

Olga Dobrzyńska

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku we Wrocławiu

Chłoniak rozlany z dużych komórek B u 84-letniego pacjenta — opis przypadku

Diffuse large B-cell lymphoma in 84 years old patient — case report

Adres do korespondencji:

Lek. Olga Dobrzyńska
 Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi
 i Transplantacji Szpiku
 ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław
 Tel.: +48 (71) 784 22 77
 Faks: +48 (71) 327 01 12

STRESZCZENIE

Chłoniaki są częstymi schorzeniami u osób starszych. Połowa pacjentów z rozpoznanymi *de novo* chłoniakami to chorzy powyżej 60. roku życia. Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) stanowi ponad 60% wszystkich chłoniaków w tej grupie wiekowej. Starsi chorzy zwykle gorzej tolerują standardową chemioterapię, przede wszystkim z powodu jej mielotoksyczności i współistnienia dodatkowych chorób.

Słowa kluczowe: chłoniaki nieziarnicze, chłoniak rozlany z dużych komórek B, chemioterapia u osób starszych

ABSTRACT

Lymphomas are very common in elderly. A half of newly diagnosed lymphoma patients are older than 60 years. Diffuse large B-cell lymphoma represents more than 60% of all lymphomas seen in older patients. In a group of the elderly patients more often than in the younger ones an intolerance of chemotherapy may appear, mainly associated with concomitant diseases or/and myelotoxic effect of lymphoma therapy.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, diffuse large B-cell lymphoma, chemotherapy in elderly

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2012, tom 8, nr 1, 41–43
 Copyright © 2012 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 1: 41–43

Wstęp

Nieziarnicze chłoniaki B-komórkowe (NHL, *non-Hodgkin's lymphoma*) są najczęstszymi nowotworami hematologicznymi występującymi u dorosłych. Dominującym podtypem histologicznym NHL jest chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Ryzyko zachorowania na NHL wzrasta wraz z wiekiem [1, 3]. W ciągu ostatnich dwóch dekad zaobserwowano wzrost częstości zachorowań na NHL, szczególnie u osób starszych. Wykazano, że wiek > 60. roku życia jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, a całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*) u chorych starszych, w porównaniu z młodszymi, jest krótszy (5-letni OS w grupie chorych między 80. a 85. rż. wynosi 15%, w grupie chorych > 85. rż. — 8%, a poniżej 60. rż. — 78%). Istnieje wiele czynni-

ków, które wpływają na pogorszenie rokowania u osób starszych: krótsza oczekiwana długość życia niezwiązana z nowotworem, współistnienie innych chorób, gorsza tolerancja leczenia, nasilające się z wiekiem zmiany w mikrośrodowisku szpiku oraz zmniejszona rezerwa szpikowa. U chorych starszych częściej występują poważne powikłania leczenia przeciwnowotworowego (infekcje, niewydolność narządów wewnętrznych, incydenty sercowo-naczyniowe) [2]. W literaturze niewiele jest doniesień na temat standardów postępowania u chorych na chłoniaka w wieku bardziej zaawansowanym niż 80 lat. Zazwyczaj nie są oni włączani do randomizowanych badań klinicznych, co sprawia, że wybór optymalnego leczenia w tej grupie chorych nie może być jasno określony i dlatego pozostaje kontrowersyjny. Poniżej przedstawiono przypadek 84-letniego pacjenta od 3 lat leczonego z powodu DLBCL.

