CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ

Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

ISSN 2450–1646

2020, tom 6, supl. A



Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego 2020

Redakcja:

Krzysztof Warzocha

Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego 2020

VIA MEDICA

Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego 2020

Praca zbiorowa

Redakcja:
Krzysztof Warzocha

VIA MEDICA

Gdańsk 2020

W niniejszym opracowaniu wykorzystano uaktualnione materiały z następujących źródeł: Warzocha K. red. Biblioteka czasopisma „Hematologia", tom 2: Nowotwory mieloproliferacyjne, zespoły mielodysplastyczne i mastocytoza. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2017, rozdziały: Góra-Tybor J.: Czerwienica prawdziwa, s. 39–51, Pierwotna mielofibroza, s. 52–65 i Nadpłytkowość samoistna, s. 66–75, Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne, s. 97–111, Lewandowski K. Mastocytoza, s. 112–122; Robak T., Warzocha K. red. Hematologia. Via Medica, Gdańsk 2016, rozdziały: Prochorec-Sobieszek M. 5.2. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego, s. 663–681, Helbig G. 5.8. Nowotwory przebiegające z eozynofilią i eozynofilia odczynowa 736–743, Wierzbowska A. 5.10. Ostra białaczka szpikowa, s. 759–779, Juszczyński P. 6.1 Patogeneza nowotworów układu chłonnego, s. 783–802, Prochorec-Sobieszek M. 6.2. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego, s. 803–818, Lech-Marańda E., Warzocha K. 6.3. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina, s. 819–831, Hus I., Wołowiec D. 6.5. Przewlekła białaczka limfocytowa, s. 854–867, Kalinka-Warzocha E. 6.6. Chłoniaki strefy brzeżnej, s. 868––882, Lech-Marańda E.: 6.7. Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytowy, s. 883–899 i 6.10. Chłoniak grudkowy, s. 927–943, Jamroziak K. 6.8. Szpiczak plazmocytowy, s. 900–914, Jamroziak K., Dmoszyńska A. 6.9. Choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin, s 916–926, Warzocha K.: 6.12. Chłoniak rozlany z dużych komórek B, s. 956–980 i 6.15. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK, s. 1005–1024, Sokołowska-Wojdyło M. 6.17. Pierwotne chłoniaki skóry, s. 1042–1064, Zaucha J.M. 6.18. Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne, s. 1065–1078, Wróbel T. 6.19. Chłoniak Hodgkina, s. 1079–1090.

ONKOLOGIA
W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. med. Krzysztof Składowski
prof. dr hab. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
dr med. Joanna Didkowska
dr hab. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr med. Beata Jagielska
dr med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. med. Arkadiusz Jeziorski
prof. dr hab. med. Jan Kornafel
prof. dr hab. med. Jan Kulpa
prof. dr hab. med. Radzisław Kordek
dr hab. med. Maria Litwiniuk
dr med. Aleksandra Łacko
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
dr Mario Mandala (Bergamo, Italy)
dr hab. med. Radosław Mądry
dr med. Janusz Meder
dr hab. med. Sergiusz Nawrocki
prof. dr hab. med. Włodzimierz Olszewski
prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak
dr hab. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
dr hab. med. Ewa Sierko
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)
dr Ryszard Szydło (London, UK)
prof. dr hab. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. med. Jan Walewski
prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

Redaktor Prowadzący

Joanna Gajkowska

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450–1646) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl
http://www.viamedica.pl

Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@coi.waw.pl

Prenumerata

Cena prenumeraty dla odbiorców indywidualnych z Polski wynosi 75 zł za prenumeratę elektroniczną. Dla instytucji z Polski wynosi 150 zł za prenumeratę elektroniczną. Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica, tel.: (058) 326 78 20; dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiejkolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiejkolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/about/legalNote

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej http://czasopisma.viamedica.pl/owpk

Copyright © 2020 Via Medica

Autorzy

dr n. biol. Emilia Białopiotrowicz
Zakład Hematologii Eksperymentalnej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

dr n. med. Monika Chełstowska
II Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Nefrologii, Szpital Bielański, Warszawa

dr hab. n. med. Anna Czyż
Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

prof. dr hab. n. med. Anna Dmoszyńska
Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

prof. dr hab. n. med. Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek
Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel
Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii,
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor, prof. nadzw.
Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Helbig
Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny
im. Andrzeja Mielęckiego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Iwona Hus
Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Jamroziak
Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

prof. dr hab. n. med. Przemysław Juszczyński
Zakład Hematologii Eksperymentalnej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

dr n. med. Ewa Kalinka
Klinika Onkologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

dr n. med. Aleksandra Kapała
Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Leczenia Niewydolności Przewodu Pokarmowego,
Szpital Wielospecjalistyczny im. Stanleya Dudricka w Skawinie

prof. dr hab. n. med. Stanisław Kłęk
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda
Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski
Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Monika Prochorec-Sobieszek
Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

dr hab. n. med. Tomasz Sacha, prof. nadzw.
Katedra i Klinika Hematologii, Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie*

prof. dr hab. n. med. Małgorzata Sokołowska-Wojdyło
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Warzocha
Lymphoma/Myeloma Unit*, Szpital Zakonu Bonifratrów św. Jana Bożego w Łodzi*
Pododdział Hematologii, Szpital Regionalny w Kołobrzegu

dr hab. n. med. Agnieszka Wierzbowska, prof. nadzw.
Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny,
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Dariusz Wołowiec
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

prof. dr hab. n. med. Tomasz Wróbel
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

prof. dr hab. n. med. Jan Maciej Zaucha
Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

SPIS TREŚCI

1. NOWOTWORY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO 1

1.1. Patogeneza nowotworów układu krwiotwórczego 3
Emilia Białopiotrowicz

1. 2. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego 19
Monika Prochorec-Sobieszek

1.3. Przewlekła białaczka szpikowa 38
Tomasz Sacha

1.4. Czerwienica prawdziwa 55
Joanna Góra-Tybor

1.5. Pierwotna mielofibroza 66
Joanna Góra-Tybor

1.6. Nadpłytkowość samoistna 78
Joanna Góra-Tybor

1.7. Mastocytoza 86
Krzysztof Lewandowski

1.8. Nowotwory mieloidalne i limfoidalne przebiegające z eozynofilią 99
Grzegorz Helbig

1.9. Zespoły mielodysplastyczne 105
Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek

1.10. Ostra białaczka szpikowa 119
Agnieszka Wierzbowska

2. NOWOTWORY UKŁADU CHŁONNEGO 145

2.1. Patogeneza nowotworów układu chłonnego 147
Przemysław Juszczyński

2.2. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego 171
Monika Prochorec-Sobieszek

2.3. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina 190
Ewa Lech-Marańda, Krzysztof Warzocha

2.4. Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne 204
Anna Czyż, Sebastian Giebel

2.5. Przewlekła białaczka limfocytowa 242
Iwona Hus, Dariusz Wołowiec

2.6. Białaczka włochatokomórkowa 266
Dariusz Wołowiec

2.7. Chłoniaki strefy brzeżnej 274
Ewa Kalinka

2.8. Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytowy 291
Ewa Lech-Marańda

2.9. Szpiczak plazmocytowy 310
Krzysztof Jamroziak

2.10. Choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin 341
Krzysztof Jamroziak, Anna Dmoszyńska

2.11. Chłoniak grudkowy 357
Ewa Lech-Marańda

2.12. Chłoniaki pierwotne ośrodkowego układu nerwowego 386
Monika Chełstowska

2.13. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B 411
Krzysztof Warzocha

2.14. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK 439
Krzysztof Warzocha

2.15. Pierwotne chłoniaki skóry 467
Małgorzata Sokołowska-Wojdyło

2.16. Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne 493
Jan Maciej Zaucha

2.17. Chłoniak Hodgkina 505
Tomasz Wróbel

3. POSTĘPOWANIE WSPOMAGAJĄCE W NOWOTWORACH UKŁADÓW KRWIOTWÓRCZEGO I CHŁONNEGO 525

3.1. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych 527
Sebastian Giebel

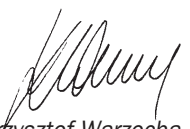
3.2. Leczenie żywieniowe 542
Stanisław Kłęk, Aleksandra Kapała

O wytycznych postępowania diagnostyczno-teraputycznego

Ewolucja metod rozpoznawania i leczenia chorych na nowotwory układów chłonnego i krwiotwórczego nakazuje podejmowanie aktualizacji wytycznych, które powinny się opierać na wiarygodnych dowodach naukowych. Poprzednie wydanie opracowania „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych" ukazało się w 2013 roku. Od tego czasu zaszło wiele zmian uzasadniających przygotowanie kolejnej edycji, której opracowanie było możliwe dzięki współpracy specjalistów z większości ośrodków hematologicznych w kraju. Przystępując do pracy, zespół redakcyjny miał na uwadze to, że standardy powinny służyć lekarzowi pomocą przy podejmowaniu określonych decyzji, w tym zaoszczędzeniu czasu potrzebnego na opracowanie określonej strategii diagnostyczno-leczniczej, jednak nie zastępują one podstawowej wiedzy medycznej, którą należy czerpać z podręczników akademickich i doświadczenia zawodowego zespołów wielodyscyplinarnych.

Najważniejszą zasadą podczas tworzenia opracowań o charakterze wytycznych powinna być świadomość wielospecjalistycznego podejścia w opiece nad chorymi na nowotwory oraz poziom dowodów naukowych uzasadniających wybór określonego sposobu postępowania. Konieczne są opracowania ukazujące perspektywę postępowania uwzględniającą zarówno aktualne standardy, jak i nowe wartościowe wyniki badań, pochodzące z wiarygodnych, wysokiej jakości doniesień naukowych, w tym randomizowanych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz, opisów przypadków klinicznych. Dynamiczny rozwój badań naukowych paradoksalnie sprawia, że obecnie możliwości szerokiego testowania nowych cząsteczek są znacznie ograniczone. Jedyną możliwością umieszczenia ich w wytycznych, wśród uznanych sposobów postępowania, pozostaje zatem opinia ekspertów. Powyższe założenia znajdują odbicie nie tylko w tematyce poszczególnych rozdziałów, ale także w ujednoliconej strukturze ich kolejnych podrozdziałów.

Opracowanie niniejszej publikacji było możliwe dzięki współpracy wielu Ekspertów. Za ich wkład wniesiony w przygotowanie „Wytycznych" serdecznie dziękuję. Dziękuję także pracownikom Wydawnictwa Via Medica, a w szczególności Pani Redaktor Joannie Gajkowskiej, za wielki trud włożony w korektę tekstu i koordynację całości prac edytorskich.
Wyrażam nadzieję, że „Wytyczne" przyczynią się do poszerzenia i usystematyzowania wiedzy lekarzy na temat nowoczesnych metod rozpoznawania i leczenia chorych na nowotwory układów chłonnego i krwiotwórczego, w tym zwłaszcza w zakresie prawidłowości ich wykorzystania na podstawie wiarygodnych dowodów naukowych.



styczeń, 2020 r.

Krzysztof Warzocha

1. NOWOTWORY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO

1.1. Patogeneza nowotworów układu krwiotwórczego

Emilia Białopiotrowicz

1.1.1. Wprowadzenie

Nowotwory układu krwiotwórczego to klonalne choroby krwiotwórczych komórek macierzystych lub komórek progenitorowych linii mieloidalnej. Do tej grupy nowotworów zalicza się choroby mieloproliferacyjne (MPN, *myeloproliferative neoplasms*), zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes*) oraz ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*). Nowotwory układu krwiotwórczego są powodowane zaburzeniami genetycznymi oraz epigenetycznymi, które współwystępują ze sobą w różnych konfiguracjach, nadając heterogenny charakter tym chorobom. Konsekwencjami tych zaburzeń są nadmierna zdolność macierzystych/progenitorowych komórek krwiotwórczych do samoodnowy i upośledzona zdolność do różnicowania.

1.1.2. Hematopoeza

Hematopoeza to wieloetapowy i hierarchiczny proces powstawania elementów morfotycznych krwi w wyniku proliferacji oraz różnicowania krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC, *hematopoietic stem cells*). W wyniku asymetrycznego podziału HSC powstają nowa komórka macierzysta zapewniająca ciągłość populacji HSC oraz wielopotencjalna komórka progenitorowa (MPP, *multipotent progenitor*), która może dać początek komórce progenitorowej linii mieloidalnej (CMP, *common myeloid progenitor*) lub limfoidalnej (CLP, *common lymphoid progenitor*). Komórka CMP może ulec różnicowaniu do komórki progenitorowej granulocytów i monocytów (GMP, *granulocyte-macrophage*

progenitor) lub komórki progenitorowej dającej początek megakariocytom oraz erytrocytom (MEP, *megakariocyte-erythroid progenitor*) (ryc. 1.1.1). Wybór drogi różnicowania zależy od skoordynowanego działania licznych czynników, w tym cytokin hematopoetycznych oraz czynników transkrypcyjnych [1]. Cytokiny hematopoetyczne wpływają na różnicowanie komórek przez wiązanie się do specyficznych względem nich receptorów błonowych i w konsekwencji na aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych zależnych od danego receptora. Receptory odznaczają się bardzo dużą czułością — już stężenie cytokiny rzędu 10^{-12} mola wywiera efekt w komórkach docelowych. Do receptorów kluczowych dla wczesnych etapów hematopoezy zalicza się receptory kinaz tyrozynowych FLT3 (*fms like tyrosine kinase 3*) oraz KIT. Receptor FLT3 indukuje ekspansję wczesnych komórek progenitorowych, podczas gdy KIT jest niezbędny do podtrzymywania populacji HSC, CMP, GMP i MEP.

Aktywacja szlaku sygnałowego po przyłączeniu cytokiny do receptora prowadzi do ekspresji określonego wzorca genów, co kontrolują czynniki transkrypcyjne. Przez wiązanie się z DNA w ściśle określonych regionach (promotor, sekwencja wzmacniająca) czynniki transkrypcyjne regulują proces syntezy RNA na matrycy DNA (transkrypcji) dla wybranych genów. Dlatego czynniki transkrypcyjne determinują funkcjonalne konsekwencje aktywacji szlaków sygnałowych wywołanych przyłączeniem cytokiny do receptora. Ekspresja większości czynników transkrypcyjnych jest ograniczona jedynie do komórek znajdujących się w określonych stadiach rozwojowych, co wskazuje na konieczność ich precyzyjnej regulacji w celu zachowania prawidłowej hematopoezy. Wybrane czynniki transkrypcyjne i wzrostowe (cytokiny) kontrolujące proces hematopoezy przedstawiono na rycinie 1.1.1.

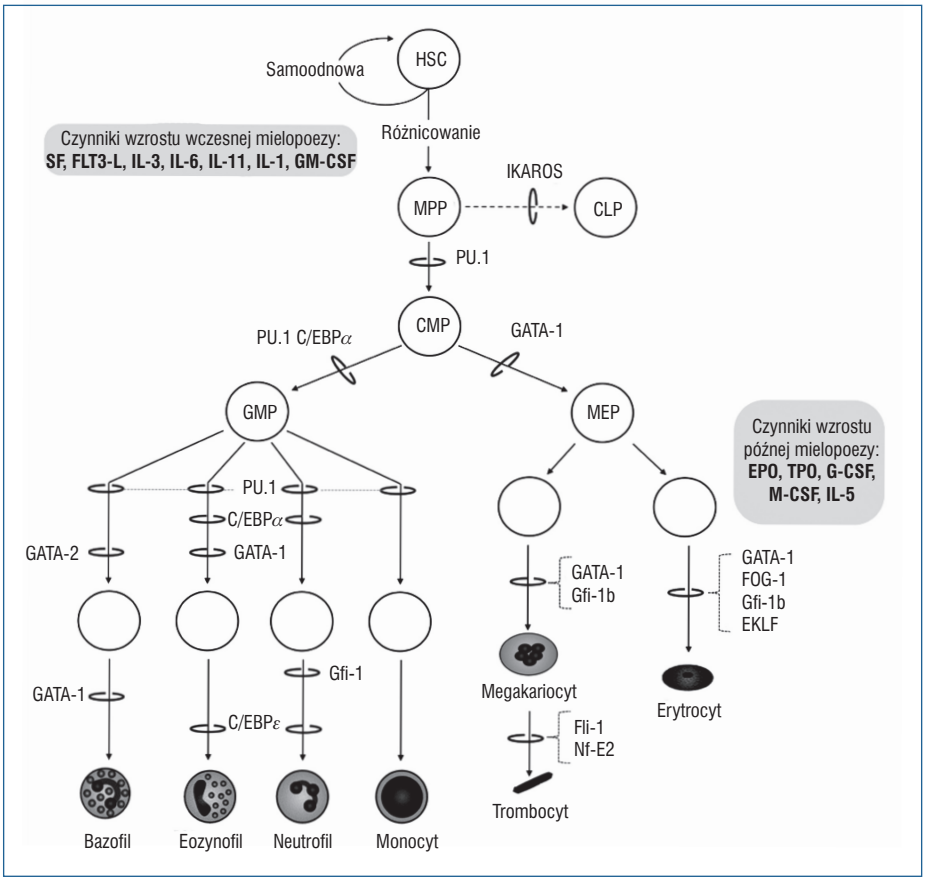
Zaburzenia ekspresji cytokin, aktywności receptorów, transdukcji sygnału lub czynników transkrypcyjnych mogą wynikać z zaburzeń genetycznych (aberracje chromosomowe i mutacje genowe) lub pozagenetycznych (tzw. epigenetycznych) i prowadzić do zaburzeń hematopoezy skutkujących rozwojem nowotworów układu krwiotwórczego.

1.1.3. Zaburzenia genetyczne w nowotworach układu krwiotwórczego

1.1.3.1. Aberracje chromosomowe

Aberracje chromosomowe (cytogenetyczne) mogą dotyczyć zarówno zmiany struktury, jak i liczby chromosomów. Przykładem anomalii chromosomowych występujących w nowotworach układu krwiotwórczego są translokacje, aneuploidie i delecje. Wybrane aberracje chromosomowe przedstawiono w tabeli 1.1.1.

Translokacje powstają w wyniku przemieszczenia się fragmentu chromosomu w inne miejsce tego samego lub innego chromosomu i często prowadzą do powstania genów fuzyjnych [2]. Przykładem są translokacje obejmujące geny czynników transkrypcyjnych (CBF, *core binding factor*) kontrolujących hematopoezę. Czynniki transkrypcyjne CBF funkcjonują jako heterodimery składające się z podjednostki regulatorowej kodowanej przez gen *CBFB* (*CBF beta*) oraz podjednostki wiążącej DNA należącej do rodziny genów *RUNX* (*runt-related transcription factor*). Translokacja t(8;21) występuje u około 12% chorych z AML i prowadzi do fuzji genu *RUNX1* z genem *ETO* (*eight twenty-one*). Chimeryczne



Rycina 1.1.1. Przebieg różnicowania komórek linii mieloidalnej. Na schemacie uwzględniono czynniki transkrypcyjne oraz czynniki wzrostu kontrolujące różnicowanie; HSC (*hematopoietic stem cells*) — krwiotwórcze komórki macierzyste; SCF (*stem cell factor*) — czynnik wzrostu komórek macierzystych; FLT3–L (*fms like tyrosine kinase 3 ligand*) — ligand dla fms podobnej kinazy 3; IL — interleukina; GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie granulocytów; GATA-1 — *GATA-binding factor 1*; C/EBPα — *CCAAT/enhancer-binding protein alfa*; EPO — erytropoetyna; TPO (*thrombopoietin*) — trombopoetyna; CLP (*common lymphoid progenitor*) — komórka progenitorowa linii limfoidalnej; CMP (*common myeloid progenitor*) — komórka progenitorowa linii mieloidalnej; GMP (*granulocyte-macrophage progenitor*) — komórka progenitorowa granulocytów i monocytów; MEP (*megakariocyte-erythroid progenitor*) — komórka progenitorowa megakariocytów i erytrocytów; MPP (*multipotent progenitor*) — wielopotencjalna komórka progenitorowa

Tabela 1.1.1. Najczęstsze aberracje chromosomowe w nowotworach układu krwiotwórczego

Zaburzenie chromosomowe	Konsekwencje biologiczne	Choroba i częstość (%)	Rokowanie/ /uwagi
Translokacje			
t(8;21)	Białko fuzyjne RUNX1-ETO działa antagonistycznie w stosunku do RUNX1, hamując hematopoezę	8% AML, częściej u dzieci niż dorosłych	Korzystne
t(16;16)(p13.1;q22)	Białko fuzyjne CBFB-SMMHC, konsekwencje jak powyżej	9% AML	Korzystne
t(15;17)(q22;q12)	Białko fuzyjne PML-RARα niewrażliwe na działanie kwasu retinowego, zahamowanie różnicowania	95% APL	Korzystne, terapia ATRA i ATO
t(5;12)(q33;p13)	Białko fuzyjne ETV6-PDGFRB o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej	1–2% CMML	Dobra odpowiedź na imatynib
t(11q23;...)	Obejmują gen metylotransferazy histonowej MLL, białka fuzyjne z MLL aktywują program transkrypcyjny charakterystyczny dla HSC	12% AML	Niekorzystne
t(9;22)(q34;q11.2)	Białko fuzyjne BCR-ABL1 o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej	> 95% CML	Dobra odpowiedź na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych
t(6;9)(p23;q34)	Białko fuzyjne DEK-NUP214 powodujące zaburzenia regulacji transkrypcji	< 2% AML	Niekorzystne
t(1;22)(p13;q13)	Białko fuzyjne RBM15-MKL1, niewłaściwa organizacja chromatyny i zaburzenia szlaków sygnałowych związanych z różnicowaniem	< 2% AML	Niekorzystne
Delecje			
del(5q)	Najczęściej prowadzi do utraty kilku genów kodujących białka rybosomalne	15% MDS	Korzystne, z wyjątkiem przypadków, gdy obejmuje geny *MAML1* i *NPM1*
del(7q)	Utrata genu supresora nowotworów *CUX1*, może obejmować geny *EZH2* i *MLL5* związane z regulacją epigenetyczną	10% *de novo* MDS, 50% z zależnym od terapii MDS lub AML	Niekorzystne

→

Tabela 1.1.1 cd. Najczęstsze aberracje chromosomowe w nowotworach układu krwiotwórczego

Zaburzenie chromosomowe	Konsekwencje biologiczne	Choroba i częstość (%)	Rokowanie/ /uwagi
Trisomie			
+ chromosom 8.	Wysokie stężenie białek antyapoptotycznych (np. surwiwiny), zaburzenia autoimmunologiczne	40% CML (faza blastyczna)	Niekorzystne
		5% MDS	Pośrednie
+ chromosom 21. (zespół Downa)	Słabo poznane	3% AML	Pośrednie lub korzystne
Pozostałe			
Kariotyp złożony	≥ 3 aberracje chromosomowe, utrata wielu genów, różne konsekwencje	12% AML	Niekorzystne

ATO (*arsenic trioxide*) — trójtlenek arsenu; ATRA (*all-trans retinoic acid*) — kwas całkowicie trans-retinowy; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; APL (*acute promyelocytic leukemia*) — ostra białaczka promielocytowa; CML (*chronic myeloid leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; CMML (*chronic myelomonocytic leukemia*) — przewlekła białaczka mielomonocytowa; MDS (*myelodysplastic syndromes*) — zespoły mielodysplastyczne

białko RUNX1-ETO działa antagonistycznie w stosunku do prawidłowego białka RUNX1, prowadząc do zatrzymania ekspresji genów hematopoetycznych kontrolowanych przez CBF. Podobny efekt wywołują translokacja 16;16(p13.1;q22) oraz inwersja chromosomu 16(p13.1;q22), które prowadzą do powstania fuzyjnego genu *CBFB-SMMHC*.

W 95% przypadków ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*) stwierdza się obecność translokacji 15;17(q22;q12), w wyniku której dochodzi do połączenia genu *PML* (*promyelocytic leukemia protein*) z genem *RARA* (*retinoic acid receptor alpha*), kodującym receptor α kwasu retinowego (RARα, *retinoic acid receptor* alpha), zlokalizowanym w jądrze komórkowym. W obecności kwasu retinowego RARα wiąże się do DNA, uruchamiając ekspresję genów związanych z różnicowaniem. Fuzyjne białko PML-RARα upośledza funkcje PML i zaburza budowę RARα, co czyni ten receptor niewrażliwym na fizjologiczne stężenia kwasu retinowego, to z kolei prowadzi do zahamowania hematopoezy. W terapii APL stosowane są kwas trans-retinowy (ATRA, *all-trans retinoic acid*) oraz trójtlenek arsenu (ATO, *arsenic trioxide*), które niwelują onkogenny wpływ PML-RARα i indukują różnicowanie.

Translokacje chromosomowe mogą obejmować geny kinaz tyrozynowych, których produkty białkowe fosforylują reszty tyrozynowe białek, wpływając na ich aktywność i w konsekwencji — na przekaźnictwo sygnałowe w komórce. Do rodziny kinaz tyrozynowych należą zarówno receptory czynników wzrostu, takie jak receptory płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFRα/PDGFRβ, *platelet-derived growth factor receptor alpha/beta*), jak również białka cytoplazmatyczne, na przykład kinaza ABL1 (*Abelson tyrosine-protein kinase 1*). Konsekwencją translokacji z udziałem genów kinaz tyrozynowych jest powstanie fuzyjnego białka o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej, które silnie promuje

proliferację (tab. 1.1.1). U ponad 95% chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myeloid leukemia*) stwierdza się obecność translokacji 9;22(q34;q11.2): *BCR-ABL1* (tzw. chromosom Filadelfia [Ph, *Philadelphia*]). Z kolei translokacja 5;12(q33;p13): *ETV6-PDGFRB* występuje u 1–2% chorych z przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*). Racjonalną strategią terapeutyczną w translokacjach prowadzących do nadaktywności kinaz tyrozynowych jest zastosowanie inhibitorów tych białek.

Poza translokacjami u ponad 50% chorych z MDS, AML i CML występują aneuploidie i delecje (tab. 1.1.1). Delecja długiego ramienia chromosomu 5. (5q) występuje u 15% nowo zdiagnozowanych chorych z MDS i jeśli jest ona jedynym zaburzeniem, to wiąże się z dobrym rokowaniem choroby. Wyjątkiem są przypadki, gdy delecja ta obejmuje również geny *MAML1* (*mastermind-like protein 1*) i *NPM1* (*nucleolar phosphoprotein B23*), których utrata zwiększa prawdopodobieństwo nabycia dodatkowych aberracji chromosomowych i stąd wiąże się z agresywnym przebiegiem choroby. Del(5q) najczęściej prowadzi do utraty funkcji genu *RPS14* (*40S ribosomal protein S14*) oraz kilku innych genów kodujących białka rybosomowe i odpowiada za ciężką niedokrwistość.

Aberracje chromosomu 7. (monosomia i delecje 7q) obserwuje się u około 10% nowo zdiagnozowanych przypadków MDS i znacznie częściej (do 50%) u chorych z wtórnym MDS lub AML po terapii środkami alkilującymi [3]. Zaburzenia chromosomu 7. wiążą się z niekorzystnym rokowaniem (nadmierna proliferacja i progresja do AML). Utracony region obejmuje gen *CUX1* (*cut-like homeobox 1*) będący regulatorem różnicowania. Wskutek delecji 7q inaktywacji mogą ulec również epigenetyczne regulatory procesu różnicowania, EZH2 (*enhancer of zeste homolog 2*) i MLL5/KMT2E (*lysine methyltransferase 2E*).

Czasami obserwuje się obecność kilku niepowiązanych zaburzeń cytogenetycznych w tym samym klonie komórkowym, na przykład współwystępowanie zaburzeń chromosomów 5. i 7. w MDS i AML. Obecność co najmniej 3 nieprawidłowości chromosomowych w tym samym klonie komórkowym określa się jako kariotypy złożone (CK, *complex karyotype*). Kariotypy złożone mają zwykle niekorzystne znaczenie rokownicze.

1.1.3.2. Architektura mutacji somatycznych w nowotworach układu krwiotwórczego

W nowotworach układu krwiotwórczego mutacje somatyczne genów mogą towarzyszyć zmianom cytogenetycznym lub występować jako jedyne zaburzenia genetyczne u osób z prawidłowym kariotypem. Rozwój techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next-generation sequencing*) pozwolił na lepsze poznanie architektury mutacji somatycznych występujących w nowotworach układu krwiotwórczego. Mutacje te najczęściej dotyczą genów związanych z przekaźnictwem/transdukcją sygnału, supresorów nowotworowych, regulatorów epigenetycznych, czynników transkrypcyjnych oraz genów związanych z edycją (splicingiem) matrycowego RNA [4]. Najczęściej występujące mutacje somatyczne przedstawiono w tabeli 1.1.2.

Tabela 1.1.2. Najczęstsze mutacje somatyczne w nowotworach układu krwiotwórczego

Gen	Konsekwencje biologiczne	Choroba i częstość (%)	Rokowanie
Transdukcja sygnału			
FLT3	Konstytutywna aktywacja FLT3	30% AML, 5% MDS	Niekorzystne
KIT	Konstytutywna aktywacja KIT prowadząca do aktywacji szlaku RAS/PI3K-AKT	20% CBF-AML	Niekorzystne
MPL	Konstytutywna aktywacja MPL, aktywacja JAK/STAT, proliferacja megakariocytów	5–9% MPN	Pośrednie
CALR	Nadmierna aktywacja MPL i JAK/STAT	30% MPN bez mutacji *JAK2* i *MPL*	Pośrednie
JAK2 V617F	Konstytutywna aktywność JAK2	60% MPN	Pośrednie
RAS	Nadmierna aktywacja RAS i szlaku MAPK	5–11% AML	Niekorzystne
Supresory nowotworów			
TP53	Utrata funkcji supresorowych	10% *de novo* AML, 30% wtórna AML	Niekorzystne
WT1		6–15% *de novo* AML	Niekorzystne
Regulatory epigenetyczne			
DNMT3A	Utrata zdolności metylacji DNA	15–25% AML, 8% MDS, 7–15% MPN	Niekorzystne
TET2	Nadmierna metylacja DNA, zmiana profilu ekspresji genów	7–23% AML, 20–25% MDS, 4–13% MPN	Niekorzystne
EZH2	Zaburzona metylacja histonów, zmiana profilu ekspresji genów	6% MDS, 3–13% MPN, 2% AML	Niekorzystne
ASXL1	Zaburzenia profilu ekspresji genów	45% CMML, 35% PMF, 11% AML, 16% MDS, 2–23% MPN	Niekorzystne
MLL/KMT2A	Mutacje o charakterze częściowych tandemowych duplikacji, zaburzona metylacja histonów, zmiana profilu ekspresji genów	6–8% *de novo* AML	Niekorzystne
IDH1	Produkcja 2-hydroksyglutaranu (2HG) hamującego aktywność demetylaz DNA i histonów, zaburzenia ekspresji genów	20% AML, 3,5% MDS, 2,5–5% MPN	Korzystne dla IDH2 R140Q
IDH2			

→

Tabela 1.1.2 cd. Najczęstsze mutacje somatyczne w nowotworach układu krwiotwórczego

Gen	Konsekwencje biologiczne	Choroba i częstość (%)	Rokowanie
Edycja i składanie/splicing mRNA			
SETBP1	Zaburzenia splicingu	25% aCML, 4% CMML	Niekorzystne
SF3B1		7% MDS,4,5% CMML, 5% AML/ /MDS	Korzystne
Pozostałe			
NPM1	Zaburzenia biogenezy rybosomów, naprawy DNA i odpowiedzi na stres, unikatowy profil ekspresji genów (nadekspresja genów *HOX*)	50% NK-AML	Korzystne
CEBPA	Utrata zdolności wiązania DNA i indukcji ekspresji regulatorów różnicowania	5–15% AML	Korzystne

aCML (*atypical chronic myeloid leukemia*) — atypowa przewlekła białaczka szpikowa; FLT3 (*fms like tyrosine kinase 3*) — fms podobna kinaza tyrozynowa 3; CBF-AML (*core binding factor acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa z zaburzeniami czynników transkrypcyjnych CBF; CMML (*chronic myelomonocytic leukemia*) — przewlekła białaczka mielomonocytowa; MDS (*myelodysplastic syndromes*) — zespoły mielodysplastyczne; MPN (*myeloproliferative neoplasms*) — nowotwory mieloproliferacyjne; MPL (*myeloproliferative leukemia protein*) — receptor trombopoetyny; NK-AML (*normal karyotype AML*) — ostra białaczka szpikowa z prawidłowym kariotypem; PMF (*primary myelofibrosis*) — pierwotna mielofibroza

1.1.3.3. Mutacje genów odpowiedzialnych za transdukcję sygnału

Do zaburzeń w komórkowym przekaźnictwie sygnałowym prowadzą mutacje w genach kodujących receptory kinaz tyrozynowych FLT3 i KIT. Mutacje w genie *FLT3* występują u około 30% pacjentów chorych AML i 5% chorych na MDS. Receptor FLT3 po połączeniu z ligandem reguluje procesy proliferacji i różnicowania komórki. Mutacje w *FLT3* mogą mieć charakter wewnątrztandemowej duplikacji (FLT3-ITD, *FLT3 internal tandem duplication*), która polega na podwojeniu 3–400 par zasad nukleotydowych w okołobłonowej domenie receptora, lub dotyczyć domeny kinazowej (FLT3-TKD, *FLT3 tyrosine kinase domain*). Konsekwencją obu typów mutacji jest konstytutywna i niezależna od ligandu aktywacja receptora FLT3, co prowadzi do zahamowania apoptozy i stymulacji podziałów komórkowch. W terapii przypadków pozytywnych pod względem mutacji FLT3 stosuje się inhibitory tej kinazy (midostauryna, gilteritynib w badaniach klinicznych).

U około 2% chorych z AML stwierdza się obecność mutacji w genie receptora KIT. Mutacje te występują w obrębie domeny pozakomórkowej, która odpowiada za dimeryzację receptora, co prowadzi do wzrostu jego aktywności i uruchomienia szlaków sygnałowych RAS i PI3K-AKT promujących proliferację. Konstytutywna aktywność KIT może również wynikać z nadekspresji ligandu dla tego receptora, czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF, *stem cell factor*).

Receptory regulujące hematopoezę: erytropoetyny (EPO-R, *erythropoietin receptor*), trombopoetyny (MPL, *myeloproliferative leukemia protein*) i czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSFR, *granulocyte colony-stimulating factor receptor*) nie mają wewnętrznej

domeny katalitycznej, a jej funkcję pełni kinaza JAK2 (*Janus kinase 2*), która przekazuje sygnał od receptora do wnętrza komórki i w efekcie prowadzi do aktywacji czynników transkrypcyjnych STAT (*signal transducer and activation of transcription*). Mutacje *JAK2* są częstą przyczyną MPN i prowadzą do konstytutywnej aktywacji osi sygnałowej JAK/ /STAT [5]. U 5–9% chorych na MPN niezależna od ligandów aktywacja JAK2 jest powodowana mutacjami w MPL. Z kolei u 30% chorych negatywnych pod względem mutacji *JAK2* i *MPL* choroby mieloproliferacyjne powodowane są mutacjami w genie *CALR* kodującym kalretikulinę. Białko to jest regulatorem wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia oraz ma zdolność do rozpoznawania nieprawidłowo sfałdowanych glikoprotein. W MPN mutacje *CALR* dotyczą domeny C-końcowej białka i prowadzą do jego wiązania się do MPL, co skutkuje nadmierną aktywacją tego receptora i w konsekwencji — szlaku sygnałowego JAK/STAT.

