



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

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

Praca poglądowa/Review

Chłoniak rozlany z dużych limfocytów B – czy R-CHOP-21 jest leczeniem optymalnym?



Diffuse large B cell lymphoma – whether R-CHOP-21 is an optimal treatment?

Krzysztof Warzocha *

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 05.03.2015

Słowa kluczowe:

- chłoniak rozlany z dużych komórek B
- immunochemioterapia
- patogeneza
- terapia celowana
- chorzy w podeszłym wieku

Keywords:

- Diffuse large B-cell lymphoma
- Immunochemotherapy
- Pathogenesis
- Targeted therapy
- Elderly patients

ABSTRACT

The last decade has witnessed significant advances in understanding the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). This has been evidenced by a 2008 classification published by the World Health Organisation (WHO), describing several clinically-pathologically distinct subtypes of DLBCL as well as at least two molecular categories which include GCB (germinal centre B-cell like) and ABC (activated B-cell like) DLBCL. Hence in such cases, designing any uniform or effective therapy is practically impossible, unlike that for other more homogenous cancers. It has become therefore necessary to optimize basic chemotherapeutic procedures, common to large patient groups, whilst simultaneously adopting individually tailored approaches targeted at those genetic aberrations proven significant in the pathogenesis of DLBCL. In addition, important differences in patient management are advised in treating the elderly.

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

Wprowadzenie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL; *diffuse large B-cell lymphoma*) to grupa nowotworów układu chłonnego

wywodzących się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B pochodzących z ośrodków rozmnażania. Różnorodność cech morfologicznych, genotypowych, biologicznych i klinicznych stała się podstawą do ich podziału na jednostki histokliniczne, warianty morfologiczne, podtypy immunohistochemiczne

* Adres do korespondencji: Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa, Polska.

Adres email: warzocha@ihit.waw.pl.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.011>

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

i podgrupy molekularne. Są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta z wiekiem, od 2:100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45:100 000 w wieku 60–64 lat do 112:100 000 w wieku 80–84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL jest w wieku przekraczającym 65 lat, który uznaje się za wiek podeszły dla tej grupy nowotworów.

Profil molekularny

Badania profilu ekspresji (GEP; *gene expression profiling*) genów wykazały, że istnieją co najmniej 3 podgrupy molekularne DLBCL, w tym GCB (*germinal center B-cell like*), ABC (*activated B-cell like*) i typ 3. Mechanizmy molekularne prowadzące do podtrzymania potencjału proliferacyjnego w tych podgrupach są różne. Chłoniaki typu GCB (GCB-DLBCL) charakteryzuje sygnatura genu i fenotypowa typowa dla prawidłowych limfocytów B ośrodka rozmnażania (GC; *germinal center*) grudki chłonnej, w tym wysoka ekspresja BCL6 i CD10. Czynnikiem transkrypcyjnym BCL6 jest kluczowym regulatorem potencjału proliferacyjnego komórek chłoniakowych GCB-DLBCL, którego zwiększona ekspresja jest uzależniona od translokacji genu w obszar regulatorowy genów dla immunoglobulin lub/i mutacji somatycznych. Podtyp ABC-DLBCL charakteryzuje zahamowanie ekspresji białek uczestniczących w formowaniu GC oraz zwiększona ekspresja genów i białek zaangażowanych w proces aktywacji limfocytów B przed ich ostatecznym zróżnicowaniem plazmatykomórkowym, takich jak kinaza PIM-1, IRF4/MUM1, BCL2. Kluczowym czynnikiem transkrypcyjnym odpowiedzialnym za potencjał proliferacyjny komórek chłoniakowych ABC-DLBCL jest NF- κ B.

Czynniki rokownicze

Wiele klinicznych i biologicznych czynników rokowniczych zostało wprowadzonych do stratyfikacji chorych na DLBCL w okresie przed rytuksymabem. Od 1993 roku w praktyce klinicznej stosowany jest IPI (*International Prognosis Index*), który uwzględnia takie parametry, jak: wiek, stan zaawansowania choroby, liczba lokalizacji pozawęzłowych, stan sprawności chorego i aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH; *lactate dehydrogenase*). U chorych na DLBCL leczonych za pomocą CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) ww. parametry charakteryzują 4 grupy ryzyka, różniące się 5-letnim przeżyciem od 26% do 73%. Analiza statystyczna ponad tysiąca chorych leczonych R-CHOP (rytuksymab-CHOP) wykazała, że wydłużenie czasu przeżycia po dodaniu rytuksymabu do CHOP nie zmieniło wartości progностycznej IPI w żadnej z grup ryzyka. Odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem bez niepomyślnych zdarzeń, bez progresji choroby (PFS; *progression-free survival*) i przeżyciem całkowitym (OS; *overall survival*) wynosił w grupie niskiego ryzyka odpowiednio 81,3%, 87,0% i 91,4%, a w grupie wysokiego ryzyka 49,5%, 55,8% i 59%.

