywali leczenia ukierunkowanego na OUN (mediana OS 45 vs 14 miesięcy, $p = 0,06$). Nawrót choroby lub oporność na leczenie wiązały się z bardzo złym rokowaniem. Mediana OS chorych, którzy otrzymali leczenie ratunkowe drugiej linii (np. R-ICE) wyniosła 17 miesięcy, a chorych pozostawionych bez leczenia – 8 miesięcy. Analiza zmiennych pojedynczych pod względem wpływu na OS wykazała, że 10 czynników miało istotny wpływ niepomysłny: wiek ≥ 60 , stan sprawności ECOG > 1 , WBC > 10 G/l, hipoalbuminemia, LDH $> 3 \times$ normy, objawy systemowe B, > 1 umiejscowienie pozawęzłowe, stopień zaawansowania III lub IV, zajęcie szpiku i zajęcie OUN. Natomiast nie miały wpływu na przeżycie takie czynniki, jak rozpoznanie (DLBCL vs BCLU), rodzaj rearanżacji dodatkowej (BCL2 vs BCL6, vs THL), rodzaj komórki początkowej (GCB vs non-GCB). W analizie wielu zmiennych, 4 czynniki zachowały istotność pod względem zwiększonego ryzyka zgonu: leukocytoza, LDH, zaawansowanie i zajęcie OUN. Po uwzględnieniu tych 4 czynników wysokiego ryzyka, analiza wpływu rodzaju indukcji na OS wykazała, że intensywne indukcja remisji była związana z lepszym OS (HR 0,53; 95% CI 0,29; 0,98; $p = 0,042$). W oparciu o 4 istotne czynniki ryzyka autorzy opracowali model rokowniczy, w którym każdej zmiennej wyjściowej przypisano wartość 1 punktu. Model ten – DPI (DHL Prognostic Index) umożliwia równomierną separację krzywych przeżycia według stopnia ryzyka: niskie ryzyko (punktacja 0) 2-letnie OS 91%, pośrednie ryzyko (punktacja 1) 2-letnie OS 59%, wysokie ryzyko (punktacja 2–4) 2-letnie OS 41%. Model ten pozwala na identyfikację przed leczeniem pacjentów o bardzo dobrym rokowaniu, którzy jednak stanowili w badanej grupie zaledwie 7% chorych. Po uwzględnieniu wszystkich czynników ryzyka (IPI i DPI), analiza przeżycia pacjentów, którzy otrzymali konsolidację HCT w pierwszej całkowitej remisji, w porównaniu z tymi, którzy byli tylko obserwowani, nie wykazała różnic ($p > 0,18$).

Badanie to, jakkolwiek najobszerniejsze pod względem liczby chorych i zakresu oceny z dotychczas publikowanych na temat DHL, jest badaniem retrospektywnym ze sporą liczbą brakujących danych. Dlatego też ma ono jedynie znaczenie generujące hipotezy, które wymagają dalszej weryfikacji. Hipotezy te dotyczą korzystnej roli intensywnej indukcji remisji oraz konsolidacji remisji metodą HCT [15].

Ostatnio przedstawiono także retrospektywną ocenę 129 chorych z DHL leczonych w MD Anderson Cancer Center (Houston, USA) w latach 2003–2013. Kryterium diagnostyczne było tu szersze w porównaniu z omawianym badaniem wielośrodkowym, ponieważ uwzględniano nie tylko przypadki rearanżacji (translokacji), ale i amplifikacji powyżej 2 kopii MYC, BCL2 i/lub BCL6. U 65% chorych rozpoznano DLBCL, u 27% – BUCL, u 7% – DLBCL po transformacji FL lub FL G3. Charakterystyka chorych była w obu

