

Chłoniak rozlany z dużych komórek B — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii

Diffuse large B-cell lymphoma — management recommendations
of the Institute of Hematology and Transfusion Medicine

Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Streszczenie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B pochodzących z ośrodków rozmnażania. Są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). Różnorodność DLBCL stała się podstawą do ich podziału na jednostki kliniczne, warianty morfologiczne, podgrupy molekularne i podtypy immunohistochemiczne. W celu optymalnego wykorzystania dostępnych metod diagnostyki i leczenia w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii przygotowano zbiór wytycznych regulujących zasady postępowania u chorych na DLBCL. Podobnie do innych opracowań z tego cyklu, niniejsza publikacja dotyczy przede wszystkim praktycznych problemów klinicznych. Szczegółowe uzupełnienia są dostępne na stronie internetowej (<http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html>).

Słowa kluczowe: DLBCL, klasyfikacja, diagnostyka, różnicowanie, ocena zaawansowania, leczenie

Hematologia 2013; 4, 2: 123–136

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a group of lymphoid malignancies derived from mature peripheral B lymphocytes arising in germinal centres. It is the most commonly occurring of all lymphoma types (appr. 30%) and aggressive subtypes (appr. 80%). Its heterogeneity serve as the basis for DLBCL classification into clinical, morphological, molecular and immunohistochemical subtypes. To achieve optimal use of all available diagnostic and therapeutic resources in DLBCL patient management, the Institute of Hematology and Transfusion Medicine has developed and implemented a set of internal recommendations. As in previous publications of this kind, these recommendations refer mostly to clinical practice. For further details please consult; <http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html>

Key words: DLBCL, classification, diagnosis, differential diagnosis, staging, treatment

Hematologia 2013; 4, 2: 123–136

Adres do korespondencji: Krzysztof Warzocha, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, e-mail: warzocha@ihit.waw.pl

Wprowadzenie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego. W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 osób ogólnej populacji na rok i zwiększa się ona z wiekiem, od 2 na 100 000 osób w wieku 20–24 lat do 45 na 100 000 osób w wieku 60–64 lat i 112 na 100 000 osób w wieku 80–84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma więcej niż 65 lat, czyli jest w wieku uznawanym za podeszły w odniesieniu do tej grupy nowotworów [1].

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Niekiedy nie można wykluczyć działania kilku mechanizmów patogenetycznych jednocześnie. U biorców przeszczepów immunosupresja sprzyja proliferacji poliklonalnych limfocytów B zakażonych wirusem Ebstein-Barr (EBV, *Ebstein-Barr virus*) i transformacji w DLBCL, zwłaszcza o lokalizacji pozawęzłowej. Ryzyko zachorowania u osoby po transplantacji serca, nerek lub szpiku jest kilkadziesiąt razy większe niż w pozostałej populacji. U chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immune deficiency syndrome*) ryzyko to jest prawie 100 razy większe niż w populacji ogólnej. Ponadto w przebiegu EBV+ DLBCL u osób w podeszłym wieku (*EBV+ DLBCL of the elderly*) niewydolność starzejącego się układu immunologicznego wraz z transformującym oddziaływaniem EBV mogą się przyczynić do powstania tej szczególnej histoklinicznej postaci choroby. Złożony mechanizm patogenetyczny może także zachodzić w przypadku DLBCL u osób z przewlekłym procesem infekcyjnym obejmującym jamy ciała (*DLBCL-associated with chronic inflammation*) [2].

Niezależnie od czynnika etiologicznego mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów w DLBCL są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej, z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych. Aberracje te zwykle nie są przypadkowe i dotyczą obszarów cechujących się aktywną rearanżacją materiału genetycznego zachodzącą w warunkach fizjologicznych. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów

należące do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC) w okolice genowych *loci* dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin. W 30–40% przypadków DLBCL dochodzi do nieprawidłowości w obrębie genu *BCL6* (3q27), który może ulec rearanżacji w okolice genowych *loci* dla immunoglobulin w obszarze 14q32, 2p12 lub 22q11. U 15–30% chorych stwierdza się t(14;18) prowadzącą do nadmiernej ekspresji BCL2, która może być także surogatem wcześniejszej transformacji histopatologicznej chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) w DLBCL. Do zwiększonej ekspresji może również dochodzić w wyniku amplifikacji genu *BCL2* lub tonicznej aktywacji receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*) lub/i czynnika transkrypcyjnego NFκ (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) w komórkach chłoniakowych. Trzecią pod względem częstości (5–10%) aberracją chromosomalną jest t(8;14), która przebiega ze zwiększoną ekspresją MYC i koreluje z pozawęzłową lokalizacją DLBCL. W kilkunastu procentach przypadków DLBCL dochodzi do wystąpienia powyższych nieprawidłowości jednocześnie, jak to się dzieje w przypadkach przebiegających z podwójną translokacją genów *BCL2* i *MYC* ("*double hit*"), niekiedy także z obecnością rearanżacji *BCL6* ("*triple hit*"). Chłoniaki takie cechuje szczególnie agresywny przebieg kliniczny i zwykle spełniają one kryteria morfologiczne chłoniaka z komórek B, nieklasyfikowalnego, z cechami pośrednimi między DLBCL a chłoniakiem Burkitta (BCLU, DLBCL/BL, *B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma*) [3].

Mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych mogą prowadzić do utraty prawidłowych funkcji ich białek, a w rezultacie — do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego oraz procesów różnicowania i proliferacji komórkowej. W odróżnieniu od onkogenów mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych nie są charakterystyczne dla określonych podtypów histoklinicznych, morfologicznych, molekularnych czy immunohistochemicznych DLBCL i zwykle pojawiają się w późniejszych okresach choroby. Nałożenie się tych mutacji na pierwotnie stransformowany genom komórek chłoniakowych wiąże się z selekcją klonów opornych na chemio- i radioterapię. Najlepiej poznanymi genami z tej grupy są *TP53* i *gen retinoblastoma* [4].

Obecnie obowiązującą klasyfikacją DLBCL jest podział zaproponowany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)

z 2008 roku, w którym za podstawę diagnostyczną przyjęto kryteria histopatologiczne, immunohistochemiczne, metody cytogenetyczne, molekularne i obraz kliniczny choroby. Do jednostek histoklinicznych DLBCL zalicza się:

- DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL, NOS, *DLBCL not otherwise specified*), którego nie można jednoznacznie zakwalifikować jako jednostki chorobowej przebiegającej specyficznie pod względami klinicznym i histopatologicznym;
- chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami (THRLCBL, *T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma*), który, oprócz obrazu histopatologicznego określonego w nazwie, cechuje przebieg kliniczny bardziej agresywny niż DLBCL NOS, często z zajęciem wątroby, śledziony i szpiku;
- pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (*primary DLBCL, CNS; primary DLBCL central nervous system*), który ma odrębne cechy biologiczne związane z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem, w którym się rozwija (mózg, gałka oczna). Brak ekspresji białek ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA, *human leucocyte antigen*) klas I i II pozwala komórkom chłoniaka uniknąć kontroli immunologicznej;
- pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL, *leg type; primary cutaneous DLBCL, leg type*), który rozwija się w postaci szybko powiększających się guzów pozawęzłowych, najczęściej w obrębie skóry kończyn dolnych (85%) i w innych obszarach (15%);
- EBV-pozytywny DLBCL wieku podeszłego (*EBV+ DLBCL of the elderly*), który nie ma charakterystycznych cech morfologicznych i fenotypowych odróżniających go od DLBCL, NOS, ale patogenetycznie jest związany z infekcją EBV, stąd obecność w komórkach chłoniakowych wirusowych antygenów LMP1 i EBNA. Występuje u osób powyżej 50. roku życia, u których nie stwierdza się pierwotnych ani wtórnych niedoborów odporności, a jedynie postępującą niewydolność immunologiczną związaną z wiekiem;
- DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem (*DLBCL associated with chronic inflammation*) rozwija się w jamach ciała u osób w podeszłym wieku, zwykle po trwającym wiele lat procesie zapalnym, na przykład w przebiegu gruźliczego zapalenia płuc i opłucnej. Morfologicznie i immunofenotypowo nie różni od DLBCL, NOS, choć często można wykazać róż-

nicowanie plazmatycznokomórkowe komórek chłoniakowych przebiegające z utratą ekspresji CD20 i pojawieniem się antygenu CD138.

Objawy kliniczne

Większość chorych na DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%), a także z powodu obecności objawów ogólnych choroby. Powiększone węzły chłonne są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmienną, rozmiarami przekraczając średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety. Znaczna część chorych zgłasza objawy ogólne pod postacią stanów gorączkowych, potów nocnych i chudnięcia. Ze względu na duże kliniczne znaczenie obecności objawów ogólnych istotne jest wyłączenie ich innych przyczyn. Jest to trudny problem diagnostyczno-różnicowy, gdyż znaczny odsetek chorych na DLBCL wykazuje upośledzenie odporności, co predysponuje ich do zwiększonej zapadalności na infekcje o różnej, nierzadko złożonej i atypowej, etiologii.

Pozostałe objawy kliniczne u chorych na DLBCL zależą od zajęcia procesem chorobowym innych niż obwodowe węzły chłonne narządów limfatycznych i pozalimfatycznych. Znaczne, a zwłaszcza szybkie powiększanie się śledziony lub wątroby może wywołać bóle brzucha. Nacieczenie wątroby może spowodować żółtaczkę. Zajęcie szpiku kostnego, oprócz zwiększonej leukocytozy, może się objawiać niedokrwistością i małopłytkowością. Rzadziej w takich przypadkach obserwuje się leukopenię. Należy przy tym podkreślić, że niedokrwistość nie zawsze świadczy o zajęciu procesem chorobowym szpiku. Może być także spowodowana zespołem wielu czynników prowadzących do niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD, *anemia of chronic disorders*), niedokrwistością o podłożu sekwestracyjnym w przebiegu znacznego powiększenia śledziony (hipersplenizm), a także wskutek ostrej lub przewlekłej utraty krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego i/lub towarzyszącej skazy krwotocznej małopłytkowej.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B mogą się lokalizować w pierścieniu gardłowym Waldyera i w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego, zazwyczaj w żołądku, oraz rzadziej w jelicie cienkim i grubym. Mogą powodować bóle brzucha, krwawienia, objawy niedrożności, zespoły złego wchłaniania. Znaczne powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej może powodować także ucisk

na żyłę główną dolną, wywołując wodobrzusze i obrzęki kończyn dolnych.

Duża masa powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia może spowodować wystąpienie zespołu żyły głównej górnej i pojawienie się płynu w jamie opłucnej. Wysiłek w opłucnej oraz zajęcie płuc mogą być także następstwem nacieku chłoniakowego, zwłaszcza u osób z przewlekłym procesem infekcyjnym obejmującym jamy ciała.

W przebiegu DLBCL może wystąpić zajęcie węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej. Z tych okolic nacieki mogą wnikać do kanału kręgowego, powodując ucisk rdzenia i korzeni nerwowych. Objawy neurologiczne pochodzenia obwodowego mogą być również spowodowane naciekami chłoniakowymi i złamaniami patologicznymi kręgów kręgosłupowych lub zespołami paraneoplastycznymi. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu DLBCL rzadziej dotyczy opon mózgowo-rdzeniowych i ma zwykle charakter litych nacieków śródmózgowych, do których zwykle dochodzi u chorych z upośledzoną odpornością oraz rzadziej u osób immunokompetentnych z pierwotnymi chłoniakami mózgowia, które mogą zajmować także gałkę oczną (*primary DLBCL central nervous system*). Do wtórnego zajęcia OUN predysponują także szczególne pozawęzłowe lokalizacje DLBCL, do których należą jądra, oczodół, zatoki przynosowe i kręgosłup.

Inne narządy, w których dochodzi do nacieków DLBCL, to: skóra, w tym w przebiegu pierwotnego skórniego DLBCL typu kończynowego (*primary cutaneous DLBCL leg type*), gruczoły wydzielania zewnętrznego (tarczyca, ślinianka) oraz rzadziej serce wraz z osierdziem, nerki i nadnercza, narządy rozrodcze, gruczoły piersiowe i inne.

Kryteria rozpoznania

Podstawą rozpoznania DLBCL jest wyłącznie badanie histopatologiczne, do którego należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. Ocenę histopatologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, nakładanych na skrawki materiału histopatologicznego metodą immunohistochemiczną i/lub do zawiesiny komórek uzyskanych z materiału bioptycznego w cytometrii przepływowej. Komórki chłoniakowe DLBCL wykazują ekspresję antygenów pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a), w różnym odsetku przypadków BCL6, BCL2 i CD10 (20–50%) i wyjątkowo antygeny CD5 (< 10%).

Rzadziej diagnostykę uzupełnia się o badania cytogenetyczne i molekularne, które pozwalają

na ocenę klonalności komórek limfoidalnych oraz identyfikację charakterystycznych zaburzeń genetycznych dla danego podtypu chłoniaka. W ostatnim czasie coraz większe znaczenie ma oznaczanie profilu ekspresji genów (GEP, *gene expression profiling*), które pozwala na zdefiniowanie nowych podtypów molekularnych w obrębie znanych już wcześniej jednostek histoklinicznych. Pozwala także na potwierdzenie rozpoznania DLBCL niespełniającego klasycznych kryteriów diagnostycznych, na przykład przebiegającego z ekspresją antygeny CD5 na komórkach chłoniakowych [5].