Spśród innych czynników rokowniczych u chorych na DLBCL podkreśla się znaczenie podgrup molekularnych (GCB vs ABC) oraz ekspresji w komórkach chłoniakowych BCL2, BCL6 i MYC. Biorąc pod uwagę wszystkich chorych na DLBCL, odsetek 5-letnich przeżyć w korzystnym typie GCB i niekorzystnym ABC wynosi odpowiednio 62% i 26%. Choć wprowadzenie immunochemioterapii poprawiło wyniki w obu podgrupach molekularnych w stosunku do leczenia za pomocą CHOP, to jednak rokowanie chorych z profilem ekspresji genów o typie ABC-DLBCL pozostało istotnie gorsze niż z GCB-DLBCL. Z tego powodu oraz ze względu na fakt, że obie podgrupy molekularne mają zupełnie różny profil ekspresji genów zaangażowanych w potencjał proliferacyjny i antyapoptotyczny komórek chłoniakowych, przyszłe strategie terapeutyczne zmierzające do poprawy wyników leczenia mogą się istotnie różnić między obiema grupami. Badane już inhibitory wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych zależnych od BCR (*B-cell receptor*), w tym kinazy SYK (fostamatinib), kinazy Brutona (ibrutinib) czy kinazy białkowej C β (enzastaurin) lub/i czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (bortezomib, lenalidomid) wydają się mieć silniejsze działanie w ABC-DLBCL niż GCB-DLBCL. Obecnie nie ma różnic – poza protokołami badań klinicznych – w postępowaniu terapeutycznym u chorych na DLBCL w zależności od podgrupy molekularnej.

Wysoki poziom białka BCL2 stwierdza się u 40–60% chorych na DLBCL i wydaje się on korelować z gorszym przebiegiem klinicznym, jakkolwiek ostatnio uważa się, że zastosowanie rytuksymabu niweluje niekorzystne znaczenie BCL2, zwłaszcza w ABC-DLBCL. Może to oznaczać, że nie sam fakt zwiększonej ekspresji BCL2, ale mechanizm prowadzący do niej ma decydujące znaczenie rokownicze. W podgrupie molekularnej GCB-DLBCL prawie wyłącznie jest za nią odpowiedzialna t(14;18), a w przypadku ABC-DLBCL mechanizmem patogenetycznym jest amplifikacja genu BCL2 lub/i konstytutywna aktywność czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. Inne znaczenie rokownicze ma ekspresja BCL6 – większa w komórkach chłoniakowych jest korzystna prognostycznie. Prawdopodobnie jest tak dlatego, że większość takich przypadków należy do molekularnej kategorii GCB-DLBCL. W tej grupie chorych 3-letni PFS wynosi 82% w porównaniu z 56% u chorych bez ekspresji BCL6, w której to podgrupie wykazano największą korzyść z leczenia skojarzonego R-CHOP.

Aberracją o szczególnie złym rokowaniu (odsetek PFS po 5 latach nie przekracza 35%), jest rearanżacja genu MYC, która występuje u około 5–10% chorych na DLBCL. Jej obecność koreluje z pozawęzłową lokalizacją choroby, w tym w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Szczególnie złe rokowanie (mediana czasu przeżycia ok. 8 miesięcy) obserwuje się u około 5% chorych na DLBCL, którzy wykazują podwójną rearanżację w zakresie genów MYC i BCL2 (*double hit*), a zwłaszcza z dodatkową translokacją genu BCL6 (*triple hit*).

Leczenie pierwszego rzutu

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez

leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Początek choroby obejmuje zwykle pojedynczy region węzłowy lub pozawęzłowy, ale nieleczone szybko szerzy się drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych do odległych węzłów chłonnych i innych narządów. Mimo agresywnego przebiegu klinicznego DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię. Dlatego, inaczej niż w przypadku chłoniaków indolentnych, leczenie chorych na DLBCL powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości chorych zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji (CR) i wyleczenia.

Zaleca się, gdy stan ogólny chorego pozwala na realizację immunochemioterapii w pełnej intensywności dawki, przeprowadzać ją bez względu na wiek chorego, uzależniając wybór strategii leczenia od stopnia zaawansowania choroby i obecności określonych czynników rokowniczych. W pozostałych przypadkach intensywność leczenia powinna być dostosowana do wieku i stanu ogólnego pacjenta, chorób towarzyszących ocenianych według klasyfikacji CIRS (*cumulative illness rating scale*) lub Charlsona (CCI; *Charlson Comorbidity Index*), prawdopodobnej tolerancji planowanej chemio-/immunochemioterapii, klirensu kreatyniny, zaawansowania klinicznego choroby, przeszłości chorobowej pacjenta i przebiegu wcześniejszego leczenia.