badaniach podobna, zajęcie szpiku występowało u 41%, a OUN – u 10% chorych (spośród 52 badanych w tym kierunku). Rearanżacja MYC i BCL2 występowała u 72%, a potrójna rearanżacja – u 11% chorych. Do najczęściej stosowanych programów leczenia indukcyjnego należał program R-CHOP – 44%, R-HyperCVAD/MA – 26% i R-EPOCH – 22% chorych leczonych. Częstość CR była większa po indukcji programami intensywnymi (68%) niż po R-CHOP (40%). Mediana czasu obserwacji wyniosła 18 miesięcy dla chorych żyjących, 3-letnie przeżycie bez wydarzeń (EFS) – 29%, 3-letnie OS – 38% w całej grupie chorych. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że czynnikami wysokiego ryzyka dla EFS i OS był stan sprawności ECOG ≥ 2 oraz zajęcie szpiku. Po uwzględnieniu czynników ryzyka, EFS i OS po indukcji R-EPOCH były znamienne lepsze niż po R-CHOP. Leczenie konsolidujące pierwszą remisję całkowitą lub częściową (HCT) zastosowano u 20% chorych, ale nie miało ono istotnego wpływu na przeżycie w porównaniu z chorymi obserwowanymi. Progresa choroby wiązała się z bardzo złym rokowaniem: 3-letnie OS – 7%, u chorych poddanych HCT – 15%. Częstość wtórnego zajęcia OUN po 3 latach wyniosła 13%. Na podstawie oceny wyników leczenia 129 chorych z DHL, autorzy rekomendują prospektywne badania kliniczne, jako pierwszą opcję postępowania w tej grupie chorych. W praktyce klinicznej, poza badaniem klinicznym, autorzy rekomendują program R-EPOCH i leczenie ukierunkowane na OUN w przypadku występowania chociaż 1 czynnika ryzyka oraz leczenie konsolidujące z zastosowaniem HCT u chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne [10].

W Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii – Instytutu w latach 2000–2014 leczono 37 chorych z rozpoznaniem BCLU, w tym 16 chorych z DHL według kryteriów FISH (rearanżacja i amplifikacja). Większość chorych ($n = 25$) była leczona programem R-CHOP, program GMALL-B-ALL/NHL 2002 zastosowano u 7 chorych i R-CODOXM/IVAC – u 5 chorych. Przeżycie 3-letnie OS i PFS wyniosło w całej grupie, odpowiednio, 65% i 45%, a w podgrupie DHL, odpowiednio, 55% i 38%. Ocena aktywności poszczególnych programów indukcyjnych nie jest możliwa ze względu na małe liczby chorych. Wyniki uzyskane z zastosowaniem programów R-CHOP i GMALL wydają się porównywalne, wyniki uzyskane u 5 chorych leczonych programem R-CODOXM/IVAC wyraźnie odbiegają na niekorzyść, prawdopodobnie ze względu na selekcję chorych. Przeżycie chorych w całej grupie było wyraźnie zależne od liczby czynników ryzyka IPI: 3-letnie OS i 3-letnie PFS chorych z najwyższej 1 czynnikiem ryzyka wyniosł 100%, u chorych z 2 lub więcej czynnikami, OS wyniosło 30%, PFS – 25%.

Wnioski

Diagnostyka chłoniaków DHL wymaga zastosowania metod cytogenetycznych, a identyfikacja tych przypadków jest wskazana ze względu na ich agresywny przebieg i konieczność rozważenia alternatywnych metod leczenia, ponieważ większość danych sugeruje, że standardowy program R-CHOP nie jest optymalny [3, 11]. Według kryteriów