Istotną funkcję w transdukcji sygnału od receptorów błonowych pełnią białka RAS, które mają zdolność wiązania guanozyno-5'-trójfosforanu (GTP, *guanosine-5'-triphosphate*) i jego przekształcania do guanozyno-5'-dwufosforanu (GDP, *guanosine-5'-diphosphate*). Białka RAS ze związanym GTP są aktywne, z przyłączonym GDP zaś — nieaktywne. Liczba aktywnych białek RAS jest związana z liczbą receptorów powierzchniowych, a przekazywany przez te białka sygnał podlega autoregulacji. U 5–11% chorych z AML spotyka się mutacje genów *N-RAS* i *K-RAS*, które prowadzą do utraty zdolności przekształcania GTP do GDP, w wyniku czego dochodzi do konstytutywnej aktywacji RAS oraz białek przez nie regulowanych, na przykład kinazy PI3K (*phophatidylinositol 3-kinase*).

1.1.3.4. Mutacje w genach supresorów nowotworowych

Geny supresorów nowotworowych kodują negatywne regulatory cyklu komórkowego. Mutacje prowadzące do utraty funkcji przez te geny prowadzą do niekontrolowanej proliferacji, co promuje nowotworzenie [6]. Przykładem supresora nowotworów jest gen *TP53*. Produkt tego genu, białko p53, jest zaangażowane w liczne procesy komórkowe, zwłaszcza aktywację mechanizmów naprawy DNA lub indukcję apoptozy w odpowiedzi na uszkodzenia DNA. Mutacje *TP53* występują u 10% nowo zdiagnozowanych chorych z AML i aż u 30% u chorych z wtórną AML. Inaktywacja *TP53* jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym skracającym czas całkowitego przeżycia chorego.

Gen *WT1* (*Wilms tumor protein*) koduje czynnik transkrypcyjny niezbędny do prawidłowej hematopoezy. Choć jego szczegółowa rola w komórce nie została wyjaśniona, przypuszcza się, że białko WT1 może pełnić funkcję zarówno supresorową, jak i protoonkogenną w zależności od stadium rozwoju komórki. Ostatnie badania dowodzą, że WT1 może pełnić funkcje regulatora epigenetycznego przez bezpośrednie oddziaływanie z demetylazą DNA. Mutacje w *WT1* prowadzące do inaktywacji jego białkowego produktu występują u 6–15% przypadków *de novo* AML i wiążą się z krótszym całkowitym przeżyciem oraz opornością na leczenie indukcyjne.

1.1.3.5. Mutacje genów odpowiedzialnych za regulację epigenetyczną

Regulacja epigenetyczna polega na kontrolowaniu ekspresji genów przez zmianę stopnia kondensacji chromatyny, a tym samym jej stopnia dostępności dla aparatu transkrypcyjnego bez ingerencji w sekwencję nukleotydową. Zmiany epigenetyczne mają charakter odwracalny i mogą być dziedziczone przez komórki potomne. Do modyfikacji epigenetycznych zalicza się metylację DNA, modyfikacje kowalencyjne (np. metylacja, acetylacja) białek histonowych stanowiących rusztowanie dla DNA oraz regulację ekspresji genów za pomocą tzw. mikroRNA (miRNA). Zmiany epigenetyczne dotyczące metylacji DNA i modyfikacji histonów są kontrolowane przez enzymy, których mutacje prowadzą do zaburzeń kondensacji chromatyny, a tym samym profilu ekspresji genów, co sprzyja rozwojowi białaczek [7].

Metylacja DNA polega na przyłączaniu reszty metylowej najczęściej do nukleotydu cytozynowego, co czyni taki fragment chromatyny nieaktywnym transkrypcyjnie. Metylacja DNA przeprowadzana jest przez metylazy DNMT (*DNA methyltransferase*), zaś za odłączenie grupy metylowej odpowiadają między innymi demetylazy TET (*ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase*). Zaburzenia metylacji DNA są powszechnym zjawiskiem w MDS oraz AML i pojawiają one się na wczesnych etapach tych chorób (tab. 1.1.2). Mutacje w genie *DNMT3A* obserwuje się u 15–25% chorych na AML i 8% chorych na MDS. Z podobną częstością występują mutacje w genie *TET2*. Zarówno mutacje w *DNMT3A*, jak i *TET2* są niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

Metylacja histonów może prowadzić do aktywacji lub zahamowania ekspresji genów w zależności od tego, która lizyna w łańcuchu peptydowym histonu ulegnie metylacji. Proces metylacji histonów jest przeprowadzany przez metylotransferazy lizynowe (KMTs, *lysine methyltransferases*). W nowotworach układu krwiotwórczego spotyka się mutacje genów metylotransferaz histonowych EZH2 (*enhancer of zeste polycomb repressive complex 2 subunit*) i ASXL1 (*additional sex combs like transcriptional regulator 1*). EZH2 jest częścią kompleksu białkowego PRC2 (*polycomb repressor complex 2*) i powoduje metylację lizyny 27 histonu H3 (H3K27), co prowadzi do represji transkrypcji. Mutacje EZH2 mają charakter utraty funkcji. W skład PRC2 wchodzi również białko ASXL1, które odpowiada za rekrutację kompleksu do określonych regionów DNA i ich transkrypcję. Mutacje *ASXL1* są spotykane u chorych z pierwotną mielofibrozą (35%), przewlekłą białaczką mielomonocytową (45%), MDS (16%) i AML (10,8%), mają charakter utraty funkcji i uważa się je za czynnik złego rokowania.

Zaburzenia metylacji DNA i histonów powodują również mutacje w genach kodujących dehydrogenazy izocytrynianowe 1 i 2 (IDH1/2, *isocitrate dehydrogenase 1/2*). Enzymy te katalizują reakcję przekształcenia izocytrynianu do α-ketoglutaranu, będącą jednym z etapów utleniania glukozy. Mutacje *IDH1/2* prowadzą do produkcji 2-hydroksyglutaranu (2HG, *2-hydroxyglutarate*), który hamuje aktywność demetylaz DNA i histonów, co powoduje zaburzenia epigenetyczne i w efekcie zmianę profilu ekspresji genów. Mutacje *IDH1/2* występują u około 20% pacjentów z AML i pojawiają się na wczesnym etapie nowotworzenia. Mutacje *IDH1* dotyczą zazwyczaj argininy w pozycji 132 (R132), mutacje *IDH2* zaś obejmują najczęściej argininę 140 (R140) i 172 (R172). Inhibitor zmutowanego białka IDH2, enasidenib, został zatwierdzony w 2017 roku przez amerykańską

Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia chorych na AML z mutacjami w *IDH2*.

Niektóre mutacje mają tendencję do współwystępowania ze sobą lub z pewnymi aberracjami chromosomowymi, co ma znaczenie rokownicze. Mutacje *NPM1*, *DNMT3A* i *FLT3-ITD* współwystępują u 6% chorych z AML, co wiąże się ze znacząco gorszym rokowaniem w stosunku do chorych pozytywnych jedynie pod względem mutacji *FLT3-ITD*. Podobnie wpływ na rokowanie chorych AML z mutacjami *TP53* ma dodatkowa obecność mutacji lub jej brak w genach *ASXL1* i *SRSF2*. Z kolei mutacje *IDH2 R172* nie współwystępują z mutacjami w *NPM1*, zaś mutacje *TET2* wykluczają obecność mutacji *IDH1/IDH2*. Lepsze poznanie architektury mutacji somatycznych nowotworów układu krwiotwórczego ma istotne implikacje diagnostyczne i kliniczne. Zintegrowana analiza mutacji somatycznych oraz aberracji chromosomowych przeprowadzona z udziałem 1540 chorych z AML pozwoliła na wyodrębnienie 11 molekularnych podgrup tego nowotworu [8]. Klasyfikacja ta lepiej odzwierciedla mechanizmy patogenezy występujące w AML i ma większą wartość rokowniczą w stosunku do klasyfikacji bazującej głównie na obrazie cytogenetycznym.

1.1.3.6. Zaburzenia ekspresji mikroRNA

MikroRNA (miRNA) to krótkie (19–24 par zasad) niekodujące cząsteczki RNA, które wiążą się do matrycowego RNA (mRNA), blokując syntezę białka lub powodując degradację mRNA. Zaburzenia ekspresji miRNA wynikają z anomalii genetycznych lub epigenetycznych [9]. MikroRNA mogą pełnić funkcję protoonkogenów lub supresorów nowotworowych. Protoonkogenne cząsteczki miR-155 hamują ekspresję białek SHIP1 (*SH-2 containing inositol 5'-polyphosphatase 1*) i CEBPB (*CCAAT/enhancer-binding protein beta*) istotnych w różnicowaniu granulocytów, co promuje samoodnowę komórek hematopoetycznych. Nadekspresja miR-155 u chorych z AML jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Z kolei miR-29b aktywuje ekspresję p53, a hamuje ekspresję metylaz DNA oraz anty-apoptotycznego białka MCL1 (*myeloid cell leukemia 1*), stąd pełni rolę supresora nowotworowego. Obniżona ekspresja miR-29b u chorych z AML wiąże się z krótszym całkowitym przeżyciem chorych.

1.1.3.7. Ewolucja klonalna

Większość nowotworów układu krwiotwórczego ma charakter heterogenny, co oznacza, że w populacji komórek nowotworowych stwierdza się współwystępowanie kilku klonów odmiennych genetycznie i/lub epigenetycznie. Klony komórek nowotworowych podlegają nieustannej ewolucji podczas rozwoju choroby. Skutkiem ewolucji klonalnej są selekcja i ekspansja subpopulacji komórek najlepiej dostosowanych do warunków środowiskowych [10]. Czynnikiem przyspieszającym ewolucję klonalną jest chemioterapia, która przez wprowadzenie silnej presji selekcyjnej pozwala na ekspansję tylko tych komórek, które rozwinęły chemiooporność. Subklonalny charakter zaburzeń może uniemożliwić wykrycie niekorzystnych mutacji w nielicznych klonach komórek nowotworowych. Mutacje w genie *TP53* stwierdzane są u 8% chorych z *de novo* AML i aż u 30% chorych z wtórną postacią tej choroby. Do niedawna uważano, że wzrost częstości mutacji *TP53* u chorych z wtórną AML jest wynikiem uszkodzeń DNA nabytych podczas

chemioterapii. Wykorzystując techniki NGS wykazano, że zwiększona częstość mutacji *TP53* we wtórnej AML wynika z selekcji i ekspansji rzadkich (0,003–0,7% populacji komórek białaczkowych) chemiooopornych klonów komórek progenitorowych pozytywnych pod względem mutacji *TP53*, które nie zostały wykryte podczas diagnozy choroby [11]. Standardowa technika sekwencjonowania Sangera wykorzystywana w diagnostyce ma zbyt niską czułość, by wykryć mutacje w nielicznych klonach. Dlatego też technika NGS jest coraz częściej stosowana jako narzędzie diagnostyczne. Ponadto analiza genomów i eksonów pojedynczych komórek (*single cell sequencing*) umożliwia odtworzenie kolejności nabywania poszczególnych mutacji wraz z rozwojem choroby. Badania te pozwoliły ustalić, że mutacje w genach regulatorów epigenetycznych związanych z metylacją DNA i modyfikacją histonów (*TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2*) pojawiają się na długo przed wystąpieniem pierwszych klinicznych objawów AML, są często obecne w dominującym klonie komórek nowotworowych i utrzymują się po chemioterapii [12]. Z kolei mutacje w genach związanych z przekaźnictwem sygnałowym i proliferacją (np. *FLT3*, *KRAS*) pojawiają się na późniejszych etapach i odpowiadają za pełny rozwój choroby. Występowanie mutacji w genach regulatorów epigenetycznych u osób zdrowych nie musi się jednak wiązać z późniejszym rozwojem nowotworu. Częstość mutacji *TET2* i *DNMT3A* zwiększa się wraz z wiekiem u osób zdrowych, zwłaszcza po 60. roku życia, a ich nabycie jest prawdopodobnie wynikiem prób uzyskania przez komórki układu krwiotwórczego większej plastyczności w sytuacji starzenia się organizmu. Obecność klonów komórek progenitorowych z mutacjami somatycznymi, którym nie towarzyszą inne objawy hematologiczne wskazujące na rozwój nowotworu, określa się mianem klonalnej hematopoezy o nieokreślonym potencjale (CHIP, *clonal hematopoiesis of indeterminate potential*). Jeśli jednak wskutek nabycia dodatkowych aberracji genetycznych dojdzie do rozwoju nowotworu, mutacje regulatorów epigenetycznych są zwykle niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, ponieważ oferują komórce nowotworowej większą plastyczność wobec presji środowiska. Mutacje, które są wykrywane u osób zdrowych i predysponują do rozwoju AML w ciągu 10 kolejnych lat, obejmują geny *TP53*, *RUNX1* oraz geny zaangażowane w obróbkę (*splicing*) matrycowego RNA.

1.1.4. Predyspozycje genetyczne do rozwoju nowotworów układu krwiotwórczego

Niektóre zaburzenia wrodzone wywołane mutacjami dziedzicznymi/germinalnymi predysponują do rozwoju nowotworów układu krwiotwórczego [13]. Zwykle mutacje te dotyczą genów związanych z naprawą i integralnością DNA, różnicowaniem, supresorów nowotworowych oraz negatywnych regulatorów cyklu komórkowego (tab. 1.1.3).

Mutacje genów *FANC* (*Fanconi anaemia complementation group*) kodujących białka zaangażowane w naprawę DNA wywołują niedokrwistość Fanconiego, która jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. U 50% osób z tą chorobą w wieku około 40 lat dochodzi do rozwoju białaczek, głównie AML. Szczególnie predysponujący charakter mają bialleliczne mutacje w genie *FANCD1/BRCA2*, które u 80% pacjentów prowadzą do rozwoju AML przed 10. rokiem życia. Dzieci z trisomią chromosomu 21. (T21, zespół Downa) cechuje 150-krotnie wyższe ryzyko rozwoju AML (zwłaszcza o fenotypie

Tabela 1.1.3. Mutacje germinalne predysponujące do nowotworów układu krwiotwórczego

Predyspozycja genetyczna	Sposób dziedziczenia	Geny	Zaburzony szlak/funkcja	Choroba
Anemia Fanconiego	AR, XLR	*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1*, inne	Naprawa DNA	MDS, AML
Dyskeratosis congenita	AD, AR, XLR	*DKC1*, *TERC*, *TINF2*, *TERT*, inne	Stabilność telomerów	MDS, AML
Zespół Downa	Sporadyczny	Nieznane	Wiele zaburzeń	AMKL
RASopatie	AD	*K-RAS*, *N-RAS*, *NF1, SOS1*, *PTPN11*, inne	Szlak RAS, wiele zaburzeń	NS-MPD, JMML
Niedobór *GATA2*	AD	*GATA2*	Czynnik transkrypcyjny	MDS, AML, CMML
Trombocytopenia 2	AD	*ANKRD26*	Szlak MAPK	MDS, AML, CML
Trombocytopenia 5	AD	*ETV6*	Czynnik transkrypcyjny	MDS
Zespół Li-Fraumeni	AD	*TP53*	Naprawa DNA	AML, sAML
Zespół Turcota	AR	*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*	Naprawa DNA	MDS, AML
Mutacje *CEBPA*	AD	*CEBPA*	Czynnik transkrypcyjny	AML
Mutacje *DDX41*	AD	*DDX41*	Splicing RNA i/lub stabilność telomerów?	MDS, AML, CML
Duplikacje *ATG2B/ /GSKIP*	AD	*ATG2B/GSKIP*	Nieznane	MPN, AML
Mutacje *ACD*	AD	*ACD*	Stabilność telomerów?	Zwłóknienie szpiku
Mutacje *SRP72*	AD	*SRP72*	Nieznane	MDS
Mutacje *RBBP6*	AD	*RBBP6*	Naprawa DNA?	MPN

AD — autosomalny dominujący; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; AMKL (*acute megakaryoblastic leukemia*) — ostra białaczka megakarioblastyczna; AR — autosomalny recesywny; CMML (*chronic myelomonocytic leukemia*) — przewlekła białaczka mielomonocytowa; CML (*chronic myelogenous leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; JMML (*juvenile myelomonocytic leukemia*) — postać młodzieńcza białaczki mielomonocytowej; MDS (*myelodysplastic syndromes*) — zespoły mielodysplastyczne; MPN (*myeloproliferative neoplasms*) — nowotwory mieloproliferacyjne; NS-MPD (*Noonan syndrome/myeloproliferative disease*) — choroba mieloproliferacyjna związana z zespołem Noonan; sAML (*secondary AML*) — wtórna AML; XLR — recesywny sprzężony z chromosomem X

megakarioblastycznym) w porównaniu z ich zdrowymi rówieśnikami. Do rozwoju białaczek predysponują również choroby wrodzone związane z mutacjami w genach *RAS*, tak zwane RASopatie. Przykładem jest zespół Noonan, który u 10% chorych predysponuje do rozwoju chorób mieloproliferacyjnych w wieku dziecięcym, które zwykle mają charakter przejściowy, jednak czasami mogą ulec progresji do młodzieńczej postaci białaczki mielomonocytowej. W ostatnich latach wykryto nowe mutacje germinalne predysponujące do rozwoju białaczek [14]. Dotyczą one genów *ANKRD26* (*ankyrin repeat domain-containing protein 2*6), *GATA2* (*GATA-binding factor 2*), *ETV6* (*ETS translocation variant 6*) i *DDX41* (*DEAD-box helicase 41*). Wykrycie mutacji germinalnych predysponujących do nowotworzenia jest utrudnione w przypadku braku wyraźnych objawów klinicznych. Tymczasem około 1% zdrowej populacji jest nosicielami takich mutacji. Najczęstsze mutacje germinalne predysponujące do rozwoju nowotworów układu krwiotwórczego przedstawiono w tabeli 1.1.3.

1.1.5. Rola mikrośrodowiska

Istnieje sieć interakcji między komórkami krwiotwórczymi a otaczającym je mikrośrodowiskiem szpiku kostnego. Elementy niszy szpiku regulują samoodnowę, proliferację i różnicowanie HSC, dlatego odgrywają istotną rolę w nowotworzeniu i decydują o skuteczności leczenia [15]. U chorych z AML po allogenicznej transplantacji mikrośrodowisko może przekształcać prawidłowe HSC od dawcy w komórki nowotworowe, powodując nawrót choroby. Również komórki białaczkowe mogą przekształcać otaczające mikrośrodowisko tak, aby faworyzowało ekspansję subpopulacji nowotworowej oraz chroniło ją przed chemioterapeutykami, na przykład przez wydzielanie czynników proangiogennych oraz cytokin prozapalnych (czynnik martwicy nowotworu alfa [TNFα, *tumor necrosis factor alpha*], interleukiny: IL-6, IL-1β) stymulujących proliferację komórek endotelialnych. W zamian komórki endotelialne produkują czynnik stymulujący tworzenie granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*), który promuje ekspansję komórek białaczkowych. U 30–70% przypadków chorych na MDS i AML w komórkach mezenchymalnych zrębu szpiku stwierdza się anomalie chromosomowe, co jest czynnikiem złego rokowania i świadczy o dynamicznym udziale mikrośrodowiska w przebiegu choroby. Mikrośrodowisko wspomaga komórki białaczkowe w nabywaniu chemiooporności. Komórki białaczkowe eksponowane na działanie cytarabiny (chemioterapeutyk uszkadzający mitochondria) mają zdolność do pobierania funkcjonalnych mitochondriów od komórek podścieliska szpiku, tworząc z nimi bezpośrednie połączenia międzykomórkowe. Związki blokujące interakcje komórek białaczkowych z mikrośrodowiskiem są intensywnie testowane w badaniach przedklinicznych i klinicznych (np. inhibitory receptora CXCR4 i cząsteczek adhezyjnych VLA-4 i E-selektyny).

1.1.6. Białaczkowe komórki macierzyste

Nowotwory układu krwiotwórczego charakteryzuje hierarchia komórkowa, w której źródłem populacji ze zmianami nowotworowymi jest niewielka frakcja komórek mających zdolność do samoodnowy i określanych jako białaczkowe komórki macierzyste (LSC, *leu-*

kemic stem cells). Białaczkowe komórki macierzyste są zdolne do wywołania białaczki po seryjnych przeszczepach u immunoniekompetentnych myszy oraz do częściowego różnicowania do blastów, które fenotypowo i morfologicznie odpowiadają blastom dawcy LSC. W celu uzyskania długotrwałej remisji stosowane terapie powinny doprowadzić do całkowitej eliminacji LSC, jest to jednak problematyczne, ponieważ komórki te łatwo wchodzą w stan uśpienia, w którym są mniej wrażliwe na chemioterapeutyki. Białaczkowe komórki macierzyste stanowią poważne ograniczenia w skuteczności leczenia klasycznych przypadków CML wywołanych translokacją *BCR-ABL1*, która prowadzi do konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej ABL1 [16]. Zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), takich jak imatynib, znacznie poprawiło rokowania chorych, jednak tylko u 10% pacjentów w fazie chronicznej remisja utrzymuje się po odstawieniu TKI. Za częste nawroty choroby odpowiadają LSC, które mimo obecności translokacji *BCR-ABL1* są oporne na długotrwałe działanie TKI. Badania nad skutecznymi strategiami terapeutycznymi anty-LSC opierają się na analizach porównawczych LSC z prawidłowymi HSC. Na przykład białaczkowe komórki macierzyste w MDS cechuje nadekspresja białka IL1RAP (*interleukin-1 receptor accessory protein*) oraz markerów powierzchniowych CD99 i CD123. Związki celujące w wymienione cząsteczki są testowane w badaniach przedklinicznych i klinicznych [17].

1.1.7. Wnioski

Nowoczesne narzędzia biologii molekularnej pozwalają na odtworzenie kolejności nabywania zaburzeń oraz umożliwiają czulszą detekcję mutacji w nielicznych klonach białaczkowych. Postęp ten umożliwia rozwój medycyny spersonalizowanej, która będzie dostosowana do molekularnego obrazu choroby poszczególnych pacjentów. Analizy NGS znacząco wpłynęły również na rozwój terapii celowanych, które w przeciwieństwie do chemioterapeutyków wykazują o wiele silniejszą specyficzność względem komórek z konkretną mutacją i są mniej toksyczne dla komórek prawidłowych. W 2017 roku FDA zatwierdziła pierwsze leki celowane w leczeniu AML: midostaurynę (inhibitor FLT3) i enasidenib (inhibitor zmutowanej formy IDH2).

Piśmiennictwo

1. Nakajima H. Role of transcription factors in differentiation and reprogramming of hematopoietic cells. Keio J. Med. 2011; 60: 47–55.
2. Yang J.J., Park T.S., Wan T.S. Recurrent cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukemia. Methods Mol. Biol. 2017; 1541: 223–245.
3. Zahid M.F., Malik U.A., Sohail M. i wsp. Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes: an overview. Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res. 2017; 11: 231–239.
4. Bullinger L., Döhner K., Döhner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. J. Clin. Oncol. 2017; 35: 934–946.
5. Vainchenker W., Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. Blood 2017; 129: 667–679.
6. Kavianpour M., Ahmadzadeh A., Shahrabi S., Saki N. Significance of oncogenes and tumor suppressor genes in AML prognosis. Tumour Biol. 2016; 37: 10041–10052.
7. Wouters B.J., Delwel R. Epigenetics and approaches to targeted epigenetic therapy in acute myeloid leukemia. Blood 2016; 127: 42–52.

8. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L. i wsp. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2016; 374: 2209–2221.
9. Ciccone M., Calin G.A. MicroRNAs in myeloid hematological malignancies. Curr. Genomics 2015; 16: 336–348.
10. Sykes S.M., Kokkaliaris K.D., Milsom M.D., Levine R.L., Majeti R. Clonal evolution of preleukemic hematopoietic stem cells in acute myeloid leukemia. Exp. Hematol. 2015; 43: 989–992.
11. Prokocimer M., Molchadsky A., Rotter V. Dysfunctional diversity of p53 proteins in adult acute myeloid leukemia: projections on diagnostic workup and therapy. Blood 2017; 130: 699–712.
12. Shallis R.M., Ahmad R., Zeidan A.M. The genetic and molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. Eur. J. Haematol. 2018; 101: 260–271.
13. McGee R.B., Nichols K.E. Introduction to cancer genetic susceptibility syndromes. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2016; 2016: 293–301.
14. Porter C.C. Germ line mutations associated with leukemias. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2016; 2016: 302–308.
15. Korn C., Méndez-Ferrer S. Myeloid malignancies and the microenvironment. Blood 2017; 129: 811–822.
16. Holvoake T.L., Vetrie D. The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. Blood 2017; 129: 1595–1606.
17. Shastri A., Will B., Steidl U., Verna A. Stem and progenitor cell alterations in myelodysplastic syndromes. Blood 2017; 129: 1586–1594.

1.2. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego

Monika Prochorec-Sobieszek

1.2.1. Wprowadzenie

Podstawą podziału nowotworów układu krwiotwórczego jest klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku. Definiuje ona poszczególne jednostki histokliniczne z uwzględnieniem cech morfologicznych, immunofenotypowych, genetycznych i innych biologicznych oraz obrazu klinicznego. Dzięki temu stanowi algorytm dla lekarza klinicysty i patologa/diagnosty pracujących w wielodyscyplinarnych zespołach w celu ustalenia rozpoznania u chorych z podejrzeniem nowotworów układu krwiotwórczego. Każda z wymienionych cech może mieć inne znaczenie w poszczególnych jednostkach histoklinicznych. Ocena morfologicznych, cytochemicznych i immunofenotypowych cech komórek nowotworowych pozwala na ustalenie ich pochodzenia liniowego i stopnia dojrzałości. Ponadto określa, czy proliferacja komórkowa jest cytologicznie prawidłowa, czy wykazuje cechy dysplazji, co wiąże się z jej efektywnością na obwodzie [1, 2].

W klasyfikacji WHO nowotwory układu krwiotwórczego pochodzące z różnych linii krwiotworzenia podzielono na nowotwory z komórek prekursorowych (blastów) bez cech dojrzewania lub z minimalnym różnicowaniem, na przykład ostre białaczki szpikowe (AML, *acute myeloid leukemia*), oraz takie, w których występuje dojrzewanie zarówno efektywne, jak i nieefektywne — odpowiednio nowotwory mieloproliferacyjne (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) i zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes*). Odsetek komórek blastycznych we krwi obwodowej, szpiku i innych tkankach zajętych procesem chorobowym ma duże znaczenie praktyczne w klasyfikacji nowotworów układu

krwiotwórczego i ocenie ich progresji. Nowotwory układu krwiotwórczego z obecnością ponad 20% komórek blastycznych są klasyfikowane jako AML. Mogą powstawać *de novo* lub jako transformacja blastyczna wcześniej zdiagnozowanych MDS, MPN lub nowotworów mielodysplastyczno-mieloproliferacyjnych (MDS/MPN, *myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms*) [1, 2].

Obecnie badania dotyczące nowotworów skupiają się na poznaniu ich cech genetycznych i nieprawidłowości molekularnych, które mogą się stać celami terapeutycznymi. Dlatego nowe doniesienia dotyczące struktury genetycznej i molekularnej nowotworów są włączane do algorytmów diagnostycznych i nazewnictwa w klasyfikacji WHO. W ciągu kilku lat poprzedzających aktualizację czwartej edycji klasyfikacji WHO odkryto wiele znaczących zaburzeń genetycznych w nowotworach układu krwiotwórczego, które przyczyniły się do zdefiniowania nowych jednostek histoklinicznych oraz określenia nowych kryteriów diagnostycznych istniejących już jednostek. Dotyczy to szczególnie podtypów AML oraz m.in. grupy nowotworów mieloidalnych i limfoidalnych z eozynofilią i rearanżacją PDGFRα (*platelet-derived growth factor receptor alpha*), PDGFRβ (*platelet-derived growth factor receptor beta*), FGFR1 (*fibroblast growth factor receptor 1*) i *PCM1-JAK2* [1]. Badania cytogenetyczne i molekularne wymagane są w rozpoznaniu nie tylko w celu określenia genetycznie zdefiniowanych jednostek histoklinicznych, ale i przyczyniają się do oznaczenia czynników prognostycznych i ewentualnych celów terapeutycznych. Charakterystyczne zaburzenia genetyczne stanowią również punkt wyjściowy do monitorowania remisji i progresji choroby. Rozpoznanie nowotworów układu krwiotwórczego powinno być ustalone przed włączeniem leczenia. W tabeli 1.2.1 zestawiono nowotwory układu krwiotwórczego znajdujące się w klasyfikacji WHO z 2016 roku z uwzględnieniem nazwy polskiej, angielskiej i skróconej nazwy jednostki, z zaleceniem zastosowania tego schematu w rutynowych raportach diagnostycznych [1]. W tabeli 1.2.2 przedstawiono podgrupy nowotworów układu krwiotwórczego i ich główne cechy diagnostyczne [3].

W dalszej części rozdziału krótko scharakteryzowano podgrupy nowotworów układu krwiotwórczego. Kryteria diagnostyczne poszczególnych jednostek histoklinicznych przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

1.2.2. Zalecenia diagnostyczne

Rozpoznanie nowotworów układu krwiotwórczego wymaga przeanalizowania danych: klinicznych, morfologicznych, immunofenotypowych oraz genetycznych przez klinicystę i patologa. Mimo dużego znaczenia w diagnostyce nowoczesnych badań immunofenotypowych i genetycznych morfologia komórek nowotworowych jest nadal kluczowym elementem rozpoznania. Jeśli badana próbka jest nieadekwatna do oceny morfologicznej, to powinna być pobrana powtórnie. Ważne są również prawidłowe zabezpieczenie i odpowiednie przygotowanie techniczne materiału z krwi/szpiku do badań morfologicznych, histopatologicznych, cytogenetycznych i molekularnych [3, 4].

1.2.2.1. Materiał

Ocena zmian w szpiku w chorobach nowotworowych układu krwiotwórczego wymaga integracji wielu informacji uwzględniających pełne dane kliniczne i wyniki badań labo-

Tabela 1.2.1. Nowotwory układu krwiotwórczego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku

Nieokreślony typ histologiczny (*histologic type cannot be assessed*)
Nowotwory mieloproliferacyjne (MPN, *myeloproliferative neoplasms*)
Przewlekła białaczka szpikowa *BCR-ABL1*-dodatnia (CML *BCR-ABL1*+, *chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL1 positive*)
Przewlekła białaczka neutrofilowa (CNL, *chronic neutrophilic leukemia*)
Czerwienica prawdziwa (PV, *polycythemia vera*)
Pierwotna mielofibroza (PMF, *primary myelofibrosis*) — Przedwłóknieniowa/wczesna faza PMF (PMF, *prefibrotic/early stage*)* — Włóknieniowa faza PMF (PMF, *overt fibrotic stage*)*
Nadpłytkowość samoistna (ET, *essential thrombocythemia*)
Przewlekła białaczka eozynofilowa, bliżej nieokreślona (CEL, NOS, *chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified*)
Nieklasyfikowalny nowotwór mieloproliferacyjny (MPN, U, *myeloproliferative neoplasm, unclassifiable*)
Mastocytoza (*mastocytosis)**
Mastocytoza skórna (CM, *cutaneous mastocytosis*)
Układowa mastocytoza (SM, *systemic mastocytosis*) — Indolentna układowa mastocytoza (ISM, *indolent systemic mastocytosis*) — Tląca się układowa mastocytoza (SSM, *smoldering systemic mastocytosis*)* — Układowa mastocytoza z towarzyszącą chorobą hematologiczną (SM-AHN, *systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm*)* — Agresywna układowa mastocytoza (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*)
Białaczka z komórek tucznych (MCL, *mast cell leukemia*)
Mięsak z komórek tucznych (MCS, *mast cell sarcoma*)
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i rearanżacją *PDGFRα, PDGFRβ* lub *FGFR1, lub PCM1-JAK2 (myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRα, PDGFRβ or FGFR1, or with PCM1-JAK2)**
Nowotwór mieloidalny lub limfoidalny z rearanżacją *PDGFRα* (*myeloid or lymphoid neoplasm with PDGFRα rearrangement*)
Nowotwór mieloidalny lub limfoidalny z rearanżacją *PDGFRβ* (*myeloid or lymphoid neoplasm with PDGFRβ rearrangement*)
Nowotwór mieloidalny lub limfoidalny z rearanżacją *FGFR1* (*myeloid or lymphoid neoplasm with FGFR1 rearrangement)*
Nowotwór mieloidalny lub limfoidalny z rearanżacją *PCM1-JAK2* (*myeloid or lymphoid neoplasm with PCM1-JAK2 rearrangement*)*
Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne (MDS/MPN, *myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms*)
Przewlekła białaczka mielomonocytowa (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*) — CMML-0* — CMML-1 — CMML-2

→

Tabela 1.2.1. cd. Nowotwory układu krwiotwórczego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku

Atypowa przewlekła białaczka szpikowa *BCR-ABL1*-ujemna (aCML *BCR-ABL1–, atypical chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL1 negative*)
Młodzieńcza postać białaczki mielomonocytowej (JMML, *juvenile myelomonocytic leukemia*)
Nowotwór mielodysplastyczno-mieloproliferacyjny z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i nadpłytkowością (MDS/MPN-RS-T, *myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis)**
Nieklasyfikowalny nowotwór mielodysplastyczno-mieloproliferacyjny (MDS/MPN, U, *myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable*)
Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes*)
Zespół mielodysplastyczny z jednoliniową dysplazją (MDS-SLD, *myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia*)*
Zespół mielodysplastyczny z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS-RS, *myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts*)* — MDS-RS z jednoliniową dysplazją (MDS-RS-SLD, MDS-RS *and single lineage dysplasia*)* — MDS-RS z wieloliniową dysplazją (MDS-RS-MLD,MDS-RS *and multilineage dysplasia*)*
Zespół mielodysplastyczny z wieloliniową dysplazją (MDS-MLD, *myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia*)*
Zespół mielodysplastyczny z nadmiarem blastów (MDS-EB, *myelodysplastic syndrome with excess of blasts*)* — MDS-EB1, *myelodysplastic syndrome with excess of blasts 1*)* — MDS-EB2, *myelodysplastic syndrome with excess of blasts 2*)*
Zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q (*myelodysplastic syndrome associated with isolated del[5q]*)
Nieklasyfikowalny zespół mielodysplastyczny (MDS, U, *myelodysplastic syndrome, unclassifiable*)
Cytopenia oporna na leczenie wieku dziecięcego (RCC, *refractory cytopenia of childhood*)
Nowotowory mieloidalne związane z predyspozycjami dziedzicznymi *(myeloid neoplasms with germ line predisposition) **
Nowotowory mieloidalne związane z predyspozycjami dziedzicznymi bez wcześniej istniejących chorób i dysfunkcji narządowej (*myeloid neoplasms with germ line predisposition without a preexisting disorder or organ dysfunction*)*
Nowotowory mieloidalne związane z predyspozycjami dziedzicznymi i wcześniej istniejącymi chorobami płytek (*myeloid neoplasms with germ line predisposition and preexisting platelet disorders*)*
Nowotowory mieloidalne związane z predyspozycjami dziedzicznymi i inną dysfunkcja narządową (*myeloid neoplasms with germ line predisposition and other organ dysfunction*)*
Ostra białaczka szpikowa i pokrewne nowotwory *(AML, acute myeloid leukemia and related neoplasms)*
Ostra białaczka szpikowa z powtarzalnymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi (AML *with recurrent genetic abnormalities*)
AML z t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1* [AML *with t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1*]

→

Tabela 1.2.1. cd. Nowotwory układu krwiotwórczego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku

AML z inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11* [AML *with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16) (p13.1;q22); CBFB-MYH11*]
Ostra białaczka promielocytowa z *PML-RARA* [*acute promyelocytic leukemia with PML-RARA*]
AML z t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLLT3-KMT2A* [AML *with t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A*]
AML z t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214* [AML *with t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214*]
AML z inv(3)(q21.3q26.2) lub t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM* [AML *with inv(3) (q21.3q26.2) or t(3;3) (q21.3;q26.2); GATA2, MECOM*]
AML (megakarioblastyczna) z t(1;22)(p13.3;q13.1); *RBM15-MKL1* [AML *(megakaryoblastic) with t(1;22) (p13.3;q13.1); RBM15-MKL1*]
AML z rearanżacją *BCR-ABL1*(AML with *BCR-ABL1*)*
Ostra białaczka szpikowa z mutacjami genowymi (AML *with gene mutation*)
AML z mutacją *NPM1* (*AML with mutated NPM1*)
AML z bialleliczną mutacją *CEBPA* (*AML with biallelic mutation of CEBPA*)
AML z mutacją *RUNX1* (AML *with mutated RUNX1*)*
Ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (*acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes*)
Z wieloliniową dysplazją (*multilineage dysplasia*)
Poprzedzona zespołem mielodysplastycznym (*prior myelodysplastic syndrome*)
Współistniejące nieprawidłowości genetyczne związane z mielodysplazją (*myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities*)
Nowotwory mieloidalne zależne od terapii (t-MN, *therapy-related myeloid neoplasms*)
Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii (t-AML, *therapy-related AML*)
Zespół mielodysplasyczny zależny od terapii (t-MDS, *therapy-related myelodysplastic syndrome*)
Nowotwór mielodysplastyczno-mieloproliferacyjny zależny od terapii (t-MDS/MPN, *therapy-related myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm*)
Ostra białaczka szpikowa bliżej nieokreślona (AML, NOS, *acute myeloid leukemia, not otherwise specified*)
AML z minimalnym różnicowaniem (AML *with minimal differentiation*)
AML bez cech dojrzewania (AML *without maturation*)
AML z cechami dojrzewania (AML *with maturation*)
Ostra białaczka mielomonocytowa (*acute myelomonocytic leukemia*)
Ostra białaczka monoblastyczna/monocytowa (*acute monoblastic/monocytic leukemia*)
Białaczka czystoczerwonokrwinkowa (*pure erythroid leukemia*)*
Ostra białaczka megakarioblastyczna (*acute megakaryocytic leukemia*)
Ostra białaczka bazofilowa (*acute basophilic leukemia*)
Ostra panmieloza z mielofibrozą (*acute panmyelosis with myelofibrosis*)

⟶

Tabela 1.2.1. cd. Nowotwory układu krwiotwórczego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku

Mięsak mieloidalny (*myeloid sarcoma*)
Mieloproliferacje związane z zespołem Downa (*myeloid proliferations related to Down syndrome*)
Przemijająca nieprawidłowa mielopoeza (*transient abnormal myelopoiesis*)
Białaczka szpikowa związana z zespołem Downa (*myeloid leukemia associated with Down syndrome*)
Nowotwór blastyczny z plazmacytoidnych komórek dendrytycznych (BPDCN, *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*)
Ostra białaczka o nieokreślonym pochodzeniu liniowym (*acute leukemias of ambiguous lineage*)
Ostra białaczka niezróżnicowana (*acute undifferentiated leukemia*)
Ostra białaczka o mieszanym fenotypie z t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1* [*mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1*]
Ostra białaczka o mieszanym fenotypie z t(v;11q23.3); rearanżacja *KMT2A* [*mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23.3); KMT2A rearranged*]
Ostra białaczka o mieszanym fenotypie, B/szpikowa, bliżej nieokreślona (*mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS*)
Ostra białaczka o mieszanym fenotypie, T/szpikowa, bliżej nieokreślona (*mixed phenotype acute leuke- mia, T/myeloid, NOS*)
Ostra białaczka o mieszanym fenotypie bliżej nieokreślona, rzadkie podtypy (*mixed phenotype acute leukemia, NOS, rare types)*

Jednostki tymczasowe oznaczono kolorem; *zmiany względem klasyfikacji WHO z 2008 r.

ratoryjnych, takich jak morfologia krwi obwodowej oraz prawidłowo wykonane rozmazy krwi obwodowej i szpiku. W większości przypadków wymagane są równoległe badania: rozmazów krwi obwodowej i aspiratu szpiku oraz trepanobiopsji. Badania krwi obwodowej i szpiku powinny być wykonane przed włączeniem leczenia. Klasyfikacja WHO zaleca ocenę minimum 200 i 500 komórek odpowiednio w rozmazach z krwi obwodowej i biopsji aspiracyjnej szpiku, co zapewnia możliwość właściwej oceny zawartych w rozmazach elementów morfotycznych. Często konieczne jest przekazanie materiału uzyskanego za pomocą biopsji aspiracyjnej szpiku do immunofenotypowania metodą cytometrii przepływowej oraz badań genetycznych — metodami cytogenetyki klasycznej (kariotyp), fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) oraz genetyki molekularnej (RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*). Materiał do badań cytogenetycznych powinien być pobrany do probówki z heparyną litową, natomiast do badań molekularnych i immunofenotypowych metodą cytometrii przepływowej — do probówki z antykoagulantem EDTA (*ethylenediaminetetraacetic acid*). Trepanobiopsja szpiku powinna mieć co najmniej 1,5 cm długości i jeśli to możliwe, powinna być pobrana pod kątem prostym w stosunku do kości korowej. Trepanobioptaty wymagają odwap-

Tabela 1.2.2. Nowotwory układu krwiotwórczego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku — główne podgrupy i charakterystyczne cechy diagnostyczne

Choroba	Obraz krwi obwodowej	Komórkowość szpiku	Blasty w szpiku (%)	Dojrzewanie	Morfologia komórek/ dysplazja	Hematopoeza	Organomegalia
MPN	Różnorodny, zwykle zwiększona liczebność jednej lub większej liczby linii krwiotworzenia	Zwykle zwiększona, w ET często prawidłowa	< 10 w fazie przewlekłej	Obecne	Linia granulocytowa i czerwonokrwinkowa zwykle prawidłowe Megakariocyty nieprawidłowe: od małych w CML, pleomorficznych w PMF do bardzo dużych w ET	Efektywna	Często
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i rearanżacją *PDGFRα*, *PDGFRβ* lub *FGFR1*, lub *PCM1-JAK2*	Eozynofilia ≥ 1,5 G/l	Zwiększona	< 20*	Obecne	Morfologia komórek zwykle prawidłowa u chorych z eozynofilią w przewlekłej fazie choroby	Efektywna	Często
MDS	Cytopenia(-e) w jednej lub większej liczbie linii krwiotworzenia	Zwiększona, czasami prawidłowa, rzadko zmniejszona	< 20	Obecne	Dysplazja w jednej lub więcej linii krwiotworzenia	Nieefektywna	Rzadko

→

Tabela 1.2.2. cd. Nowotwory układu krwiotwórczego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku — główne podgrupy i charakterystyczne cechy diagnostyczne

Choroba	Obraz krwi obwodowej	Komórkowość szpiku	Blasty w szpiku (%)	Dojrzewanie	Morfologia komórek/ dysplazja	Hematopoeza	Organomegalia
MDS/MPN	Różnorodny, liczba WBC często zwiększona, zwykle niedokrwistość, różnorodna liczba PLT	Zwiększona	< 20	Obecne	Dysplazja zwykle	Różnie, w jednej lub większej liczby linii krwiotworzenia; w JMML często minimalna dysplazja w zależności od linii	Często
AML	Liczba WBC różnorodna, zwykle niedokrwistość i małopłytkowość	Zwykle zwiększona	≥ 20, z wyjątkiem przypadków ze specyficznymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi	Różnie, zwykle minimalne	Blasty mogą mieć cechy różnych linii krwiotworzenia i może występować dysplazja w jednej lub większej liczbie linii	Nieefektywna lub efektywna	Rzadko

*Około 50% chorych z rearanżacją *FGFR1* ma chłoniaka/białaczkę limfoblastyczną z komórek T lub rzadziej B oraz w rzadkich przypadkach z rearanżacją *PDGFRα* występuje chłoniak/białaczka limfoblastyczna MPN (*myeloproliferative neoplasms*) — nowotwór mieloproliferacyjny; ET (*essential thrombocythemia*) — nadpłytkowość samoistna; CML (*chronic myelogenous leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; PMF (*primary myelofibrosis*) — pierwotna mielofibroza; *PDGFRα* (*platelet-derived growth factor receptor alpha*) — receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu typu alfa; *PDGFRβ* (*platelet-derived growth factor receptor beta*) — receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu typu beta; *FGFR1* (*fibroblast growth factor receptor 1*) — receptor fibroblastycznego czynnika wzrostu 1; MDS (*myelodysplastic syndromes*) — zespół mielodysplastyczny; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe; PLT (*platelets*) — płytki krwi; JMML (*juvenile chronic myelomonocytic leukaemia*) — młodzieńcza postać przewlekłej białaczki mielomonocytowej; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa

nienia, ze szczególnym zwróceniem uwagi na zapewnienie optymalnego czasu, ponieważ zarówno zbyt długi, jak i zbyt krótki czas odwapnienia mogą niekorzystnie wpłynąć na jakość otrzymanych preparatów i możliwość uzyskania wiarygodnych barwień immunohistochemicznych [4, 5].

1.2.2.2. Barwienia cytochemiczne

W ocenie rozmazów krwi i szpiku w przypadku nowotworów układu krwiotwórczego używane są barwienia cytochemiczne. Podstawowe są barwienie May-Grunwalda-Giemsy lub podobne barwienia. W diagnostyce MDS i niektórych MPN w rozmazach krwi/szpiku wykorzystuje się barwienie błękitem pruskim na obecność żelaza. W rozpoznawaniu nowotworów układu krwiotwórczego w celu określenia przynależności liniowej komórek nowotworowych stosuje się barwienia cytochemiczne mające na celu oznaczenie aktywności mieloperoksydazy (POX, *myeloperoxidase*), oznaczenie aktywności nieswoistej esterazy (NE) z użyciem octanu alfa-naftylu oraz oznaczenie zawartości glikogenu (reakcja PAS [*periodic acid schiff*]). Obecnie w większości tych nowotworów wykorzystanie barwień cytochemicznych nie jest konieczne ze względu na stosowanie immunofenotypowania metodą cytometrii przepływowej i immunohistochemii w ocenie przynależności liniowej komórek. Barwienie włókien retikulinowych metodą Gomoriego w trepanobiopsji w celu oceny włóknienia podścieliska szpiku jest niezbędne w różnicowaniu MPN [3–5].

1.2.2.3. Immunofenotypowanie

Immunofenotypowanie można wykonywać metodą cytometrii przepływowej lub immunohistochemii, a każda z nich ma swoje zalety i wady. W diagnostyce AML rekomenduje się użycie co najmniej 3-kolorowej cytometrii przepływowej. Panel przeciwciał powinien być wystarczający do określenia pochodzenia liniowego nowotworu, jak również nieprawidłowego profilu antygenowego komórek nowotworowych, który potem jest wykorzystywany w ocenie choroby resztkowej. Immunohistochemia wykonywana w trepanobiopsji szpiku może być pomocna w diagnostyce nowotworów układu krwiotwórczego, ponieważ obecnie jest dostępnych wiele przeciwciał do rozpoznawania antygenów mieloidalnych i limfoidalnych. Niemniej jednak cytometria przepływowa, ze względu na to, że jest metodą szybką (pozwala na uzyskanie wyniku w ciągu kilku godzin), ilościową i jakościową oraz pozwala na równoczesną ocenę wielu antygenów, stanowi metodę z wyboru w diagnostyce ostrych białaczek. Szczegółowe immunofenotypy dla poszczególnych nowotworów układu krwiotwórczego są łatwo dostępne w wielu publikacjach hematopatologicznych, w tym w klasyfikacji WHO z 2016 roku [1, 2, 4].

1.2.2.4. Ocena komórek blastycznych

Badania rozmazów krwi i szpiku mają decydujące znaczenie w ocenie liczby blastów. Liczba blastów, takich jak mieloblasty, monoblasty, promonocyty i megakarioblasty (ale nie dysplastyczne megakariocyty), decyduje o rozpoznaniu AML lub transformacji blastycznej. Ekwiwalentem blastów w ostrej białaczce promielocytowej jest liczba nieprawidłowych promielocytów. Proerytroblasty nie są liczone jako blasty, z wyjątkiem rzadkich przypadków ostrej białaczki czystoczerwonokrwinkowej.

Ocena komórek blastycznych CD34+ metodą cytometrii przepływowej nie jest rekomendowana i nie powinna zastępować oceny liczby blastów w rozmazach krwi i szpiku. Nie wszystkie blasty wykazują ekspresję CD34, a domieszka krwi obwodowej i artefakty związane z obróbką materiału mogą być przyczyną złej interpretacji właściwej liczby tych komórek. Jeśli jednak liczba blastów CD34+ w badaniu cytometrii przepływowej jest większa niż w rozmazach krwi i szpiku, wymagana jest powtórna ocena obu badań w celu wyjaśnienia przyczyn różnicy. Gdy aspiraty są niediagnostyczne z powodu włóknienia lub wybitnie bogatokomórkowego szpiku, pomocne w ocenie liczby blastów może być immunohistochemiczne barwienie trepanobiopsji antygenem CD34 (jeśli blasty są CD34+) [3].

1.2.2.5. Badania cytogenetyczne i molekularne

W klasyfikacji WHO z 2016 roku nowotworów układu krwiotwórczego szczególnie zaakcentowano wartość badań cytogenetycznych i molekularnych. Bardziej niż kiedykolwiek przedtem wyniki analiz cytogenetycznych są przydatne w rozpoznawaniu poszczególnych nowotworów. Ponadto w niektórych jednostkach nieprawidłowości molekularne stanowią cel terapeutyczny. W praktyce większość AML definiuje się na podstawie cytogenetycznych nieprawidłowości. Świadomość znaczenia badań cytogenetycznych i molekularnych oraz znajomość techniki tych badań (kariotyp, FISH, reakcja polimerazy łańcuchowej [PCR, *polymerase chain reaction*]) pozwalają na zabezpieczenie możliwości ich wykonania równolegle z pobieraniem materiału biopsyjnego szpiku. Badania metodą FISH można również wykonywać z materiału pochodzącego z wysuszonych na powietrzu, nieutrwalonych rozmazów, natomiast do odzyskania DNA należy zeskrobać część takiego preparatu. Ocena kariotypu wymaga założenia hodowli komórek, dlatego materiał do tego badania musi być świeży. Ocenia się co najmniej 20 metafaz z hodowli komórek szpiku. Wskazana jest ocena kariotypu z komórek szpiku przy pierwszym rozpoznaniu. Ponowne badania kariotypu pozwalają na ocenę odpowiedzi na leczenie lub obserwację ewolucji genetycznej. Dodatkowe badania genetyczne, takie jak FISH, RT-PCR, należy wykonywać, kierując się wynikami kariotypu i w przypadku podejrzenia określonego rozpoznania na podstawie danych klinicznych, wyników badań morfologicznych i immunofenotypowych. Rekomendowane są badanie duplikacji *FLT3*-ITD, genów fuzyjnych charakteryzujących podtypy AML, oraz analiza mutacji w genach *NPM1*,*CEBPA* i *RUNX1* we wszystkich AML bez zaburzeń cytogenetycznych. Obecność mutacji *JAK2* V617F oraz *CALR* i *MPL* W515L (przy braku mutacji *JAK2* V617F) należy oceniać we wszystkich MPN *BCR-ABL1*-ujemnych. Ocena stanu mutacji genów *KIT, NRAS, PTNP11* i innych powinna mieć kliniczne uzasadnienie [3, 4].

1.2.2.6. Raport diagnostyczny

Ze względu na konieczność wielodyscyplinarnego rozpoznawania i klasyfikacji nowotworów układu krwiotwórczego zaleca się, aby różne badania diagnostyczne były skorelowane z wynikami badań klinicznych i odnotowane w jednym zintegrowanym raporcie (załącznik 1). Jeśli nie można rozpoznać danej jednostki chorobowej, raport powinien wskazywać przyczyny i sugerować dalsze badania dodatkowe, które doprowadzą do prawidłowej diagnozy. W celu zapewnienia wysokiej jakości diagnostyki nowotworów układu

krwiotwórczego konieczna jest współpraca w wielodyscyplinarnym zespole doświadczonego patomorfologa specjalizującego się w hematopatologii z hematologiem prowadzącym danego pacjenta [4, 5].

1.2.3. Nowotwory mieloproliferacyjne

Nowotwory mieloproliferacyjne są klonalnymi chorobami komórek macierzystych szpiku, które charakteryzują się proliferacją jednej lub więcej linii krwiotworzenia: granulocytowej, czerwonokrwinkowej, megakariocytowej lub komórek tucznych. Grupa ta obejmuje następujące jednostki histokliniczne: przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*), przewlekłą białaczkę neutrofilową (CNL, *chronic neutrophilic leukemia*), czerwienicę prawdziwą (PV, *polycythemia vera*), pierwotną mielofibrozę (PMF, *primary myelofibrosis*), nadpłytkowość samoistną (ET, *essential thrombocythemia*) i przewlekłą białaczkę eozynofilową (CEL, *chronic eosinophilic leukemia*) [1]. W początkowych fazach MPN szpik jest bogatokomórkowy i cechuje się efektywnym rozrostem komórek poszczególnych linii krwiotworzenia, które wykazują zachowane dojrzewanie. Powoduje to zwiększenie liczby granulocytów, krwinek czerwonych i/lub płytek krwi we krwi obwodowej. Często występuje powiększenie śledziony i wątroby. Nowotwory mieloproliferacyjne mogą ulegać stopniowej progresji, która polega na włóknieniu podścieliska szpiku, nieefektywnej hematopoezie i transformacji blastycznej. Obecność 10–19% blastów we krwi obwodowej lub szpiku świadczy o fazie akceleracji MPN, a występowanie więcej niż 20% komórek blastycznych odpowiada rozpoznaniu fazy blastycznej [3].

Przewlekłą białaczkę szpikową można uznać za modelowy nowotwór, w którym w pełni zastosowano założenia klasyfikacji WHO. Jest ona rozpoznawana na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych i cech morfologicznych oraz jest konsekwentnie związana ze specyficznym zaburzeniem genetycznym — obecnością chromosomu Filadelfia [t(9;22)(q34;q11)] — i genem fuzyjnym *BCR-ABL1*. Produktem powstałego w wyniku translokacji genu fuzyjnego *BCR-ABL1* jest białko fuzyjne BCR-ABL1 o aktywności kinazy tyrozynowej, które różnymi szlakami komórkowymi wpływa na proliferację, przeżycie i różnicowanie komórek nowotworowych. Kinaza tyrozynowa BCR-ABL1 stanowi cel terapeutyczny i zastosowanie jej inhibitorów pozwala na wydłużenie życia chorych na CML. Zgodnie z rekomendacjami klasyfikacji WHO rozpoznanie CML nie może opierać się tylko na jednym parametrze, ponieważ inne białaczki szpikowe mogą przypominać klinicznie i morfologicznie CML, a gen fuzyjny *BCR-ABL1* współwystępuje również w niektórych przypadkach ostrej białaczki limfoblastycznej i AML o mieszanym fenotypie [6].

Nowotwory mieloproliferacyjne *BCR-ABL1*-ujemne, takie jak PV, PMF i ET, rozpoznawane są na podstawie kryteriów obejmujących obraz kliniczny, badania laboratoryjne, cechy morfologiczne i histopatologiczne (morfologia i topografia megakariocytów, zmiany w podścielisku i identyfikacja linii komórkowych ulegających proliferacji). Mutacje genu *JAK2* V617F lub rzadziej podobne nieprawidłowości genetyczne, takie jak mutacja *JAK2* w eksonie 12., mutacje *MPL* W515L/K, potwierdzają nowotworowy charakter proliferacji i znacznie ułatwiają diagnostykę w większości przypadków PV oraz w około 50% PMF i ET. W ostatnich badaniach podkreśla się rolę diagnostyczną mutacji somatycznych genu kodującego kalretikulinę (*CALR*, *calreticulin*), które występują w 70–84% przypadków PMF

i ET bez mutacji *JAK2* oraz bez mutacji *MPL* [7]. Zwraca się również uwagę na potencjalne znaczenie diagnostyczne mutacji innych genów, takich jak *TET2* (*methylcytosine dioxygenase 2*), *IDH1* (*isocitrate dehydrogenase 1*), *IDH2*, *ASXL1* (*additional sex combs-like 1*), *EZH2* (*enhancer of zeste homologue 2*) i *DNMT3A* (*DNA methyltransferase 3A*) w patogenezie *BCR-ABL1*-ujemych MPN [8]. Chociaż te 3 jednostki mają wiele wspólnych cech patogenetycznych, takich jak między innymi mutacje w obrębie genu *JAK2* oraz nakładające się cechy morfologiczne, to różnią się rokowaniem, ryzykiem progresji do mielofibrozy i transformacji do AML oraz sposobem postępowania terapeutycznego.

Rozpoznanie przewlekłej białaczki eozynofilowej jest rozpoznaniem z wykluczenia (brak zaburzeń *PDGFRα*, *PDGFRβ*, *FGFR1, PCM1-JAK2* i genu *BCR-ABL1*). W przypadku braku tych zaburzeń genetycznych oraz nieobecności genu fuzyjnego *BCR-ABL1* należy rozpoznać CEL, NOS, która dalej jest klasyfikowana w grupie MPN.

Przewlekła białaczka neutrofilowa jest silnie związana z mutacją w genie *CSF3R* [9].

W części MPN nadal nie są znane charakterystyczne zaburzenia genetyczne, a rozpoznanie opiera się na kryteriach klinicznych i morfologicznych. Podsumowując, można stwierdzić, że algorytm diagnostyczny poszczególnych MPN obejmuje: obraz kliniczny, wyniki badań laboratoryjnych, cechy histopatologiczne oraz w większości przypadków — obecność nieprawidłowości genetycznych. Niewątpliwie kryteria te będą się zmieniały w przyszłości wraz z postępami w badaniach nad patogenezą MPN [10].

1.2.4. Mastocytoza

W nowej klasyfikacji WHO 2016 mastocytoza nie będzie już podgrupą MPN, ze względu na swoje unikatowe cechy kliniczne i patomorfologiczne. Będzie stanowić oddzielną kategorię obejmującą następujące jednostyki histokliniczne: mastocytozę skórną (CM, *cutaneous mastocytosis*), mastocytozę układową (SM, *systemic mastocytosis*) z podziałem na indolentną układową mastocytozę (ISM, *indolent systemic mastocytosis*), tlącą się układową mastocytozę (SSM, *smoldering systemic mastocytosis*), układową mastocytozę z towarzyszącą chorobą hematologiczną (SM-AHN, *systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm*), agresywną układową mastocytozę (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*) i białaczkę z komórek tucznych (MCL, *mast cell leukemia*) oraz mięsaka z komórek tucznych (MCS, *mast cell sarcoma*). Mastocytoza niemal zawsze jest związana z mutacją D816V w genie *KIT* [11].

1.2.5. Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne z eozynofilią i nieprawidłowościami *PDGFRα*, *PDGFRβ* lub *FGFR1*, lub *PCM1-JAK2*

Nowotwory te obejmują 4 bardzo rzadko występujące grupy chorób, które są wynikiem zaburzeń genetycznych prowadzących do powstania genów fuzyjnych kodujących nieprawidłowe kinazy tyrozynowe. Nowotwory związane z rearanżacją *PDGFRα* i *FGFR1* pochodzą ze zmutowanej pluripotencjalnej (limfoidalno-mieloidalnej) komórki macierzystej; najprawdopodobniej dotyczy to również nowotworów związanych z zaburzeniami *PDGFRβ*. Wydzielenie tej jednostki miało aspekt praktyczny, ponieważ chorzy z rearanża-

cją *PDGFRα*, *PDGFRβ*, *PCM1-JAK2* (ale nie *FGFR1*) charakteryzują się wrażliwością na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych. Wszystkie 4 choroby mają obraz kliniczny i cechy morfologiczne MPN, rzadziej jest to chłoniak/białaczka limfoblastyczna. Eozynofilia jest cechą charakterystyczną, ale nie występuje we wszystkich przypadkach. Obraz kliniczny i morfologiczny zależą również od typu rearanżacji.

Rearanżacje *PDGFRα* stwierdzano w chorobach o cechach CEL z wyraźną proliferacją komórek tucznych i sporadycznie linii granulocytowej, a także w przypadkach diagnozowanych poprzednio jako zespół hipereozynofilowy. Rzadziej obserwowano AML lub chłoniaka limfoblastycznego z komórek T ze współistniejącą eozynofilią i proliferacją z komórek tucznych. Rearanżacje *PDGFRβ* po raz pierwszy stwierdzono w przypadkach diagnozowanych jako przewlekła białaczka mielomonocytowa (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*) z eozynofilią lub jako CEL. Rearanżacje *FGFR1* zidentyfikowano w mieloproliferacjach ze znaczną eozynofilią, takich jak zespół mieloproliferacyjny z translokacją 8p11.2, a także u chorych z początkowo rozpoznawaną białaczką/chłoniakiem limfoblastycznym z komórek B lub T związanych z eozynofilią, które następnie transformowały w nowotwory mieloidalne z eozynofilią i *vice versa* [2]. Nowotwór mieloidalny lub limfoidalny z translokacją t(8;9)(p22;p24.1); *PCM1-JAK2* jest nową, tymczasową jednostką histokliniczną w tej grupie charakteryzującą się eozynofilią i zmianami w szpiku obejmującymi hiperplazję odmłodzonej linii czerwonokrwinkowej i często włóknienie szpiku przypominające PMF. Jednostka ta rzadko ma prezentację kliniczną białaczki limfoblastycznej T- lub B-komórkowej [12]. Rozpoznanie choroby związanej z rearanżacją *PDGFRα* wymaga badań molekularnych pozwalających na wykrycie mikrodelecji chromosomu 4q12 obserwowanej w większości przypadków; w chorobach związanych z rearanżacją *PDGFRβ* i *FGFR1* wystarczająca jest ocena kariotypu.

Wyjaśnienie znacznej, stale utrzymującej się eozynofilii (> 1,5 G/l) we krwi obwodowej zazwyczaj stanowi wyzwanie diagnostyczne ze względu na szeroki krąg różnicowy obejmujący zarówno choroby nowotworowe, jak i stany reaktywne. W przebiegu eozynofilii granulocyty kwasochłonne mogą być komórkami klonalnymi i wtedy stanowią element takich jednostek chorobowych, jak CEL, CML, CMML, AML lub opisane wcześniej jednostki. Eozynofilia może być również reaktywna i pojawiać się w przebiegu zakażeń pasożytniczych, alergii, chorób płuc (zepół Loefflera), układowych chorób tkanki łącznej i choroby Kimury. Ponadto reaktywna eozynofilia przypominająca CEL może stanowić odczyn na nieprawidłowe cytokiny uwalniane w przebiegu chłoniaków z komórek T, chłoniaka Hodgkina, ostrej białaczki limfoblastycznej i układowej mastocytozy. U części chorych nie można wyjaśnić przyczyny eozynofilii ani wykazać klonalności procesu. Takie przypadki powinny być klasyfikowane jako idiopatyczny zespół hipereozynofilowy [13].

1.2.6. Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne

Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne są rzadko występującymi klonalnymi nowotworami układu krwiotwórczego, które w momencie rozpoznania wykazują cechy zarówno dysplazji, jak i proliferacji, co uniemożliwia ich jednoznaczne zakwalifikowanie do MDS lub MPN. Do MDS/MPN zalicza się: CMML, atypową przewlekłą białaczkę szpikową (aCML, *atypical chronic myelogenous leukemia*) *BCR-ABL1*-ujemną, młodzieńczą

postać białaczki mielomonocytowej (JMML, *juvenile myelomonocytic leukemia*) i nowotwór mielodysplastyczno-mieloproliferacyjny z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i nadpłytkowością (MDS/MPN-RS-T, *myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis*) [1].

Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne zwykle charakteryzują się obrazem bogatokomórkowego szpiku z proliferacją jednej lub więcej linii krwiotworzenia; jeśli proliferacja jest efektywna, stwierdza się zwiększenie liczby odpowiednich elementów morfotycznych we krwi obwodowej. Jednocześnie jedna linia krwiotworzenia lub więcej linii mogą się charakteryzować nieefektywną proliferacją i dysplazją skutkującą cytopenią. Większość jednostek w tej kategorii odznacza się leukocytozą, niedokrwistością i małopłytkowością oraz zmiennie wyrażonymi cechami morfologicznej dysplazji. Odsetek komórek blastycznych jest zawsze mniejszy niż 20%. Często występuje powiększenie śledziony i wątroby. Cechy kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych nie są stałe i mogą przypominać zarówno MPN, jak i MDS. Na przykład niektóre przypadki CMML przebiegają z leukopenią i nieznacznie podwyższoną liczbą monocytów we krwi obwodowej; są to cechy przemawiające bardziej za MDS. Natomiast u części chorych na CMML obserwuje się cechy typowe dla MPN, między innymi znaczną leukocytozę, organomegalię i włóknienie szpiku. Do kategorii MDS/MPN nie powinny być zaliczane przypadki z obecnością genu fuzyjnego *BCR-ABL1* lub rearanżacją *PDGFRβ*, *PDGFRα*, *FGFR1 i PCM1-JAK2* (w tym CMML z eozynofilią). Rzadkie przypadki CMML z eozynofilią bez tych rearanżacji są klasyfikowane w kategorii MDS/MPN. Nie powinno się także klasyfikować w tej jednostce chorych z wcześniej zdiagnozowanym MPN, w którego przebiegu pojawiła się dysplazja lub nieefektywna hematopoeza jako wynik progresji choroby lub leczenia chemioterapią [14].

W około 80% przypadków CMML występują mutacje genów *SRSF2*, *TET2* i/lub *ASXL1*. Mutacje genów *SETBP1, NRAS, KRAS RUNX1, CBL i EZH2* są rzadziej obserwowane. W więcej niż 1/3 przypadków aCML opisano mutacje *SETBP1* i/lub *ETNK1*; mutacje *CSF3R* występują bardzo rzadko. W JMML niemal 90% chorych wykazuje wzajemnie wykluczające się mutacje genów *PTPN11*, *NRAS*, *KRAS, CBL* lub *NF1*, które aktywują ścieżkę sygnałową zależną od *RAS/MAPK*. Nieklasyfikowalny MDS/MPN (MDS/MPN,U) jest jednostką, w której w chwili rozpoznania spełnione są kryteria MDS/MPN polegające na nakładaniu się cech proliferacji i dysplazji oraz jednocześnie wykluczone są CMML, aCML, JMML i MDS/MPN-RS-T. Nowotwór mielodysplastyczno-mieloproliferacyjny z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i nadpłytkowością (MDS/MPN-RS-T) uznano w klasyfikacji WHO 2016 za jednostkę histokliniczną; wcześniej była to jednostka tymczasowa w grupie MDS/MPN, U. Zgodnie z najnowszymi danymi występują w nim genetycznie kombinacje mutacji *SF3B1* i *JAK2V617F* lub rzadziej *SF3B1* i *CALR,* lub *MPL*, co stanowi biologiczne wyjaśnienie hybrydowej natury tego rzadkiego nowotworu [15].

1.2.7. Zespoły mielodysplastyczne

Stanowią heterogenną grupę klonalnych chorób nowotworowych z komórek macierzystych szpiku, które charakteryzują się cytopeniami obwodowymi (niedokrwistość, małopłytkowość i/lub granulopenia), dysplazją w jednej lub większej liczbie linii krwiotworzenia, nieefektywną hematopoezą i skłonnością do transformacji w AML. Według nowej

klasyfikacji WHO 2016 w zależności od wartości odsetkowej blastów we krwi obwodowej i szpiku, liczby i rodzaju linii komórkowych wykazujących cechy dysplazji, obecności syderoblastów pierścieniowatych, pałeczek *Auera* i w wybranych przypadkach charakterystycznych zaburzeń genetycznych MDS dzieli się na: zespół mielodysplastyczny z jednoliniową dysplazją (MDS-SLD, *myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia*), zespół mielodysplastyczny z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS-RS), zespół mielodysplastyczny z wieloliniową dysplazją (MDS-MLD, *myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia*), zespół mielodysplastyczny z nadmiarem blastów (MDS-EB, *myelodysplastic syndrome with excess of blasts*) i zespół mielodysplastyczny związany z izolowaną delecją chromosomu 5q [(*myelodysplastic syndrome associated with isolated del(5q)*]. W zaktualizowanej klasyfikacji WHO wprowadzono zmiany dotyczące nazewnictwa MDS — określenie „niedokrwistość i cytopenia oporna na leczenie" zastąpiono sformułowaniem „zespół mielodysplastyczny" [1, 16].

W MDS obserwuje się jednocześnie nieefektywną proliferację i apoptozę komórek układu krwiotwórczego, czego wynikami są szpik bogatokomórkowy lub o prawidłowej komórkowości i obwodowe cytopenie. Rozpoznanie MDS można w większości przypadków ustalić na podstawie charakterystycznych cech klinicznych i morfologicznych, takich jak występowanie cytopenii, której towarzyszy morfologiczna dysplazja komórek układu krwiotwórczego oraz w części przypadków zwiększona liczba blastów we krwi obwodowej i szpiku. U około 50% chorych obserwuje się zmiany cytogenetyczne, które charakteryzują się najczęściej utratą materiału genetycznego. Niemniej jednak rozpoznanie MDS jest trudne i stanowi największe wyzwanie w diagnostyce nowotworów układu krwiotwórczego, głównie ze względu na możliwość występowania nienowotworowych wtórnych dysplazji morfologicznie podobnych do MDS. Rozpoznanie wtórnej mielodysplazji należy szczególnie rozważyć, gdy dysplazja jest niewielka i dotyczy jednej linii krwiotworzenia. Wtórna lub przejściowa dysplazja morfologicznie przypominająca MDS może wynikać z: niedoborów żywieniowych, działania leków, czynników wzrostu, substancji toksycznych oraz towarzyszy zapaleniom lub infekcjom. Znajomość danych klinicznych jest kluczowa w różnicowaniu wtórnej dysplazji z procesem nowotworowym. Ponadto w przebiegu MDS szpik może być ubogokomórkowy lub charakteryzować się zwłókniałym podścieliskiem; obraz ten sugeruje rozpoznanie hipoplazji/aplazji szpiku lub mielofibrozy i może być przyczyną błędnej diagnozy.

W zaktualizowanej klasyfikacji WHO oprócz sformułowania minimalnych diagnostycznych kryteriów morfologicznych MDS, do kryteriów jednostek wprowadzono nowe mutacje genetyczne. Występowanie korzystnej rokowniczo mutacji *SF3B1* umożliwia rozpoznanie MDS-RS przy mniejszym niż 15% odsetku pierścieniowatych syderoblastów. Przyczyną wprowadzenia tej zmiany jest związek między występowaniem pierścieniowatych syderoblastów a mutacją *SF3B1* [17]. Utrzymano tymczasową jednostkę: tak zwaną cytopenię oporną na leczenie wieku dziecięcego (RCC, *refractory cytopenia of childhood*). Dotyczy ona dzieci z MDS, u których potwierdzono cytopenię, wieloliniową dysplazję, mniej niż 2% blastów we krwi obwodowej i poniżej 5% blastów w szpiku. W odróżnieniu od MDS z opornymi na leczenie cytopeniami u dorosłych większość przypadków MDS dziecięcych charakteryzuje się ubogokomórkowym szpikiem, co stanowi przyczynę trudności diagnostycznych w różnicowaniu z niedokrwistością aplastyczną i wrodzonymi zespołami

niewydolności szpiku. Wszystkie inne przypadki MDS u dzieci klasyfikowane są według schematu stosowanego u dorosłych [18].

1.2.8. Nowotowory mieloidalne związane z predyspozycjami dziedzicznymi

Nowotowory mieloidalne związane z predyspozycjami dziedzicznymi są nową kategorią w klasyfikacji WHO 2016, która obejmuje przypadki MDS, MDS/MPN i AML rozwijające się na podłożu dziedzicznych mutacji. Większość mutacji germinalnych u tych chorych jest podobna do mutacji nabytych w przebiegu MDS, MDS/MPN i AML. Obecność mutacji germinalnych powinna być odnotowana w raporcie diagnostycznym i stanowić podstawę do badania przesiewowego rodzin chorych w celu wykrycia genetycznych predyspozycji zachorowania na te nowotwory [19].