Dołączenie doksorubicyny do schematu COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) na początku lat 70. stanowiło przełom w leczeniu chłoniaków agresywnych, gdyż po raz pierwszy wykazano wtedy istotne przedłużenie PFS i OS leczonych chorych oraz możliwość uzyskania wyleczenia w pewnym odsetku przypadków. Dołączanie kolejnych leków do schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) – w ramach tzw. protokołów chemioterapii 2. i 3. generacji w latach 80. i 90. poprzedniego wieku – nie spowodowało globalnej poprawy uzyskiwanych efektów leczenia, chociaż obserwowano istotne zmiany w niektórych podgrupach leczonych chorych. Niemiecka grupa DSHNHL (*Deutsche Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome*) w 4-ramiennym badaniu randomizowanym z wykorzystaniem schematu CHOP podawanym w odstępach 14- (CHOP-14) lub 21-dniowych (CHOP-21), w połączeniu z etopozydem (CHOEP) lub bez, u chorych na DLBCL powyżej 60. roku życia lub młodszych niskiego ryzyka, według IPI, wykazała przewagę protokołu CHOEP-21 u młodszych i CHOP-14 u starszych chorych. Dołączenie rytuksymabu do ww. schematów (R-CHOP-21, R-CHOP-14, R-CHOEP-21, R-CHOEP-14) w późniejszych protokołach badań nie tylko poprawiło wszystkie mierzone parametry skuteczności chemioterapii bez wpływu na jej toksyczność, ale także zniwelowało wcześniej obserwowane różnice. W kolejnych badaniach randomizowanych nie wykazano także przewagi schematu R-CHOP-14 nad R-CHOP-21, dlatego wciąż ten ostatni uważany jest za standard leczenia chorych na DLBCL.

Francuska grupa GELA (*Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) opublikowała w 2011 roku wyniki badania randomizowanego porównującego R-CHOP-21 ze schematem *dose-intense* R-ACVBP (rytuksymab, doksorubicyna, cyklofosfamid, windezyna, bleomycyna, prednizon) u chorych poniżej 60. roku życia niskiego ryzyka według IPI. Po 3 latach PFS wynosił odpowiednio 73% i 87% przy istotnie większej toksyczności hematologicznej protokołu R-ACVBP, ograni-

czającej jego zastosowanie do populacji chorych młodszych i w dobrym stanie ogólnym. Inne protokoły zwiększające intensywność dawki, w tym *dose-intensified* R-CHOP (65% 3-letniego FFS [*failure-free survival*] u chorych wysokiego ryzyka według IPI) wykazywały pewną przewagę skuteczności względem R-CHOP-21, jednak kosztem istotnie większej toksyczności ograniczającej ich szersze zastosowanie. Podobnie procedura wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT; *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) wykazywała w wielu badaniach przewagę nad konwencjonalną chemioterapią u chorych na DLBCL wysokiego ryzyka, ale brak jest jednoznacznych danych wskazujących na podobny efekt w erze rytuksymabu. Ponadto istotnymi warunkami limitującym powszechne wykorzystanie auto-HSCT u chorych na DLBCL (ze względu na toksyczność procedury) jest wiek leczonych chorych (zwykle do 65. roku życia), dobry stan ogólny i brak istotnych chorób towarzyszących.

Właściwym kierunkiem działań zmierzających do poprawy skuteczności leczenia i minimalizacji objawów ubocznych są próby dynamicznego modulowania dawki poszczególnych cytostatyków w kolejnych cyklach chemioterapii zależnie od ich farmakodynamiki i indywidualnej toksyczności leczenia. Przykładem może być protokół DA-EPOCH-R (*dose-adjusted* etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, rytuksymab), polegający na 96-godzinym wlewie dożylnym (iv – *intravenous*) etopozydu, winkrystyny i doksorubicyny wraz z bolusem iv cyklofosfamidu i doustnie przyjmowanym prednizonem w taki sposób, aby zmiana jednorazowej dawki (do 20%) etopozydu, doksorubicyny i cyklofosfamidu w danym cyklu spowodowała nadir neutrocytozy we krwi obwodowej poniżej 0,5 G/l. Takie postępowanie przyczyniło się nie tylko do uzyskania lepszych wyników leczenia w całej badanej grupie (5-letni PFS 81% i OS 88%) przy porównywalnej toksyczności w stosunku do wcześniej opublikowanych wyników dla schematu R-CHOP, ale też do poprawy wskaźników skuteczności obserwowanej w każdej badanej grupie wiekowej i prognostycznej według IPI.