W obrębie DLBCL wyróżnia się:

- warianty morfologiczne, w tym: centroblastyczny, immunoblastyczny i anaplastyczny;
- podgrupy molekularne, w tym z profilem ekspresji genów charakterystycznym dla komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, *germinal center B-cell like*), aktywowanych komórek B (ABC, *activated B-cell like*) przypominających profilem ekspresję genów limfocytów B aktywowanych *in vitro* lub komórek plazmatycznych; typ 3 (*type 3*), stanowiący około 15% DLBCL, nieodpowiadający profilem ekspresji żadnemu z wyżej wymienionych;
- podtypy immunohistochemiczne, które w praktyce zastępują podgrupy molekularne oceniane za pomocą GEP, chociaż nie korelują z nimi w pełni. Immunohistochemicznym surogatem GCB są postaci DLBCL CD10+ oraz CD10–, BCL6+, IRF4/MUM1–. Wszystkie inne klasyfikuje się jako DLBCL spoza ośrodków rozmnażania (*non-GCB*) [6].

Różnicowanie

Ukierunkowanie diagnostyki różnicowej DLBCL zależy przede wszystkim od rodzaju objawów, z jakimi ma się do czynienia. Powiększenie węzłów chłonnych towarzyszy wielu chorobom, ale najczęściej jest wynikiem zakażenia. Zakażenia bakteryjne zwykle wywołują miejscową limfadenopatię, natomiast infekcje wirusowe (cytomegalowirus, EBV, *Herpes*, ludzki wirus niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*]) często prowadzą do uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych. Choroby powodowane przez pierwotniaki (toksoplazmoza, pełzakowica, amebioza, schistosomatoza), poza uogólnioną limfadenopatią, często prowadzą do powiększenia śledziony. Podobny charakter ma odczyn węzłowy i śledzionowy w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów) i reakcji polekowych

(hydantoina). Za odczynowym charakterem zmian przemawiają zwykle nagły początek z gorączką oraz stwierdzenie innych objawów zakażenia miejscowego, choroby zakaźnej lub autoimmunologicznej. Odczynowe węzły chłonne są zwykle nieznacznie powiększone (< 2 cm), miękkie, ruchome, tkliwe, a skóra nad nimi może być zaczerwieniona. Za chłoniakowym charakterem zmian zazwyczaj przemawiają: podstępny początek, większe rozmiary, niebolesność, zwiększona twardość, ograniczona ruchomość, tendencje do zrastania się węzłów chłonnych z podłożem i łączenie się ich w pakiety. W przypadku występowania jedynie objawów ogólnych choroby w pierwszej kolejności należy wykluczyć zakażenie. Rozpoznanie DLBCL jest bardzo mało prawdopodobne, jeśli objawom tym nie towarzyszy limfadenopatia, hepatosplenomegalia i/lub obecność zmian w innych narządach.

W przypadku zmian obejmujących tylko węzły chłonne śródpiersia po jednej stronie lub o wyraźnie zaznaczonej asymetrii należy brać pod uwagę gruźlicę i raka oskrzela, a w przypadku zmian obustronnych — sarkoidozę. W przypadku izolowanego powiększenia węzłów chłonnych jamy brzusznej trzeba wykluczyć nowotwory żołądka i jelit, a także brzuszną lokalizację gruźlicy. Izolowane powiększenie śledziony, zwłaszcza znacznego stopnia, rzadko jest skutkiem reakcji odczynowej. Po wykluczeniu zaburzeń krążenia w obrębie żył wątrobowych, wrotnej i śledzionowej, z dużym prawdopodobieństwem należy brać pod uwagę obecność chłoniaka, chociaż DLBCL rzadko przebiega z izolowanym zajęciem tego narządu.

Ostateczne rozpoznanie DLBCL opiera się wyłącznie na badaniu histopatologicznym. Zasadnicze elementy diagnostyki z tak pobranego materiału to ocena morfologiczna komórek chłoniakowych oraz charakter ich tkankowego wzrostu, z zachowaniem lub zatarciem prawidłowego utkania chłonnego, i charakter odczynu podścieliska. W przypadku podejrzenia DLBCL ocenę histopatologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe, które pozwalają na różnicowanie chłoniaków od zmian odczynowych, między innymi poprzez barwienia na obecność łańcuchów lekkich immunoglobulin (kappa i lambda), a także od nowotworów wywodzących się z innych tkanek, na przykład w wyniku barwienia na obecność cytokeratyny (marker nowotworów nabłonkowych) i/lub antygeny CD45 (antygen panlimfocytarny). Zastosowanie bardziej specyficznych przeciwciał monoklonalnych pozwala także na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego, tj B-komórkowego (markery pan-B: CD19, CD20, CD22, CD79a),

T-komórkowego (markery pan-T: CD2, CD3, CD7) lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killer*) (CD16, CD56), oraz na bardziej szczegółową ocenę w zakresie lini B- (CD5, CD10, CD23) i T-komórkowej (CD4, CD8), a tym samym na dokonanie ostatecznego rozpoznania.

Molekularne badania klonalności ogranicza się do trudnych diagnostycznie przypadków różnicowania zmian chłoniakowych od odczynowych. Poszukiwanie aberracji cytogenetycznych, w tym klasyczną metodą prążkową, metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridisation*) i/lub za pomocą badań molekularnych (reakcji łańcuchowej polimerazy [PCR, *polymerase chain reaction*], w czasie rzeczywistym [RQ-PCR, *real-time quantitative PCR*]), najczęściej wykorzystuje się do monitorowania choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*).

Ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL w każdym przypadku musi być uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali *Ann Arbor* (tab. 1) i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Index*) (tab. 2). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność. W tym celu u każdego chorego z rozpoznaniem DLBCL należy wykonać dokładne badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe. Przeprowadzając je, należy zwrócić szczególną uwagę na:

- badanie podmiotowe, w tym:
 - wiek, przeszłość chorobową pacjenta, wcześniejszą ekspozycją na substancje toksyczne, chemio- i radioterapię, zachorowania w rodzinie,
 - objawy ogólne choroby, w tym gorączkę powyżej 38 °C trwającą bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub poty nocne i/lub chudnięcie, tj utratę co najmniej 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy;
- badanie przedmiotowe, w tym:
 - ocenę stanu ogólnego chorego w oparciu o kryteria zaproponowane przez ECOG (*Eastern Cooperative Study Group*),
 - węzłowe i pozawęzłowe lokalizacje zmian chorobowych;
- badania obrazowe umożliwiające wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji zmian

Tabela 1. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków według skali *Ann Arbor*Table 1. Clinical staging of lymphomas according to the *Ann Arbor* scale

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I), lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE)
IV	Rozsiane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych

Brak lub obecność objawów ogólnych choroby, tj. gorączki (> 38 °C) trwającej bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub chudnięcia, tj. utraty $\geq 10\%$ masy ciała w czasie ≤ 6 miesięcy oznacza się odpowiednio literą A lub B

Tabela 2. Międzynarodowy Indeks Rokowniczy (IPI) dla chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B

Table 2. International Prognostic Index (IPI) in patients with diffuse large B-cell lymphoma

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Wiek chorego	≤ 60 lat v. > 60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 v. ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali <i>Ann Arbor</i>	I/II v. III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤ 1 v. > 1
Aktywność LDH w surowicy	\leq normy v. $>$ normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Pośrednio małego	2
Pośrednio dużego	3
Dużego	≥ 4
IPI dla chorych ≤ 60. rż.	
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 v. ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali <i>Ann Arbor</i>	I/II v. III/IV
Aktywność LDH w surowicy	\leq normy v. $>$ normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Dużego	≥ 2