1.2.9. Ostre białaczki szpikowe

Ostre białaczki szpikowe są grupą nowotworów polegających na klonalnej proliferacji i kumulacji morfologicznie i czynnościowo niedojrzałych mieloidalnych komórek blastycznych we krwi obwodowej, szpiku i innych tkankach. Choroby te są heterogenne klinicznie, morfologicznie i genetycznie, a rozrost może dotyczyć jednej lub wszystkich linii krwiotworzenia. Podstawą rozpoznania AML jest obecność co najmniej 20% blastów (mieloblastów i/lub monoblastów/promonocytów, i/lub megakarioblastów) we krwi obwodowej lub szpiku. Rozpoznanie mięsaka mieloidalnego, pozaszpikowego guza zbudowanego z mieloidalnych komórek blastycznych, jest równoznaczne z rozpoznaniem AML niezależnie od liczby blastów we krwi obwodowej lub szpiku. Ostrą białaczkę szpikową można również rozpoznać, jeśli odsetek blastów we krwi i/lub szpiku jest mniejszy niż 20%, ale występują następujące nieprawidłowości chromosomalne: t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22), t(16;16)(p13.1;q22) lub t(15;17)(q22;q12) [3].

W klasyfikacji WHO z 2016 roku zmiany genetyczne obejmujące translokacje i mutacje chromosomalne są skorelowane z charakterystycznymi cechami morfologicznymi i obrazem klinicznym, tworząc jednostki kliniczno-patologiczno-genetyczne. Rearanżacje lub mutacje genów, które w prawidłowych warunkach kodują czynniki transkrypcyjne ważne dla różnicowania i dojrzewania komórek szpikowych, takie jak *RUNX1*, *RARA*, *CBFB* lub *NPM1*, mogą zaburzać dojrzewanie i różnicowanie komórek białaczkowych, podczas gdy mutacje genów związanych ze szlakami przekazywania sygnału, takie jak *FLT3*, *JAK2*, *RAS* lub *KIT*, mogą być odpowiedzialne za nieprawidłową proliferację lub przeżycie komórek nowotworowych. Często kombinacje tych nieprawidłowości prowadzą do rozwoju AML z odrębnymi cechami klinicznymi i morfologicznymi oraz z określonym czasem przeżycia. Badania dotyczące roli mutacji genetycznych mają szczególne znaczenie w największej podgrupie chorych na AML charakteryzujących się prawidłowym kariotypem. Zaburzenia genetyczne w AML są podstawą ich klasyfikacji, dostarczają informacji dotyczących rokowania i sposobu leczenia oraz najprawdopodobniej będą prowadzić do rozwoju nowych, bardziej skutecznych terapii celowanych [20, 21].

Zmiany względem poprzedniej klasyfikacji WHO dotyczą między innymi aktualizacji nazw genów (zmiana nazwy *MLL* na *KMT2A*), nazw jednostek (zmiana APL z t(15;17)

(q22;q12); *PML-RARA* na APL z *PML-RARA* oraz AML z inv(3)(q21q26.2) lub t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1* na AML z inv(3)(q21.3q26.2) lub t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2*, *MECOM*), co wynika z lepiej poznanej biologii tych nowotworów. Wprowadzono jednostki tymczasowe AML z *BCR-ABL1* i AML z mutacją *RUNX1*, w celu zwrócenia uwagi na możliwość leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych w pierwszym przypadku i odrębność biologiczną związaną również z gorszym rokowaniem w drugiej jednostce. Ponadto z kategorii AML, NOS została usunięta erytroleukemia (*erythroid/myeloid*); jedynym podtypem AML z rozrostem linii czerwonokrwinkowej w nowej klasyfikacji jest białaczka czystoczerwonokrwinkowa [1].

W klasyfikacji AML według WHO różne cechy mogą mieć znaczenie przy definiowaniu jednostek w jednej podgrupie chorób. W AML z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi kluczem są morfologia i zaburzenia genetyczne. W AML z cechami zależnymi od mielodysplazji morfologia, historia choroby i cytogenetyka mają równorzędne znaczenie w definiowaniu jednostek. W AML zależnej od terapii najważniejszym czynnikiem kwalifikującym do tej grupy nowotworów jest wywiad wskazujący na wcześniejsze leczenie cytotoksyczne. Ostra białaczka szpikowa bliżej nieokreślona (AML, NOS, *acute myeloid leukemia, not otherwise specified*) obejmuje heterogenną grupę chorób i jest klasyfikowana głównie na podstawie morfologii; nie ma tu jednostek diagnozowanych na podstawie odrębnych cech klinicznych, immunofenotypowych lub genetycznych. Najprawdopodobniej grupa ta będzie coraz mniejsza dzięki rozwojowi wiedzy i definiowaniu nowych specyficznych genetycznie podtypów AML [3].

1.2.10. Ostre białaczki o nieokreślonym pochodzeniu liniowym

Do grupy tych nowotworów należą białaczki, których nie można zaliczyć do nowotworów wywodzących się z mielopoezy lub z limfopoezy. Klasyfikacja WHO określa kryteria diagnostyczne dla ostrej białaczki o mieszanym fenotypie (MPAL, *mixed phenotype acute leukemia*). Obecnie zdefiniowane są genetyczne pogrupy MPAL z podkreśleniem biologicznego i klinicznego znaczenia rearanżacji *BCR-ABL1* i *KMT2A* w tych chorobach [1].

Załącznik 1. Raport synoptyczny — nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego zajmujące szpik (zmodyfikowano wg *College of American Pathologists*)

I. Procedura
Biopsja aspiracyjna szpiku Trepanobiopsja szpiku Inne: …
II. Materiał
Rozmaz krwi obwodowej Rozmaz szpiku Aspirat szpiku (*cell block*) Trepanobiopsja szpiku (histopatologia) Trepanobiopsja szpiku (*imprint*) Inne: …

→

Załącznik 1. cd. Raport synoptyczny — nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego zajmujące szpik (zmodyfikowano wg *College of American Pathologists*)

III. Miejsce pobrania (aspirat)
Prawy kolec biodrowy Lewy kolec biodrowy Mostek Inne: ...
IV. Miejsce pobrania (biopsja)
Prawy kolec biodrowy Lewy kolec biodrowy Inne: ...
V. Typ histologiczny nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z uwzględnieniem nazwy polskiej, angielskiej i skróconej
...
VI. Barwienia cytochemiczne
Wykonywano, *patrz* oddzielny raport Rodzaje barwień i podsumowanie wyników ... Nie wykonywano: ...
VII. Immunofenotypowanie (immunohistochemia, cytometria przepływowa)
Wykonywano, *patrz* oddzielny raport Metoda i podsumowanie wyników ... Nie wykonywano: ...
VIII. Badania cytogenetyczne
Wykonywano, *patrz* oddzielny raport Metoda i podsumowanie wyników ... Nie wykonywano: ...
IX. Fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*
Wykonywano, *patrz* oddzielny raport Metoda i podsumowanie wyników ... Nie wykonywano: ...
X. Badania molekularne:
Wykonywano, *patrz* oddzielny raport Metoda i podsumowanie wyników ... Nie wykonywano: ...
Uwagi: ...

Uwaga! Wskazane jest zastosowanie rozpoznania wstępnego — ostra białaczka szpikowa bliżej nieokreślona (AML, NOS, *acute myeloid leukemia, not otherwise specified*) lub białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B, bliżej nieokreślony (B-ALL/LBL, NOS, *B lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified*) przed uzyskaniem wyników badań genetycznych, jeśli przypadki nie spełniają kryteriów innych podtypów ostrych białaczek

Piśmiennictwo

1. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. i wsp. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391–405.
2. Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of tumours of haemato- poietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. IARC Press, Lyon 2017.
3. Jaffe E.S., Harris N.L., Vardiman J.W. i wsp. (red.). Hematopathology. Saunders/Elsevier, Philadelphia 2016.
4. Hussong J.W., Arber D.A., Bradley K.T. i wsp. Protocol for the examination of specimens from patients with hematopoietic neoplasms involving the bone marrow. W: Reporting on cancer specimens: case summaries and background documentation. college of american pathologists. Protocol web posting date 2012.
5. Prochorec-Sobieszek M., Jesionek-Kupnicka D., Rymkiewicz G. Nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego. Pol. J. Pathol. 2015; 66 (suplement 1): 68–74.
6. Hochhaus A., O'Brien S.G., Guilhot F. i wsp. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2009; 23: 1054–1061.
7. Klampfl T. Gisslinger H., Harutyunyan A.S. i wsp. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 2379–2390.
8. Shih A.H., Abdel-Wahab O., Patel J.P. i wsp. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. Nat. Rev. Cancer 2012; 12: 599–612.
9. Gotlib J., Maxson J.E., George T.I., Tyner J.W. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis and treatment. Blood 2013;122: 1707–1711.
10. Lewandowski K. Diagnostyka różnicowa przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych Philadelphia-ujemnych. Hematologia 2010; 1: 59–70.
11. Valent P., Horny H.P., Escribano L. i wsp. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Leuk. Res. 2001; 25: 603–625.
12. Patterer V., Schnittger S., Kern W. i wsp. Hematologic malignancies with PCM1-JAK2 gene fusion share characteristics with myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB, and FGFR1. Ann Hematol. 2013; 92: 759–769.
13. Bain B.J., Fletcher S.H. Chronic eosinophilic leukemias and the myeloproliferative variant of the hypereosinophilic syndrome. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2007; 27: 377–388.
14. Prochorec-Sobieszek M. Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne — nowości i problemy diagnostyczne. Hematologia 2010; 3: 185–194.
15. Mughal T.I., Cross N.C., Padron E. i wsp. An International MDS/MPN Working Group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical characterization of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Haematologica 2015; 100: 1117–1130.
16. Maassen A., Strupp C., Giagounidis A. i wsp. Validation and proposals for a refinement of the WHO 2008 classification of myelodysplastic syndromes without excess of blasts. Leuk. Res. 2013; 37: 64–70.
17. Malcovati L., Karimi M., Papaemmanuil E. i wsp. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. Blood 2015; 126: 233–241.
18. Hasle H., Niemeyer C.M., Chessells J.M. i wsp. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. Leukemia 2003; 17: 277–282.
19. West H., Godley L.A., Churpek J.E. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations. Ann. NY Acad. Sci. 2014; 1310: 111–118.
20. Kelly L.M., Gilliland D.G. Genetics of myeloid leukemias. Annu Rev. Genomics Hum. Genet. 2002; 3: 179–198.
21. Cancer Genome Atlas Research Network: Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia N. Engl. J. Med. 2013; 368: 2059–2074.

1.3. Przewlekła białaczka szpikowa

Tomasz Sacha

1.3.1. Definicja

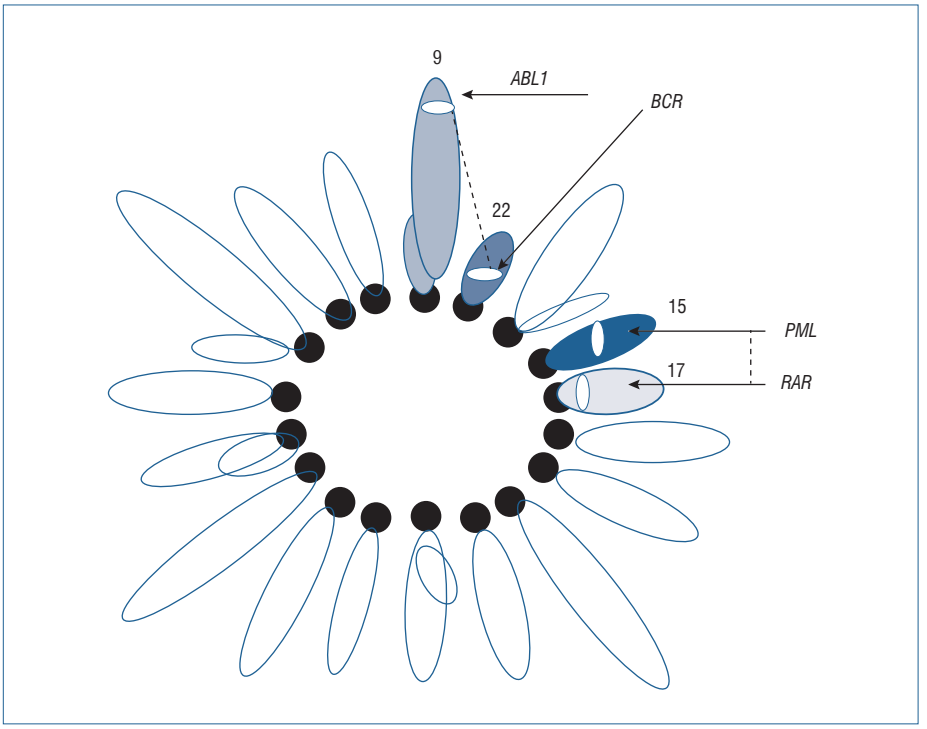
Przewlekła białaczka szpikowa (CML, *chronic myelogenous leukemia*) jest jednym z przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych układu krwiotwórczego. Jego istotą jest klonalny rozrost wielopotencjalnej, nowotworowo zmienionej komórki macierzystej, zawierającej nieprawidłowy gen fuzyjny *BCR/ABL1*, powstający na chromosomie 22. (tzw. chromosom Filadelfia [Ph, *Philadelphia*]) w rezultacie wzajemnej translokacji między chromosomami 9. i 22. pary.

1.3.2. Epidemiologia

Przewlekła białaczka szpikowa stanowi około 15% wszystkich białaczek. Roczną zapadalność określono w ramach ogólnoeuropejskiego rejestru EUTOS (*The EUropean Treatment Outcome Study*) [1]: w Europie wynosi średnio 1,02/100 tys., a w Polsce 0,72/100 tys. Na CML chorują nieco częściej mężczyźni niż kobiety (1,3:1). Może wystąpić w każdym wieku, jej szczyt zachorowania przypada na 4. i 5. dekadę życia.

1.3.3. Etiopatogeneza

Etiologia CML nie jest znana. Jedynym poznanym czynnikiem etiologicznym zwiększającym ryzyko zachorowania jest promieniowanie jonizujące. Brak jednoczesnego występowania tego schorzenia u bliźniąt monozygotycznych wskazuje, że jest to choroba nabyta. U jej podłoża leży powstanie chromosomu Ph (skrócony chromosom 22q–) zawierającego gen *BCR/ABL1*, który powstaje w wyniku wzajemnej translokacji między fragmentami



Rycina 1.3.1. Rozeta metafazalna z chromosomami 9. i 22. pary (na podstawie [2]); *ABL1* (*Abelson murine leucemia*) — protoonkogen mysiej białaczki Abelsona; BCR (*breakpoint cluster region*) — region *złamań* chromosomu; PML (*promyelocytic leukemia gene*) — gen białaczki promielocytowej; RAR (*retinoic acid receptor*) — gen dla receptora kwasu retinowego

długich ramion chromosomu 9. pary (9q34), zawierającego protoonkogen białaczki mysiej Abelsona (*ABL1*), oraz chromosomu 22. pary, który pęka w miejscu zwanym *BCR* (*breakpoint cluster region*). Przypuszcza się, że w powstawaniu tej aberracji znaczenie ma bezpośrednia bliskość tych chromosomów w rozecie metafazalnej, w której znajdują się w kluczowej fazie cyklu komórkowego (ryc. 1.3.1) [2]. Na matrycy fuzyjnego genu *BCR/ABL1* powstaje białko enzymatyczne p210, p190 lub p230 bcr/abl o nadmiernej aktywności kinazy tyrozynowej. Pełni ono główną rolę w procesie transformacji białaczkowej i autonomicznej proliferacji nowotworowych komórek hematopoetycznych. Kinaza tyrozynowa BCR/ABL przyłącza lub fosforyluje ponad 20 innych białek regulujących różne funkcje komórkowe, co skutkuje między innymi upośledzeniem adhezji komórek białaczkowych do komórek podścieliska szpiku i naciekaniem narządów pozaszpikowych, zablokowaniem apoptozy i utratą kontroli nad cyklem komórkowym [3]. W bardziej zaawansowanych fazach choroby obserwuje się nasilanie się niestabilności genetycznej, która prowadzi do ewolucji klonalnej, czyli pojawiania się nowych, nieobecnych wcześniej zaburzeń cytogenetycznych w klonie komórek białaczkowych Ph(+) [4]. Do najczęstszych aberracji wyprzedzających progresję choroby należą: trisomia 8 pary (+8), występowanie izochromosomu 17 i(17q), pojawienie się dodatkowego chromosomu Ph oraz trisomia

19 pary (+19) [5]. Skutkiem tych aberracji genetycznych jest narastanie zaburzeń procesów proliferacji, różnicowania, apoptozy i adhezji, co wpływa na rozwój fazy akceleracji (AP, *acceleration phase*) i kryzy blastycznej (BP, *blastic phase*) [6].

1.3.4. Obraz kliniczny

U 30–40% chorych CML rozpoznaje się przypadkowo, najczęściej podczas rutynowo wykonywanych badań kontrolnych morfologii krwi obwodowej. U pozostałych w chwili rozpoznania najczęściej występują: pogorszenie samopoczucia, zwiększona męczliwość, zmniejszona tolerancja wysiłku, utrata apetytu i masy ciała, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej i nadmierna potliwość. Te niespecyficzne objawy narastają stopniowo w ciągu tygodni lub miesięcy. Rzadziej w chwili rozpoznania pojawiają się objawy o większym nasileniu, wynikające z przyspieszonego metabolizmu (znacznie wzmożona nocna potliwość, nietolerancja ciepła, istotna utrata masy ciała), ze zwiększonego stężenia kwasu moczowego (bóle stawów), z dużej liczby leukocytów (> 200–300 tys./μl) i zespołu nadmiernej lepkości krwi (szum w uszach, zaburzenia świadomości, zaburzenia widzenia, bóle głowy, objawy hipoksemii, priapizm; dotyczą ok. 10% chorych), a także związane z powiększeniem śledziony i wątroby (ból w lewym podżebrzu, uczucie wypełnienia w jamie brzusznej; obecne u 30–40% pacjentów w chwili rozpoznania). Rzadko pojawia się silny ból śledziony wywołany zawałem śledziony lub zapaleniem jej torebki. Do samoistnego pęknięcia śledziony, pojawienia się objawów pokrzywki (związanej ze zwiększeniem stężenia histaminy we krwi) oraz moczówki (ustępującej po podaniu wazopresyny) dochodzi bardzo rzadko. Wyjątkowo rzadko występują neutrofilowe zapalenie skóry (zespół Sweet) oraz plamisto-grudkowe fioletowe zmiany skóry tułowia, ramion i twarzy, którym towarzyszą zwyżki temperatury ciała.

1.3.5. Diagnostyka

1.3.5.1. Badania laboratoryjne

1.3.5.1.1. Morfologia krwi obwodowej

Neutrofilowa leukocytoza zwykle przekracza 20 tys./μl (wartość średnia to ok. 100 tys./μl). W leukogramie obecne są komórki układu neutrofilopoetycznego we wszystkich etapach dojrzewania, często obecne są blasty, których odsetek zwiększa się w miarę wzrostu leukocytozy, jednak zwykle w chwili rozpoznania nie przekracza 10%. Bazofilia oraz nadpłytkowość (obecna u ok. 30% chorych w chwili rozpoznania) może na kilka lat wyprzedzać pojawienie się leukocytozy. Niedokrwistość rzadko występuje w chwili diagnozy, pojawia się i towarzyszy często progresji do fazy AP lub BP.

1.3.5.1.2. Badania szpiku kostnego, badania cytologiczne i cytogenetyczne

Niezbędnym badaniem w chwili diagnozy jest punkcja aspiracyjna szpiku. Dostarcza ona materiału do oceny cytologicznej (mielogramu) oraz badania kariotypu (tab. 1.3.1). Mielogram informuje między innymi o odsetku blastów i bazofilów, który w chwili rozpoznania CML jest (obok odsetka tych komórek we krwi obwodowej) jednym z kryteriów definiujących fazę choroby (tab. 1.3.2). Preparat szpiku jest najczęściej bogatokomór-

Tabela 1.3.1. Badania laboratoryjne w diagnostyce i ocenie skuteczności leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*)

Badanie	Terminy wykonania
Morfologia krwi obwodowej	Diagnoza Nie rzadziej niż co 2 tygodnie do potwierdzenia CHR, następnie nie rzadziej niż raz na 3 miesiące lub wg potrzeby
Trepanobiopsja	Diagnoza opcjonalnie
Cytogenetyka klasyczna (punkcja szpiku)	Diagnoza Po 3 miesiącach w przypadku poziomu *BCR/ABL1* > 10% Po 6 miesiącach w przypadku poziomu *BCR/ABL1* > 1% Po 12 miesiącach, następnie co 12 miesięcy, jeśli regularna kontrola RQ nie jest możliwa W przypadku niepowodzenia (oporność pierwotna i wtórna) W przypadku niewyjaśnionej niedokrwistości, leukopenii lub małopłytkowości
Molekularne RT-PCR multipleks RQ-PCR [IS]*	Diagnoza Co 3 miesiące
Analiza mutacji genu *ABL1*	W przypadku niepowodzenia leczenia, progresji do bardziej zaawansowanej fazy CML, utraty MMR Zawsze przed zmianą na inny TKI z powodu oporności

*Optymalnie w laboratoriach referencyjnych z uzyskanym czynnikiem korygującym (CF, *conversion factor*) (aktualny wykaz na stronie Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka); hybrydyzacja fluorescencyjna *in situ* do jąder komórkowych w interfazie nie jest zalecana do oceny odpowiedzi częściowej (jedynie jako metoda potwierdzająca uzyskanie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*), jeśli analiza cytogenetyczna nie jest możliwa lub niemiarodajna), konieczna ocena ≥ 200 jąder komórkowych; CHR (*complete hematologic response*) — całkowita odpowiedź hematologiczna; [IS] (*international scale*) — skala międzynarodowa; MMR (*major molecular response*) — większa odpowiedź molekularna; stężenie *BCR/ABL/ABL* lub w stosunku do innego genu referencyjnego ≤ 0,1% [IS]; RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy poprzedzona odwrotną transkrypcją; RQ-PCR (*real-time quantitative polymerase chain reaction*) — ilościowa polimerazowa reakcja łańcuchowa w czasie rzeczywistym

Tabela 1.3.2. Kryteria faz akceleracji i kryzy blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*) według ELN (*European LeukemiaNet*) (zmodyfikowane)

Kryteria fazy akceleracji* CML według ELN
1. 15–29% blastów we krwi lub szpiku kostnym 2. Łącznie > 30% blastów i promielocytów we krwi lub szpiku, lecz < 30% samych blastów 3. Odsetek bazofilów we krwi obwodowej lub szpiku ≥ 20% 4. Długotrwała małopłytkowość < 100 G/l niezwiązana z terapią 5. Pojawienie się ewolucji klonalnej w komórkach Ph(+)
Kryteria fazy kryzy blastycznej CML według ELN
1. Blasty stanowią ≥ 30% leukocytów krwi obwodowej lub komórek jądrzastych szpiku 2. Pozaszpikowa proliferacja blastów

*Do rozpoznania fazy akceleracji wystarczy spełnienie jednego z wymienionych kryteriów; Ph (*Philadelphia*) — chromosom Filadelfia

kowy, obserwuje się zwiększony odsetek prawidłowo dojrzewających do stadium segmenta komórek linii neutrofilopoetycznej, zwykle zwiększa się także odsetek komórek linii megakariopoetycznej; często obserwowana jest redukcja odsetka komórek linii erytropoetycznej. Badanie kariotypu umożliwia ustalenie diagnozy CML, dostarcza także informacji na temat dodatkowych zaburzeń cytogenetycznych. Charakterystyczna translokacja t(9;22)(q34;q11) (chromosom Ph) wykrywana jest metodami konwencjonalnej cytogenetyki u około 85% chorych na CML. U 5% pacjentów chromosom Ph powstaje w rezultacie wymiany fragmentów trzech, a czasami większej liczby chromosomów, zawsze jednak z udziałem chromosomu 9. i 22. pary. U pozostałych 10% chorych chromosom Ph pozostaje niewykrywalny przy użyciu metod konwencjonalnej cytogenetyki. U ponad 50% pacjentów z tej grupy wykrywany jest gen *BCR/ABL1* za pomocą hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) do jąder komórkowych w interfazie (I-FISH) lub w metafazie albo za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy poprzedzonej odwrotną transkrypcją (RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*). Niewykrycie genu fuzyjnego *BCR/ABL1* jest równoznaczne z wykluczeniem rozpoznania typowej CML.

1.3.5.2. Badania patomorfologiczne i molekularne

Badanie trepanobioptyczne szpiku (opcjonalne przy rozpoznaniu) dostarcza dodatkowych informacji dotyczących nasilenia włóknienia kolagenowego i retikulinowego oraz cech neoangiogenezy. Bardziej nasilone włóknienie towarzyszy zwiększonej liczbie megakariocytów w szpiku, większemu odsetkowi blastów w szpiku i we krwi obwodowej, głębszej niedokrwistości oraz znaczniejszemu powiększeniu śledziony. Wykrywaniu i identyfikacji różnego typów transkryptu genu *BCR/ABL1* służy metoda RT-PCR w odmianie multipleks. Materiałem badawczym mogą być krew obwodowa lub szpik. Ze względu na istotne znaczenie rokownicze oceny dynamiki wczesnej odpowiedzi molekularnej (EMR, *early molecular response*) [7] w chwili rozpoznania zaleca się wykonać także ilościowe badanie reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*).

1.3.5.3. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

W celu rozpoznania CML niezbędne jest wykrycie chromosomu Ph w badaniu konwencjonalnej cytogenetyki lub genu *BCR/ABL1* metodą PCR lub FISH. W tabeli 1.3.3 wymieniono stany kliniczne wymagające różnicowania z CML.

1.3.5.4. Określenie stopnia zaawansowania

Przewlekła białaczka szpikowa rozpoznawana jest najczęściej w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*); AP lub BP występuje w chwili prezentacji choroby u 5–10% pacjentów. Kryteria AP i BP zamieszczono w tabeli 1.3.2.

Tabela 1.3.3. Różnicowanie przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*)

Stany kliniczne przebiegające z neutrofilową leukocytozą
Nowotwory mieloproliferacyjne bez chromosomu Ph i genu *BCR/ABL1*: — czerwienica prawdziwa — przebiega ze wzrostem masy czerwonokrwinkowej, hematokrytu i z klinicznymi objawami czerwienicy (m.in. *plethora*); u chorych na CML nie występują wymienione cechy — samoistne włóknienie szpiku — przebiega z obecnością licznych zaburzeń kształtu, wielkości i zabarwienia erytrocytów (np. łezkowate poikilocyty) oraz licznymi erytroblastami we krwi obwodowej — cechy te rzadko występują w przebiegu CML — nadpłytkowość samoistna (NS) — u większości chorych liczba płytek krwi przekracza 750 tys./μl, a liczba neutrofilów jest nieznacznie podniesiona. Ta ostatnia cecha odróżnia NS od populacji ok. 10% chorych na CML z liczbą płytek krwi > 750 tys./μl Neutrofilna leukocytoza > 30 tys./μl utrzymująca się przez dłuższy czas (tygodnie, miesiące) nie występuje u > 90% chorych na te nowotwory mieloproliferacyjne
Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne bez chromosomu Ph i genu *BCR/ABL1* — obecne są zmiany dysplastyczne we krwi obwodowej i w szpiku kostnym
Odczynowa leukocytoza (tzw. odczyn białaczkowy): — w przebiegu infekcji może dochodzić do 100 tys./μl (bakteryjne zapalenie płuc, opon mózgowo-rdzeniowych, gruźlica, błonica) — przewlekły stan zapalny (leukocytoza zwykle nie przekracza 40 tys./μl) — martwica tkanek, zawał serca, martwica mięśni, ostry krwotok — inne nowotwory (wydzielające granulocytarny czynnik wzrostu) — choroba Hodgkina, czerniak, rak jajnika, rak drobnokomórkowy płuc — leczenie glikokortykosteroidami
Stany kliniczne przebiegające z nadpłytkowością
RARS-T, MDS 5q– Inne nowotwory (np. płuc, trzustki) Przewlekłe stany zapalne (np. układowe choroby tkanki łącznej) i infekcje Niedokrwistość hemolityczna Przewlekły niedobór żelaza U stałych dawców krwi Po ostrym krwotoku Przewlekły alkoholizm Po usunięciu śledziony Nadpłytkowość rodzinna Nadpłytkowość rzekoma w przebiegu krioglobulinemii, fragmentacji erytrocytów lub komórek innego nowotworu we krwi Polekowa (po stosowaniu winkrystyny, kwasu trans-retinowego, adrenaliny)

Ph (*Philadelphia*) — Filadelfia; MDS (*myelodysplastic syndromes*) — zespoły mielodysplastyczne; RARS-T (*refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis*) — niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i nadpłytkowością

1.3.5.5. Czynniki rokownicze

W chwili rozpoznania CML najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest faza choroby. Faza akceleracji i kryzy blastycznej charakteryzują się dużą opornością na leczenie. W ocenie rokowania w chwili diagnozy pomocne są 4 aktualnie stosowane skale

Tabela 1.3.4. Kryteria odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych

Kryteria odpowiedzi hematologicznej	
Odpowiedź całkowita (CHR, *complete hematologic response*) — liczba leukocytów < 10 G/l — liczba płytek krwi < 450 G/l — bez mielocytów, promielocytów, mieloblastów w rozmazie krwi obwodowej — obecność < 5% bazofilów w rozmazie krwi obwodowej — niebadalna śledziona	
Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej	**Odsetek komórek Ph (+):**
— Odpowiedź większa (MCyR, *major cytogenetic response*) obejmuje: • odpowiedź całkowitą (CCyR, *complete cytogenetic response*) • odpowiedź częściową (PCyR, *partial cytogenetic response*) — Odpowiedź mniejsza (mCyR, *minor cytogenetic response*) — Odpowiedź minimalna; (minCyR, *minimal cytogenetic response*) — Brak odpowiedzi (nCyR, *no cytogenetic response*)	 (0) (1–35%) (36–65%) (66–95%) (> 95%)
Kryteria odpowiedzi molekularnej	
Odpowiedź większa (MMR, *major molecular response*, MR[3]) — poziom transkryptu genu BCR/ABL wyrażona w [IS] ≤ 0,1% po konwersji z użyciem charakterystycznego dla laboratorium CF odpowiada ≥ 3-krotnej redukcji w skali logarytmicznej lub przynajmniej 1000-krotnej redukcji poziomu transkryptu w stosunku do wystandaryzowanej, uśrednionej wartości u chorych w chwili rozpoznania w badaniu RQ-PCR **Głęboka odpowiedź** molekularna obejmuje: — odpowiedź molekularną MR[4]: wykrywalna liczba transkryptu genu *BCR-ABL1* ≤ 0,01% — odpowiada ≥ 4-krotnej logarytmicznej redukcji poziomu transkryptu, lub *BCR/ABL1* niewykrywalny, jednak w badanej próbce wykryto ≥ 10 tys. kopii genu *ABL1* — odpowiedź molekularną MR[4,5]: wykrywalny poziom transkryptu genu *BCR-ABL1* ≤ 0,0032% — odpowiada ≥ 4,5-krotnej logarytmicznej redukcji poziomu transkryptu, lub *BCR/ABL1* niewykrywalny, ale w badanej próbce wykryto ≥ 32 tys. kopii genu *ABL1* — odpowiedź molekularną MR[5]: poziom transkryptu *BCR-ABL1* ≤ 0,001% — odpowiada ≥ 5-krotnej logarytmicznej redukcji poziomu transkryptu, lub *BCR/ABL1* niewykrywalny, ale w badanej próbce wykryto ≥ 100 tys. kopii genu *ABL1*	

*Termin „CMR — całkowita odpowiedź molekularna" obecnie zastępuje inny: „białaczka niewykrywalna metodami molekularnymi"; IS (*international scale*) — skala międzynarodowa

prognostyczne: Sokala, Euro/Hasforda, EUTOS (*European Treatment and Outcome Study*) i ELTS (*EUTOS Long-Term Survival Score*), które oparte są na ocenie wielkości śledziony w badaniu palpacyjnym i wybranych parametrach krwi obwodowej ocenianych w chwili rozpoznania jeszcze przed wdrożeniem jakiegokolwiek leczenia (w obliczaniu tych wskaźników ryzyka może być pożyteczna strona: https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html). Skala Sokala jest wciąż stosowana i dobrze identyfikuje grupy chorych o różnych szansach na osiągnięcie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*), większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*), a także wczesnej odpowiedzi molekularnej (definicje odpowiedzi na leczenie w tab. 1.3.4). Stwierdzono istotne różnice w odsetkach przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), przeżycia wolnego od progresji

(PFS, *progression-free survival*) i wolnego od zdarzeń niepożądanych (EFS, *event-free survival*) u chorych różnych kategorii ryzyka według Sokala leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) (IA). Chorzy z grup wysokiego i pośredniego ryzyka według Sokala mają także znacząco mniejsze szanse na uzyskanie długotrwałego przeżycia wolnego od ponownego wdrożenia leczenia (TFR, *treatment-free remission*) po jego odstawieniu (IA). Skale prognostyczne Euro i EUTOS także są pomocne w określeniu szans na uzyskanie optymalnej odpowiedzi w przebiegu leczenia TKI. Skala ELTS opracowana w 2015 roku pozwala na najbardziej precyzyjne oszacowanie ryzyka zgonu związanego z CML w przebiegu leczenia TKI. Rokowanie pogarsza wykrycie w chwili rozpoznania dodatkowych klonalnych zaburzeń cytogenetycznych w komórkach Ph(+) należących do grupy *major route*. Należy do nich: trisomia 8. pary (+8), izochromosom 17. i(17q), dodatkowy chromosom Ph oraz trisomia 19. pary (+19) (IIIA). Ich stwierdzenie wiąże się z pogorszeniem OS i zwiększeniem ryzyka progresji do AP i BP [5], dlatego stanowią kryterium „ostrzeżenia" zarówno w rekomendacjach ELN (*European LeukemiaNet*) [8], jak i PALG (*Polish Adult Leukemia Group*) z 2013 roku [9]. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym po rozpoczęciu terapii TKI jest odpowiedź na zastosowane leczenie oceniana w kolejno wykonywanych badaniach kontrolnych. Nieosiągnięcie EMR (zmniejszenie liczby transkryptu genu *BCR/ABL1* do ≤ 10%) w pierwszych 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia TKI wiąże się z mniejszym odsetkiem kilkuletnich EFS, PFS i OS, znikomą szansą na osiągnięcie głębokiej odpowiedzi molekularnej (MR^4 lub $MR^{4,5}$) oraz zwiększonym ryzykiem transformacji do AP lub BP (IIA) [7, 10]. U tych chorych zaleca się wykonanie badań RQ-PCR w dodatkowych terminach lub przeprowadzenie analizy czasu połowicznej redukcji liczby transkryptu (HT, *halving time*) w celu oceny dynamiki spadku transkryptu (IIIA). Redukcja transkryptu do nie więcej niż 1% stwarza dużą szansę na osiągnięcie MMR, MR^4 i $MR^{4,5}$ w toku dalszego leczenia. Dotyczy to wszystkich TKI, jednak EMR istotnie częściej uzyskują chorzy otrzymujący jako leczenie pierwszego wyboru TKI II generacji (IA) [10]. Ogromny wpływ na wyniki terapii ma przestrzeganie zaleceń lekarskich i systematyczne przyjmowanie TKI. W badaniu ADAGIO (*Adherence Assessment with Glivec*: *Indicators and Outcomes*) wykazano, że około 30% pacjentów nie przestrzegało zaleceń, a jedynie 14,2% chorych przyjmowało wszystkie należne dawki leku. Wśród osób, które nie uzyskały optymalnego efektu leczenia, około 28% stanowili pacjenci nieprzestrzegający zaleceń [11]. W innym badaniu nad przestrzeganiem zaleceń przez chorych otrzymujących TKI szanse na uzyskanie MMR u osób ze wskaźnikiem przestrzegania zaleceń powyżej 90% i mniejszym niż 90% wynosiły, odpowiednio: 93,7% i 13,9%, dodatkowo nikt z grupy pacjentów z niższym wskaźnikiem nie uzyskał całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMR, *complete molecular response*).