Zróźnicowanie leczenia zależnie od profilu molekularnego DLBCL

Protokół DA-EPOCH-R był również oceniany w różnych podtypach molekularnych DLBCL, dla których, podobnie do innych schematów leczenia, okazał się istotnie lepszy w GCB-DLBCL niż dla pozostałych (5-letni PFS 100% *versus* 67%). Randomizowane porównanie skuteczności i toksyczności schematów DA-EPOCH-R z R-CHOP-21 u chorych na różne podtypy molekularne DLBCL jest przedmiotem aktualnie prowadzonego badania klinicznego.

Konstitutywna aktywacja czynnika transkrypcyjnego NF- κ B w komórkach chłoniakowych ABC-DLBCL prowadzi do zwiększenia ekspresji szeregu genów promujących ich przeżycie i nasiloną proliferację. Wykorzystując ten mechanizm patogenetyczny, Dunleavy i wsp. sprawdzili kliniczną skuteczność zahamowania aktywności NF- κ B za pomocą bortezomibu (poprzez zahamowanie proteolitycznej degradacji

ufosforylowanej postaci komórkowego inhibitora NF- κ B (I κ - β a), jako strategii uwrażliwiającej DLBCL na DA-EPOCH-R. Zgodnie z przyjętą hipotezą, lepsze wyniki leczenia uzyskano u chorych z oporną/nawrotową (R/R; *refractory/relapse*) postacią ABC-DLBCL *versus* GCB-DLBC, tak w odniesieniu do całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR; *overall response rate*; 83% *versus* 13%, $p = 0,0004$) i CR (41,7 *versus* 6,5%, $p = 0,0004$), jak mediany OS (10,8 *versus* 3,4 miesiąca, $p = 0,026$). Wyniki tego badania uzasadniają podejmowanie prób zróżnicowanego podejścia leczniczego u chorych na DLBCL zależnie od podgrupy molekularnej już w pierwszej linii leczenia, a randomizowane badania z wykorzystaniem R-CHOP w połączeniu z bortezomibem lub bez niego w tym wskazaniu klinicznym są aktualnie realizowane. Testowane są także inne strategie, w tym leki immunomodulujące działające poniżej kaskady szlaków zależnych od czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, m.in. lenalidomid, który w monoterapii wykazuje aktywność u około 55% chorych na ABC-DLBCL i tylko u 9% chorych na GCB-DLBCL.

Największe nadzieje na poprawę wyników leczenia w poszczególnych podgrupach molekularnych DLBCL wiąże się obecnie z ingerencją w komórkowe szlaki sygnałowe zlokalizowane powyżej aktywacji NF- κ B, a zależne od kaskady przekazywania sygnału receptora B-komórkowego (BCR; *B-cell receptor*). Molekularną przesłanką do takich ingerencji jest obecność tonicznej aktywacji BCR lub/i mutacji aktywujących w jego sygnałosome (CD79, CARD11 i MYD88) w komórkach DLBCL z wysoką konstytutywną aktywnością NF- κ B. Jednym z takich celów terapeutycznych jest kinaza tyrozynowa Brutona (BTK; *Bruton tyrosine kinase*) hamowana za pomocą jej selektywnego inhibitora – ibrutynibu. W badaniu klinicznym 2. fazy u chorych na R/R DLBCL uczestniczyło 29 chorych na ABC-DLBC, 20 na GCB-DLBCL i 21 o nieznanym podtypie molekularnym; ORR wyniósł 23%, w tym 41% z ABC-DLBCL *versus* 5% z GCB-DLBCL ($p = 0,007$), a OS odpowiednio 9,7 *versus* 3,3 miesiąca ($p = 0,099$). Wyniki tego badania mogą wskazywać na istotną rolę szlaku sygnałowego zależnego od BCR w podgrupie molekularnej ABC-DLBCL, a nie w GCB-DLBCL. Ponadto wykazano, że czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie ibrutynibem jest obecność mutacji aktywujących niektóre białka (CD79B i MYD88) uczestniczące w przekazywaniu sygnału z BCR do wnętrza komórki; choć nie dotyczy ich wszystkich (CARD11). Innymi lekami o potencjalnej skuteczności w leczeniu chorych na ABC-DLBCL są inne inhibitory szlaku sygnałowego zależnego od BCR, w tym kinazy SYK (fostamatinib), kinazy białkowej C β (enzatauryna), szlaku PI3K/AKT/mTOR (temsirolimus i everolimus) i kinazy fostatydylinozitolowej 3 (GS 1101).