ECOG — *Eastern Cooperative Study Group*; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

chorobowych niedostępnych w badaniu przedmiotowym, w tym:

- tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej pozwalającą na wykrycie powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia i zmian w płucach,
- CT jamy brzusznej i miednicy służącą do oceny narządów miękkich oraz węzłów chłonnych wewnątrz- i zewnątrz-otrzewnowych,

- rezonans magnetyczny (NMR, *nuclear magnetic resonance*), który jest badaniem z wyboru do różnicowania zmian w OUN,
- pozytonową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*), która jest metodą pozwalającą między innymi na różnicowanie obszarów aktywnej tkanki nowotworowej od metabolicznie nieaktywnych (ogniska włóknienia i bliznowacenia), na przykład powstałych w wyniku leczenia,

- badania endoskopowe, które wykonuje się w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego;
- badania bioptyczne do oceny stopnia zaawansowania choroby, w tym:
 - mielogram i trepanobiopsję szpiku kostnego w każdym przypadku,
 - biopsję węzłów chłonnych i/lub innych narządów pod kontrolą ultrasonografii (USG), CT lub endoskopii, gdy materiału diagnostycznego nie można uzyskać z obszarów dostępnych w badaniu przedmiotowym,
 - punkcję lędźwiowo-krzyżową w celu pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*) do badań ogólnego, cytomorfologicznego i immunofenotypowego w uzasadnionych przypadkach klinicznych (*patrz niżej*);
- inne badania: morfologię krwi obwodowej, biochemiczne parametry wydolności wątroby i nerek, w tym klirens kreatyniny, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), proteinogram i immunoelektroforezę, wirusologiczną ocenę zakażeń HIV, wirusem wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), wirusem wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), EBV;
- USG serca wraz z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory w uzasadnionych klinicznie przypadkach, w tym u chorych w podeszłym wieku.

Czynniki rokownicze

Wiele klinicznych i biologicznych czynników rokowniczych wprowadzono do stratyfikacji chorych na DLBCL przed erą rytuksymabu. Od 1993 roku w praktyce klinicznej stosowany jest IPI, w ramach którego bierze się pod uwagę takie parametry, jak: wiek, stan zaawansowania choroby, liczba lokalizacji pozawęzłowych, stan sprawności chorego i aktywność LDH (tab. 2). U chorych na DLBCL leczonych według protokołu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) za pomocą wyżej wymienionych parametrów wyróżnia się 4 grupy ryzyka różniące się 5-letnim przeżyciem do 26% do 73%. Analiza statystyczna ponad tysiąca chorych leczonych według protokołu R-CHOP (rytuksymab-CHOP) wykazała, że wydłużenie czasu przeżycia po dodaniu rytuksymabu do CHOP nie zmieniło wartości prognostycznej IPI w żadnej z grup ryzyka. Odsetek pacjentów z 5-let-

nim przeżyciem bez niepomyślnych zdarzeń, bez progresji choroby (PFS, *progression free survival*) i z przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) w grupie niskiego ryzyka wynosił odpowiednio: 81,3%, 87,0% i 91,4%, a w grupie wysokiego ryzyka — 49,5%, 55,8% i 59% [7].

Spośród innych czynników rokowniczych u chorych na DLBCL podkreśla się znaczenie podgrup molekularnych (GCB *v.* ABC) oraz ekspresji w komórkach chłoniakowych BCL2, BCL6 i MYC. Biorąc pod uwagę wszystkich chorych na DLBCL, odsetek 5-letnich przeżyć dla korzystnego typu GCB oraz niekorzystnego ABC wynosi odpowiednio 62% i 26%. Chociaż 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 pozostało istotnie gorsze niż z GCB. 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, 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 działać silniej w podgrupie ABC niż w GCB. Różnice w zakresie skuteczności terapii ratujących R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna) w porównaniu z R-ICE (rytuksymab, etopozyd, karboplatyna, ifosfamid) w podgrupach GCB i *non*-GCB ujawnione w wynikach badania klinicznego CORAL (*Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma*) utrzymują w mocy prognostyczne znaczenie typowania molekularnego w DLBCL [8].

Wysokie stężenie białka BCL2 stwierdza się u 40–60% chorych na DLBCL i wydaje się ono korelować z gorszym przebiegiem klinicznym, jakkolwiek ostatnio uważa się, że zastosowanie rytuksymabu niweluje niekorzystne znacznie BCL2, zwłaszcza w podgrupie molekularnej ABC. Może to oznaczać, że nie sam fakt zwiększonej ekspresji BCL2, ale mechanizm prowadzący do niej ma decydujące znaczenie rokownicze. W podgrupie molekularnej GCB jest za nią prawie wyłącznie odpowiedzialna t(14;18), a w przypadku ABC mechanizmem patogenetycznym jest amplifikacja genu *BCL2* lub/i konstytutywna aktywność czynnika transkrypcyjnego NF κ B. Inne znaczenie

rokownicze ma ekspresja BCL6, którego większa ekspresja w komórkach chłoniakowych jest korzystna prognostycznie. Prawdopodobnie jest tak dlatego, że większość takich przypadków należy do molekularnej kategorii GCB. W tej grupie chorych 3-letni PFS wynosi 82% w porównaniu z 56% u chorych bez ekspresji BCL6 — w tej podgrupie wykazano największą korzyść z leczenia skojarzonego R-CHOP [9].

Aberracją o szczególnie złym rokowaniu (odsetek PFS po 5 latach \leq 35%) jest rearanżacja genu *MYC*, która występuje u 5–10% chorych na DLBCL. Jej obecność koreluje z pozawęzłową lokalizacją choroby, w tym w obrębie 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") [10].

Leczenie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych — przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Początek choroby zwykle obejmuje pojedynczy region węzłowy lub pozawęzłowy, ale nieleczony szybko szerzy się drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych do odległych węzłów chłonnych i innych narządów. Mimo agresywnego przebiegu klinicznego DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemio- 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 CR i wyleczenia.

Zaleca się, że gdy stan ogólny chorego pozwala na przeprowadzenie immunochemioterapii w pełnej intensywności dawki, jej realizację powinno się przeprowadzić 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 wcześniej leczenia [11].

Leczeniem z wyboru DLBCL o ograniczonym stopniu zaawansowania (I–II wg *Ann Arbor*, bez *bulky tumor*) jest zastosowanie 2–4 cykli immunochemioterapii według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizon) co 21 dni oraz uzupełniająca radioterapia na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka (35–40 Gy IF-RT [*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 wg *Ann Arbor*) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6–8 cykli immunochemioterapii R-CHOP co 21 dni. Uzupełniająca radioterapia na zajęte pola to postępowanie opcjonalne i to tylko wtedy, gdy choroba wyjściowa spełniała kryteria *bulky* (> 10 cm). Konsolidacja leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej w oparciu o schemat BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganą autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), należy rozważyć u chorych poniżej 65. roku życia, u których uzyskano CR, ale wyjściowo z chorobą wysokiego ryzyka ocenianą według IPI (> 2 obciążające czynniki rokownicze). W przeciwieństwie do chłoniaków indolentnych obecnie brakuje danych uzasadniających terapię podtrzymującą rytuksymabem u chorych na DLBCL.