1.3.6. Leczenie

1.3.6.1. Leczenie CML w fazie przewlekłej

Aktualne cele leczenia CML obejmują zapobieganie progresji do bardziej zaawansowanych faz choroby, eliminację ryzyka zgonu z powodu CML, osiągnięcie przeżycia o długości charakteryzującej zdrową populację oraz zapewnienie chorym optymalnej jakości życia, porównywalnej z osobami zdrowymi [8, 9]. Od 2007 roku trwają próby odstawienia

TKI. Zwiększenie odsetka chorych, którzy osiągają długotrwałą remisję wolną od konieczności ponownego wdrożenia leczenia, staje się ostatnio istotnym celem leczenia CML. Do osiągnięcia tych celów kluczowa jest jak najszybsza i jak największa redukcja liczby komórek białaczkowych z genem *BCR/ABL1*. W terapii pierwszego wyboru CML w CP zalecane jest stosowanie imatynibu w dawce 400 mg/dobę, dazatynibu w jednorazowej dawce dobowej 100 mg/dobę lub nilotynibu w dawce 2 × 300 mg/dobę. Podawanie każdego z tych leków należy kontynuować do momentu rozpoznania niepowodzenia lub pojawienia się objawów nietolerancji (IA). Ze względu na większą skuteczność TKI II generacji w leczeniu pierwszego wyboru zawsze należy rozważyć możliwość zastosowania najbardziej skutecznej formy leczenia już od chwili rozpoznania. Leczenie TKI powinno być wdrożone jak najwcześniej po rozpoznaniu CML. Terapia preparatami hydroksymocznika jest dopuszczalna jedynie przez krótki czas, do uzyskania wyniku badania cytogenetycznego lub molekularnego potwierdzającego rozpoznanie, długotrwale zaś u chorych, u których leczenie TKI lub inne nie jest zalecane. Nie ma konieczności stosowania hydroksymocznika przed wdrożeniem TKI w celu redukcji wysokiej leukocytozy. Interferon alfa stosuje się u kobiet w okresie koncepcji oraz w ciąży, może także stanowić opcję leczenia chorych niskiego ryzyka, u których podawanie TKI nie jest zalecane z powodu schorzeń współwystępujących, nietolerancji lub przyjmowania innych leków. Leczenie TKI wymaga ścisłego przestrzegania zaleceń dotyczących terminów i metod kontroli jego przebiegu (tab. 1.3.1) oraz stosowania się do rekomendacji dotyczących modyfikacji terapii. Brak uzyskania w określonym terminie przewidzianej odpowiedzi na leczenie (kryteria — *patrz* tab. 1.3.4) świadczy o oporności pierwotnej, oporność wtórną rozpoznaje się, gdy dochodzi do utraty wcześniej uzyskanej odpowiedzi. Pojawienie się oporności jest równoznaczne z rozpoznaniem niepowodzenia terapii i wymaga zmiany podawanego leku (tab. 1.3.5) (IA). Zawsze w przypadku pojawienia się cech oporności na TKI należy sprawdzić przestrzeganie zaleceń przez pacjenta. Po rozpoznaniu oporności hematologicznej lub cytogenetycznej należy wykonać badania sprawdzające fazę choroby: rozmaz krwi obwodowej i badanie aspiracyjne szpiku, badanie cytogenetyczne w kierunku dodatkowych aberracji chromosomowych, a także analizę mutacji genu *ABL* (w każdym przypadku oporności) (tab. 1.3.1). W sytuacji niepowodzenia leczenia pierwszego wyboru należy zastosować TKI II generacji (tab. 1.3.6), a u chorych z progresją do AP/BP lub u pacjentów z obecną mutacją *T315I* warto rozważyć przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), którą można poprzedzić próbą leczenia ponatynibem — TKI III generacji. Próbę leczenia imatynibem w dawce 600–800 mg/dobę można podjąć u chorych z wtórną opornością cytogenetyczną na imatynib w dawce 400 mg/dobę, u których występują liczne schorzenia dodatkowe, z wysokim ryzykiem wystąpienia toksyczności hematologicznej i niehematologicznej leczenia TKI II generacji, którzy dobrze tolerowali dotychczasową terapię. U chorych kwalifikujących się do allo-HSCT także należy podjąć próbę zastosowania TKI II generacji (tab. 1.3.6). Wybrane leczenie należy kontynuować, jeśli po 3 miesiącach uzyska się przynajmniej minimalną odpowiedź cytogenetyczną (minCyR, *minimal cytogenetic response*), po 6 miesiącach CCyR, a po 12 miesiącach MMR. W przypadku niepowodzenia należy rozważyć allo-HSCT, które można poprzedzić próbą leczenia ponatynibem (tab. 1.3.7). Zastosowanie ponatynibu w III linii leczenia (po niepowodzeniu terapii imaty-

Tabela 1.3.5. Ocena odpowiedzi na leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*) inhibitorami kinaz tyrozynowych według *European Leukemia Net* 2013

Odpowiedź			
Czas oceny (miesiąc)	**Optymalna**	**Niepowodzenie***	**Ostrzeżenie**
Przy rozpoznaniu			Wysokie ryzyko lub dodatkowe zaburzenia cytogenetyczne w komórkach Ph(+)*
3	*BCR/ABL1* [IS] < 10% lub co najmniej Ph(+) ≤ 35% w badaniu cytogenetycznym	Bez CHR i/lub Ph(+) > 95% w badaniu cytogenetycznym**	*BCR/ABL1* [IS] ≥ 10% lub Ph+ > 36–95% w badaniu cytogenetycznym
6	*BCR/ABL1* [IS] < 1% lub Ph(+) 0% w badaniu cytogenetycznym	*BCR/ABL1* > 10% i/lub Ph(+) > 35% w badaniu cytogenetycznym	*BCR/ABL1* [IS] 1–10% lub Ph(+) 1–35% w badaniu cytogenetycznym
12	*BCR/ABL1* [IS] ≤ 0,1%	*BCR/ABL1* > 1% i/lub Ph(+) > 0% w badaniu cytogenetycznym	*BCR/ABL1* [IS] 0,1–1%
Kiedykolwiek w trakcie leczenia	Stałe obniżenie poziomu transkryptu *BCR/ABL1*	Utrata CHR, CCyR, potwierdzona utrata MMR, nowa mutacja *ABL1*, dodatkowe zaburzenia cytogenetyczne w komórkach Ph (+)	CCA/Ph(–) (–7 lub 7q+)

*Współistniejące zaburzenia cytogenetyczne (CCA, *concomitant chromosomal aberrations*), które w chwili rozpoznania pogarszają rokowanie to: t+8, +Ph, iso(17q), +19. Stanowią ostrzeżenie, jeśli wykryto je ≥ 2 komórkach Ph(+); **w rekomendacjach PALG z 2013 r. za niepowodzenie po 3 miesiącach leczenia uznano poziom *BCR/ABL1* > 10% i/lub Ph(+) > 35% w badaniu cytogenetycznym, po 6 miesiącach *BCR/ABL1* > 1% i/lub Ph(+) > 0% w badaniu cytogenetycznym, a po 12 miesiącach *BCR/ABL1* [IS] > 0,1%. Dodatkowo ostrzeżeniem jest brak obniżenia poziomu transkryptu *BCR/ABL1* kiedykolwiek w trakcie leczenia; CHR (*complete hematologic response*) — całkowita odpowiedź hematologiczna; CCyR (*complete cytogenetic response*) — całkowita odpowiedź cytogenetyczna; IS (*international scale*) — skala międzynarodowa; *ABL1* (*Abelson murine leucemia*) — protoonkogen mysiej białaczki Abelsona; BCR (*breakpoint cluster region*) — region *złamań* chromosomu; Ph (*Philadelphia*) — Filadelfia; MMR (*major molecular response*) — większa odpowiedź molekularna

nibem i jednym z TKI II generacji) (IA) stwarza istotnie większą szansę na uzyskanie CCyR niż podawanie kolejnego TKI II generacji. Wybór leku drugiego rzutu powinien się opierać na wnikliwej, indywidualnej analizie przyczyn oporności na leczenie pierwszego wyboru, ocenie skuteczności, profilu bezpieczeństwa i działań niepożądanych TKI II generacji oraz analizie schorzeń współistniejących u konkretnego pacjenta. Istotnym czynnikiem dla wyboru odpowiedniego leku powinna być analiza możliwości dostosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania danego leku. W przypadku wykrycia mutacji genu *ABL*: Y253H/F, E255V/K oraz F359V preferowany jest dazatynib, w przypadku mutacji genu *ABL*: T315A, F317L i V299L zaś — nilotynib. Bosutynib jest skuteczny u chorych z mutacją F317L (oporną na dazatynib) i F359V (oporną na nilotynib), mała wrażliwość na ten lek charakteryzuje komórki z mutacją E255K/V, T315I/A oraz V299L

Tabela 1.3.6. Zalecenia dotyczące terapii przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej (kategoria zaleceń: IA)

Typ/faza choroby	Rekomendacja
Leczenie pierwszej linii	
Wszyscy pacjenci	Imatynib 400 mg/d. lub dazatynib 100 mg/d. albo nilotynib 2 × 300 mg/d.
Leczenie drugiej linii	
Nietolerancja lub niepowodzenie*	
Imatynibu	Dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 × 400 mg/d. albo bosutynib 500 mg/d.
Dazatynibu	Nilotynib 2 × 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.
Nilotynibu	Dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.
Niepowodzenie — wszyscy pacjenci	allo-HSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji albo kryzy blastycznej lub z mutacją *T315I***
Leczenie trzeciej linii	
Nietolerancja lub niepowodzenie*	
Dazatynibu	Ponatynib 45 mg/d., nilotynib 2 × 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.
Nilotynibu	Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.
Bosutynibu	Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 × 400 mg/d.
Niepowodzenie — wszyscy pacjenci	allo-HSCT**

*Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest wykryta mutacja *ABL1*, to w wyborze leku należy wziąć pod uwagę jej wrażliwość. Potwierdzoną w badaniach klinicznych oporność na dazatynib wykazują mutacje *T315I/A*, *F317L* i *V299L*, na nilotynib oporne są mutacje *T315I*, *Y253H/F*, *E255V/K* oraz *F359V*, a na bosutynib — mutacje *T315I/A*, *V299L* i *E255V/K*. Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest obniżenie poziomu transkryptu po pierwszych 3 miesiącach do ≥ 10%, to zmiany leczenia należy dokonać po potwierdzeniu tego wyniku, najpóźniej w 6. miesiącu terapii; **u chorych niekwalifikujących się do przeszczepiania allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplant*) należy rozważyć leczenie ponatynibem

(IIA). Ponatynib (*Iclusig®*, Ariad Pharmaceuticals) (TKI III generacji) może być skuteczny u chorych z mutacją *T315I*, a także u pacjentów bez tej mutacji, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję leczenia dazatynibem albo nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest optymalną opcją leczenia. Jeżeli mutacja *ABL* nie zostanie wykryta, wybór leku powinien uwzględniać profil działań niepożądanych najczęściej się pojawiających oraz niosących ze sobą istotne zagrożenie życia. Dazatynib nie jest zalecany u chorych z rozpoznanym uprzednio wysiękiem opłucnowym lub osierdziowym oraz u pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem płucnym lub zastoinową niewydolnością serca. Nilotynibu nie należy stosować u osób z wcześniej rozpoznanym ostrym zapaleniem trzustki, z niekontrolowaną cukrzycą, aktywną chorobą wątroby oraz ze współistniejącą miażdżycą tętnic obwodowych. Należy zachować ostrożność w jego stosowaniu w przypadku występowania czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Wartość odstępu QT (skorygowanego do częstości rytmu serca [QTc, *corrected QT*]) przed leczeniem powyżej 450 ms stanowi przeciwwskazanie do stosowania TKI, a wydłużenie QTc powyżej 480 ms w trakcie ich stosowania jest wskazaniem do odstawienia tych leków ze względu

Tabela 1.3.7. Wskazania do przeszczepiania allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*)

Czas	Grupa chorych
Poszukiwanie dawcy rodzinnego	
Diagnoza	W fazie AP, BC Wiek < 20. rż. Obecne warunki ostrzeżenia (duże ryzyko, CCA)
Niepowodzenie leczenia imatynibem	Wszyscy pacjenci
Poszukiwanie dawcy niespokrewnionego	
Diagnoza	W fazie AP, BC
Niepowodzenie leczenia imatynibem	Progresja do AP lub BC Mutacja *T315I* Oporność hematologiczna na imatynib
W trakcie leczeniu TKI II generacji lub po nim	Niepowodzenie
Przeprowadzenie allo-HSCT	
Diagnoza	W fazie AP lub BC (zalecane leczenie wstępne TKI)
Niepowodzenie leczenia imatynibem lub TKI II generacji	Progresja do AP lub BC (zalecane leczenie wstępne TKI II lub III generacji) Mutacja *T315I*

AP (*acceleration phase*) — faza akceleracji, BP (*blastic phase*) — kryza blastyczna; CCA (*concomitant chromosomal aberrations*) — współistniejące zaburzenia cytogenetyczne; TKI (*tyrosine kinase inhibitors*) — inhibitory kinaz tyrozynowych

na ryzyko wystąpienia niebezpiecznych dla życia arytmii, w tym *torsade de pointes* (IVB). Bosutynib jest przeciwwskazany u chorych z niewydolnością wątroby. Powoduje znacznie rzadziej niż dazatynib wysięki opłucnowe, nie wpływa na stężenie cholesterolu we krwi i rzadziej niż nilotynib powoduje hiperglikemię. Nie zwiększa ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. U pacjentów otrzymujących bosutynib odnotowano istotnie mniej powikłań sercowo-naczyniowych niż wśród pacjentów stosujących nilotynib, w tym zdarzeń związanych z chorobą niedokrwienną serca, miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz przypadków niedokrwienia mózgu (IA) [8, 9].

1.3.6.2. Leczenie CML w fazie akceleracji

Progresja do BP lub AP w ciągu pierwszych 3 lat leczenia imatynibem występuje u 1,5–2,6% pacjentów rocznie, a począwszy od 4. roku terapii — u mniej niż 1% chorych. Celem leczenia AP jest przywrócenie CP i uzyskanie przynajmniej odpowiedzi hematologicznej. Po wykluczeniu obecności mutacji *T315I* u chorych rozpoznaną chorobą w fazie AP zaleca się podawanie imatynibu w dawce 600 mg/dobę. Możliwości osiągnięcia trwałej odpowiedzi cytogenetycznej są bardzo ograniczone, dlatego po uzyskaniu CP należy niezwłocznie wykonać allo-HSCT od dawcy rodzinnego lub w pełni zgodnego w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) dawcy niespokrew-

nionego. Jeżeli po 1–3 miesiącach leczenia imatynibem CP nie zostanie przywrócona, to należy podać nilotynib w dawce 2 × 400 mg/dobę lub w dawce dazatynib 140 mg/ /dobę albo w dawce bosutynib 500 mg/dobę. Jeżeli AP pojawia się jako wynik progresji CML, wówczas po wykluczeniu obecności mutacji *T315I* powinno się zastosować nilotynib w dawce 400 mg 2 ×/dobę, dazatynib w dawce 140 mg/dobę, bosutynib w dawce 500 mg/dobę lub ponatynib w dawce 45 mg/dobę. Jeśli AP wystąpiła podczas leczenia TKI II generacji zaleca się podanie ponatynibu, można także podjąć próbę zastosowania TKI II generacji, którego dotąd nie stosowano (mniejsza skuteczność). Po uzyskaniu CP należy niezwłocznie dokonać kwalifikacji do allo-HSCT lub, jeśli nie ma takiej możliwości, kontynuować terapię (IIIB).

1.3.6.3. Leczenie CML w fazie kryzy blastycznej

Podobnie jak w przypadku AP celem leczenia BP jest przywrócenie CP i uzyskanie odpowiedzi hematologicznej, jednak nawet jeśli osiągnie się odpowiedź cytogenetyczną — co zdarza się bardzo rzadko — u wszystkich chorych (o ile to możliwe), to należy niezwłocznie dokonać kwalifikacji do allo-HSCT i przeprowadzić tę procedurę. W nowo rozpoznanej BP można zastosować imatynib w dawce 800 mg/dobę (IIIB). Całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR, *complete hematologic response*) uzyskuje 25% chorych, a 3-letnie PFS — 10% pacjentów lub dazatynib w dawce 140 mg/dobę. Jeżeli BP wystąpiła w trakcie terapii imatynibem lub nilotynibem, to należy zastosować dazatynib w dawce 140 mg/dobę, bosutynib 500 mg/dobę lub ponatynib 45 mg/dobę. W przypadku ich nieskuteczności stosuje się intensywną polichemioterapię; w kryzie mieloblastycznej — protokoły leczenia ostrych białaczek mieloblastycznych, najczęściej schemat DA (daunorubicyna z arabinozydem cytozyny), a w terapii kryzy limfoblastycznej — protokoły leczenia ostrych białaczek limfoblastycznych (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), najczęściej schemat zawierający winkrystynę, adriamycynę i prednizon. Ponatynib podaje się chorym w AP lub BP, którzy nie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub u których wykryto mutację *T315I* (IVB). Odpowiedzi uzyskiwane w tej fazie choroby są krótkotrwałe, dlatego w każdym przypadku należy rozważyć wykonanie allo-HSCT i u chorych będących kandydatami do tej procedury przed wdrożeniem jakiegokolwiek leczenia powinno się rozpocząć proces doboru dawcy.

1.3.6.4. Wskazania do allo-HSCT

Od czasu wprowadzenia TKI do terapii CML allo-HSCT wykonuje się wyłącznie u chorych, u których przywrócono CP po wystąpieniu AP lub BP oraz u pacjentów z całkowitą opornością na TKI albo u których leczenie TKI nie jest możliwe z powodu nietolerancji (tab. 1.3.7). Terapia TKI poprzedzająca allo-HSCT nie wpływa negatywnie na skuteczność przeszczepienia, jego wyniki i odsetek powikłań. Mieloablacyjne kondycjonowanie przeszczepienia stosuje się u chorych w wieku poniżej 55–60 lat. U starszych osób można zastosować zredukowane kondycjonowanie (IVB). Zaleca się przeprowadzenie allo-HSCT w CP ze względu na niższe ryzyko powikłań i mniejszy odsetek nawrotów.

1.3.7. Próby odstawienia leczenia

Możliwość uzyskania remisji wolnej od leczenia (TFR, *treatment-free remission*) jest przedmiotem wielu badań. Pierwsze z nich (STIM1, *Stop Imatinib*) obejmowało 100 pacjentów, u których odstawiono imatynib po osiągnięciu trwającej dłużej niż 2 lata MR[4,5]. Skumulowany odsetek nawrotów molekularnych po 8 latach od zakwalifikowania pierwszego pacjenta i 50-miesięcznym średnim okresie obserwacji utrzymuje się na poziomie 60%. Do wszystkich nawrotów (poza 3) doszło w obrębie pierwszych 7 miesięcy od odstawienia leku. Niezależnymi czynnikami ryzyka nawrotu molekularnego były wysoki wskaźnik ryzyka według Sokala, płeć żeńska i czas trwania leczenia imatynibem krócej niż 50 miesięcy [13]. Przeżycia wolne od nawrotu molekularnego (MolRFS, *molecular relapse-free survival*) u chorych uzyskujących CMR podczas leczenia dazatynibem lub nilotynibem wynosiły 44,2%, natomiast konieczność ponownego wdrożenia leczenia zaistniała u 32,7% chorych. Ponieważ u około 1/3 pacjentów po zaprzestaniu leczenia dochodziło do wahań poziomu transkryptu *BCR/ABL1* bez utraty MMR i konieczności ponownego wdrożenia leczenia, w badaniu EURO-SKI (*European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Study*) jako kryterium nawrotu molekularnego i ponownego wdrożenia leczenia przyjęto utratę MMR (IA). Po 36 miesiącach obserwacji w tym badaniu MolRFS osiągnęło 49% chorych. Czynnikami, które istotnie zwiększają szansę na osiągnięcie długotrwałego MolRFS, są czas terapii TKI i okres pozostawania w głębokiej odpowiedzi molekularnej. Odsetek MolRFS w 6. miesiącu od zaprzestania terapii u chorych leczonych TKI krócej niż 5,8 lub dłużej niż 5,8 roku wyniósł, odpowiednio, 42,6% i 65,5% przypadków, natomiast odsetki utraty MMR w pierwszych 6 miesiącach po odstawieniu TKI, zależnie okresu trwania MR[4] przed odstawieniem (< 5 lub > 5 lat) były równe, odpowiednio, 46% i 32%. Obliczono, że każdy kolejny rok terapii TKI zwiększa szansę na trwałą TFR o około 16%. W przeprowadzonych analizach wykazano, że podobne wyniki uzyskuje się u chorych z głęboką odpowiedzią molekularną na poziomie MR[4] i u chorych z niewykrywalnym transkryptem *BCR/ABL1*. U nikogo nie doszło do progresji choroby ani zgonu z powodu odstawienia TKI w trakcie cytowanego badania, a ponowne wdrożenie leczenia zapewniało odzyskanie utraconej odpowiedzi [14].

1.3.8. Rokowanie

Wprowadzenie TKI do leczenia CML istotnie poprawiło rokowania w tej chorobie. Pacjenci odpowiadający na leczenie imatynibem w przebiegu wieloletnich obserwacji uzyskują bardzo dobre wyniki leczenia. Najdłuższych obserwacji dokonano w badaniu IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI571*), w którym 10-letnie OS uzyskało 83,3% chorych (po wykluczeniu zgonów z innych powodów niż CML OS wynosił 91,9%), w badaniu CML-IV (*Chronic myeloid leukemia study IV*) (trwającym 10 lat) OS wyniósł 92%, a w badaniu MDACC (*MD Anderson Cancer Center*) (8 lat) — 80%. U pacjentów otrzymujących TKI II generacji w leczeniu pierwszego wyboru szybciej i u większego odsetka osiągana jest głębsza odpowiedź na leczenie, znacząco mniejsze są także odsetki wczesnych progresji w porównaniu z chorymi leczonymi imatynibem. Nie odnotowano natomiast istotnych różnic w zakresie PFS i OS w porównywanych grupach pacjentów.

W 10-letniej obserwacji w badaniu IRIS około 49% nowo zdiagnozowanych chorych na CML zaprzestaje leczenia imatynibem i wymaga w toku leczenia zastosowania TKI kolejnych generacji. Pacjenci z opornością lub nietolerancją imatynibu leczeni w II linii dazatynibem uzyskiwali 2-letnie PFS i OS wynoszące, odpowiednio, 96% i 94%. W badaniu START-R w analogicznej grupie chorych wykazano większą skuteczność dazatynibu niż imatynibu w zwiększonej do 800 mg/dobę dawce zarówno w zakresie odsetka uzyskiwanych CHR, PCyR i MMR, jak i PFS oraz OS [15]. Zastosowanie nilotynibu w dawce 400 mg 2 ×/dobę u chorych z niepowodzeniem terapii lub z nietolerancją imatynibu pozwala na osiągnięcie po 4-letniego PFS u 57% osób, a OS u 78%. Chorzy, u których z tej samej przyczyny rozpoczęto leczenie bosutynibem, uzyskiwali 6-letnie OS w 83% przypadków. Pacjenci leczeni nilotynibem po zastosowaniu imatynibu i dazatynibu lub dazatynibem po uprzednim leczeniu imatynibem i nilotynibem uzyskiwali 30-miesięczne OS w CP w 98% przypadków, a w AP — w 76%. Leczenie trzeciej linii ponatynibem stosowane u chorych nietolerujących lub opornych na imatynib i nilotynib lub dazatynib albo bosutynib pozwala na uzyskanie CCyR u 54–67% chorych, a MMR u 32% (IA).

Rokowanie u chorych w AP lub BP jest niekorzystne i nie zmieniło się zasadniczo po wprowadzeniu do leczenia TKI. Imatynib w dawce 600 mg/dobę pozwala na uzyskanie 3-letniego PFS u 40% chorych w AP. Terapia BP imatynibem w dawce 800 mg/dobę umożliwia uzyskanie 3-letniego PFS u 10% pacjentów. U osób otrzymujących w leczeniu AP nilotynib osiągnięto 24-miesięczne OS równe 70%, a u chorych leczonych dazatynibem 12-miesięczne OS wynosiło 82%. U pacjentów z przełomem mieloblastycznym lub limfoblastycznym leczonych dazatynibem 24-miesięczne OS uzyskano u, odpowiednio, 24% i 21% osób. Po 4 latach obserwacji w badaniu z zastosowaniem bosutynibu żyje 60% chorych leczonych tym lekiem z powodu AP i 23% leczonych z powodu BP.

Zastosowanie ponatynibu u chorych na CML w AP pozwala na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej u 50% z nich, a CCyR u 24%. Ponatynib stosowany w BP wywoływał CHR u 37% pacjentów, a CCyR u 29%. U chorych na CML poddanych allo-HSCT 10-letnie OS wynosi 60%, a EFS — 50%. Transplantacje wykonane w drugiej i kolejnej CP charakteryzują się gorszym rokowaniem. U pacjentów poddanych przeszczepieniu w pierwszej i w kolejnych CP 18-letnie OS wynosi, odpowiednio, 50% i 20%. Wznowy choroby po allo-HSCT odnotowuje się z częstością około 1% rocznie nawet w okresie do 21 lat po transplantacji.

1.3.9. Szczególne sytuacje kliniczne

1.3.9.1. Ciąża i ojcostwo podczas leczenia TKI

Do rozpoznania CML w ciąży dochodzi z częstością około 1/100 tys. ciąż/rok. W pierwszym trymestrze ciąży leczeniem z wyboru są leukaferezy, a w drugim i trzecim trymestrze — interferon alfa (INFα) w dawce docelowej 2,5 Mjm./m^2/dobę podskórnie. W przypadku nadpłytkowości z liczbą płytek powyżej 500 G/l wskazana jest profilaktyka przeciwzakrzepowa (kwas acetylosalicylowy lub heparyna drobnocząsteczkowa) (IVB).

Inhibitory TKI wykazują działanie teratogenne. Prawdopodobieństwo wystąpienia wad wrodzonych u dzieci matek leczonych TKI podczas ciąży jest zwiększone, dlatego terapia powinna być przerwana przynajmniej na okres pierwszego trymestru, ponieważ wtedy

ryzyko powstania wady wrodzonej lub samoistnego poronienia jest najwyższe (10–20%). Ryzyko utraty odpowiedzi po przerwaniu leczenia jest tym niższe, im dłuższa i głębsza jest uzyskana odpowiedź molekularna. U chorych z utrzymującą się MMR–$MR^{4,5}$ ponowne wdrożenie terapii zwykle nie jest konieczne aż do końca ciąży. W przypadku utraty MMR lub CCyR wskazane jest leczenie INFα. Hydroksymocznik można zastosować w celu kontrolowania leukocytozy po zakończeniu organogenezy (zwykle po 13. tygodniu ciąży). Jeżeli konieczny jest powrót do leczenia TKI, to można rozważyć podawanie imatynibu lub nilotynibu po uformowaniu się łożyska i zakończeniu organogenezy (5.–13. tygodnia ciąży). Dazatynib przenika przez łożysko i dlatego nie powinien być stosowany. U pacjentek z utrzymującą się podczas ciąży MMR, MR^4 lub $MR^{4,5}$ bez leczenia dopuszczalne jest przedłużenie okresu odstawienia leku i karmienie dziecka piersią. U wszystkich pozostałych po dopuszczalnym karmieniu piersią w pierwszych 2–5 dniach (w celu przekazania noworodkowi *colostrum*) konieczny jest jak najszybszy powrót do terapii TKI.

Zajście w ciążę chorej na CML leczonej TKI powinno być zaplanowane po szczegółowym omówieniu ryzyka dla pacjentki i dla dziecka związanego z wybranym sposobem postępowania. Trwająca ponad 2 lata stabilna, głęboka odpowiedź molekularna ($MR^{4–4,5}$) stwarza optymalną szansę bezpiecznego odstawienia leczenia TKI na okres całej ciąży bez konieczności powrotu do terapii. Inhibitor kinaz tyrozynowych powinien być odstawiony przynajmniej 7 dni przed rozpoczęciem starań o dziecko, które nie powinny trwać dłużej niż 6 miesięcy (do rozważenia stymulacja hormonalna).

Dzieci mężczyzn leczonych imatynibem lub nilotynibem w okresie prokreacji rozwijają się prawidłowo, dlatego nie ma konieczności przerywania terapii tymi lekami u mężczyzn w okresie starań o ciążę partnerki. Ostrożność wymagana jest u mężczyzn leczonych dazatynibem ze względu na bardzo niewiele danych dotyczących tego leku. Nie ma danych dotyczących mężczyzn leczonych w okresie prokreacji bosutynibem lub ponatynibem (IVB) [16].

Piśmiennictwo

1. Hoffmann V.S., Lindoerfer D., Thaler J. i wsp. Incidence of CML in Europe — a comparison of 19 European countries with US SEER Data. Blood 2014; 123: abstrakt 3145.
2. Neves H., Ramos C. The nuclear topography of ABL, BCR, PML, and RAR genes: evidence for gene proximity in specific phases of the cell cycle and stages of hematopoietic differentiation. Blood 1999; 93: 1197–1207.
3. Carella M.A., Frassoni F., Melo J. i wsp. New insights in biology and current therapeutic options for patients with chronic myelogenous leukemia. Hematologica 1997; 82: 478–495.
4. Melo J.V., Barnes D.J. chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. Nat. Rev. Cancer 2007; 7: 441–453.
5. Fabarius A., Leitner A., Hochhaus A. i wsp. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. Blood 2011; 118: 6760–6768.
6. Johansson B., Fioretos T., Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. Acta Haematol. 2002; 107: 76–94.
7. Hanfstein B., Mueller M.C., Hehlmann R. i wsp. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia 2012; 26: 2096–2102.
8. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013; 122: 872–884.

9. Sacha T., Lewandowski K., Hellmann A. i wsp. Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. Acta Hematol. Pol. 2013; 44: 345–362
10. Hochhaus A., Boque C., Garelik M.B. i wsp. Molecular response kinetics and BCR/ABL reductions in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) receiving dasatinib vs imatinib: DASISION 3-year follow-up. Haematologica 2012; 97: abstrakt 0192.
11. Noens L., van Lierde M.A., De Bock R. i wsp. Prevalence, determinants, and outcomes of non-adherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. Blood 2009; 113: 5401–5411.
12. Marin D., Bazeos A., Mahon F.X. i wsp. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatynib. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 2381–2388.
13. Mahon F.X., Rea D., Guilhot J. i wsp. Long term follow-up after imatinib cessation for patients indeep molecular response: the update results of the STIM1 study. Blood 2013; 122: abstrakt 255.
14. Mahon F.X., Richter J., Guilhot J. i wsp. Interim analysis of a Pan European stop tyrosine kinase inhibitor trial in chronic myeloid leukemia: the EURO-SKI study. Blood 2014; 123: abstrakt 151.
15. Saglio B., Kantarjian H.M., Shah N. i wsp. Early response (molecular and cytogenetic) and long-term outcomes in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): exploratory analysis of DASISION 3-year data. Blood 2012; 120: 1675.
16. Abruzzese E., Trawinska M.M., Perotti A.P. i wsp. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis. 2014; 6: e2014028.

1.4. Czerwienica prawdziwa

Joanna Góra-Tybor

1.4.1. Wprowadzenie

Czerwienica prawdziwa (PV, *polycythemia vera*) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) *BCR-ABL1*(–). Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. Jej podstawową cechą jest zwiększona masa erytrocytów przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę.

1.4.2. Epidemiologia

Zapadalność na PV wynosi około 2,5/100 000 osób/rok. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności wśród mężczyzn. Mediana wieku zachorowania wynosi 60––65 lat, tylko u około 5% pacjentów chorobę rozpoznaje się przed 40. rokiem życia [1].

1.4.3. Patogeneza

Etiologia PV jest nieznana. Jedynym znanym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania pozostaje promieniowanie jonizujące. Istnieje predyspozycja genetyczna — zachorowalność wśród członków rodzin pacjentów z PV jest około 5-krotnie wyższa. Stwierdzono, że niektóre cechy wrodzone, jak: haplotyp GGCC *JAK2*, polimorfizmy genu *TERT* (*telomerase reverse transcriptase gene*) i mutacje genu *RBBP6* (*retinoblastoma binding protein 6*), wiążą się z predyspozycją do zachorowania na MPN *JAK+.*

Za czynnik bezpośrednio odpowiedzialny za rozwój choroby uważa się występowanie specyficznych mutacji somatycznych. U większości chorych na PV stwierdza się obecność mutacji somatycznych genu kinazy tyrozynowej *JAK2* (*Janus kinase 2*; 9p24), u 96%

dotyczą one eksonu 14 (mutacja V617F), u 3% — eksonu 12. Kinaza JAK2 należy do cytoplazmatycznych kinaz tyrozynowych i jest elementem szlaku sygnałowego zależnego od receptorów cytokinowych, powodującego aktywację czynników transkrypcyjnych STAT (*signal transducers and activators of transcription*). Mutacje genu kinazy *JAK2* prowadzą do jej konstytutywnej aktywacji [2–7].

1.4.4. Diagnostyka

1.4.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

U większości chorych na PV w momencie rozpoznania choroby występują objawy kliniczne. Do najczęstszych (ok. 50% pacjentów) należą: ból głowy, świąd skóry (zwłaszcza po gorącej kąpieli), zmęczenie i wzmożona potliwość. Około 30% chorych skarży się na zawroty głowy, zaburzenia widzenia, spadek masy ciała, ból brzucha, erytromelalgię (zaczerwienienie oraz bolesność dłoni i stóp). U około 15% pacjentów w okresie 2 lat poprzedzających rozpoznanie wystąpił epizod zakrzepicy tętniczej lub — rzadziej — żylnej. W przypadku 20% chorych rozpoznanie wiąże się z wystąpieniem powikłania zakrzepowego, takiego jak: przemijający atak niedokrwienny, udar mózgu, zawał serca, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budd-Chiari). Część osób przy rozpoznaniu ma objawy krwotoczne: krwawienie z nosa (u ok. 15%), krwawienie z przewodu pokarmowego (u 5%). U 50–80% chorych stwierdza się powiększenie śledziony, u mniej więcej połowy — zaczerwienienie twarzy (*plethora*) i nastrzyknięcie spojówek, a u około 40% powiększenie wątroby. Do rzadszych objawów należą owrzodzenia skóry i dna moczanowa [8, 9].

1.4.4.2. Badania laboratoryjne

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się podwyższone stężenie hemoglobiny (Hb): powyżej 16,5 g/dl u mężczyzn i powyżej 16,0 g/dl u kobiet lub hematokrytu (Ht): powyżej 49% u mężczyzn i powyżej 48% u kobiet. U ponad 50% chorych obserwuje się zwiększoną liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*), a u około 40% — zwiększoną liczbę leukocytów (głównie neutrofilów, może wystąpić bazofilia).

Inne badania laboratoryjne mogą wykazywać:

— obniżone (u 85% chorych) lub niekiedy prawidłowe stężenie erytropoetyny (Epo) w surowicy;
— podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy;
— podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy;
— podwyższone stężenie witaminy B12 w surowicy;
— zaburzenia funkcji PLT;
— zmniejszoną aktywność kofaktora rystocetyny związaną z nabytym zespołem von Willebranda (AvWS, *acquired von Willebrand syndrome*). Częściej występuje u pacjentów z liczbą PLT ponad 1000–1500 G/l [8].