W przeciwieństwie do ABC-DLBCL, potencjał proliferacyjny komórek chłoniakowych GCB-DLBCL jest zależny przede wszystkim od czynnika transkrypcyjnego BCL6, którego wybiórcza inaktywacja jest trudna. Jedną z możliwości pośredniego (transkrypcyjnego) zmniejszenia stopnia ekspresji BCL6 jest zahamowanie aktywności topoizomerazy II. Ten mechanizm może tłumaczyć pozytywny efekt dodania etopozydu do schematu CHOP (CHOEP) u młodszych chorych uczestniczących w badaniu DSHNHL, u których częściej występuje GCB-DLBCL niż u starszych chorych.

Wykazanie związku pomiędzy zahamowaniem aktywności topoizomerazy II i zmniejszeniem ekspresji BCL6 może sugerować szersze zastosowanie tej strategii w leczeniu chorych na GCB-DLBCL. Przykładem może być protokół DA-EPOCH-R, który może prowadzić do inhibicji topoizomerazy II na drodze różnych mechanizmów, w tym poprzez inkorporację leków hamujących bezpośrednio jej aktywność (etopozyd i doksorubicyna) podawanych w ciągłej infuzji *iu* przez 96 godzin w dawkach dostosowanych do indywidualnej farmakodynamiki. Wczesne wyniki dwóch badań klinicznych mogą wskazywać na skuteczność takiej strategii leczenia u chorych na GCB-DLBCL (100% 5-letniego EFS [*event-free survival*]), w tym u chorych zakażonych wirusem HIV (95% 5-letniego EFS).

Leczenie drugiego rzutu

U chorych poniżej 60. roku życia bez obciążających czynników ryzyka według aalPI (*age-adjusted IPI*) ryzyko nawrotu po leczeniu pierwszej linii wynosi około 10%. W przypadku obecności tylko jednego z nich ryzyko wzrasta 20–30% zależnie od intensywności leczenia początkowego (*dose-intense* R-ACVBP *versus* R-CHOP), a w przypadku wysokiego ryzyka nawrót DLBCL dotyczy 25–35% wszystkich leczonych chorych, w tym za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii i auto-HSCT. U chorych starszych (po 60. roku życia) ryzyko nawrotu DLBCL po różnym czasie trwania CR jest większe i wynosi około 40%.

U wszystkich chorych na DLBCL, którzy nie uzyskali CR po immunochemioterapii pierwszej linii lub mają nawrót choroby po różnym czasie trwania odpowiedzi początkowej (R/R DLBCL; *refractory/relapse* DLBCL), należy rozważyć zastosowanie alternatywnej immunochemioterapii. Przewagę immunochemioterapii z wykorzystaniem rytuksymabu nad chemioterapią udokumentowano wieloma badaniami, w tym grupy badawczej HOVON (*Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group*) u 239 chorych na R/R DLBCL otrzymujących leczenie ratunkowe według schematu DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) – VIM (etopozyd, ifosfamid, metotreksat) – DHAP, w połączeniu z rytuksymabem i następczą wysokodawkowaną chemioterapią (BEAM, karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozynowy, melfalan) wspomaganą auto-HSCT. Po 2 kursach leczenia odsetki uzyskiwanych odpowiedzi (CR/remisja częściowa [PR; *partial remission*]) były istotnie wyższe (54% *versus* 75%, $p < 0,01$) w grupie chorych leczonych schematem DHAP w połączeniu z rytuksymabem (R-DHAP), a po zakończeniu całego protokołu leczenia ratunkowego (BEAM/auto-HSCT łącznie) także były wyższe i wynosiły odpowiednio 50% i 70% ($p = 0,003$). Chorzy leczeni za pomocą R-DHAP wykazywali także wydłużony 2-letni FFS (*failure-free survival*; 24% *versus* 50%, $pp < 0,001$), ale podobny OS (52% i 59%, $p = 0,15$) w porównaniu z chorymi leczonymi jedynie chemioterapią. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że mniej niż 5% chorych leczonych tym protokołem leczenia ratunkowego otrzymało rytuksymab w pierwszej linii leczenia.