U chorych na DLBCL, którzy nie uzyskali CR po immunochemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej chemioterapii. Po zastosowaniu 2–4 cykli takiego leczenia chorego należy kwalifikować do auto-HSCT. Podobną strategię terapeutyczną zaleca się także u każdego chorego na DLBCL w przypadku nawrotu choroby. W badaniu III fazy CORAL, którego celem było między innymi określenie optymalnej terapii ratunkowej, nie wykazano istotnych różnic w zakresie skuteczności i toksyczności schematu R-ICE w porównaniu z R-DHAP w tym wskazaniu klinicznym. Następcze subanalizy tego badania wskazują jednak, że leczenie ratunkowe za pomocą R-DHAP może być bardziej korzystne w podgrupie molekularnej GCB niż w ABC. Pacjenci, u których intensywna chemioterapia i auto-HSCT nie są możliwe do przeprowadzenia ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do zastosowanej w pierwszej linii. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem*

cell transplantation) rozważa się jedynie u chorych młodszych (< 55. rż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT [12].

Kryteria odpowiedzi na leczenie

W celu oceny skuteczności leczenia DLBCL do niedawna stosowano kryteria zaproponowane przez *International Workshop to Standardize Response Criteria for non-Hodgkin Lymphomas* z 1999 roku. Opierały się one na badaniach podmiotowym i przedmiotowym oraz na pomiarach rozmiarów węzłów chłonnych za pomocą CT i zajęcia szpiku kostnego w trepanobiopsji. W przypadku DLBCL kryteria te zostały zaktualizowane przez *International Harmonization Project* w 2007 roku przez włączenie w proces diagnostyczny wyników badań immunohistochemicznych, cytometrii przepływowej i PET [13]. W ten sposób występująca uprzednio kategoria całkowitej remisji niepotwierdzonej (CRu, *complete response uncertain*) przestała istnieć, gdyż wątpliwe przypadki powinien rozstrzygać wynik badania PET (tab. 3).

Po zakończeniu leczenia chorzy na DLBCL w CR powinni być oceniani w badaniach podmiotowym i przedmiotowym co 3 miesiące w pierwszym roku, co 6 miesięcy w drugim roku, a następnie nie rzadziej niż raz na rok. Badania dodatkowe, w tym morfologię krwi obwodowej i aktywność LDH, powinno się oznaczać w 3., 6., 12. i 24. miesiącu od zakończenia leczenia, a następnie tylko wtedy, gdy pojawią się uzasadnione wskazania kliniczne. Badania CT w 6., 12. i 24. miesiącu od zakończenia leczenia, choć nie są obowiązkowe, to mogą ułatwić wczesne wychwycenie wznowy choroby. Kontrolne wykonywanie badania PET nie jest wskazane [11].

Rokowanie

Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek uzyskiwanych CR u chorych w stopniu zaawansowania I–II według *Ann Arbor* wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich — ponad 85%. W przypadku zaawansowania choroby III–IV według *Ann Arbor* odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich — 50–60%.

Większość nawrotów choroby pojawia się w pierwszych 3 latach jej trwania, a tylko 10% z nich występuje później niż 5 lat po zakończeniu leczenia. Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem DLBCL

i tylko u części z nich (ok. 30%) daje przewagę nad konwencjonalną chemioterapią, a u niewielkiego odsetka (ok 10%) prowadzi do wyleczenia. U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT nie mogą być przeprowadzone ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia chorych nieprzekraczającą kilku miesięcy. Całkowity odsetek uzyskiwanych wyleczeń chorych na DLBCL wynosi obecnie około 60%.

Szczególne sytuacje kliniczne

Postępowanie u chorych na DLBCL w podeszłym wieku

W przypadku DLBCL za wiek podeszły uznaje się przekroczenie 65. roku życia, po osiągnięciu którego chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do auto-HSCT. Zachorowania w tym wieku częściej charakteryzuje podgrupa molekularna ABC, wariant immunoblastyczny i zależność onkogenezy od upośledzenia odporności lub/i zakażenia EBV. Dlatego rokowanie w tej grupie chorych jest gorsze od obserwowanego u młodszych chorych, tym bardziej że intensywność dawki stosowana u młodszych pacjentów jest zwykle większa [14].

Przed rozpoczęciem leczenia u chorych na DLBCL w podeszłym wieku należy, poza określeniem stopnia zaawansowania choroby (*Ann Arbor*) i czynników rokowniczych (IPI), dokonać oceny wydolności serca z oceną frakcji wyrzutowej oraz — w przypadku występowania przewlekłych schorzeń układu oddechowego — badań wydolnościowych za pomocą spirometrii. W każdym przypadku trzeba ocenić występowanie chorób towarzyszących według klasyfikacji CIRS-G (*CIRS-Geriatrics*) lub CCI. U osób starszych (> 75.–80. rż.) dodatkowo obowiązkowo należy przeprowadzić ocenę geriatryczną (CGA, *Comprehensive Geriatric Assessment*), w tym funkcjonalną (ADL, *activities of daily living*). Trzeba pamiętać, by ostatecznej oceny w tym zakresie dokonać po prefazie poprzedzającej zasadnicze leczenie cytot redukcyjne, która powinna zakładać podanie przez kilka dni steroidów bez lub w połączeniu z winkrystyną lub/i cyklofosfamidem [15].

Po ukończeniu prefazy, którą coraz częściej zaleca się u wszystkich chorych w podeszłym wieku, chorych należy podzielić na dwie zasadnicze grupy: 1) kwalifikujących się do leczenia prowadzonego z intencją wyleczenia; 2) zakwalifikowanych jedynie do leczenia paliatywnego. W pierwszym przypadku leczenie nie odbiega od terapii prowadzonej u chorych młodszych (< 65. rż.), poza ko-

Tabela 3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B według *International Harmonization Project* z 2007 roku**Table 3.** Therapy response criteria in patients with diffuse large B-cell lymphoma according to the *International Harmonization Project* 2007