1.4.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Szpik kostny cechuje proliferacja układu erytroidalnego, granulocytarnego i płytkowego. Charakterystyczna jest obecność nietypowych megakariocytów o różnej wielkości, z hiperlobulacją jąder. Zaawansowane włóknienie retikulinowe występuje u mniej niż 5% pacjentów w chwili rozpoznania, a jego częstość rośnie wraz z czasem trwania choroby.

Badanie cytogenetyczne wykazuje zaburzenia kariotypu u około 15% chorych w chwili rozpoznania. Najczęstsze z nich to: trisomia 8, trisomia 9, del (13q), del (20q). Częstość zaburzeń kariotypu zwiększa się z czasem, dochodząc do 80% u pacjentów chorujących ponad 10 lat.

U 96% osób z PV stwierdza się mutację genu *JAK2* V617F w eksonie 14. U chorych, u których nie stwierdzono mutacji V617F, należy wykonać badanie w kierunku mutacji eksonu 12 genu *JAK2* [4].

1.4.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowania

Kryteria rozpoznania PV z 2016 roku opracowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zamieszczono w tabeli 1.4.1 [10]. W porównaniu z kryteriami z 2008 roku zwraca uwagę obniżenie wartości Hb i Ht koniecznych do rozpoznania PV. Wartości proponowane w poprzednich kryteriach WHO skutkowały brakiem diagnozy PV u chorych z tak zwaną utajoną czerwienicą prawdziwą (mPV, *masked polycythemia vera*), tj. w grupie pacjentów wykazujących kliniczne cechy PV, ze stwierdzoną mutacją *JAK2* i obrazem histopatologicznym szpiku typowym dla PV oraz stężeniem Hb nieco poniżej wartości podanych w kryteriach WHO z 2008 roku [11, 12]. Celem obniżenia wartości Hb i Ht w nowych kryteriach jest ułatwienie podjęcia właściwych decyzji terapeutycznych u pacjentów z mPV i w konsekwencji zmniejszenie częstości powikłań zakrzepowych w tej grupie chorych. W nowych kryteriach WHO obraz histopatologiczny szpiku uwzględniono jako kryterium większe. Biopsja szpiku nie jest konieczna u pacjentów ze stężeniem Hb ponad 18,5 g/dl lub odsetkiem Ht powyżej 55,5% (mężczyźni) oraz Hb ponad 16,5 g/dl lub Ht przekraczającym 49,5% (kobiety), obecną mutacją *JAK2* i obniżonym stężeniem Epo. Należy jednak podkreślić, że tylko ocena histopatologiczna szpiku pozwala stwierdzić obecność włóknienia, (występującego u ok. 20% pacjentów

Tabela 1.4.1. Kryteria diagnostyczne* czerwienicy prawdziwej (wg [10])

Kryteria większe	1. Hb > 16,5 g/dl (mężczyźni), > 16,0 g/dl (kobiety) lub Ht > 49% u mężczyzn i > 48% u kobiet, lub zwiększona masa krwinek czerwonych (> 25%) 2. Szpik bogatokomórkowy z cechami trójukładowej proliferacji linii czerwonokrwinkowej, granulocytowej i megakariocytów** 3. Mutacja V617F *JAK2* lub mutacja *JAK2* w egzonie 12
Kryteria mniejsze	1. Stężenie Epo w surowicy poniżej normy

*Do rozpoznania czerwienicy prawdziwej konieczne jest spełnienie wszystkich kryteriów większych lub pierwszych dwóch kryteriów większych i mniejszego; **wykonanie biopsji szpiku nie jest konieczne w przypadku Hb > 18,5 g/dl lub Ht > 55,5% (mężczyźni) oraz Hb > 16,5 g/dl lub Ht > 49,5% (kobiety), jeżeli są spełnione kryterium większe 3. i kryterium mniejsze; Hb — hemoglobina; Ht — hematokryt; Epo — erytropoetyna

Tabela 1.4.2. Przyczyny czerwienicy wtórnej

Związane z hipoksemią tętniczą
Przebywanie na dużych wysokościach Sinicze wrodzone wady serca Przewlekłe choroby płuc Zespół bezdechu sennego
Związane z innymi przyczynami niedotlenienia tkanek
Palenie tytoniu Zatrucie tlenkiem węgla
Związane ze zwiększonym wytwarzaniem erytropoetyny, niezależnym od niedotlenienia tkanek
Choroby nerek (guzy, wodonercze, zwężenie tętnicy nerkowej, stan po transplantacji nerki), nowotwory (ślinianki, móżdżek, macica, płuco, jajniki, nadnercza) Leki i substancje chemiczne (androgeny, kortykosteroidy, erytropoetyny, zatrucie niklem i kobaltem)

z PV), charakteryzującego chorych obciążonych wyższym ryzykiem transformacji do mielofibrozy (PPV-MF, *post-polycythemia vera myelofibrosis*) [13].

Czerwienica prawdziwa wymaga różnicowania z czerwienicą względną (spowodowaną utratą osocza) oraz czerwienicą wtórną (spowodowaną nadmiernym wydzielaniem Epo). Czerwienicę względną obserwuje się w przypadku stanów odwodnienia, najczęściej w przebiegu biegunki, znacznych obrzęków i/lub wysięków, po lekach moczopędnych. Czerwienica wtórna może być następstwem podwyższonego stężenia Epo w przebiegu przewlekłego niedotlenienia tkanek lub produkcji Epo przez komórki guza. Bardzo rzadko ma tło genetyczne związane z mutacją prowadzącą do konstytutywnej aktywacji receptora Epo. Przyczyny czerwienicy wtórnej zebrano w tabeli 1.4.2.

1.4.4.5. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Systemy prognostyczne stosowane w PV dotyczą przede wszystkim ryzyka powikłań zakrzepowych, ponieważ one są główną przyczyną chorobowości i umieralności w tej chorobie.

Do powszechnie przyjętych czynników ryzyka zakrzepicy w PV należą wiek powyżej 60 lat i przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości. Pacjentów z grupy wysokiego ryzyka cechuje przynajmniej jeden z wymienionych czynników. Ryzyko zakrzepicy zwiększa również liczba krwinek białych (WBC, *white blood cells*) powyżej 10 G/l [13–17]. Należy zwrócić uwagę, że liczba PLT nie jest uwzględniona jako czynnik prognostyczny powikłań zakrzepowych w PV, a znaczna nadpłytkowość (> 1000–1500 G/l) może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem krwawienia spowodowanym AvWS [13].

W 2013 roku opublikowano wyniki retrospektywnej analizy, zainicjowanej 3 lata wcześniej przez IWG-MRT (*International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*) [18]. Objęła ona 1545 chorych z rozpoznaniem PV. Autorzy zaproponowali wprowadzenie modelu przeżycia dla chorych na PV (tab. 1.4.3). W badanej grupie u 3% chorych obserwowano transformację do AML. Mediana czasu do transfor-

Tabela 1.4.3. Skala prognostyczna przeżycia chorych na czerwienicę prawdziwą (wg [18])

Czynnik ryzyka	Liczba punktów	Grupa ryzyka	Mediana czasu przeżycia
Wiek ≥ 67 lat	5	Niskie — 1 pkt	26 lat
Wiek 57–66 lat	2	Pośrednie — 1–2 pkt.	15 lat
WBC ≥ 15 G/l	1	Wysokie > 3 pkt.	8,3 roku
Zakrzepica żylna w wywiadzie	1		

WBC (*white blood count*) — liczba krwinek białych

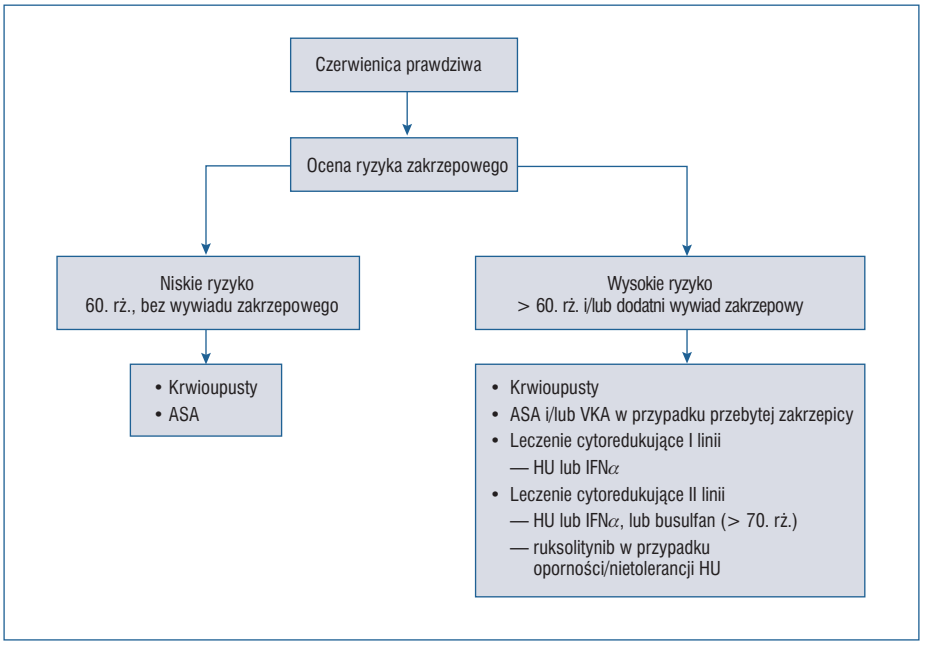
macji wynosiła 10,8 roku (0,5–22,3 roku). Zidentyfikowane czynniki ryzyka transformacji to: starszy wiek, liczba WBC powyżej lub równa 15 G/l oraz obecność aberracji w kariotypie. Analiza potwierdziła również, że zastosowanie w terapii fosforu radioaktywnego, chlorambucylu i pipobromanu zwiększa ryzyko transformacji białaczkowej PV, natomiast hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*) i busulfan nie wykazują działania leukemogennego.

1.4.7. Leczenie

Celem leczenia chorych na PV jest przede wszystkim zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych. Ponadto wśród celów leczenia trzeba uwzględnić obniżenie ryzyka krwawienia oraz eliminację objawów ogólnych towarzyszących chorobie. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy uwzględniać ryzyko transformacji PV do ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) i post-PV MF. Decyzję o rodzaju terapii należy podjąć po ocenie ryzyka zakrzepowego u pacjenta (ryc. 1.4.1) [13, 19–21].

Wszyscy chorzy na PV powinni być leczeni upustami krwi w celu utrzymania Ht poniżej 45% oraz małą dawką kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acidum acetylsalicylicum*) (75–100 mg) (IA). W randomizowanym badaniu ECLAP (*European Colaboration on Low-dose Aspirin Study*) wykazano, że stosowanie ASA istotnie obniża ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także częstość tętniczych i żylnych powikłań zakrzepowych [22]. Szczególnej ostrożności przy włączaniu leczenia przeciwpłytkowego wymagają pacjenci z liczbą PLT ponad 1000–1500 G/l ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia AvWS. W tej grupie chorych wskazane jest oznaczenie aktywność kofaktora rystocetyny; w przypadku wartości poniżej 30% stosowanie ASA jest przeciwwskazane (IIB) [13, 20]. Aktywność kofaktora rystocetyny powinna być również oznaczona u pacjentów z objawami skazy krwotocznej takimi jak krwawienia z błon śluzowych.

Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (> 60. rż. i/lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie) dodatkowo kwalifikują się do leczenia cytoredukcyjnego. Takiej terapii wymagają również pacjenci, którzy źle tolerują krwioupusty, potrzebują bardzo częstych krwioupustów, mają progresywną lub objawową splenomegalię, progresywną leukocytozę [19–21]. Lekiem pierwszego wyboru jest wówczas HU (IA) [23]. Początkowa dawka HU wynosi zazwyczaj 0,5 g 2 razy/dobę, a następnie należy ją zmodyfikować tak, aby utrzymywać Ht poniżej 45%.



Rycina 1.4.1. Schemat terapii chorych na czerwienicę prawdziwą zależnie od grupy ryzyka; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; VKA (*vitamin K antagonist*) — antagoniści witaminy K; HU (*hydroxyurea*) — hydroksymocznik; IFNα — interferon α

W 2010 roku grupa włoska CYTO-PV *Collaborative Group* opublikowała wyniki randomizowanego badania, w którym porównywano częstość epizodów sercowo-naczyniowych u 365 pacjentów z PV leczonych upustami krwi i/lub HU, zakwalifikowanych do dwóch grup [24]. W pierwszej utrzymywano „niski Ht" (< 45%), w drugiej zaś, leczonej mniej intensywnie — „wysoki Ht" (45–50%). Wyniki opisywanego badania jednoznacznie wskazują na zasadność intensywniejszego leczenia pacjentów w celu utrzymania Ht poniżej 45%, ponieważ u chorych w grupie „niskiego Ht" obserwowano istotnie mniej zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz rzadsze występowanie większych epizodów zakrzepowo-zatorowych.

W przypadku osób poniżej 40. roku życia część autorów preferuje stosowanie interferonu α (IFNα) (IIB). Należy jednak podkreślić, że opublikowane badania z zastosowaniem IFNα nie miały charakteru randomizowanego, przeprowadzono je w niewielkich grupach pacjentów, z zastosowaniem różnych preparatów IFNα, a przy ocenie odpowiedzi kierowano się różnymi kryteriami [25–28].

Lek ten jest zazwyczaj podawany w dawce 3 mln j. podskórnie (*s.c., subcutaneous*) 3 razy w tygodniu lub w formie pegylowanej (PEG) 45–180 µg *s.c.* raz w tygodniu. Przyjmowanie IFNα pozwala na uzyskanie całkowitych remisji (CR) u większości chorych, ponadto powoduje zmniejszenie ilości alleli *JAK2*+. U części pacjentów obserwowano długie okresy remisji po odstawieniu leczenia. Terapia IFNα częściej niż klasycznymi lekami cytostatycznymi powoduje zniesienie objawów ogólnych PV, zwłaszcza świądu oraz objawów związanych z zaburzeniami mikrokrążenia, takich jak erytromelalgia i parestezje.

Tabela 1.4.4. Kryteria nietolerancji/oporności na hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*) u pacjentów z czerwienicą prawdziwą (wg [19])

Konieczność krwioupustów mimo ≥ 3-miesięcznej terapii za pomocą HU w dawce ≥ 2 g/d. lub
Niekontrolowana mieloproliferacja (liczba PLT > 400 G/l, liczba WBC > 10 G/l mimo ≥ 3-miesięcznej terapii za pomocą HU w dawce ≥ 2 g/d.) lub
Redukcja wielkości śledziony < 50% (w ocenie palpacyjnej) albo utrzymywanie się objawów związanych ze splenomegalią mimo ≥ 3-miesięcznej terapii za pomocą HU w dawce ≥ 2 g/d. lub
Liczba neutrofilów < 1,0 G/l albo liczba PLT < 100 G/l albo stężenie Hb < 10 g/dl na najmniejszej dawce HU pozwalającej na utrzymanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi kliniczno-hematologicznej lub
Niehematologiczne objawy niepożądane stosowania HU, takie jak: owrzodzenia na skórze i śluzówkach albo inne objawy skórno-śluzówkowe, gorączka, objawy ze strony przewodu pokarmowego

PLT (*platelets*) — płytki krwi; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe; Hb — hemoglobina

U znacznego odsetka pacjentów terapia IFNα wiąże się jednak z występowaniem objawów niepożądanych, co u 20–25% powoduje konieczność zmiany terapii. Zasadność stosowania IFNα w pierwszej linii leczenia PV pomogą wyjaśnić wyniki dwóch randomizowanych badań służących porównaniu skuteczności IFNα i HU (IFNα2b *v.* HU; NCT01259856 oraz monopegylowany IFNα2b *v.* HU; NCT01949805). Wstępne analizy prezentowane na konferencji ASH (*American Society of Hematology*) 2016 wskazują na podobną skuteczność IFNα i HU w zakresie częstości CR po 12 miesiącach terapii [29, 30]. Ponadto w przypadku stosowania monopegylowanego IFNα obserwowano istotnie mniej działań niepożądanych w porównaniu z HU.

W przypadku oporności lub nietolerancji leczenia pierwszej linii należy zmienić terapię odpowiednio na IFNα lub HU. Kryteria nietolerancji lub oporności na HU zamieszczono w tabeli 1.4.4 [19].

U osób starszych, powyżej 70. roku życia, można rozważyć podawanie busulfanu [13, 19–21]. Początkowa dawka wynosi zazwyczaj 4 mg/dobę. W przypadku obniżenia liczby PLT poniżej 150 G/l i/lub liczby WBC poniżej 5 G/l należy zmniejszyć dawkę leku do 2 mg/dobę, natomiast zmniejszenie liczby PLT poniżej 100 G/l i/lub WBC poniżej 3 G/l wiąże się z koniecznością odstawienia leku.

W 2014 roku Vannucchi i wsp. [31] opublikowali wyniki randomizowanego badania III fazy (badanie RESPONSE), w którym porównywano skuteczność inhibitora kinazy JAK ruksolitynibu i standardowej terapii (ST) w grupie 222 pacjentów z PV ze splenomegalią, opornych lub nietolerujących HU. W badaniu wykazano znacznie lepszą skuteczność ruksolitynibu niż ST zarówno pod względem kontroli Ht, jak i zmniejszenia objawów ogólnych. Tolerancja leczenia była dobra, jednak u pacjentów leczonych ruksolitynibem częściej obserwowano zakażenia *Herpes zoster* (6% *v.* 0%). Na podstawie wyników badania RESPONSE ruksolitynib zarejestrowano do terapii chorych na PV, opornych lub nietolerujących HU (IA). Podobne wyniki obserwowano w badaniu RESPONSE 2, do którego włączano pacjentów z PV, opornych lub nietolerujących HU, bez splenomegalii [32].

Mimo normalizacji parametrów morfologii krwi u chorych na PV może się utrzymywać uporczywy świąd. Wskazane są wówczas leki z grupy blokerów receptora histaminowego 1, cholestyramina, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (np. paroksetyna 20 mg/d.), a także fotochemioterapia PUVA (*psoralen ultra-violet*). Objawy erytromelalgii często znosi ASA; niekiedy do osiągnięcia skuteczności konieczne jest zwiększenie częstości podawania leku do 2 razy/dobę [13, 20].

U wszystkich chorych na PV należy zwrócić uwagę na eliminację czynników ryzyka chorób układu krążenia, ze szczególnym uwzględnieniem zaprzestania palenia tytoniu. Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej jest przeciwwskazane.

1.4.7.1. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Kryteria odpowiedzi na leczenie zaproponowane przez ekspertów *European LeukemiaNet* (ELN) w 2009 roku dotyczą odpowiedzi kliniczno-hematologicznej, molekularnej i histopatologicznej [19]. Odpowiedź kliniczno-hematologiczna uwzględnia Ht, liczbę PLT, liczbę leukocytów, wielkość śledziony i obecność objawów związanych z chorobą. Kryteria ELN mają zastosowanie przede wszystkim w badaniach klinicznych. Dotychczas nie udowodniono, że spełnienie warunków CR ma wpływ na OS pacjentów.

1.4.8. Rokowanie

Czas przeżycia chorych na PV rozpoznaną około 60. roku życia, leczonych krwioupustami, kwasem acetylosalicylowym i terapią cytoredukcyjną (HU lub IFNα) nie różni się istotnie od przewidywanego czasu przeżycia w dobranej wiekowo grupie kontrolnej. Jednak u pacjentów poniżej 40. roku życia, mimo mediany czasu przeżycia przekraczającej 10 lat, jest on istotnie krótszy w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami.

U 1–3% pacjentów po około 10 latach obserwacji, PV transformuje do AML. Rokowanie w przypadku transformacji do AML jest złe, ze średnim czasem przeżycia nieprzekraczającym roku. U około 6% pacjentów po medianie obserwacji 10 lat następuje transformacja do MF. Mediana przeżycia w przypadku tych chorych wynosi około 3 lat [18].

1.4.9. Szczególne sytuacje kliniczne

1.4.9.1. Zakrzepica żył jamy brzusznej

Nowotwory mieloproliferacyjne są częstą przyczyną zakrzepicy w żyłach jamy brzusznej: zakrzepicy żyły wrotnej (PVT, *portal vein thrombosis*), żył wątrobowych (zespół Budd-Chiari), żył krezki. Należy podkreślić, że w przypadku wystąpienia zakrzepicy o takiej lokalizacji u chorego bez rozpoznania MPN zawsze powinna być przeprowadzona diagnostyka w kierunku takiego nowotworu, ponieważ u 30–40% jest ona pozytywna. Typowe cechy MPN w morfologii często są w tej grupie pacjentów nieobecne ze względu na współistniejące krwawienie, hipersplenizm lub przewodnienie organizmu [33, 34].

Co istotne, obecność mutacji *JAK2* V617F jest czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowych w naczyniach jamy brzusznej [35]. Leczenie powikłań zakrzepowych w obrębie

Tabela 1.4.5. Kryteria definiujące ciążę „wysokiego ryzyka" u pacjentki z nowotworem mieloproliferacyjnym (wg [21])

1. Liczba PLT > 1500 G/l
2. Przebyta zakrzepica tętnicza lub żylna
3. Przebyty krwotok
4. Powikłania ciąży w wywiadzie: — ≥ 1 śmierć prawidłowego morfologicznie płodu ≥ 10. tygodnia ciąży — ≥ 1 przedwczesny poród prawidłowego morfologicznie płodu < 34. tygodnia ciąży spowodowany stanem przedrzucawkowym, rzucawką lub niewydolnością łożyska — ≥ 3 poronienia < 10. tygodnia ciąży o niewyjaśnionej przyczynie — niewyjaśnione opóźnienie wzrostu płodu — krwotok okołoporodowy wymagający transfuzji w wywiadzie
5. Nieprawidłowy wynik badania ultrasonograficznego metodą Dopplera tętnic macicznych w 20. tygodniu ciąży

PLT (*platelets*) — płytki krwi

żył jamy brzusznej polega na podaniu leczniczej dawki heparyny drobnocząsteczkowej, a następnie na stosowaniu przez resztę życia doustnych antykoagulantów w dawce pozwalającej na utrzymanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) między 2,0 a 3,0. Nierzadko konieczna jest interwencja chirurgiczna (zespolenia omijające, angioplastyka) [36].

1.4.9.2. Ciąża

U kobiet z rozpoznaniem PV ryzyko poronienia jest około 2-krotnie wyższe niż w zdrowej populacji i wynosi około 30%. Dane literaturowe dotyczące ciąż u kobiet z PV są ograniczone, a zalecenia oparto na opisach niewielkich serii pacjentek (IIIB). Podstawą terapii są krwioupusty i ASA. W przypadku konieczności zastosowania terapii cytoredukcyjnej lekiem z wyboru jest IFNα. Wskazaniem do terapii cytoredukcyjnej jest ciąża „wysokiego ryzyka". Cechy definiujące ciążę „wysokiego ryzyka" zmieszczono w tabeli 1.4.5 [21, 37]. Przez 6 tygodni po porodzie kobieta powinna otrzymywać heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej.

1.4.10.3. Zabiegi operacyjne

W okresie okołooperacyjnym chorzy na PV są bardziej narażeni na powikłania zarówno zakrzepowe, jak i krwotoczne. Kluczowa dla obniżenia ryzyka tych powikłań jest normalizacja parametrów krwi obwodowej przed zabiegiem operacyjnym [20].

Piśmiennictwo

1. Moulard O., Mehta J., Fryzek J. i wsp. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Eur. J. Haematol. 2014; 92: 289–297.
2. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. i wsp. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005; 365: 1054–1061.
3. James C., Ugo V., Le Couedic J.P. i wsp. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature 2005; 434: 1144–1148.
4. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. i wsp. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1779–1790.
5. Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. i wsp. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005; 7: 387–397.
6. Scott L.M., Tong W., Levine R.L. i wsp. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 459–468.
7. Them N.C., Kralovics R. Genetic basis of MPN: beyond JAK2-V617F. Curr. Hematol. Malig. Rep. 2013; 8: 299–306.
8. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am. J. Hematol. 2013; 88: 507–516.
9. Geyer H.L., Scherber R.M., Dueck A.C. i wsp. Distinct clustering of symptomatic burden among myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients. Blood 2014; 123: 3803–3810.
10. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. i wsp. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391–2405.
11. Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
12. Barbui T., Thiele J., Carobbio A. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. Am. J. Hematol. 2014; 89: 199–202.
13. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am. J. Hematol. 2017; 92: 94–108.
14. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R. i wsp. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 2224–2232.
15. Bonicelli G., Abdulkarim K., Mounier M. i wsp. Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythaemia vera: A population-based study of 327 patients. Br. J. Haematol. 2013; 160: 251–254.
16. Falanga A., Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2012; 2012: 571–581.
17. Barbui T., Finazzi G., Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. Blood 2013; 122: 2176–2184.
18. Tefferi A., Rumi E., Finazzi G. i wsp. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera an international study. Leukemia 2013; 27: 1874–1881.
19. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. i wsp. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 761–770.
20. Vannucchi A.M., Barbui T., Cervantes F. i wsp. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2015; 26 (supl. 5): v85–v99.
21. Vannucchi A.M. From leeches to personalized medicine: evolving concepts in the management of polycythemia vera. Haematologica 2017; 102: 18–29.
22. Landolfi R., Marchioli R., Kutti J. i wsp. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 114–24.

23. Kiladjian J.J., Chevret S., Dosquet C., Chomienne C., Rain J.D. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. J Clin Oncol. 2011; 29: 3907–3913.
24. Marchioli R., Finazzi G., Specchia G. i wsp. The CYTO-PV: a large-scale trial testing the intensity of CYTOreductive therapy to prevent cardiovascular events in patients with Polycythemia Vera. Thrombosis 2011; 2011: 794240.
25. Silver R.T. Are all interferons the same for therapy in polycythemia vera? Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2013; 13: 305–306.
26. Kiladjian J.J., Mesa R.A., Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. Blood 2011; 117: 4706–4715.
27. Kiladjian J.J., Cassinat B., Chevret S. i wsp. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. Blood 2008; 112: 3065–3072.
28. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Manshouri T. i wsp. Pegylated interferon-alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 5418–5424.
29. Gisslinger H., Klade C., Georgiev P. Final results from PROUD-PV a randomized controlled phase 3 trial comparing ropeginterferon alfa-2b to hydroxyurea in polycythemia vera patients. Blood 2016; 128 (abstrakt 475).
30. Mascarenhas J.O., Prchal J.T., Rambaldi A. i wsp. Interim analysis of the Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) 112 global phase III trial of front line pegylated interferon alpha-2a vs. hydroxyurea in high risk polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood 2016; 128: 479–479.
31. Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., Griesshammer M. i wsp. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 426–435.
32. Passamonti F., Griesshammer M., Palandri F. i wsp. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. Lancet Oncol. 2017;18:88–99.
33. Smalberg J.H., Arends L.R., Valla D.C., Kiladjian J.J., Janssen H.L., Leebeek F.W. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. Blood 2012; 120: 4921–4928.
34. Leebeek F.W., Smalberg J.H., Janssen H.L. Prothrombotic disorders in abdominal vein thrombosis. Neth. J. Med. 2012; 70: 400–405.
35. Sozer S., Fiel M.I., Schiano T., Xu M., Mascarenhas J., Hoffman R. The presence of JAK2V617F mutation in the liver endothelial cells of patients with Budd-Chiari syndrome. Blood 2009; 113: 5246–5249.
36. Hoekstra J., Bresser E.L., Smalberg J.H. i wsp. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms. J. Thromb. Haemost. 2011; 9: 2208–2214.
37. Harrison C.N., Robinson S.E. Myeloproliferative disorders in pregnancy. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2011; 25: 261–275.

1.5. Pierwotna mielofibroza

Joanna Góra-Tybor

1.5.1. Wprowadzenie

Pierwotna mielofibroza (PMF, *primary myelofibrosis*) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych *BCR-ABL1(–)*. W jej przebiegu dochodzi do klonalnego rozrostu wywodzącego się z nowotworowo zmienionej komórki macierzystej. Atypowe megakariocyty wydzielają cytokiny powodujące włóknienie szpiku, objawy ogólne i kacheksję. Wtórnie do niewydolności prawidłowej hematopoezy rozwija się hematopoeza pozaszpikowa, zlokalizowana przede wszystkim w śledzionie i wątrobie, prowadząca do znacznego powiększenia tych narządów. Mielofibroza (MF, *myelofibrosis*) może rozwijać się również na podłożu czerwienicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*) i nadpłytkowości samoistnej (ET, *essential thrombocythemia*) jako post-PV MF i post-ET MF.

1.5.2. Epidemiologia

Zapadalność na PMF wynosi 0,5–1/100 tys. Mediana wieku zachorowania to 65 lat. U około 10% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia [1].

1.5.3. Patogeneza

Etiologia PMF jest nieznana. Za czynnik bezpośrednio odpowiedzialny za rozwój choroby uważa się występowanie pewnych mutacji somatycznych. U 50–60% pacjentów stwierdza się obecność mutacji genu kinazy tyrozynowej *JAK2* V617F (ekson 14.). Około 10% chorych charakteryzuje się mutacją genu *MPL* W515L/K w receptorze dla trombopoetyny (TPO) [2]. W 2013 roku zidentyfikowano mutacje genu kodującego białko

— kalretikulinę (CALR, *calreticulin*), które występują u około 80% pacjentów z PMF bez stwierdzonej mutacji *JAK2* i *MPL* [3, 4]. Wszystkie trzy mutacje powodują konstytutywną aktywację szlaku JAK–STAT. Spośród klasycznych MPN *BCR-ABL1*(–) PMF charakteryzuje szczególnie złożony obraz molekularny. Poza omówionymi zmianami genetycznymi w patogenezie tego nowotworu istotną rolę odgrywają mutacje genów zaangażowanych w mechanizmy epigenetyczne. Należą do nich mutacje genów biorących udział w procesach potranslacyjnej modyfikacji histonów (*ASXL1*, częstość 10–35%; *EZH2*, częstość 7–10%), metylacji DNA (*TET2, DNMT3A*, *IDH1/2*), splicingu mRNA (*SRFS2, SRF3B1*) oraz procesach naprawy DNA (*TP53*) [5, 6].

W PMF dochodzi do zwiększonego wydzielania wielu cytokin prozapalnych: interleukiny 8, 10, 15, czynnika martwicy nowotworów alfa (TNFα, *tumor necrosis factor alpha*) oraz czynników wzrostu, takich jak naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) oraz transformujący czynnik wzrostu beta (TGFβ, *transforming growth factor beta*). Cytokiny i czynniki wzrostu wpływają na nasilenie procesów włóknienia, angiogenezy, a także są przyczyną występowania u chorych na PMF wielu objawów ogólnych związanych ze zwiększonym katabolizmem [7].

1.5.4. Diagnostyka

1.5.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

U ponad połowy chorych na PMF w momencie rozpoznania występują objawy. Najczęściej są to stymulowane przez cytokiny objawy ogólne, takie jak zmniejszenie masy ciała, poty nocne, gorączka, zmęczenie, świąd skóry. U 85–100% chorych stwierdza się powiększoną śledzionę; u części z nich ma ona bardzo duże rozmiary, sięgając nierzadko do lewego dołu biodrowego. Do objawów związanych ze splenomegalią należą: ból brzucha, uczucie pełności, nudności, biegunka, obrzęki kończyn dolnych. Nagłe nasilenie i ostry charakter bólu w lewym podżebrzu z towarzyszącą gorączką mogą wskazywać na zawał śledziony. U 40–70% chorych obserwuje się powiększenie wątroby [7, 8].

Około 25% pacjentów z PMF ma objawy niedokrwistości, u 10% występują objawy skazy krwotocznej związane z małopłytkowością. Powikłania zakrzepowe występują z podobną częstością jak w ET; dotyczą one około 13% chorych w momencie rozpoznania. U kilku procent chorych rozwija się nadciśnienie wrotne z wodobrzuszem i żylakami przełyku. U niewielkiego odsetka pacjentów ogniska hematopoezy lokalizują się w kręgach, płucach, opłucnej, oku, nerkach, pęcherzu, skórze, przestrzeni zaotrzewnowej, powodując objawy zależne od lokalizacji [7, 8].

1.5.4.2. Badania laboratoryjne

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się: niedokrwistość; prawidłową, zwiększoną lub zmniejszoną liczbę leukocytów; nadpłytkowość na początku choroby, a w późniejszych fazach często małopłytkowość; obraz leukoerytroblastyczny w rozmazie, obecność erytrocytów w kształcie „kropli łez", tak zwanych lakrimocytów i olbrzymich płytek.

Chorzy na MF mogą mieć podwyższone stężenie kwasu moczowego, dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i witaminy B12 w surowicy. Obserwuje się również zwiększony odsetek komórek CD34+ we krwi obwodowej [7, 8].

1.5.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Podczas badania szpiku kostnego na ogół występują trudności w aspiracji materiału do badania z powodu włóknienia (tzw. sucha punkcja). W celu dokładnej oceny cech proliferacji, atypii megakariocytów i stopnia włóknienia, konieczne jest wykonanie badania histopatologicznego szpiku (trepanobiopsja) [7–9].

Badanie cytogenetyczne wykazuje zaburzenia kariotypu, które występują u 30–50% chorych w chwili rozpoznania. Najczęstsze z nich to: del (13q), del (20q), trisomia 8, trisomia 9, del (12p), trisomia 1q. W badaniach molekularnych u około 50% chorych stwierdza się obecność mutacji genu *JAK2* V617F. U chorych, u których nie stwierdzono mutacji genu *JAK2* V617F, należy wykonać badanie w kierunku mutacji genu *CALR* występującej u 20–30% pacjentów, a następnie *MPL* W515L/K, która jest obecna u 5–10% chorych. Należy podkreślić, że mutacje *JAK2*, *CALR* i *MPL* są mutacjami wzajemnie się wykluczającymi, a zatem można spodziewać się obecności tylko jednej z nich. U około 10% chorych nie stwierdza się żadnej z opisanych mutacji, są to tzw. pacjenci „potrójnie ujemni" [7–9]. Ze względu na konieczność wykluczenia przewlekłej białaczki szpikowej niezbędne jest badanie w kierunku obecności transkryptu genu *BCR-ABL1*.

1.5.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

W uaktualnionych w 2016 roku kryteriach rozpoznania PMF według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zdefiniowano pojęcie wczesnej/przedwłóknieniowej fazy PMF (pre-PMF) [10]. Bardzo istotne, przede wszystkim ze względów rokowniczych, jest odróżnienie pre-PMF od ET. Stwierdzono, że, w porównaniu z chorymi na ET, chorzy na pre-PMF mają krótszy czas całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), większe ryzyko transformacji białaczkowej i częstsze powikłania krwotoczne, szczególnie w przypadku stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) [11]. Kryteria rozpoznania pre-PMF i PMF według WHO 2016 zamieszczono w tabelach 1.5.1 i 1.5.2 [10].

Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku w przebiegu innych chorób [12]. Przyczyny wtórnego włóknienia szpiku wymieniono w tabeli 1.5.3. W przebiegu PV i ET u kilku procent chorych dochodzi do transformacji w MF. Rokowanie i postępowanie u pacjentów z post-PV MF i post-ET MF nie różni się od dotyczącego chorych na PMF i zależy od stopnia zaawansowania określonego w odpowiedniej skali prognostycznej. Kryteria rozpoznania post-PV i post-ET zmieszczono w tabeli 1.5.4 [13].