Nie dysponujemy dużą liczbą badań porównujących w sposób bezpośredni skuteczność i toksyczność różnych

schematów immunochemioterapii w drugiej linii leczenia u chorych na R/R DLBCL. Wyniki największego z nich – CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) – chociaż utrzymują w mocy prognostyczne znaczenie typowania molekularnego w DLBCL, to jednak nie pokazały istotnych różnic w skuteczności i toksyczności terapii ratujących R-DHAP versus R-ICE (rytuksymab, etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), konsolidowanych w przypadku uzyskania odpowiedzi wysokodawkowaną chemioterapią BEAM i auto-HSCT. Po transplantacji chorzy byli w tym badaniu ponownie randomizowani do leczenia uzupełniającego przez 12 miesięcy rytuksymabem versus obserwowani bez leczenia; 63% zrandomizowanych chorych otrzymało wcześniej rytuksymab w ramach leczenia pierwszej linii. Całkowity odsetek odpowiedzi uzyskanych leczeniem ratunkowego wynosił 63% (R-ICE 63,5% versus R-DHAP 62,8%), w tym CR uzyskało 38% chorych. Czynniki predykcyjnymi gorszej odpowiedzi na leczenie ratunkowe były: nawrót/progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszej linii (46%, versus 88%), obecność w okresie nawrotu/progresji co najmniej 2 czynników obciążających rokowanie według aaIPI (52% versus 71%) i wcześniejsze podawanie rytuksymabu (51% versus 83%). Nie stwierdzono ponadto istotnych różnic pomiędzy badanymi schematami leczenia ratunkowego w zakresie skuteczności mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT.

Obecnie nie ma jednoznacznych zaleceń co do dalszego sposobu postępowania u chorych na R/R DLBCL po leczeniu drugiej linii oraz wysokodawkowanej chemioterapii i auto-HSCT. W badaniu CORAL ryzyko kolejnych nawrotów/progresji chłoniaka po 3 latach od zakończenia takiego leczenia wynosiło 39%. W badaniu tym nie wykazano przewagi stosowania leczenia podtrzymującego rytuksymabem (375 mg/m^2 co 2 miesiące przez 1 rok) versus obserwacja bez dalszego leczenia po auto-HSCT (4-letni EFS 53% versus 52%). Jedynym czynnikiem predykcyjnym krótszego EFS, PFS i OS w analizie wielowariantowej była choroba wysokiego ryzyka w momencie nawrotu według aaIPI (co najmniej 2 obciążające czynniki rokownicze). Odsetek chorych, u których nastąpił nawrót choroby po auto-HSCT mimo stosowania leczenia uzupełniającego rytuksymabem, przekroczył 40%, co wskazuje na ograniczone znaczenie takiego postępowania i potrzebę alternatywnych rozwiązań.

W celu poprawy efektów leczenia drugiej i kolejnej linii u chorych na DLBCL prowadzi się obecnie badania randomizowane porównujące R-DHAP versus R-GDP (rytuksymab, gemcytabina, deksametazon, platyna), badania 1. i 2. fazy nowych kombinacji lekowych, takich jak: R-DHAP z lenalidomdem, inotuzumabu ozogamycin (humanizowane przeciwciała anty-CD22) w połączeniu z rytuksymabem, gemcytabiną i oksaliplatiną (R-Gem-Ox) czy dołączenie radioimmunoterapii (^{90}Y -ibritumomab tiuksetan) do konwencjonalnej chemioterapii wysokodawkowanej (BEAM) poprzedzającej auto-HSCT (protokół Z-BEAM). Wczesne wyniki badania randomizowanego porównującego protokoły postępowania przygotowawczego poprzedzającego auto-HSCT z wykorzystaniem BEAM versus Z-BEAM mogą wskazywać na korzyść z dodania radioimmunoterapii (2-letni OS 62% versus 91%).

Zastosowanie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT; *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest ograniczone do przypadków kolejnych nawrotów DLBCL po wcześniejszej procedurze auto-HSCT lub u chorych, u których auto-HSCT nie jest możliwe do przeprowadzenia (nieudana kolekcja krwiotwórczych komórek macierzystych). Ze względu na wysoką toksyczność procedury i związaną z tym śmiertelność (TRM; *transplant-related mortality*), preferowaną metodą jest allo-HSCT o zredukowanej intensywności kondycjonowania (RIC; *reduced-intensity conditioning*), która może być przeprowadzona nawet u osób w podeszłym wieku lub/i z chorobami towarzyszącymi. Odsetek nawrotów u chorych na R/R DLBCL po 2–3 lat od RIC-allo-HSCT wynosi 33–79%, a odsetki 2-letniego PFS i OS wynoszą odpowiednio 40–48% i 50–55%; skumulowany roczny TRM wynosi 20–25%. Wcześniejsze stosowanie rytuksymabu nie ma wpływu na wyniki leczenia RIC-allo-HSCT, a czynnikami o największym znaczeniu predykcyjnym są: optymalny dobór dawcy, kontrola aktywności choroby przed transplantacją i dłuższy czas utrzymywania się remisji poprzedzającej transplantację. Stosowanie auto-HSCT i RIC-allo-HSCT nie powinno być rekomendowane w przypadku całkowitej oporności na leczenie ratunkowe.