Odpowiedź	Definicja	Węzły chłonne	Śledziona, wątroba	Szpik kostny
CR	Ustąpienie wszystkich objawów choroby	Chłoniaki FDG-awidne lub PET(+) przed leczeniem — dopuszczalna masa każdej wielkości jeśli PET(-) Zmienna awidność FDG lub PET-negatywny wyjściowo — regresja do prawidłowej wielkości w CT	Niepowiększone palpacyjnie, brak zmian naciekowych w badaniach obrazowych	Ustąpienie nacieku; jeśli nie można określić na podstawie oceny morfologicznej — wymagane ujemne badanie immunohistochemiczne
PR	Regresja mierzalnych zmian chorobowych i brak nowych ognisk	≥ 50-proc. zmniejszenie SPD do 6 największych zmian chorobowych; brak powiększenia wymiarów innych ognisk chorobowych: • chłoniaki FDG-awidne lub PET(+) przed leczeniem — ≥ 1 zmiana PET(+) w miejscach pierwotnie zajętych • zmienna awidność FDG lub PET(-) wyjściowo — regresja zmian w CT	≥ 50-proc. zmniejszenie SPD zmian naciekowych (dla pojedynczej zmiany w najszerszym wymiarze poprzecznym); brak powiększenia wątroby lub śledziony	Bez znaczenia, jeśli wynik dodatni przed leczeniem; należy określić rodzaj komórek
SD	Brak CR/PR i nawrotu lub progresji choroby	Chłoniaki FDG-awidne lub PET(+) przed leczeniem — PET(+) dodatni w miejscach pierwotnie zajętych i brak nowych zmian w PET lub CT Zmienna awidność FDG lub PET(-) wyjściowo — brak zmian w rozmiarach tych ognisk chorobowych w CT		
Nawrót lub progresja choroby	Pojawienie się jakiegokolwiek nowej zmiany chorobowej lub zwiększenie o ≥ 50% w stosunku do nadiru pierwotnych zmian	Pojawienie się nowej zmiany lub zmian o wielkości > 1,5 cm w jakimkolwiek wymiarze, ≥ 50-proc. zwiększenie SPD w więcej niż jednym węźle chłonnym lub ≥ 50-proc. zwiększenie w najdłuższym wymiarze uprzednio zajętego węzła chłonnego o wielkości > 1 cm w osi krótkiej przed leczeniem; zmiany są PET(+) w chłoniakach FDG-awidnych lub PET(+) przed leczeniem	> 50 proc. zwiększenie SPD w stosunku do nadiru jakiegokolwiek ze zmian pierwotnych	Nowe lub ponowne zajęcie

CR (*complete remission*) — remisja całkowita; FDG — fluorodeoksyglukoza; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; PR (*partial remission*) — remisja częściowa; SPD (*sum of the product of the diameters*) — suma wymiarów zmian naciekowych; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby

niecznością rozważenia profilaktyki przeciwniekcyjnej za pomocą lewofloksacyny, kotrimoksazolu i acyklowiru. Konieczne może być monitorowanie stanu chorego i częstsze wizyty kontrolne między 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 między cyklami immunochemioterapii i przez pewien czas po zakończeniu leczenia w celu uniknięcia objawów niewydolności kory nadnerczy. W przypadku leczenia paliatywnego strategia postępowania powinna być modyfikowana zależnie od aktualnej sytuacji klinicznej. W przypadku braku przeciwwskazań do

podawania antracyklin można zastosować immunochemioterapeutę według schematu mini-R-CHOP, który zakłada zmniejszenie dawek wszystkich, poza rytuksymabem, leków cytostatycznych wchodzących w skład standardowego schematu R-CHOP. W przypadku wystąpienia takich przeciwwskazań (frakcja wyrzutowa < 50%, istotna choroba serca w wywiadzie) należy rozważyć immunochemioterapeutę bez antracykliny (R-COP, rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub zastąpienie jej etopozydem (R-CEOP, rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon). W przypadku wystąpienia polineuropatii należy rozważyć odstawienie winkrystyny (R-CHP, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, predni-

zon), a w cukrzycy — unikać steroidów (R-CHO, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna). Ponadto trzeba pamiętać o konieczności redukcji dawek stosowanych cytostatyków, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zależnie od zmniejszenia wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), innych powikłań narządowych lub/i ograniczenia wydolności czynnościowej organizmu ocenianego według klasyfikacji ADL [16].

Zajęcie OUN

W przebiegu DLBCL może dojść do pierwotnego lub wtórnego zajęcia OUN ze zmianami o charakterze oponowym, miąższowym lub mieszanym. Takie umiejscowienie choroby to bezpośrednie zagrożenie życia i pilnie wymaga odpowiedniego leczenia. W przypadku zwłoki lub nieodpowiedniej terapii istnieje duże ryzyko utrwalenia ubytków neurologicznych. Kluczowym badaniem w ustalaniu rozpoznania jest ocena cytomorfologiczna CSF, uzupełniona o immunofenotypizację z zastosowaniem cytometrii przepływową. W przypadku obecności wyłącznie zmian miąższowych wynik badania CSF może być negatywny. W takiej sytuacji należy wykonać NMR i — w razie stwierdzenia zmian budzących podejrzenie nacieku chłoniaka — dążyć do potwierdzenia histopatologicznego z materiału uzyskanego drogą biopsji stereotaktycznej. W wyjątkowych przypadkach rozpoznanie zajęcia OUN bywa dokonywane wyłącznie na podstawie symptomatologii [17].

Najczęściej identyfikowanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zmian w OUN w przebiegu DLBCL są:

- obecność co najmniej dwóch zmian pozawęzłowych i szczególnie umiejscowienia choroby (jądra, oczodół, zatoki przynosowe, kręgosłup);
- zwiększona aktywność LDH w surowicy;
- szczególne podtypy histologiczne chłoniaka, w tym pierwotny chłoniak śródpiersia i chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B.

W takich przypadkach uzasadnione jest włączenie diagnostyki CSF do algorytmu oceny wyjściowego stopnia zaawansowania choroby i zastosowanie profilaktyki dokanałowej u wszystkich chorych na DLBCL obarczonych co najmniej dwoma czynnikami ryzyka albo w przypadku „szczególnych” lokalizacji lub podtypów histologicznych chłoniaka. W przypadku rozpoznania subklinicznego zajęcia OUN konieczne jest stosowanie analogicznej terapii, jak w przypadkach klinicznie jawnych (ryc. 1).

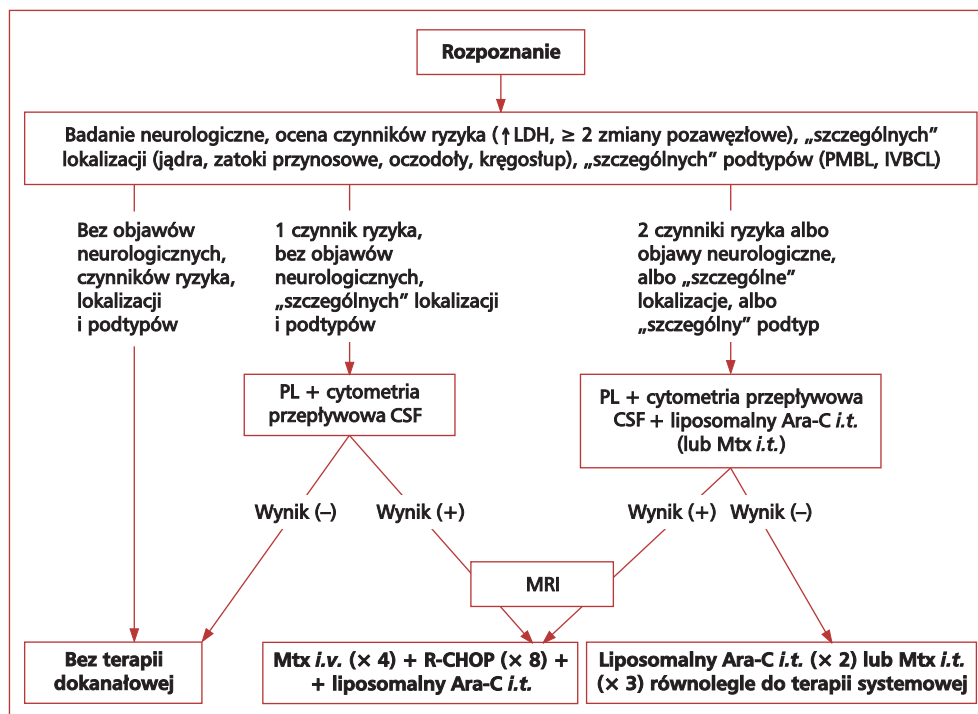
Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma*