1.5.4.5. Czynniki prognostyczne

W ostatnich latach powstało wiele wskaźników prognostycznych ułatwiających decyzje terapeutyczne u chorych na MF. Zaproponowany w 2009 roku przez IWG-MRT (*International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*) wskaźnik prognostyczny IPSS (*International Prognostic Scoring System*) ma zastosowa-

Tabela 1.5.1. Kryteria diagnostyczne* fazy prefibrotycznej pierwotnej mielofibrozy (wg [10])

Kryteria większe	1. Proliferacja i atypia megakariocytów (formy od małych do dużych z nieprawidłowym stosunkiem jądrowo-cytoplazmatycznym i hiperchromatycznymi, atypowymi jądrami, megakariocyty tworzą gęste skupienia), bez włóknienia retikulinowego > 1. stopnia, ze zwiększoną komórkowością szpiku, proliferacją linii granulocytarnej, często z supresją erytropoezy 2. Brak kryteriów WHO dla PV, ET, CML *BCR-ABL1+*, MDS lub innych nowotworów mieloidalnych 3. Wykazanie obecności mutacji *JAK2, CARL, MPL* lub innego markera wzrostu klonalnego. W przypadku braku markera klonalności, wykluczenie włóknienia w szpiku z powodu choroby zapalnej lub innej nowotworowej
Kryteria mniejsze**	1. Niedokrwistość niezwiązana z chorobami współistniejącymi 2. Leukocytoza ≥ 11 G/l 3. Śledziona wyczuwalna palpacyjnie 4. Wzrost aktywności LDH

*Do rozpoznania fazy prefibrotycznej mielofibrozy pierwotnej konieczne jest spełnienie wszystkich 3 kryteriów większych i ≥ 1 mniejszego; **obecność każdego z kryteriów mniejszych powinna być potwierdzona w 2 kolejnych badaniach; PV (*polycythemia vera*) — czerwienica prawdziwa; ET (*essential thrombocythemia*) — nadpłytkowość samoistna; CML (*chronic myelogenous leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespoł mielodysplastyczny; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

Tabela 1.5.2. Kryteria diagnostyczne* pierwotnej mielofibrozy (wg [10])

Kryteria większe	1. Proliferacja i atypia megakariocytów (formy od małych do dużych z nieprawidłowym stosunkiem jądrowo-cytoplazmatycznym i hiperchromatycznymi, atypowymi jądrami, megakariocyty tworzą gęste skupienia) z towarzyszącym włóknieniem retikulinowym i/lub kolagenowym podścieliska 2. lub 3. stopnia 2. Brak kryteriów WHO dla PV, ET, CML *BCR-ABL1+*, MDS lub innych nowotworów mieloidalnych 3. Wykazanie obecności mutacji *JAK2, CALR lub MPL*. W przypadku braku tych mutacji obecność innego markera klonalności lub wykluczenie włóknienia w szpiku z powodu choroby zapalnej lub innej nowotworowej
Kryteria mniejsze	1. Niedokrwistość nie związana z chorobami współistniejącymi 2. Leukocytoza ≥ 11 G/l 3. Powiększenie śledziony w badaniu palpacyjnym 4. Wzrost aktywności LDH 5. Leukoerytroblastoza we krwi

*Do rozpoznania mielofibrozy pierwotnej konieczne jest spełnienie wszystkich 3 kryteriów większych i przynajmniej 1 mniejszego; PV (*polycythemia vera*) — czerwienica prawdziwa; ET (*essential thrombocythemia*) — nadpłytkowość samoistna; CML (*chronic myelogenous leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespoł mielodysplastyczny; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

nie przy rozpoznaniu choroby i uwzględnia 5 czynników ryzyka: 1) wiek powyżej 65 lat; 2) obecność objawów ogólnych; 3) stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl; 4) leukocytozę przekraczającą 25 G/l; 5) odsetek blastów we krwi obwodowej co najmniej 1% [14]. Modyfikacją tego wskaźnika jest dynamiczny IPSS (DIPSS, *Dynamic International Prognostic Scoring System*), który uwzględnia te same parametry, jednak nie tylko w chwili rozpoznania, ale także w trakcie przebiegu choroby [15]. Zależnie od liczby czynników chorzy są

Tabela 1.5.3. Przyczyny wtórnej mielofibrozy

Choroby nowotworowe	Nienowotworowe przyczyny włóknienia
Czerwienica prawdziwa Nadpłytkowość samoistna Przewlekła białaczka szpikowa Ostra białaczka megakariocytowa Przewlekła białaczka mielomonocytowa Zespoły mielodysplastyczne Chłoniaki Białaczka włochatokomórkowa Przerzuty guzów litych do szpiku	Infekcje (gruźlica, kiła) Choroba Pageta Kolagenozy Nadczynność przytarczyc Niedobór witaminy D Stosowanie agonistów trombopoetyny

Tabela 1.5.4. Kryteria diagnostyczne* mielofibrozy po transformacji z czerwienicy prawdziwej/nadpłytkowości samoistnej (wg [13])

Kryteria większe	1. Poprzedzająca diagnoza PV lub ET zgodna z kryteriami WHO 2. Włóknienie szpiku w stopniu 2.–3. (w skali 0–3) lub w stopniu 3.–4. (w skali 0–4)
Kryteria mniejsze	1. Leukoerytroblastyczny obraz krwi obwodowej 2. Progresja splenomegalii definiowana jako powiększenie śledziony ≥ 5 cm w badaniu palpacyjnym lub pojawienie się wyczuwalnej śledziony 3. Pojawienie się ≥ 1 objawu ogólnego spośród 3: utrata masy ciała > 10% w ciągu 6 miesięcy, poty nocne, gorączka (> 37,5°C) o niejasnej przyczynie 4. Niedokrwistość lub zmniejszenie zapotrzebowania na krwioupusty przy braku terapii cytoredukcyjnej (dla PV) 5. Niedokrwistość lub obniżenie stężenia Hb ≥ 2 g/dl (dla ET) 6. Zwiększenie aktywności LDH w surowicy (dla ET)

*Rozpoznanie wymaga spełnienia obu kryteriów większych i przynajmniej dwóch mniejszych; PV (*polycythemia vera*) — czerwienica prawdziwa; ET (*essential thrombocythemia*) — nadpłytkowość samoistna; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; Hb — hemoglobina; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

kwalifikowani do 4 grup ryzyka: niskiego, pośredniego–1, pośredniego–2 lub wysokiego, różniących się istotnie czasem przeżycia. Najnowszą modyfikacją jest skala DIPSS plus, która uwzględnia 3 dodatkowe czynniki: zapotrzebowanie na przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych (kkcz), liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) poniżej 100 G/l oraz niekorzystny kariotyp (kariotyp złożony, trisomia 8, monosomia 7/7q–, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q–, 12p–, rearanżacja 11q23) [16]. Zależnie od liczby zgromadzonych punktów pacjentów kwalifikuje się do jednej z 4 grup ryzyka zgonu (niskie, pośrednie–1, pośrednie–2, wysokie). Szczegóły dotyczące stosowanych skal prognostycznych zestawiono w tabeli 1.5.5. Obecność niekorzystnego kariotypu, zwłaszcza monosomalnego, i(17q) lub inv(3), zmniejszona liczba PLT oraz odsetek blastów we krwi obwodowej co najmniej 2% są czynnikami zwiększającymi ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) [8].

Wraz z postępem wiedzy na temat profilu zmian molekularnych w PMF stało się jasne, że obecność pewnych mutacji jest istotnym czynnikiem rokowniczym dla OS. Ana-

Tabela 1.5.5. Skale prognostyczne dla pierwotnej mielofibrozy i mielofibrozy powstałej wskutek transformacji z czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Skala IPSS (*International Prognostic Scoring System*) jest stosowana w momencie rozpoznania, a DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) i DIPSS plus są wykorzystywane w trakcie przebiegu choroby (źródła [14–16])
A. Czynniki ryzyka; B. Grupy ryzyka i mediana przeżycia

A

Czynniki prognostyczne	Punktacja IPSS	Punktacja DIPSS	Punktacja DIPSS plus
Wiek > 65 lat	1	1	1
Objawy ogólne	1	1	1
Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl	1	2	1
Liczba leukocytów > 25 G/l	1	1	1
Blasty we krwi obwodowej ≥ 1%	1	1	1
Zależność od przetoczeń kkcz	–	–	1
Niekorzystny kariotyp*	–	–	1
Liczba PLT < 100 G/l	–	–	1

B

Skala	Kategoria ryzyka	Mediana czasu przeżycia (mies.)
IPSS		
0	Niskie	135
1	Pośrednie-1	95
2	Pośrednie-2	48
> 3	Wysokie	27
DIPSS		
0	Niskie	Nieosiągnięta
1–2	Pośrednie-1	168
3–4	Pośrednie-2	48
5–6	Wysokie	18
DIPSS plus		
0	Niskie	184
1	Pośrednie-1	78
2–3	Pośrednie-2	35
≥ 4	Wysokie	15,6

*Do niekorzystnego kariotypu zaliczają się: kariotyp złożony, trisomia 8, monosomia 7/7q–, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q–, 12p–, rearanżacja 11q23; kkcz — koncentrat krwinek czerwonych; PLT (*platelets*) — płytki krwi

liza przebiegu MF u pacjentów z obecnością mutacji *CALR* wykazała, że w porównaniu z chorymi *JAK2(+)* i *MPL(+)* charakteryzują się oni niższą leukocytozą, większą liczbą PLT, a ponadto cechuje ich istotnie dłuższy OS [17]. W przypadku MF szczególnie źle rokują pacjenci tak zwani potrójnie negatywni, tj. bez mutacji *JAK2*, *CALR* i *MPL*. Cechują się oni istotnie skróconym OS i zwiększonym ryzykiem transformacji białaczkowej [17]. Guglielmelli i wsp. stwierdzili, że obecności przynajmniej jednej mutacji: *ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2*, warunkuje tak zwane wysokie ryzyko molekularne (HMR, *high-molecular risk*) i wiąże się z krótszym OS i wyższym ryzykiem transformacji blastycznej. Największy odsetek chorych HMR występował wśród pacjentów z wysokim IPSS (57,3%), ale również w grupie niskiego ryzyka IPSS — 21,1% chorych miało co najmniej jedną z wymienionych mutacji, co istotnie pogarszało ich rokowanie [6]. Tefferi i wsp. [18] opracowali model prognostyczny oparty na obecności mutacji *CALR* (korzystne rokowanie) i *ASXL1* (niekorzystny czynnik prognostyczny), który okazał się niezależny od DIPSS plus ($p < 0,0001$) i szczególnie przydatny dla identyfikacji źle rokujących pacjentów z grup ryzyka niskiej i pośredniej–1. Analiza wielowariancyjna wykazała, że obecność mutacji *ASXL1* przy nieobecności mutacji *CALR* jest najistotniejszym niekorzystnym czynnikiem ryzyka dla OS. W całej badanej populacji pacjentów autorzy wyróżnili 3 grupy ryzyka molekularnego: niskie *CALR(+)ASXL1(–)* z medianą OS 10,4 roku; pośrednie, obejmujące zarówno pacjentów *CALR(+)ASXL1(+),* jak i *CALR(–)ASXL1(–)* z medianą OS 5,8 roku oraz wysokie *CALR(–)ASXL1(+)* z medianą OS 2,3 roku ($p < 0,0001$). Wśród chorych należących do grup ryzyka niskiego i pośredniego–1 według DIPSS mediana OS wynosiła odpowiednio 20, 9 i 4 lata dla pacjentów z grupy ryzyka molekularnego niskiego, pośredniego i wysokiego ($p < 0,0005$).

1.5.5. Leczenie

Mielofibroza jest chorobą o heterogennym przebiegu, a czas przeżycia różni się istotnie zależnie od stopnia zaawansowania. Bardzo istotne dla rokowania i właściwego leczenia pacjentów jest zakwalifikowanie do odpowiedniej grupy ryzyka. Jedyną terapią, która daje szansę wyleczenia, jest przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Jednak ze względu na duże ryzyko tej procedury jest ona zarezerwowana tylko dla chorych o przewidywanym krótkim OS [7–9, 19, 20].

1.5.5.1. Chorzy kwalifikujący się do allo-HSCT

Ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia (< 5 lat), chorych z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS należy kwalifikować do allo-HSCT, pod warunkiem braku przeciwwskazań do tej procedury (IIA) [7–9, 19, 20]. U chorych na PMF wiąże się ona z wysoką (30–40%) śmiertelnością okołoprzeszczepową (TRM, *treatment-related mortality*), a przewidywany odsetek 3-letniego OS wynosi 30–40%. Interpretacja wyników badań klinicznych obejmujących pacjentów z MF poddanych allo-HSCT jest trudna ze względu na małą liczebność grup, zróżnicowanie stosowanych schematów kondycjonujących, typu dawcy oraz źródła komórek krwiotwórczych. Największa retrospektywna analiza CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Rese-*

arch) dotyczy 289 pacjentów z MF poddanych allo-HSCT, spośród których 229 otrzymało mieloablacyjne, a 60 — kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced--intensity conditioning*) [21]. Mediana wieku pacjentów wynosiła 47 lat; TRM była istotnie wyższa wśród chorych, którzy otrzymali przeszczep od dawcy niespokrewnionego (URD, *unrelated donor*) w porównaniu z chorymi po przeszczepieniu od zgodnego dawcy rodzinnego (MSD, *matched sibling donor*) i wynosiła odpowiednio 42% i 22%. Pięcioletnie OS wyniosło 37% dla MSD i 30% dla URD. Nie stwierdzono różnic w zakresie skuteczności allo-HSCT z kondycjonowaniem mieloablacyjnym i RIC. Z kolei wyniki prospektywnego badania koordynowanego przez EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) obejmującego 103 pacjentów, u których wykonano RIC, mogą wskazywać na większą skuteczność tego typu przeszczepień [22]. W badanej grupie TRM po roku wynosiła zaledwie 16%, a 5-letni OS — 67%. Inna analiza wyników RIC u 233 pacjentów z PMF wykazała 47-procentowe prawdopodobieństwo 5-letniego OS. Jedynym czynnikiem wpływającym na OS był rodzaj dawcy. Prawdopodobieństwo 5-letniego OS wynosiło 56% dla MSD, 48% dla w pełni zgodnego URD i 34% dla nie w pełni zgodnego URD [23].

W 2015 roku wydano zalecenia ELN (*European LeukemiaNet*)/EBMT (*European Group For Bone Marrow Transplantation*) optymalizujące postępowanie u chorych na MF poddanych allo-HSCT. Autorzy podkreślają trudności przy kwalifikacji chorych do procedury transplantacji [19]. Zgodnie z zaleceniami ELN/EBMT rozważenie allo-HSCT jest wskazane u wszystkich pacjentów z MF poniżej 70. roku życia, z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS (IIA). Natomiast u chorych z grupy ryzyka pośredniego-1, poniżej 65. roku życia, allo-HSCT można rozważać w przypadku opornej na leczenie, zależnej od transfuzji niedokrwistości, w przypadku obecności co najmniej 2% blastów w rozmazie krwi obwodowej oraz przy niekorzystnym kariotypie zdefiniowanym w skali DIPSS plus (IIIB). Stosowanie stratyfikacji ryzyka na podstawie markerów molekularnych wymaga dalszych badań. Zaleca się jednak rozważenie allo-HSCT u chorych potrójnie negatywnych (bez mutacji *JAK2, CALR, MPL*) i/lub z obecnością mutacji *ASXL1*.

Jako przygotowanie do allo-HSCT u pacjentów z symptomatyczną splenomegalią i/lub objawami ogólnymi wskazane jest zastosowanie inhibitora JAK1/2 — ruksolitynibu (IIIB). Zgodnie z zaleceniami ELN/EBMT leczenie należy rozpocząć przynajmniej 2 miesiące przed planowaną transplantacją; dawkę leku należy stopniowo zmniejszać 5–7 dni przed kondycjonowaniem, a odstawić dzień przed kondycjonowaniem [19].

1.5.5.2. Chorzy niekwalifikujący się do allo-HSCT — terapia farmakologiczna

Chorzy z grup niskiego i pośredniego-1 ryzyka według IPSS/DIPSS nie mają wskazań do leczenia, jeżeli pozostają bezobjawowi (IIA) [7–9, 20].

U chorych z objawową splenomegalią lekiem pierwszego wyboru był do niedawna hydroksymocznik (IIA), natomiast w 2012 roku EMA (*European Medicines Agency*) zarejestrowała ruksolitynib, inhibitor JAK1/JAK2, do leczenia MF z towarzyszącą splenomegalią i/lub objawami ogólnymi (IA). Wyniki randomizowanych badań III fazy COMFORT I (ruksolitynib *v.* placebo) i COMFORT II (ruksolitynib *v.* najlepsza dostępna terapia), obejmujące chorych z MF w stopniu ryzyka pośrednim-2 i wysokim, wykazały, że lek ten istotnie zmniejsza rozmiar śledziony i znosi objawy ogólne u około 40% chorych [24, 25].

Stwierdzono również przedłużenie OS pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo lub poddanymi najlepszej dostępnej terapii. Analiza danych po 3 latach trwania badania COMFORT II dowiodła, że pacjentów leczonych ruksolitynibem cechuje 52-procentowa redukcja ryzyka zgonu (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,48; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,28–0,85; p = 0,009) i wyższe prawdopodobieństwo przeżycia w 144. tygodniu (81% *v.* 61% w grupie poddanej najlepszej dostępnej terapii). Najczęstszym działaniem niepożądanym ruksolitynibu były niedokrwistość (3.–4. stopnia u ok. 40% pacjentów) i małopłytkowość (3.–4. stopnia u ok. 10% pacjentów). Należy podkreślić, że cytopenie te były najbardziej nasilone w trakcie pierwszych 8–12 tygodni terapii, a następnie obserwowano stabilizację liczby PLT i stopniową poprawę parametrów czerwonokrwinkowych. Ruksolitynib charakteryzuje się również działaniem immunosupresyjnym, co może powodować zwiększone ryzyko infekcji oportunistycznych [26]. W Polsce ruksolitynib jest dostępny w ramach programu lekowego dla pacjentów z MF obciążonych ryzykiem pośrednim-2 i wysokim, ze splenomegalią i objawami ogólnymi.

W przypadku objawowej splenomegalii u chorych niekwalifikujących się do terapii ruksolitynibem lub opornych na tę terapię, można zastosować hydroksykarbamid, kladrybinę lub talidomid (IIA) [27–30]. Leki te przynoszą poprawę u 20–30% chorych, trwającą zwykle około roku. Hydroksykarbamid stosuje się również u pacjentów wymagających leczenia cytoredukcyjnego z powodu podwyższonej leukocytozy lub/i nadpłytkowości. Lekiem, znajdującym zastosowanie w terapii splenomegalii i objawów ogólnych, zwłaszcza u pacjentów we wcześniejszych fazach choroby jest interferon alfa (IFNα) [31–33]. Ianotto i wsp. [33] ocenili retrospektywnie skuteczność pegylowanego IFNα w grupie 62 chorych na PMF. U 82% pacjentów obserwowano ograniczenie objawów ogólnych, u 46% — istotne zmniejszenie śledziony, u 16 spośród 25 pacjentów z niedokrwistością stwierdzono normalizację parametrów czerwonokrwinkowych. Jedynym czynnikiem, który zidentyfikowano jako niekorzystnie wpływający na wynik terapii, była znacznie powiększona śledziona — wystająca ponad 6 cm spod łuku żebrowego w ocenie palpacyjnej.

W leczeniu niedokrwistości u pacjentów z MF stosuje się danazol, steroidy, talidomid oraz lenalidomid (zwłaszcza w przypadku obecności delecji 5q), uzyskując poprawę trwającą od kilku do kilkunastu miesięcy u 15–20% chorych (IIA) [7–9, 20, 34]. Stosowanie erytropoetyny jest nieskuteczne u chorych zależnych od przetoczeń kkcz, ponadto — stymulując pozaszpikową hematopoezę — może powodować powiększenie śledziony [8].

Wykonanie splenektomii można rozważyć u chorych na MF ze splenomegalią oporną na farmakoterapię, a także u pacjentów z ciężką małopłytkowością, dużym zapotrzebowaniem na przetoczenia kkcz, objawowym nadciśnieniem wrotnym (IIIC) [8]. Zabieg splenektomii jest obarczony 5–10-procentowym ryzykiem zgonu, a u 25% pacjentów występują powikłania zakrzepowe, krwotoczne i infekcyjne. U chorych niekwalifikujących się do splenektomii można zastosować radioterapię śledziony. U części z nich po radioterapii może wystąpić przedłużająca się pancytopenia.

1.5.5.3. Ocena odpowiedzi na leczenie

Według kryteriów zaproponowanych przez IWG-MRT całkowitą odpowiedź na leczenie definiuje się jako ustąpienie objawów choroby, w tym hepatosplenomegalii, normalizację

parametrów i obrazu krwi obwodowej oraz remisję histologiczną w szpiku kostnym [35]. Do oceny redukcji stopnia nasilenia objawów ogólnych wykorzystuje się formularz MPN-SAF TSS (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score*) umożliwiający ocenę w skali 0–10 nasilenia takich objawów, jak: zmęczenie, szybkie uczucie sytości, dyskomfort w jamie brzusznej, zmniejszona aktywność, problemy z koncentracją, poty nocne, świąd, ból kości, gorączka, utrata masy ciała [36].

1.5.6. Rokowanie

Rokowanie u chorych na PMF, w tym MF powstałej w wyniku transformacji PV lub ET, jest złe, z medianą przeżycia wynoszącą około 5 lat. Ze względu na heterogenny przebieg choroby bardzo ważna jest ocena stopnia ryzyka choroby u indywidualnego pacjenta; czas przeżycia różni się istotnie, osiągając ponad 10 lat w przypadku osób z grupy niskiego ryzyka i tylko kilkanaście miesięcy u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. U 10–20% pacjentów PMF transformuje do AML.

1.5.7. Szczególne sytuacje kliniczne

Postępowanie u chorych na PMF w okresie ciąży, w okresie okołooperacyjnym i w przypadku wystąpienia zakrzepicy w żyłach jamy brzusznej jest podobne do opisanego dla PV (*patrz* rozdz. 1.4)

Piśmiennictwo

1. Moulard O., Mehta J., Fryzek J. i wsp. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Eur. J. Haematol. 2014; 92: 289–297.
2. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. i wsp. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005; 365: 1054–1061.
3. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. i wsp. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 2391–2405.
4. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. i wsp. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 2379–2390.
5. Vannucchi A.M., Lasho T.L., Guglielmelli P. i wsp. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. Leukemia 2013; 27: 1861–1869.
6. Guglielmelli P., Lasho TL., Rotunno G. i wsp. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. Leukemia 2014; 28: 1804–1810.
7. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. i wsp. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 761–770.
8. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am. J. Hematol. 2016; 91: 1262–1271.
9. Vannucchi A.M., Barbui T., Cervantes F. i wsp. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2015; 26 (supl. 5): v85–v99.
10. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. i wsp. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391–2405.
11. Barbui T., Thiele J., Passamonti F. i wsp. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 3179–3184.

12. Lewandowski K. Diagnostyka różnicowa przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych Philadelphia-ujemnych. Hematologia 2010; 1: 59–70.
13. Barosi G., Mesa R.A., Thiele J. i wsp. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-tessential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Leukemia 2008; 22: 437–438.
14. Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. i wsp. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009; 113: 2895–2901.
15. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M. i wsp. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood 2010; 115: 1703–1708.
16. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R. i wsp. DIPSS-Plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 392–397.
17. Andrikovics H., Krahling T., Balassa K. i wsp. Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. Haematologica 2014; 99: 1184–1190.
18. Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L. i wsp. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. Leukemia 2014; 28: 1494–1500.
19. Kroger N.M., Deeg J.H., Olavarria E. i wsp. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. Leukemia 2015; 29: 2126–2133.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloproliferative Neoplasms. Version I.2017.
21. Gupta V., Malone A.K., Hari P.N. i wsp. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. Biol. Blood Marrow Transplant. 2014; 20: 89–97.
22. Rondelli D., Goldberg J.D., Isola L. i wsp. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. Blood 2014; 124: 1183–1191.
23. Gupta V., Malone A.K., Hari P.N. i wsp. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20: 89–97.
24. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. i wsp. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica 2013; 98: 1865–1871.
25. Cervantes F., Vannucchi A.M., Kiladjian J.J. i wsp. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood 2013; 122: 4047–4053.
26. Kantarjian H.M., Silver R.T., Komrokji R.S. i wsp. Ruxolitinib for myelofibrosis — an update of its clinical effects. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2013; 13: 638–645.
27. Siragusa S., Vaidya R., Tefferi A. Hydroxyurea effect on marked splenomegaly associated with primary myelofibrosis: response rates and correlation with JAK2V617F allele burden. Blood 2009; 114: 4971.
28. Martinez-Trillos A., Gaya A., Maffioli M. i wsp. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. Ann. Hematol. 2010; 89: 1233–1237.
29. Mesa R.A., Steensma D.P., Pardanani A. i wsp. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood 2003; 101: 2534–2541.
30. Faoro L.N., Tefferi A., Mesa R.A. Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. Eur J Haematol 2005; 74: 117–120.
31. Nguyen H.M., Kiladjian J.J. Is there a role for the use of IFN-α in primary myelofibrosis? Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2012; 2012: 567–570.

32. Silver R.T., Vandris K., Goldman J.J. Recombinant interferon-may retard progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report. Blood 2011; 117: 6669–6672.
33. Ianotto J.C., Boyer-Perrard F., Gyan E. i wsp. Efficacy and safety of pegylated-interferon α-2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. Br. J. Haematol. 2013; 162: 783–791.
34. Mesa R.A.,Yao X., Cripe L.D. i wsp. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. Blood 2010; 116: 4436–4438.
35. Tefferi A., Barosi G., Mesa R. i wsp. International Working 29. Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosi with myeloid metaplasia, for IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Blood 2006; 108: 1497–1503.
36. Emanuel R.M., Dueck A.C., Geyer H.L. i wsp. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. J Clin Oncol. 2012;3 0: 4098–103.

1.6. Nadpłytkowość samoistna

Joanna Góra-Tybor

1.6.1. Wprowadzenie

Nadpłytkowość samoistna (ET, *essential thrombocythemia*) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych *BCR-ABL1*(–). Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. Jej podstawową cechą jest zwiększona produkcja płytek krwi (PLT, *platelets*), przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną trombopoezę.

1.6.2. Epidemiologia

Zapadalność na ET wynosi około 1,5/100 000. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności kobiet. Mediana wieku zachorowania wynosi 60 lat, ale w ostatniej dekadzie obserwuje się zwiększoną liczbę rozpoznań wśród młodszych dorosłych [1].

1.6.3. Patogeneza

Etiologia ET jest nieznana. Pewne znaczenie mają predyspozycje genetyczne — stwierdzono, że takie wrodzone cechy, jak haplotyp GGCC *JAK2*, polimorfizmy genu *TERT* (*telomerase reverse transcriptase gene*) i mutacje genu *RBBP6* (*retinoblastoma binding protein 6*) wiążą się z predyspozycją do zachorowania na MPN *JAK2+*. Za czynnik bezpośrednio odpowiedzialny za rozwój choroby uważa się występowanie specyficznych mutacji somatycznych. U 40–50% pacjentów występuje mutacja somatyczna dotycząca genu kinazy tyrozynowej *JAK2* V617F (ekson 14.), 3–5% chorych charakteryzuje się obecnością mutacji genu dla receptora trombopoetyny (TPO) — mutacja genu *MPL* W515L/K. W 2013 roku u około 80% pacjentów z ET bez stwierdzonej mutacji *JAK2* i *MPL* ziden-

tyfikowano obecność mutacji genu kodującego białko kalretikulinę (CALR, *calreticulin*). Wszystkie wymienione mutacje prowadzą do aktywacji szlaku sygnałowego JAK–STAT (*signal transducers and activators of transcription*). Mutacje *JAK2*, *CALR* i *MPL* są mutacjami wykluczającymi się [2–8].

1.6.4. Diagnostyka

1.6.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

U około 50% pacjentów z ET podczas rozpoznania nie występują objawy kliniczne. Pozostali chorzy najczęściej prezentują objawy związane z zaburzeniami krążenia w małych naczyniach, takie jak bóle i zawroty głowy, zaburzenia widzenia, erytromelalgia, parestezje, owrzodzenia skóry, zaburzenia psychiczne, drgawki. U 10–25% osób rozpoznanie wiąże się z wystąpieniem powikłania zakrzepowego, częściej dotyczącego naczyń tętniczych, na przykład przemijającego ataku niedokrwiennego, udaru mózgu, zawału serca. U około 6% chorych podczas rozpoznania występują objawy krwotoczne, najczęściej krwawienia śluzówkowe, u około 25% zaś w badaniu palpacyjnym stwierdza się powiększoną śledzionę [9].

1.6.4.2. Badania laboratoryjne

Morfologia krwi obwodowej charakteryzuje się podwyższoną liczbą PLT powyżej 450 G/l, w rozmazie krwi obwodowej często są obecne płytki olbrzymie, fragmenty megakariocytów. U około 50% chorych występuje umiarkowanie zwiększona liczba leukocytów, głównie neutrofilów, mogą wystąpić bazofilia i eozynofilia. U około 20% pacjentów obraz jest leukoerytroblastyczny.

W innych badaniach laboratoryjnych stwierdza się: podwyższone stężenie TPO w surowicy, samoistny (niezależny od TPO) wzrost kolonii megakariocytarnych, samoistny (niezależny od erytropoetyny [Epo]) wzrost kolonii erytroidalnych, podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy, zaburzenia funkcji PLT, zmniejszona aktywność kofaktora rystocetyny związana z nabytym zespołem von Willebranda (AvWS, *acquired von Willebrand syndrome*) [10].

1.6.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Szpik kostny charakteryzuje proliferacja głównie linii megakariocytowej ze zwiększoną liczbą dużych, dojrzałych megakariocytów. Brak wyraźnej proliferacji lub przesunięcia w lewo w liniach granulocytarnej i czerwono-krwinkowej.

W badaniach cytogenetycznych wykazuje się aberracje u około 5% chorych podczas rozpoznania. Najczęstsze z nich to: del (21q), del (20q), del (1q). Częstość zaburzeń kariotypu zwiększa się wraz z czasem trwania choroby. W badaniach molekularnych u 40–50% pacjentów stwierdza się obecność mutacji genu *JAK2* V617F. U osób, u których nie stwierdzono mutacji V617F, należy wykonać badanie w kierunku mutacji *CALR* stwierdzanych u 20–25% chorych. Mutacja genu *MPL* W515L/K jest obecna u 3–5% chorych, natomiast około 20% pacjentów jest tzw. „potrójnie negatywnych". Ze względu na konieczność wykluczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous*

Tabela 1.6.1. Kryteria diagnostyczne nadpłytkowości samoistnej (wg [13])*

Kryteria większe	1. Liczba płytek krwi ≥ 450 G/l 2. Cechy proliferacji linii megakariocytowej ze zwiększoną liczbą dużych, dojrzałych megakariocytów, z hiperlobulacją jąder. Brak wyraźnej proliferacji lub przesunięcia w lewo w liniach granulocytowej i czerwonokrwinkowej. Rzadko niewielkie włóknienie retikulinowe (≤ 1) 3. Brak kryteriów diagnostycznych dla PV, PMF, CML, MDS lub innych nowotworów mieloidalnych 4. Wykazanie mutacji V617F *JAK2, CALR* lub *MPL*
Kryteria mniejsze	1. Wykazanie markera klonalności, w przypadku braku — wykluczenie nadpłytkowości reaktywnej

*Do rozpoznania ET wymagane jest spełnienie wszystkich 4 kryteriów dużych lub trzech pierwszych większych i mniejszego; PV (*polycythemia vera*) — czerwienica prawdziwa; PMF (*primary myelofibrosis*) — pierwotna mielofibroza; CML (*chronic myelogenous leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny

leukemia) niezbędne jest zawsze badanie w kierunku obecności transkryptu *BCR-ABL1* [10–12].

1.6.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Kryteria rozpoznania ET według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku zamieszczono w tabeli 1.6.1 [13].

W nowych kryteriach diagnostycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) uwzględniono obecność mutacji *CALR* jako większego kryterium diagnostycznego. Ponadto w obrazie histopatologicznym szpiku dopuszczono jedynie 1. stopień włóknienia retikulinowego. Jest to bardzo istotne ze względu na konieczność odróżnienia ET od przedwłóknieniowej/wczesnej fazy pierwotnego włóknienia szpiku (PMF, *primary myelofibrosis*) [14, 15]. Szczegóły dotyczące różnicowania tych dwóch jednostek chorobowych zamieszczono w rozdziale „Pierwotna mielofibroza". Podczas rozpoznania ET niezbędne jest wykluczenie nadpłytkowości odczynowych, pojawiających się najczęściej: w przebiegu infekcji i stanów zapalnych, niedokrwistości z niedoboru żelaza, nowotworów narządów litych (rak jelita grubego, rak płuca), u pacjentów po splenektomii, a także innych nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*), w których przebiegu często dochodzi do zwiększenia PLT [10–12].

1.6.4.5. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Systemy prognostyczne stosowane w ET dotyczą przede wszystkim ryzyka powikłań zakrzepowych, ponieważ są one główną przyczyną chorobowości i umieralności w tym nowotworze [16–18]. W prospektywnych badaniach dotyczących pacjentów z ET wykazano częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych wynoszącą 2–4% chorych/rok, z częstością powikłań tętniczych 3-krotnie wyższą od żylnych [16].

W kwalifikacji chorych na ET do określonej terapii uwzględnia się przede wszystkim ryzyko powikłań zakrzepowych, biorąc pod uwagę dwa czynniki — wiek powyżej 60 lat i obecność epizodów zakrzepowych w wywiadzie. Do grupy niskiego ryzyka zalicza się

chorych nieobciążonych żadnym czynnikiem ryzyka, zaś do grupy wysokiego — chorych cechujących się 1 czynnikiem lub 2 czynnikami [11, 12].

W 2012 roku zaproponowano nową skalę do oceny ryzyka powikłań zakrzepowych — IPSET-*thrombosis* [19]. Na podstawie retrospektywnej oceny 891 pacjentów z ET zidentyfikowano 4 czynniki ryzyka: wiek ponad 60 lat (1 pkt), obecność przynajmniej 1 czynnika sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu) (1 pkt), epizod zakrzepowy w wywiadzie (2 pkt.), obecność mutacji *JAK2* V617F (2 pkt.). Do grupy niskiego ryzyka zalicza się chorych, którzy uzyskali 0 lub 1 punkt, pośredniego — 2 punkty, wysokiego zaś — 3 i więcej punktów (tab. 1.6.2).

Zależnie od liczby czynników chorzy są kwalifikowani do następujących grup ryzyka: 1) niskiego (0 pkt.) — z nieosiągniętą medianą czasu przeżycia; 2) pośredniego (1–2 pkt.) — z medianą czasu przeżycia wynoszącą 24,5 roku; 3) wysokiego (3–4 pkt.) — z medianą czasu przeżycia wynoszącą 13,8 roku (tab. 1.6.3).

U chorych z mutacjami genu *CALR* stwierdzono istotnie większą liczbę PLT, niższe stężenie hemoglobiny i mniejszą liczbę krwinek białych oraz niższe ryzyko powikłań zakrzepowych w porównaniu z pacjentami, którzy mają mutacje w genie *JAK* [20, 21].

Zaproponowany w 2012 roku wskaźnik prognostyczny IPSET (*International Prognostic Score for ET*), służący do prognozowania przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), uwzględnia 3 czynniki ryzyka przy rozpoznaniu: 1) wiek co najmniej 60 lat (2 pkt.); 2) liczbę leukocytów wynoszącą 11 G/l i więcej (1 pkt); 3) obecność epizodów zakrzepowych w wywiadzie (1 pkt) [22].