obowiązującej obecnie klasyfikacji WHO 2008, przypadki DHL powinny być włączane do kategorii diagnostycznej BCLU – chłoniaków nieklasyfikowalnych o cechach pośrednich między DLBCL a BL [1]. Występujące częściej od DHL chłoniaki wykazujące ekspresję białka MYC i BCL2 oraz/lub BCL6 stanowią grupę odmienną pod względem biologicznym, określaną jako DE (*double expressor*), która jest ostatnio przedmiotem szerokiego zainteresowania ze względu na gorsze rokowanie od DLBCL NOS, ale nieco lepsze niż DHL, jednak nie ma zgodności opinii na temat celowości ich wyodrębnienia jako kategorii diagnostycznej [1]. Takie wyodrębnienie byłoby utrudnione ze względu na problemy dotyczące powtarzalności i interpretacji badań immunohistochemicznych oraz brak jednolitych kryteriów progowych dla testów IHC w publikowanych badaniach. Publikowane ostatnio dane kliniczne dotyczące dużych grup chorych z rozpoznaniem cytogenetycznym DHL wskazują na wyraźną zależność wyników leczenia od klinicznych czynników rokowniczych, takich jak stan sprawności, zajęcie OUN, zajęcie szpiku, leukocytoza oraz czynniki ryzyka IPI [16]. Pewna część chorych, zwłaszcza tych, u których nie występują czynniki ryzyka, może być trwale wyleczona, jednak 2–3-letnie przeżycie większości chorych nie przekracza 30% i konieczne jest poszukiwanie nowych metod leczenia. Na podstawie dostępnych obecnie danych można przyjąć, że zintensyfikowane programy immunochemioterapii indukcyjnej są bardziej odpowiednie od programu R-CHOP, a w szeregu doniesień wyróżnia się skutecznością program DA-EPOCH-R [11, 17]. Ze względu na wysokie ryzyko zajęcia OUN wskazane jest stosowanie w indukcji remisji leczenia ukierunkowanego na OUN (metotreksat dokanałowo lub systemowo). Rola konsolidacji remisji z zastosowaniem leczenia mieloablacyjnego i auto- lub allo-HCT jest niepewna, ale może być rozważana u chorych obciążonych czynnikami ryzyka w związku z brakiem skutecznego leczenia w przypadkach nawrotu lub progresji choroby [11, 18, 19].

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology* 2014;80–99.
- [2] Kluin PM, Harris NL, Stein H, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. W: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, eds. *International Agency for Research on Cancer. Lyon: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*; 2008. p. 265–266.
- [3] Dunleavy K. Double-hit lymphomas: current paradigms and novel treatment approaches. *Hematology* 2014;107–112.
- [4] Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* 2013;121:4021–4031.
- [5] Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical Double-Hit Score Is a Strong Predictor of Outcome in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3460–3467.
- [6] Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent Expression of MYC and BCL2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452–3459.
- [7] Horn H, Ziepert M, Becher C, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2013;121:2253–2263.
- [8] Valera A, Lopez-Guillermo A, Cardesa-Salzman T, et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Haematologica* 2013;98:1554–1562.
- [9] Scott DW, Wright GW, Williams PM, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood* 2014;123:1214–1217.
- [10] Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014;166:891–901.
- [11] Cheah CY, Oki Y, Westin JR, Torturro F. A clinician's guide to double hit lymphomas. *Br J Haematol* 2015;168:784–795.
- [12] Aukema SM, Kreuz M, Kohler CW, et al. Biological characterization of adult MYC-translocation-positive mature B-cell lymphomas other than molecular Burkitt lymphoma. *Haematologica* 2014;99:726–735.
- [13] Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381:1817–1826.
- [14] Perry AM, Crockett D, Dave BJ, et al. B-cell lymphoma unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma: study of 39 cases. *Br J Haematol* 2013;162:40–49.
- [15] Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124:2354–2361.
- [16] Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol* 2014;25:2124–2133.
- [17] Dunleavy K, Fanale M, LaCasce A, et al. Preliminary report of a multicenter prospective phase II study of DA-EPOCH-R

- in MYC-rearranged aggressive B-cell lymphoma. *Blood* 2014;124. Abstract 395.
- [18] Puvvada SD, Stiff PJ, Leblanc M, et al. MYC associated and double protein lymphoma: subset analysis of SWOG S9704. *Blood* 2014;124. Abstract 1710.
- [19] Cassaday RD, Stevenson PA, Bryant BH, et al. Failure of intensified induction therapy and inability to undergo stem cell transplantation predict dismal outcomes in relapsed/refractory MYC+ B-cell lymphoma. *Blood* 2014;124. Abstract 1731.