Opis przypadku

Mężczyznę w wieku 84 lat przyjęto do Kliniki Hematologii we Wrocławiu w maju 2008 roku w celu leczenia rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL — LCA+, bcl2+, CD 20+, CD3–, EMA–, Ck20–, Ck19–, Ki67 50%). Rozpoznanie ustalono na podstawie badania histopatologicznego guza migdałka prawego. Poza niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym (leczenie: indapamid w dawce 1,5 mg/dobę) w wywiadzie nie stwierdzono istotnych obciążeń. Chory nie zgłaszał objawów B (gorączki, nocnych potów oraz utraty masy ciała). W morfologii krwi nie obserwowano istotnych odchyleń od normy, w badaniach biochemicznych wykazano nieznaczne upośledzenie czynności nerek. W szpiku kostnym nie stwierdzono nacieku komórek chłoniakowych. Na podstawie stanu klinicznego i badań obrazowych określono stadium zaawansowania choroby na IIA, IPI (*international prognostic index*) = 1, niski stopień ryzyka. Choremu podano 5 cykli chemioterapii według protokołu CHOP (cyklofosfamid 800 mg, winkrystyna 1 mg, adriablastyna 40 mg, prednizon 60 mg). Dawki leków zostały zredukowane ze względu na wiek chorego oraz nasilone nudności i wymioty, które wystąpiły pomimo premedykacji ondansetronem. Uzyskano całkowitą remisję choroby (CR, *complete remission*). Jednak już po upływie około 3 miesięcy w październiku 2008 roku doszło do nawrotu choroby w migdałku podniebiennym prawym z zajęciem węzłów chłonnych szyjnych. Chory otrzymał kolejne 3 cykle według protokołu CHOP (ostatni w styczniu 2009 r.), po których ponownie uzyskano regresję zmian. Pacjent pozostawał pod kontrolą Poradni Przyklinicznej i w kwietniu 2009 roku stwierdzono progresję chłoniaka w postaci nacieku na obu migdałkach oraz powiększenia węzłów chłonnych szyjnych obustronnie, a także podżuchwowych i nadobojczykowych. Chory otrzymał 5 cykli według protokołu R-CEOP (rytuksymab 600 mg, cyklofosfamid 1200 mg, etopozyd 100 mg, winblastyna 10 mg, hydrokortyzon 100 mg) oraz 3 dodatkowe podania rytuksymabu. W grudniu 2009 roku uzyskano CR, lecz po roku stwierdzono kolejną wznowę choroby. Odnotowano nacieki okolicy gardła dolnego po stronie prawej, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych po stronie prawej oraz podżuchwowych obustronnie. Chory otrzymał 4 cykle chemioterapii według protokołu R-B (rytuksymab 700 mg, bendamustyna 150 mg przez 2 dni), uzyskując częściową regresję zmian. Aktualnie chory jest poddany leczeniu paliatywnemu.

Omówienie

Leczenie starszych pacjentów z DLBCL wymaga kompromisu między skutecznością terapii a jej toksycznością. U osób starszych szczególnej uwagi wymaga oce-

na wydolności wielonarządowej i potencjalnego wpływu chorób towarzyszących oraz ich leczenia na wykonalność planowanej chemioterapii i jej tolerancję. Wykazano, że u chorych na DLBCL większe znaczenie w określeniu rokowania ma IPI niż stadium zaawansowania choroby według Ann Arbor. W IPI wśród czynników złego rokowania wymienia się wiek > 60. roku życia oraz zły stan sprawności ogólnej. Mimo że opisany w niniejszej pracy chory należał do grupy niskiego ryzyka IPI, w jego przypadku przebieg kliniczny chłoniaka okazał się agresywny, w krótkim czasie od leczenia kolejnych linii doszło do nawrotów. Obecnie standardem leczenia DLBCL u osób starszych jest protokół R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), o ile nie istnieją przeciwwskazania w postaci chorób towarzyszących. Wykazano, że dołączenie przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 także u chorych powyżej 80. roku życia znacznie poprawia rokowanie. W badaniu przeprowadzonym w grupie 70 chorych (mediana wieku 84 i 85 lat) porównującym skuteczność chemioterapii z rytuksymabem wobec samodzielnej chemioterapii całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 76% wobec 45%, odpowiednio w grupie leczonej rytuksymabem i samą chemioterapią [4]. Stosowanie rytuksymabu u osób starszych nie wymaga redukcji dawki, natomiast wiąże się ze znacznym ryzykiem powikłań infekcyjnych (grzybiczych — *Pneumocystis jiroveci*, wirusowych: typu *Herpes* oraz cytomegalowirusów — CMV). Z tego powodu wskazane jest profilaktyczne podawanie kotrimoksazolu i acyklowiru. W opisanym przypadku w leczeniu I rzutu nie stosowano przeciwciała monoklonalnego (ze względu na jego niedostępność), co mogło przyczynić się do pogorszenia rokowania.

Chemioterapia według protokołu CHOP w standardowych dawkach wiąże się z większym ryzykiem toksyczności w stopniu 3, 4 oraz znacznym ryzykiem zgonu (15–30% według różnych retrospektywnych badań) [5, 6]. Dlatego przedmiotem wielu badań klinicznych jest wpływ redukcji dawek cytostatyków na skuteczność leczenia chorych w wieku podeszłym. Ich wyniki są jednoznaczne. W badaniu Meguro i wsp. wzięło udział 61 chorych w wieku 70–79 lat, u których zastosowano leczenie R+ 70% CHOP, i 69 chorych w wieku 50–69 lat, leczonych R-CHOP w standardowych dawkach [7]. Zmniejszenie dawek leków cytotoksycznych nie wpłynęło znacząco na wyniki leczenia. Trzyletni PFS był zbliżony w obu badanych grupach (64% wobec 72%). Podobne wyniki uzyskano w badaniu IIL (*Intergruppo Italiano Linfomi*) porównującym skuteczność leczenia według protokołu R-CHOP z R-miniCEOP (rytuksymab, cyklofosfamid, epirubicyna, winblastyna, prednizon) u chorych z DLBCL powyżej 65. roku życia [8]. Nie wykazano znamiennej przewagi R-CHOP nad schematem o mniejszej intensywności dawki. Odsetek całkowitych remisji wynosił 73% wobec 68%, a 5-letni OS 62% wobec