Odrębności leczenia chorych na DLBCL w podeszłym wieku

W przypadku DLBCL za wiek podeszły uznaje się przekroczenie 65. rż., po osiągnięciu którego chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do auto-HSCT/RIC-allo-HSCT. Zachorowania w tym wieku częściej charakteryzuje podgrupa molekularna ABC-DLBCL, wariant immunoblastyczny i zależność onkogenezy od upośledzenia odporności lub/i zakażenia EBV (*Epstein-Barr virus*). Dlatego rokowanie w tej grupie chorych jest gorsze od obserwowanego u młodszych chorych, tym bardziej że intensywność dawki stosowana u tych młodszych chorych jest zwykle większa. Przed podjęciem leczenia chorych na DLBCL w podeszłym wieku należy oprócz oceny stopnia zaawansowania choroby (Ann Arbor) i czynników rokowniczych (IPI) dokonać oceny wydolności serca z oceną frakcji wyrzutowej oraz w przypadku występowania przewlekłych chorób układu oddechowego badań wydolnościowych za pomocą spirometrii. W każdym przypadku należy przeprowadzić ocenę występowania chorób towarzyszących według klasyfikacji CIRS lub CCI. U osób w podeszłym wieku (75.–80. rż.) dodatkowo należy przeprowadzić ocenę geriatryczną (CGA; *Comprehensive Geriatric Assessment*), w tym funkcjonalną (ADL; *activities of daily living*). Należy pamiętać, aby ostatecznej oceny w tym zakresie dokonać po prefazie poprzedzającej zasadnicze leczenie cytoredukcyjne, które powinno zakładać podanie przez kilka dni steroidów bez lub w połączeniu z winkrystyną lub/i cyklofosfamidem. Po ukończeniu prefazy, którą coraz częściej zaleca się u wszystkich chorych w podeszłym wieku, chorych należy podzielić na dwie zasadnicze grupy, w tym: kwalifikujących się do leczenia prowadzonego z intencją wyleczenia i zakwalifikowanych jedynie do leczenia paliatywnego. W pierwszym przypadku leczenie nie odbiega od

terapii prowadzonej u chorych młodszych (<65. rż.), poza koniecznością rozważenia stosowania profilaktyki przeciwinfekcyjnej za pomocą lewofloksacyliny, kotrimoksazolu i acyklowiru. Konieczne może być monitorowanie stanu chorego i częstsze wizyty kontrolne pomiędzy kolejnymi cyklami chemioterapii, zwłaszcza na początku leczenia, w celu szybszego wychwycenia powikłań narządowych, w tym gorączki neutropenicznej, zespołu lizy guza i innych. Ponadto należy rozważyć stosowanie hydrokortyzonu pomiędzy cyklami immunochemioterapii i przez jakiś czas po zakończeniu leczenia w celu uniknięcia objawów niewydolności kory nadnerczy. W przypadku leczenia paliatywnego strategia postępowania powinna być modyfikowana w zależności od aktualnej sytuacji klinicznej. Przy braku przeciwwskazań do antracyklin można zastosować immunochemioterapie według schematu mini-R-CHOP, który poza rytuksymabem zakłada zmniejszenie dawek wszystkich leków cytostatycznych wchodzących w skład standardowego schematu R-CHOP. W przypadku wystąpienia takich przeciwwskazań (frakcja wyrzutowa <50%, istotna choroba serca w wywiadzie) należy rozważyć immunochemioterapie bez antracykliny (R-COP) lub zastąpienie jej etopozydem (R-CEOP, rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon). W przypadku wystąpienia polineuropatii należy rozważyć odstawienie winkrystyny (R-CHP, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon), a w cukrzycy należy unikać steroidów (R-CHO, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna). Należy pamiętać o konieczności redukcji dawek stosowanych cytostatyków, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zależnie od zmniejszenia GFR (*glomerular filtration rate*), innych powikłań narządowych lub/i zmniejszenia wydolności czynnościowej organizmu ocenianego według klasyfikacji ADL.