Adult Group) w czasie pierwszej profilaktycznej punkcji lędźwiowej wskazane jest dokanałowe (*i.t.*, *intrathecal*) podanie arabinozydu cytozyny (Ara-C) w postaci liposomalnej w dawce 50 mg lub metotreksatu (Mtx) w dawce 15 mg. Po wykluczeniu zajęcia OUN, a w przypadku istnienia wyżej wymienionych czynników ryzyka, istnieją wskazania do kontynuacji profilaktyki, tj. dodatkowego 2-krotnego podania liposomalnej postaci Ara-C w dawce 50 mg lub 3-krotnie Mtx w dawce 15 mg równoległe z leczeniem systemowym. Przesłanką do wyboru liposomalnej postaci Ara-C są dane kliniczne potwierdzające skuteczność w leczeniu chorych z jawnym klinicznie zajęciem OUN i mniejsza wymagana liczba punkcji lędźwiowych [17].

W przypadku wykazania zajęcia OUN, w tym stwierdzenia komórek chłoniakowych w CSF w badaniu cytometrycznym, należy rozpocząć intensywne leczenie cytostatykami stosowanymi *i.t.* oraz dużych dawek Mtx *i.v.* Zgodnie z zaleceniami PLRG proponowany jest następujący schemat chemioterapii w rytmie co 21 dni: Mtx 1,5 g/m² *i.v.* 1. dnia, rytuksymab 375 mg/m² 2. dnia, CHOP od 3. dnia, liposomalna postać Ara-C w dawce 50 mg *i.t.* 4. dnia. Łącznie przewiduje się podanie 8 cykli R-CHOP, w tym co najmniej 4-krotnie z Mtx *i.v.* Liposomalną postać Ara-C należy stosować do czasu uzyskania ujemnego wyniku badania CSF w dwóch kolejnych oznaczeniach. W przypadku oporności stosuje się napromienianie OUN. Wtórne zajęcie OUN jest także wskazaniem do auto-HSCT wraz z napromienianiem całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w ramach postępowania przygotowawczego do transplantacji [17].

Zakażenie HCV

U chorych na DLBCL należy przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzić kompleksową diagnostykę wirusologiczną, w tym przede wszystkim na obecność przebytego lub aktywnego zakażenia HCV, HBV i HIV. W razie stwierdzenia przeciwciał anty-HCV chory powinien być skierowany na pogłębioną diagnostykę wirusologiczną, w tym ocenę wirerii i stopnia uszkodzenia wątroby. W przypadku nieprawidłowości w biochemicznej ocenie czynności wątroby zaleca się biopsję gruboigłową tego narządu, by wykluczyć między innymi marskość. Jest to szczególnie ważne u chorych, u których planuje się chemioterapię w dużych dawkach lub/i auto-HSCT. O włączeniu leczenia przeciwwirusowego decydują typowe kryteria do leczenia infekcji HCV, tak jak w populacji bez DLBCL. Jeśli nie stwierdza się wskazań do leczenia przeciwwirusowego, leczenie



Rycina 1. Profilaktyka i leczenie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego u chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Adult Group*) (prze-drukowano za zgodą z: Giebel S. i wsp. *Hematologia* 2010; 1: 365); LDH — dehydrogenaza mleczanowa; PMLBL — pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B; IVLBCL — wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B; PL — punkcja lędźwiowa; CSF — płyn mózgowo-rdzeniowy; Mtx — metotreksat; Ara-C — arabinozyd cytozyny; NMR — jądrowy rezonans magnetyczny; *i.t.* — dokałowo; *i.v.* — dożylnie

Figure 1. Prophylaxis and treatment of central nervous system involvement in patient with diffuse large B cell lymphoma according to recommendations of the Polish Lymphoma Adult Group (reprinted with permission from: Giebel S. i wsp. *Hematologia* 2010; 1: 365); LDH — lactate dehydrogenase; PMLBCL — primary mediastinal B-cell lymphoma; IVLBCL — intravascular large B cell lymphoma; PL — lumbar puncture; CSF — cerebrospinal fluid; Mtx — methotrexate; Ara-C — cytosine arabinoside; NMR — nuclear magnetic resonance; *i.t.* — intrathecal; *i.v.* — intravenous

przeciwichłoniakowe należy przeprowadzić tak, jak u osób bez tej infekcji. Ryzyko konsekwencji groźnych dla życia reaktywacji HCV i wirusowego zapalenia wątroby jest na tyle znikome, że nie powinno wpływać na decyzje o leczeniu przeciwnowotworowym. Należy jednak pamiętać o tym, że u osób z przebyłym zakażeniem w okresach cyklicznych limfopenii w trakcie chemioterapii może dojść do zwiększenia wirēmii. Po zakończeniu chemioterapii zwykle następuje ponowne zmniejszenie wirēmii, ale paradoksalnie może także wystąpić zapalenie wątroby w mechanizmie zależnym od rekonstrukcji immunologicznej (IRH, *immune reconstitution hepatitis*). Należy podkreślić, że zapalenie wątroby w mechanizmie IRH w przebiegu infekcji HCV rzadko ma przebieg groźny dla chorego i ryzyko tego powikłania nie powinno wpływać na decyzję o leczeniu

DLBCL. Trzeba jednak pamiętać, że chorych z przewlekłą infekcją HCV cechuje zwiększone ryzyko choroby weno-okluzyjnej wątroby po auto-HSCT [18].

Zakażenie HBV

W przeciwieństwie do HCV, przebyta lub przewlekła infekcja HBV stanowi czynnik ryzyka reaktywacji i związanej z nią śmiertelności u chorych leczonych z powodu DLBCL. Dodatkowo w okresie regeneracji układu odpornościowego może dochodzić do masywnego niszczenia zakażonych wirusem hepatocytów. Stopień nasilenia objawów destrukcji wątroby jest proporcjonalny do wzrostu namnażania wirusa i w skrajnych przypadkach może doprowadzić do piorunującej niewydolności wątroby, obciążonej bardzo wysoką śmiertelnością. Dlatego profilaktyka przeciw-

wirusowa lamiwudyną powinna być rozważana rutynowo u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV; czas jej trwania obejmuje od 7 dni przed rozpoczęciem chemioterapii do 6 miesięcy po jej zakończeniu. Przedłużenie tego leczenia można rozważyć u chorych, u których wyjściowo wysoki jest poziom HBV DNA, zdefiniowany jako więcej niż 2×10^4 kopii/ml. U chorych bez wcześniejszego kontaktu z HBV należy rutynowo zalecać czynną immunizację przed rozpoczęciem leczenia, o ile wcześniej nie zostali poddani szczepieniom [18].