63%, odpowiednio w ramieniu z R-CHOP i R-miniCEOP. W badaniu wykazano, że protokół R-miniCEOP może być alternatywą dla R-CHOP w leczeniu starszych pacjentów z DLBCL w grupie niskiego ryzyka. Ponadto zgodnie z zaleceniami NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) u chorych, u których tak jak w opisanym przypadku wyczerpano dawkę antracyklin lub występują schorzenia układu sercowo-naczyniowego, protokół R-CEOP może stanowić alternatywę dla R-CHOP. W innych próbach wykazano, że redukcja dawek u chorych powyżej 80. roku życia znacznie skraca OS i zmniejsza szanse na osiągnięcie remisji [9, 10]. W opisanym przypadku konieczna była redukcja dawek cytostatyków ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.

Nierozwiązanym problemem pozostaje terapia postaci nawrotowych i opornych DLBCL u osób starszych. Obecnie podejmuje się próby zastosowania bendamustyny oraz protokołu R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) w leczeniu agresywnych NHL [11]. Bendamustyna łączy cechy leku alkilującego i analogów puryn. Jest lekiem o niewielkiej toksyczności hematologicznej i nie wykazuje działania kardiotoxycznego, dlatego może być stosowana u starszych chorych. W niewielkim badaniu Oguro i wsp. (w grupie 9 chorych, w tym 5 z DLBCL) stosowano bendamustynę w dawce 90 mg/m² lub 120 mg/m² w połączeniu z rytuksymabem. W grupie, w której podawano bendamustynę w dawce 90 mg/m², całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wynosił 33%, natomiast u chorych leczonych bendamustyną w dawce 120 mg/m² ORR uzyskano u wszystkich chorych. Innym sposobem uniknięcia toksyczności związanej z chemioterapią DLBCL u osób starszych jest zastosowanie autologicznych komórek indukujących cytokiny (*cytokine-induced killer cells*). Przetoczenie autologicznych komórek NK uzyskanych poprzez stymulację *in vitro* interferonem gamma i interleukiną 2 w grupie 9 chorych z DLBCL po 4 cyklach R-CHOP pozwoliło na uzyskanie 2 CR i 7 odpowiedzi częściowych [12].

Wnioski

Leczenie starszych chorych z DLBCL, szczególnie z obecnością schorzeń współistniejących, jest trudne i wymaga współpracy lekarzy różnych specjalności: onkologów, geriatrów, kardiologów. Opisany przypadek ilustruje trudności terapeutyczne u chorych na DLBCL w wieku podeszłym.

Piśmiennictwo

1. van de Schans S., Wymenga A, van Spronsen D i wsp. Two sides of the medallion: poor treatment tolerance but better survival by standard chemotherapy in elderly patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2011 [opublikowano w wersji internetowej 23 września 2011].
2. Bairey O., Benjamini O., Blickstein D., Elis A., Ruchlemer R. Non-Hodgkin's in patients 80 years of age or older. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 928–934.
3. Jemal A., Murray T., Samuels A. Cancer statistics. *Cancer J. Clin.* 2003; 53: 5–26.
4. Hasselblom S., Stenson M., Werlenius O. i wsp. Improved outcome for very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma in the immunochemotherapy era. *Leukemia & Lymphoma* 2011 [opublikowano w wersji internetowej 10 października 2011].
5. Thieblemont C., Coiffier B. Lymphoma in older patients. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1916–1923.
6. Sonneveld P., Deridder M., Vanderleile H. i wsp. Comparison of doxorubicin and mitoxantron in the treatment of elderly patients with advanced diffuse large B-cell lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2530–2539.
7. Meguro A., Ozaki K., Sato K. i wsp. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leukemia & Lymphoma* 2011 [opublikowano w wersji internetowej 24 sierpnia 2011].
8. Merli F., Luminari S., Rossi G. i wsp. R-CHOP vs R-miniCEOP for initial treatment of elderly "fit" patients with diffuse large B-cell lymphoma. Results from the ANZINTER3 trial of the Itegruppo Italiano Linfomi (IIL). *Leukemia & Lymphoma* 2011 [opublikowano w wersji internetowej 7 września 2011].
9. Lyman G., Dale D., Friedberg J. i wsp. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A nationwide study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4302–4311.
10. Meyer R., Browman G., Samosh M. i wsp. Randomized phase II comparison of standard CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2386–2393.
11. Ogura M., Ando K., Taniwaki M. i wsp. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci.* 2011; 102: 1687–1692.
12. Lu X., Yang B., Yu R. i wsp. Clinical study of autologous cytokine-induced killer cells for treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cell Biochem. Biophys.* 2011 [opublikowano w wersji internetowej 13 września 2011].