Podsumowanie

Leczeniem z wyboru chorych na DLBCL o ograniczonym stopniu zaawansowania (I-II według Ann Arbor, bez *bulky tumor*) jest zastosowanie 2-4 cykli immunochemioterapii według schematu R-CHOP-21 oraz uzupełniająca radioterapia na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka (35-40 Gy IFRT; *involved field radiotherapy*). Alternatywą jest przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli immunochemioterapii R-CHOP bez uzupełniającej radioterapii. W przypadku DLBCL o większym stopniu zaawansowania (II z *bulky tumor* oraz III-IV według Ann Arbor) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6-8 cykli immunochemioterapii R-CHOP-21, a uzupełniająca radioterapia na zajęte pola jest postępowaniem opcjonalnym i to jedynie wtedy, gdy choroba wyjściowa spełniała kryteria *bulky* (6-10 cm). Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej w oparciu o schemat BEAM, wspomaganą za pomocą auto-HSCT należy rozważyć u chorych poniżej 65. rż., u których uzyskano CR, ale którzy mieli wyjściowo chorobę wysokiego ryzyka ocenianą według IPI (>2 wg klasycznego IPI lub >1 wg aaIPI).

U chorych na DLBCL, którzy nie uzyskali CR po immunochemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie

alternatywnej immunochemioterapii według protokołu R-DHAP lub R-ICE. Po zastosowaniu 2-4 cykli takiego leczenia należy chorego kwalifikować do wysokodawkowanej chemioterapii (BEAM) wspomaganą auto-HSCT. Podobną strategię terapeutyczną zaleca się także u każdego chorego na DLBCL w przypadku nawrotu choroby. W przypadku gdy wysokodawkowana chemioterapia i auto-HSCT nie są możliwe do przeprowadzenia ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, chorzy powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, która była zastosowana w pierwszej linii. Przeprowadzenie RIC-allo-HSCT rozważa się jedynie u chorych w kolejnym nawrocie choroby i wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT lub/i braku możliwości do jego przeprowadzenia. Procedury transplantacyjne nie powinny być stosowane u chorych z całkowitą opornością na leczenie ratunkowe. W tych przypadkach chorym należy proponować leczenie w ramach odpowiednich protokołów badań klinicznych lub postępowanie objawowe.

W każdym przypadku zachorowania na DLBCL należy pamiętać o odrębnościach postępowania leczniczego u chorych w wieku podeszłym.

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.

LITERATURA DODATKOWA / FURTHER LITERATURE

- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068.
- Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2008;359:613-621.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242.
- Cunningham D, Smith P, Mouncey P, et al. R-CHO14 versus R-CHOP21: results of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. 2011 ASCO Annual Meeting. Abstract 8000. Presented June 4, 2011.

- Davis RE, Ngo VN, Lenz G, et al. Chronic active B-cell-receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2010;463:88-92.
- Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2009;113:6069-6076.
- Dzietczenia J, Wróbel T. Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego. *Hematologia* 2013;1:7-14.
- Giebel S, Walewski J, Krawczyk-Kuliś M, et al. Profilaktyka i leczenie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w nowotworach układu chłonnego. *Hematologia* 2010;1: 352-358.
- Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance after autologous stem cell transplantation in relapsed patients with CD20+ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): CORAL final analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.
- Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, et al. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma in nongerminal center B-cell-like than germinal center B-cell-like phenotype. *Cancer* 2011;117: 5058-5066.
- Holte H, Leppa S, Bjorkholm M, et al. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. *Ann Oncol* 2013;24:1385-1392.
- Juszczynski P. Struktura genetyczna chłoniaków rozlanych z dużych komórek B: od mikromacierzy DNA do celowanej terapii. *Hematologia* 2010;1:15-28.
- Michallet AS, Coiffier B. Treatment of patients with diffuse large B cell lymphoma. *Hematologia* 2010;1:29-40.
- Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:626-633.
- Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:634-641.
- Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab compared with CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the Mabthera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-391.
- Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-116.
- Prochorec-Sobieszek M. Pułapki w diagnostyce chłoniaków z komórek B. *Hematologia* 2010;4:271-279.
- Rycher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1858-1867.
- Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:1937-1947.
- Sarkozy C, Coiffier B. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: a review of potential difficulties. *Clin Cancer Res* 2013;19:1-10.
- Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005;23:5027-5233.
- Sehn LH. Paramount prognostic factors that guide therapeutic strategies in diffuse large B-cell lymphoma. American Society of Hematology Education Program. *Blood* 2012;120:402-409.
- Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Thiele J, Vardiman J, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New Engl J Med* 1993;329:987-994.
- Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center/activated B cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a Bio-CORAL study. *J Clin Oncol* 2011;29:4079-4087.
- Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29:1342-1348.
- Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study on DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica* 2012;97:758-765.
- Winter JN, Weller EA, Horning SJ, et al. Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. *Blood* 2006;107:4207-4213.
- Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International Prognostic Index Remains a Valid Predictor of Outcome for Patients With Aggressive CD20+ B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol* 2010;28:2373-2380.