Zakażenie HIV

Chłoniaki, w tym przede wszystkim DLBCL, stanowią istotną przyczynę zgonów u chorych z HIV. Częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się chorobę zaawansowaną, występowanie objawów ogólnych, zajęcie lokalizacji pozawęzłowych, w tym: szpiku kostnego, OUN, jam ciała, szcęk, odbyticy czy tkanek miękkich. Szczególnie trudny problem kliniczny stanowią chorzy na DLBCL o lokalizacji mózgowej, która zwykle występuje w przebiegu głębokiej immunosupresji ($CD4+ < 50/mm^3$), często ze współistnieniem infekcji EBV, co wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem. Chłoniaki te zajmują typowo obszar mózgowo-rdzeniowy, bez lokalizacji układowych, dlatego w ich różnicowaniu pod uwagę należy brać przede wszystkim toksoplazmozę OUN, która jednak, w przeciwieństwie do DLBCL, daje obraz wieloogniskowych zmian w tkance mózgowej.

Od czasu wprowadzenia do leczenia wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) zmieniło się podejście do leczenia chłoniaków, ale zmieniły się również ich rodzaj i przebieg kliniczny. Obserwuje się, że u chorych poddawanych HAART lokalizacje pozawęzłowe oraz obciążające czynniki prognostyczne oceniane według IPI występują rzadziej nie w erze sprzed leczenia HAART. Ocenia się także, że u chorych poddawanych HAART rzadziej dochodzi do pierwotnego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych. Chorzy poddawani HAART są w lepszym stanie ogólnym, co umożliwia przeprowadzenie leczenia przeciwchłoniakowego o wystarczającej intensywności dawki. Trudność prowadzenia tej grupy chorych polega na właściwej profilaktyce i leczeniu ciężko przebiegających infekcji oportunistycznych należących do typowego obrazu chorobowego infekcji HIV.

Bardzo ważnym czynnikiem rokowniczym u chorych leczonych z powodu NHL w przebiegu HIV,

poza IPI, pozostaje wyjściowa liczba obwodowych limfocytów $CD4+$ i odpowiedź na leczenie antyretrowirusowe. Dlatego chorych na DLBCL z infekcją HIV należy leczyć, nie przerywając HAART i stosując należne schematy leczenia. Schematy o zredukowanej intensywności należy rozważyć u chorych z liczbą komórek $CD4+$ poniżej $100/mm^3$ we krwi obwodowej. Szczególną uwagę trzeba przypisać profilaktyce zmian w OUN i leczeniu dokanałowemu oraz terapii wspomagającej w trakcie chemioterapii. Kwalifikacja chorych do wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT powinna się odbywać na podstawie tych samych kryteriów, co w grupie chorych bez zakażenia HIV [18, 19].

Podsumowanie

Różnorodność DLBCL stała się podstawą do ich podziału według klasyfikacji WHO z 2008 roku na jednostki kliniczne, warianty morfologiczne, podgrupy molekularne i podtypy immunohistochemiczne. Mimo wciąż zmieniających się klasyfikacji DLBCL standardy diagnostyczne i terapeutyczne nie uległy istotnym zmianom w ostatnich latach i są zasadniczo podobne w poszczególnych podtypach histoklinicznych i molekularnych DLBCL. Indywidualizacja leczenia, z którą mamy obecnie do czynienia, opiera się głównie na modyfikacjach uznanych protokołów immunochemioterapii i radioterapii zależnie od wieku i stanu ogólnego chorego oraz chorób towarzyszących i celów leczenia, jakie chce się osiągnąć w określonej sytuacji klinicznej.

W dalszej perspektywie poprawy rokowania u chorych na DLBCL należy oczekiwać w realizacji innych strategii. Lepsze poznanie mechanizmów patogenetycznych DLBCL, a zwłaszcza ich zróżnicowania w różnych podtypach molekularnych DLBCL, pozwoli zdefiniować nowe szlaki sygnałowe, które będą celem terapii ukierunkowanej (*target therapy*). Ich racjonalne wykorzystanie, zwłaszcza we właściwej sekwencji z uznanymi już metodami terapii przeciwnowotworowej, niewątpliwie przyczyni się do poprawy skuteczności działań terapeutycznych [20]. Z kolei lepsze poznanie czynników etiologicznych, szczególnie środowiskowych, infekcyjnych i osobniczych, oraz ich skuteczna eliminacja mogą się przyczynić do zahamowania trendu zwiększonej zachorowalności na DLBCL widocznym w ostatnich dekadach, zwłaszcza w starszych grupach wiekowych.

Písmiennictwo

1. Zelenetz A.D., Abramson J.S., Advani R.H. i wsp. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010; 8: 288–334.
2. Nogai H., Dorken B., Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1803–1811.
3. Lenz G., Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1417–1429.
4. Pasqualucci L., Trifonov V., Fabbri G. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nat. Genet.* 2011; 43: 830–837.
5. Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
6. Hans C.P., Weisenburger D.D., Choi W.W. i wsp. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275–282.
7. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 987–994.
8. Thieblemont C., Briere J., Mounier N. i wsp. 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.
9. Salles G., de Jong D., Xie W. i wsp. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Blood* 2011; 117: 7070–7078.
10. Barrans S., Crouch S., Smith A. i wsp. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3360–3365.
11. Michallet A.S., Coiffier B. Treatment of patients with diffuse large B cell lymphoma. *Hematologia* 2010; 1: 29–40.
12. Gisselbrecht C., Galsb B., Mounier N. i wsp. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4184–4190.
13. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. i wsp. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–586.
14. Sarkozy C., Coiffier B. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: a review of potential difficulties. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 1–10.
15. Fields P.A., Linch D.C. Treatment of the elderly patient with diffuse large B-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2012; 157: 159–170.
16. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma? *Blood* 2010; 116: 5103–5110.
17. Giebel S., Walewski J., Krawczyk-Kuliś M. i wsp. Profilaktyka i leczenie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w nowotworach układu chłonnego. *Hematologia* 2010; 1: 352–358.
18. Kalinka-Warzocha E. Leczenie chorych z chłoniakami i współistniejącym zakażeniem HCV, HBV lub HIV. *Hematologia* 2010; 4: 296–305.
19. Dunleavy K., Wilson W.H. How I treat HIV-associated lymphoma? *Blood* 2012; 119: 3245–3255.
20. Juszczyński P. Struktura genetyczna chłoniaków rozlanych z dużych komórek B: od mikromacierzy DNA do celowanej terapii. *Hematologia* 2010; 1: 15–28.