Tabela 1.6.2. Skala prognostyczna oceny ryzyka powikłań zakrzepowych u chorych na nadpłytkowość samoistną IPSET-*thrombosis* (*International Prognostic Score for ET for thrombosis*) (źródło [19])

Czynnik ryzyka	Liczba punktów	Grupa ryzyka
Wiek > 60 lat	1	Niskie — 0–1 pkt.
Występowanie ≥ 1 spośród 3 czynników: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu	1	Pośrednie — 2 pkt.
Powikłania zakrzepowe w wywiadzie	2	Wysokie ≥ 3 pkt.
Obecność mutacji *JAK2* V617F	2	

Tabela 1.6.3. Skala prognostyczna oceny przeżycia chorych na nadpłytkowość samoistną IPSET (*International Prognostic Score for ET*) (źródło [22])

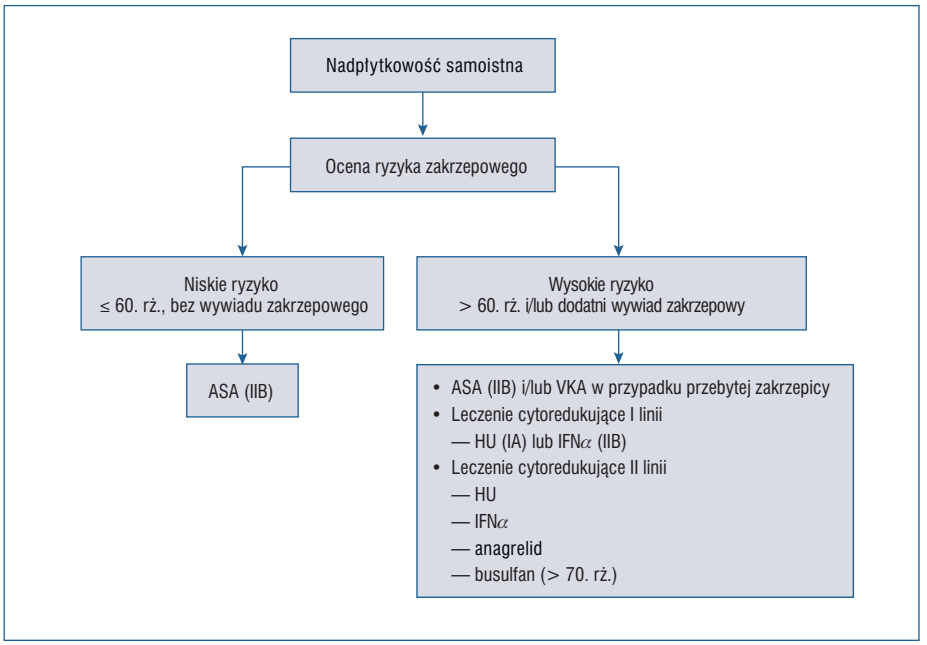
Czynnik ryzyka	Liczba punktów	Grupa ryzyka	Mediana czasu przeżycia
Wiek ≥ 60 lat	2	Niskie — 0 pkt.	Nieosiągnięta
Liczba WBC ≥ 11 G/l	1	Pośrednie — 1–2 pkt.	24,5 roku
Zakrzepica w wywiadzie	1	Wysokie — 3–4 pkt.	13,8 roku

WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych

1.6.5. Leczenie

Celem leczenia chorych na ET jest przede wszystkim obniżenie ryzyka powikłań zakrzepowych. Ponadto wśród celów leczenia należy uwzględnić zmniejszenie ryzyka krwawienia oraz eliminację objawów ogólnych towarzyszących chorobie. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy uwzględniać ryzyko transformacji ET do ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) i post-ET MF. Decyzję o rodzaju terapii należy podjąć po ocenie ryzyka zakrzepowego u pacjenta [10–12] (ryc. 1.6.1).

Skuteczność kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acid acetylsalicylic*) u pacjentów z ET nie była oceniana w randomizowanych badaniach klinicznych. Jednak, zgodnie z zaleceniami ELN (*European LeukemiaNet*) i ESMO (*European Society for Medical Oncology*), wszyscy chorzy na ET powinni być leczeni małą dawką ASA (75–100 mg) (IIB) [11, 12]. Wykazano, że ASA obniża ryzyko zarówno żylnych, jak i tętniczych powikłań zakrzepowych. Ponadto u znacznego odsetka chorych znosi objawy związane z zaburzeniami w mikrokrążeniu, takimi jak erytromelalgia, bóle głowy, parestezje, zaburzenia widzenia. U pacjentów z bardzo wysoką liczbą PLT (> 1000 G/l) należy zachować ostrożność przy włączaniu ASA ze względu na możliwe współwystępowanie AvWS. W tej grupie osób należy oznaczyć aktywność kofaktora rystocetyny i wstrzymać terapię przeciwpłytkową w przypadku, gdy aktywność ta jest mniejsza niż 30%. Aktywność kofaktora rystocetyny należy również oznaczyć u pacjentów z objawami skazy krwotocznej, na przykład krwawieniami z błon śluzowych [10–12].



Rycina 1.6.1. Schemat terapii chorych na nadpłytkowość samoistną zależnie od grupy ryzyka; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; VKA (*vitamin K antagonist*) — antagoniści witaminy K; HU (*hydroxyurea*) — hydroksymocznik; IFNα — interferon α

Niektórzy eksperci nie zalecają stosowania ASA u chorych z ET o bardzo niskim ryzyku zakrzepowym (< 60. rż. bez zakrzepicy w wywiadzie, bez mutacji *JAK2*, bez sercowo-naczyniowych czynników ryzyka), natomiast w ET z wysokim ryzykiem zakrzepowym i dodatkowo obecnością sercowo-naczyniowych czynników ryzyka proponują stosowanie ASA 2 razy/dobę [10].

Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (60. rż. i/lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie) dodatkowo kwalifikują się do leczenia cytoredukcyjnego. Lekiem pierwszego wyboru w tej grupie jest hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*) (IA). Wykazano, że zastosowanie HU zmniejsza liczbę powikłań zakrzepowych, nie wpływając na prawdopodobieństwo transformacji białaczkowej [23].

W przypadku osób poniżej 40. roku życia część autorów preferuje stosowanie interferonu alfa (IFNα) (IIB). Należy jednak podkreślić, że opublikowane badania z zastosowaniem IFNα nie miały charakteru randomizowanego, przeprowadzone były na stosunkowo niewielkich grupach pacjentów, z zastosowaniem różnych preparatów IFNα, a przy ocenie odpowiedzi kierowano się różnymi kryteriami [24–26]. Uwagi dotyczące stosowania IFNα w MPN zamieszczono w rozdziale 1.4.

W przypadku oporności lub nietolerancji leczenia pierwszej linii należy zmienić terapię, odpowiednio, na IFNα, HU, busulfan (u osób > 70. rż., dawkowanie — *patrz* rozdz. 1.4) lub anagrelid (IIB). Kryteria nietolerancji lub oporności na HU przedstawiono w tabeli 1.6.4 [11].

Wyniki badania, w którym porównywano skuteczność HU i anagrelidu w grupie 809 pacjentów z ET wysokiego ryzyka, opublikowane w 1995 roku, wykazały, że w grupie leczonej anagrelidem występowało więcej tętniczych powikłań zakrzepowych (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 2,16; p = 0,03), powikłań krwotocznych (OR 2,61; p = 0,008) oraz transformacji do MF (OR 2,92; p = 0,01), natomiast istotnie mniej żylnych powikłań zakrzepowych (OR 0,27; p = 0,006) [27, 28]. W kolejnym badaniu służącym porównaniu HU i anagrelidu (ANAHYDRET), przeprowadzonym w grupie 259 chorych z rozpoznaniem ET zgodnym z kryteriami WHO, z 2008 roku nie wykazano różnic pod względem skuteczności obu leków w zakresie częstości powikłań zakrzepowych i krwotocznych [28]. W badaniu ANAHYDRET nie opublikowano danych dotyczące transformacji ET do MF.

W przypadku konieczności szybkiego zmniejszenia liczby PLT można rozważyć przeprowadzenie zabiegu trombocytoferezy.

Tabela 1.6.4. Kryteria nietolerancji/oporności na hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*) u pacjentów z nadpłytkowością samoistną według *European LeukiemiaNet* (źródło [11])

1. Liczba PLT > 600 G/l mimo ≥ 3-miesięcznej terapii HU w dawce ≥ 2 g/d. lub
2. Liczba PLT > 400 G/l, liczba leukocytów < 2,5 G/l w przypadku stosowania dowolnej dawki HU lub
3. Liczba PLT > 400 G/l, stężenie hemoglobiny < 10 g/dl w przypadku stosowania dowolnej dawki HU lub
4. Niehematologiczne działania niepożądane związane z HU, takie jak: owrzodzenia na skórze i śluzówkach lub inne objawy skórno-śluzówkowe, gorączka, objawy ze strony przewodu pokarmowego

PLT (*platelets*) — płytki krwi

U wszystkich chorych na ET należy zwrócić uwagę na eliminację czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, ze szczególnym uwzględnieniem zaprzestania palenia tytoniu. Stosowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej jest niewskazane.

1.6.5.1. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Zaproponowane przez ekspertów ELN w 2009 roku kryteria odpowiedzi na leczenie dotyczą odpowiedzi kliniczno-hematologicznej, molekularnej i histopatologicznej [11]. Odpowiedź kliniczno-hematologiczna uwzględnia liczbę PLT, liczbę leukocytów, wielkość śledziony i obecność objawów związanych z chorobą. Kryteria ELN mają zastosowanie przede wszystkim w badaniach klinicznych i dotychczas nie udowodniono, by spełnienie warunków odpowiedzi całkowitej wpływało na OS pacjentów.

1.6.6. Rokowanie

Czas przeżycia chorych na ET nie różni się istotnie od przewidywanego czasu przeżycia w dobranej wiekowo grupie kontrolnej. Transformacja do AML zdarza się rzadko i dotyczy mniej niż 2% pacjentów. U 2–6% występuje transformacja do MF [22].

1.6.7. Szczególne sytuacje kliniczne

Zalecenia dotyczące postępowania u kobiet z MPN w okresie ciąży zamieszczono w rozdziale 1.4.

Postępowanie w zakrzepicy żyły wrotnej i zakrzepicy żył wątrobowych oraz w okresie okołooperacyjnym jest podobne jak u pacjentów z czerwienicą prawdziwą (*patrz* rozdz. 1.4.).

Piśmiennictwo

1. Moulard O., Mehta J., Fryzek J. i wsp. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Eur. J. Haematol. 2014; 92: 289–297.
2. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. i wsp. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005; 365: 1054–1061.
3. James C., Ugo V., Le Couedic J.P. i wsp. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature 2005; 434: 1144–1148.
4. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. i wsp. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1779–1790.
5. Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. i wsp. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell. 2005; 7: 387–397.
6. Them N.C., Kralovics R. Genetic basis of MPN: beyond JAK2-V617F. Curr. Hematol. Malig. Rep. 2013; 8: 299–306.
7. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. i wsp. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 2391–2405.
8. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. i wsp. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 2379–2390.

9. Geyer H.L., Scherber R.M., Dueck A.C. i wsp. Distinct clustering of symptomatic burden among myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients. Blood 2014; 123: 3803–3810.
10. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am. J. Hematol. 2017; 92: 94–108.
11. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. i wsp. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 761–770.
12. Vannucchi A.M., Barbui T., Cervantes F. i wsp. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 (supl. 5): v85–v99.
13. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. i wsp. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391–1405.
14. Thiele J., Kvasnicka H.M., Müllauer L. i wsp. Essential thrombocythemia versus early primary myelofibrosis: a multicenter study to validate the WHO classification. Blood 2011; 117: 5710–5718.
15. Barbui T., Thiele J., Passamonti F. i wsp. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 3179–3184.
16. Carobbio A., Thiele J., Passamonti F. i wsp. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. Blood 2011; 117: 5857–5859.
17. Falanga A., Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2012; 2012: 571–581.
18. Barbui T., Finazzi G., Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. Blood 2013; 122: 2176–2184.
19. Barbui T., Finazzi G., Carobbio A. i wsp. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood 2012; 120: 5128–5133.
20. Rumi E., Pietra D., Ferretti V. i wsp. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. Blood 2014; 123: 1544–1551.
21. Rotunno G., Mannarelli C., Guglielmelli P. i wsp. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. Blood 2014; 123: 1552–1555.
22. Passamonti F., Thiele J., Girodon F. i wsp. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2012; 120: 1197–1201.
23. Cortelazzo S., Finazzi G., Ruggeri M. i wsp. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N. Engl. J. Med. 1995; 332: 1132–1136.
24. Kiladjian J.J., Mesa R.A., Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. Blood 2011; 117: 4706–4715.
25. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Manshouri T. i wsp. Pegylated interferon-alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 5418–5424.
26. Mascarenhas J.O., Prchal J.T., Rambaldi A. Interim analysis of the Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) 112 Global Phase III Trial of Front Line Pegylated Interferon Alpha-2a Vs. Hydroxyurea in High Risk Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. Blood 2016; 128: 479–479.
27. Harrison C.N., Campbell P.J., Buck G. i wsp. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 33–45.
28. Gisslinger H., Gotic M., Holowiecki J. i wsp. Anagrelide compared to hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET study, a randomized controlled trial. Blood 2013; 121: 1720–1728.

1.7. Mastocytoza

Krzysztof Lewandowski

1.7.1. Wprowadzenie

Mastocytoza układowa jest klonalną chorobą komórki macierzystej szpiku. Nowotworowe mastocyty wywodzą się z wielopotencjalnej komórki krwiotwórczej szpiku CD34+/ /KIT+. W przebiegu choroby dochodzi do powstawania nacieków z morfologicznie i immunofenotypowo zmienionych mastocytów w jednym narządzie lub wielu narządach.

1.7.2. Epidemiologia

Częstość występowania mastocytozy nie została do końca określona. Szacuje się, że wynosi ona 5–10 przypadków/mln osób z ogólnej populacji na rok [1]. Choroba może się pojawić w każdym wieku. Obserwuje się dwa piki zachorowań: w dzieciństwie i w 2.–4. dekadzie życia [2]. U dzieci choroba przebiega zwykle łagodniej i może całkowicie ustąpić. U dorosłych przebieg jest zazwyczaj dłuższy, z tendencją do przechodzenia w postacie bardziej agresywne.

1.7.3. Patogeneza

Większość przypadków mastocytozy ma charakter sporadyczny, związany z wystąpieniem autoaktywującej mutacji somatycznej w obrębie genu *KIT* kodującego białko receptorowe dla czynnika wzrostu komórek tucznych/komórek macierzystych (SCFR, *mast/ /stem cell growth factor receptor*). Częstość występowania mutacji i ich charakter zależą od typu choroby. W mastocytozie u osób dorosłych w ponad 80% przypadków stwierdza się obecność mutacji genu *KIT* D816V lub rzadziej (< 5%) — D816Y, D816H, D816F,

D820G, V560G, F522C, E839K, V530I czy K509I. U niewielkiej liczby chorych potwierdzono także obecność innych mutacji somatycznych oraz występowanie genów fuzyjnych *FIP1L1/PDGFRα*, *AML1/ETO* (*RUNX1/RUNX1T1*). U pacjentów z zaawansowanymi postaciami choroby *KIT* D816V-dodatnich obserwuje się dodatkowo: defekty w obrębie genów kodujących białka sygnałowe (CBL, JAK2, KRAS, NRAS), epigenetyczne czynniki transkrypcyjne (ASXL1, DNMT3A, EZH2, TET2*)* lub czynniki zaangażowane w mechanizm składania mRNA, w tym SRSF2, SF3B1, U2AF1 [3]. Obecność mutacji genu *c-KIT* wydaje się wystarczająca do wystąpienia indolentnej postaci mastocytozy. Transformacja do postaci bardziej agresywnych wymaga dodatkowych defektów molekularnych, w tym między innymi w obrębie nowotworowego genu supresorowego *TET2* [3].

Mastocytozie mogą towarzyszyć objawy innego nowotworu układu krwiotwórczego (90%) lub układu chłonnego (10%).

1.7.4. Diagnostyka

1.7.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy kliniczne mastocytozy są bardzo różnorodne. Choroba może się ograniczać do obecności jedynie zmian skórnych (CM, *cutaneous mastocytosis*) lub mieć charakter układowy (SM, *systemic mastocytosis*), z wykładnikami nacieczenia oraz dysfunkcji wielu narządów, w tym wątroby, śledziony oraz szpiku. U dzieci częściej występuje CM, a do zachorowania dochodzi zwykle w ciągu pierwszych 2 lat życia. W większości tych przypadków obserwuje się jednak spontaniczną regresję zmian skórnych.

Przebieg kliniczny SM może mieć różny charakter: od postaci łagodnych (ISM, indolentna SM) do postaci o przebiegu agresywnym, zagrażającym życiu. Objawy SM można podzielić na 5 podstawowych kategorii: 1) systemowe, takie jak zmęczenie, utrata masy ciała, gorączka; 2) skórne; 3) zależne od uwalniania mediatorów z komórek tucznych, takie jak hipotonia, wstrząs, choroba wrzodowa, biegunka; 4) kostno-mięśniowo-stawowe; 5) występowanie bólów i zmian o typie osteopenii/osteoporozy.

Poza objawami zależnymi od zajęcia określonego narządu większość chorych prezentuje objawy zależne od uwalniania mediatorów z komórek tucznych, w tym histaminy i cytokin uczestniczących w procesach zapalnych. Rodzaj objawów w dużej mierze zależy od wieku chorego. U dzieci dominują objawy skórne (70–90%), zwykle pod postacią pokrzywki (*urticaria pigmentosa*) lub odosobnionych/wieloogniskowych nacieków. Choroba ma tendencję do samoistnego ustępowania, z reguły w okresie dojrzewania. W przeciwieństwie do dziecięcych postaci mastocytozy u osób dorosłych choroba ma przeważnie postać układową, progresywną i przebiega bardziej agresywnie. Oprócz zajęcia narządów wewnętrznych u większości chorych objawy występują również na skórze. Mastocytoza może mieć bardzo różnorodny obraz kliniczny. Z tego powodu wyodrębniono różne postaci choroby (tab. 1.7.1). Część objawów jest bardzo istotna dla przebiegu schorzenia oraz rokowania. W najnowszych opracowaniach klasyfikacyjnych nazwano je objawami typu B i C (tab. 1.7.2). Po ustaleniu rozpoznania SM należy ocenić stopień zaawansowania nowotworu — czy jest to ISM, tląca się SM (SSM, *smoldering SM*), czy agresywna SM (ASM, *aggressive SM*). Rozpoznanie poszczególnych postaci ułatwia analiza

Tabela 1.7.1. Charakterystyka laboratoryjna i kliniczna poszczególnych postaci mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) (źródło [4])

Postać mastocytozy układowej	Typowe zmiany/objawy
Indolentna postać mastocytozy układowej (ISM, *indolent SM*)	Spełnione kryteria rozpoznania SM, ale nie występują objawy C ani zmiany odpowiadające rozpoznaniu AHNMD. Masa komórek tucznych jest mała, ale zmiany skórne są często obecne. W tej postaci choroby można wyodrębnić dwie postaci: — mastocytozę szpiku kostnego: ISM z zajęciem szpiku, ale bez zmian skórnych — tlącą się SM: ISM, ale z obecnością ≥ 2 objawów B, przy nieobecności objawów C. Zwykle obecne są zmiany skórne
Mastocytoza układowa powiązana z obecnością innego nowotworu hematologicznego (SM-AHNMD, *systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast-cell lineage disease*)	Spełnione są kryteria rozpoznania SM i kryteria rozpoznania danego nowotworu układu krwiotwórczego wg klasyfikacji WHO
Agresywna mastocytoza układowa (ASM, *aggressive SM*)	Spełnione są kryteria rozpoznania SM. Obecny ≥ 1 z objawów C. Bez cech białaczki z komórek tucznych. Zmienne występowanie zmian skórnych
Białaczka z komórek tucznych (MCL, *mast cell leukemia*)	Spełnione są kryteria rozpoznania SM. W badaniu szpiku obecny rozsiany naciek, zwykle zbity, złożony z atypowych, niedojrzałych komórek tucznych. Odsetek komórek tucznych w biopsji aspiracyjnej ≥ 20%. Wyodrębnia się 2 postaci choroby: — postać typową: komórki tuczne stanowią ≥ 10% krwinek białych we krwi obwodowej — postać niebiałaczkową: komórki tuczne stanowią < 10% krwinek białych we krwi obwodowej. W postaci tej zwykle nieobecne są zmiany skórne

AHNMD (*associated clonal hematological non-mast cell lineage disease*) — towarzysząca klonalna choroba hematologiczna wywodząca się z innej niż komórki tuczne linii krwiotwórczej; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia

obecności poszczególnych objawów B i C. Stwierdzenie objawów B zwykle oznacza dużą masę komórek nowotworowych i niewystępowanie zaburzeń funkcji narządów. Algorytm diagnostyczny umożliwiający rozpoznawanie poszczególnych postaci SM przedstawiono na rycinie 1.7.1 (IIIB).

1.7.4.2. Badania laboratoryjne

U chorych z mastocytozą obserwuje się wiele zmian w badaniach obrazowych oraz w wynikach badań laboratoryjnych. Większość chorych z SM (95%) ma podwyższone stężenie tryptazy w surowicy, które koreluje z masą komórek nowotworowych. Jeśli stężenie tryptazy stale utrzymuje się powyżej 20 ng/ml, to spełnionej jest mniejsze kryterium rozpoznania SM według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health*

Tabela 1.7.2. Charakterystyka objawów B oraz objawów C u chorych na mastocytozę (źródło [4])

Objawy typu B	Objawy typu C*
Obecność nacieku z komórek tucznych w obrębie szpiku (> 30%) w formie ogniskowych, gęstych agregatów ze stężeniem całkowitym tryptazy we krwi > 200 ng/ml	Objawy niewydolności szpiku kostnego pod postacią jedno- lub wieloliniowej cytopenii (ANC < 1 G/l, stężenie Hb < 10 g/dl lub liczba płytek < 100 G/l)
Obecność objawów dysplazji lub mieloproliferacji w linii innej niż linia komórek tucznych, niespełniających jednak kryteriów rozpoznania innego nowotworu układu krwiotwórczego (AHNMD), przy prawidłowych lub nieznacznie nieprawidłowych wynikach morfologii i rozmazu krwi	Hepatomegalia w badaniu przedmiotowym z cechami laboratoryjnymi uszkodzenia narządu, wodobrzusze i/lub nadciśnienie wrotne
Hepatomegalia bez zmian w testach czynnościowych wątroby, i/lub splenomegalia w badaniu przedmiotowym bez cech hipersplenizmu, i/lub powiększenie węzłów chłonnych w badaniu przedmiotowym lub w badaniach obrazowych (> 2 cm)	Splenomegalia w badaniu przedmiotowym z cechami hipersplenizmu
Zajęcie układu kostnego z obecnością dużych zmian osteolitycznych i/lub złamań patologicznych Objawy zespołu złego wchłaniania z utratą masy ciała w wyniku obecności nacieku z komórek tucznych w przewodzie pokarmowym	

*Muszą się wiązać z obecnością nacieku z komórek tucznych; ANC (*absolute neutrophil count*) — bezwzględna liczba neutrofilów; Hb — hemoglobina; AHNMD (*associated clonal hematological non-mast-cell lineage disease*) — towarzysząca klonalna choroba hematologiczna wywodząca się z innej niż komórki tuczne linii krwiotwórczej

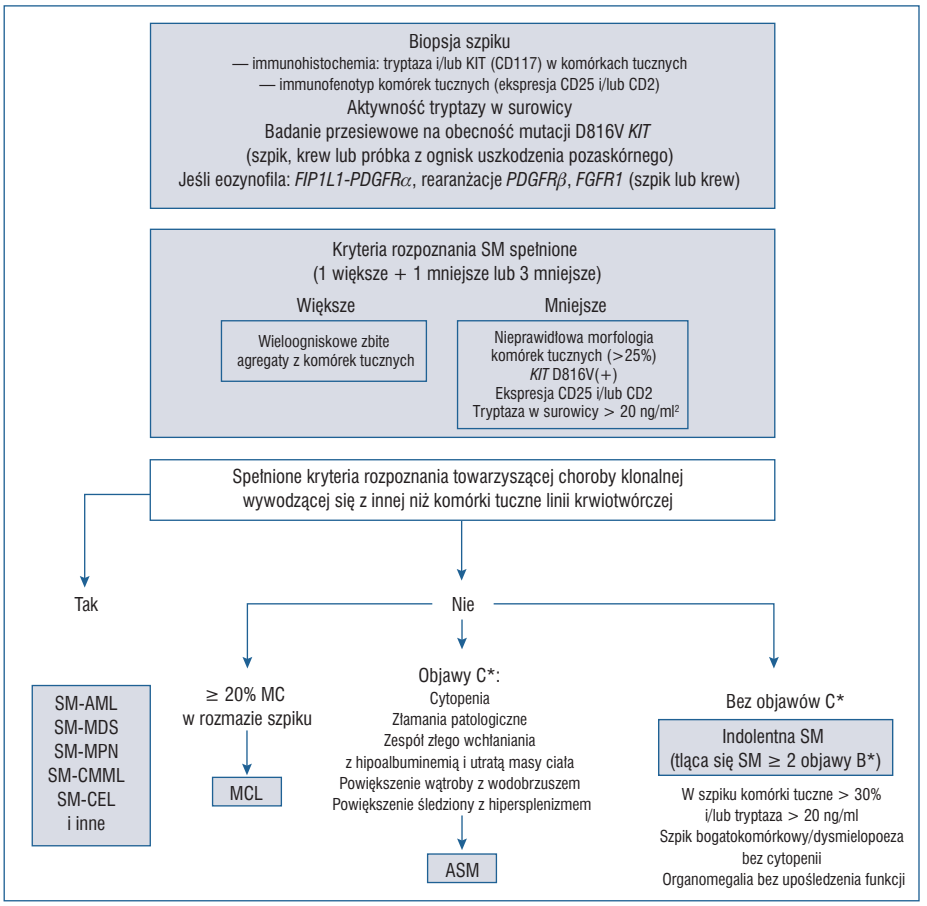
Organization). Stwierdzenie występowania objawów C sugeruje obecność zmian narządowych w wyniku nacieczenia nowotworowego. Z tego powodu niezbędna jest szczegółowa ocena obecności zmian chorobowych za pomocą badań obrazowych (ultrasonografii [USG], tomografii komputerowej [CT, *computed tomography*]). W przypadku potwierdzenia ich obecności niezbędne jest wykonanie biopsji zmian z oceną immunohistochemiczną (III B) [5].

1.7.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Nowotworowe mastocyty wywodzą się z wielopotencjalnej komórki krwiotwórczej szpiku CD34+/KIT+. W przypadkach typowych wykazują ekspresję tryptazy, chymazy i antygenu CD117 oraz nieprawidłową ekspresję powierzchniowych antygenów CD2 i/lub CD25. W większości przypadków (90%) stwierdza się w nich obecność mutacji genu *KIT* D816V lub rzadziej (5%): D816Y, D816H, D816F. Ich występowanie jest typowe dla mastocytozy u osób dorosłych. W postaciach pediatrycznych rzadziej stwierdza się obecność mutacji genu *KIT* (ok. 30%).

1.7.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Zgodnie z klasyfikacją WHO [4] wyróżnia się następujące postaci mastocytozy: 1) skórną — CM; 2) indolentną — ISM; 3) powiązaną z występowaniem innego nowotworu



Rycina 1.7.1. Algorytm diagnostyczny w zaawansowanych przypadkach mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) (zmodyfikowano na podstawie [4]); **patrz* tab 1.7.2; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny; MPN (*myeloproliferative neoplasm*) — nowotwór mieloproliferacyjny; CMML (*chronic myelomonocytic leukemia*) — przewlekła białaczka mielomonocytowa; CEL (*chronic eosinophilic leukemia*) — przewlekła białaczka eozynofilowa; MC (*mast cell*) komórka tuczna; MCL (*mast cell leukemia*) — białaczka z komórek tucznych; ASM (*aggressive systemic mastocytosis*) — agresywna mastocytoza układowa

hematologicznego (SM-AHNMD, *systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast cell lineage disease*); 4) agresywną — ASM; 5) białaczkę z komórek tucznych (MCL, *mast cell leukemia*); 6) mięsaka z komórek tucznych (MCS, *mast cell sarcoma*); 7) pozaskórną *mastocytoma* (*extracutaneous mastocytoma*). W różnicowaniu należy uwzględnić różne jednostki chorobowe, szczególnie w przypadkach z brakiem typowych zmian skórnych. Ich zestawienie przedstawiono w tabeli 1.7.3.

Tabela 1.7.3. Różnicowanie mastocytozy układowej (SM, *systemic mastocytosis*) z wybranymi chorobami oraz zespołami chorobowymi

Objaw kliniczny/laboratoryjny	Choroba (zespół chorobowy)
Cytopenia + podwyższone stężenie tryptazy*	MDS
	AML
Nadpłytkowość i/lub włóknienie w szpiku i splenomegalia + podwyższone stężenie tryptazy*	PMF
	ET, RARS-T
Leukocytoza + eozynofilia + podwyższone stężenie tryptazy*	CEL
	CML
	AML M4eo wg FAB, MPN
	z rearanżacją *PDGFR* lub *FGFR1*
Leukocytoza z obecnością blastów + podwyższone stężenie tryptazy*	AML
	CML w okresie kryzy blastycznej
Wzrost zawartości krążących komórek metachromatycznych	CML (faza przewlekła lub akceleracji)
	MML CBL
Limfadenopatia i hepato-/splenomegalia	NHL
	HL**
Masywna osteoliza z obecnością złamań + osteoporoza + podwyższone stężenie tryptazy*	PCM***

*Podwyższone stężenie tryptazy > 20 ng/ml jest często stwierdzane u chorych z nowotworami układu krwiotwórczego. U wybranych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) osoczowe stężenie tryptazy może przekraczać 500 ng/ml; **w przypadkach SM w komórkach nowotworowych zwykle stwierdza się ekspresję CD30; ***u niektórych chorych z SM można potwierdzić obecność paraproteiny, a w wyjątkowych przypadkach — objawy szpiczaka plazmocytowego (SM-PCM, *systemic mastocytosis plasma cell myeloma*). Do zmian kostnych w SM zwykle dochodzi niezależnie od obecności paraproteiny; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny; PMF (*primary myelofibrosis*) — pierwotna mielofibroza; ET (*essential thrombocythemia*) — nadpłytkowość samoistna; RARS-T (*refractory anemia with ring sideroblasts associated with thrombocytosis*) — niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością patologicznych syderoblastów oraz nadpłytkowością; CEL (*chronic eosinophilic leukemia*) — przewlekła białaczka eozynofilowa; CML (*chronic myelogenous leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; FAB — *French–American–British*; MPN (*myeloproliferative neoplasm*) — nowotwór mieloproliferacyjny; MML (*myelomonocytic leukemia*) — białaczka mielomonocytowa; CBL (*chronic basophilic leukemia*) — przewlekła białaczka bazofilowa; NHL (*non-Hodgkin lymphoma*) — chłoniak nie-Hodgkina; HL (*Hodgkin lymphoma*) — chłoniak Hodgkina; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy

1.7.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Po ustaleniu rozpoznania SM należy określić postać nowotworu (ISM, SSM czy ASM) z uwzględnieniem występowania lub niewystępowania objawów B i C (tab. 1.7.1). Stwierdzenie objawów B oznacza występowanie dużej masy komórek nowotworowych, ale bez cech uszkodzenia funkcji narządów, objawy C zaś wskazują na uszkodzenie funkcji narządów wynikające z obecności nacieków nowotworowych, co wymaga potwierdzenia za pomocą biopsji.

Kryteria SSM są spełnione wtedy, gdy występują co najmniej 2 objawy B, ale nie ma cech uszkodzenia narządowego. Jeśli obecny jest co najmniej jeden objaw C, wtedy chory

spełnia kryteria ASM lub — gdy dodatkowo stwierdza się co najmniej 20% nowotworowych mastocytów w szpiku kostnym — MCL.

1.7.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Najważniejszym czynnikiem prognostycznym jest postać choroby według klasyfikacji WHO (postać indolentna *v.* agresywne postaci mastocytozy, *patrz* podrozdz. 1.7.4.4).

1.7.5. Leczenie

Leczenie u osób dorosłych ma charakter zindywidualizowany. Jest wynikiem różnorodnego przebiegu klinicznego oraz braku możliwości poznania molekularnego podłoża choroby u poszczególnych pacjentów. W przypadkach SM z obecnymi mutacjami domeny transbłonowej *c-KIT* (np. F522C, K509I) opisano znaczną poprawę po zastosowaniu inhibitora kinaz tyrozynowych — imatynibu. Pewne nadzieje wiąże się z nowymi lekami celowanymi molekularnie (midostauryna/PKC412), których zastosowanie może istotnie zmienić rokowanie w tej grupie pacjentów. Skuteczność zabiegów przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych z zaawansowanymi postaciami choroby nie została dotąd w pełni potwierdzona. Wiadomo jednak, że nawet w przypadku pomyślnego przeszczepienia po przygotowaniu mieloablacyjnym czas trwania odpowiedzi jest krótki.

Z tego powodu leczenie zdefiniowanych postaci SM w większości przypadków ma charakter objawowy, nakierowany na łagodzenie objawów cytokinowych związanych z degranulacją komórek tucznych (MCMRS, *mast cell mediator release syndrome*). Najczęściej są to: świąd, pokrzywka, rumień, obrzęki naczyniowe, biegunka, napady anafilaksji. Postępowanie objawowe obejmuje również zapobieganie zależnemu od obecności nacieków z komórek tucznych uszkodzeniu/upośledzeniu funkcji narządów, w tym zmian kostnych (złamania, osteoporoza), zaburzeniom czynności wątroby i/lub śledziony (hipersplenizm). Równie ważne jest stosowanie terapii substytucyjnej preparatami krwiopochodnymi, jak też leczenie cytoredukcyjne w przypadkach zaawansowanych, opornych na leczenie czy o progresywnym przebiegu. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować na podstawie analizy obecności określonych objawów chorobowych, typu choroby oraz obecności defektów molekularnych powiązanych z aktywnością procesu chorobowego.

Opracowane przez IWG-MRT (*International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*) i ECNM (*European Competence Network on Mastocytosis*) kryteria przedstawiono w tabelach 1.7.4 i 1.7.5 [5]. W przyjętych uzgodnieniach użyto terminu „uszkodzenie narządów" (*organ damage*) zamiast stosowanego uprzednio terminu „objawy C". W propozycji tej w zaawansowanych postaciach SM rozróżniono kryteria uszkodzenia narządów niehematologicznych od uszkodzenia narządów hematologicznych. Zdefiniowano także na nowo podstawy oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie (m.in. poprawy klinicznej [CI, *clinical improvement*]).

Tabela 1.7.4. Kryteria oceny poprawy klinicznej u chorych z wykładnikami uszkodzenia narządów w przebiegu zaawansowanej mastocytozy układowej zaproponowane przez IWG-MRT (*International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*) i ECNM (*European Competence Network on Mastocytosis*) (źródło [5])

Objaw	Objaw podlegający ocenie w zakresie odpowiedzi klinicznej	Kryteria odpowiedzi określające stopień poprawy klinicznej*
Niehematologiczny		
Wodobrzusze (*ascites*) lub wysięk opłucnowy	Objawowa postać *ascites* lub wysięku opłucnowego wymagająca interwencji medycznej, takiej jak podanie diuretyków (stopień 2.), lub wymagająca wykonania ≥ 2 leczniczych paracentez lub torakocentezy w odstępach ≥ 28 dni w ciągu ostatnich 12 tygodni (stopień 3.), z czego 1 z nich w ciągu 6 tygodni przed zastosowaniem leczenia	Całkowite ustąpienie *ascites* lub wysięku opłucnowego** i uniezależnienie od diuretyku(-ów) przez ≥ 12 tygodni lub bez potrzeby terapeutycznej paracentezy bądź torakocentezy przez ≥ 12 tygodni
Zaburzenia funkcji wątroby	Zmiany w zakresie stężenia bezpośredniej bilirubiny, aktywności AspAT, ALAT lub ALP ≥ 2. stopnia*** przy występowaniu *ascites* i/lub klinicznie istotnego nadciśnienia wrotnego, i/lub obecność nacieku wątroby przez komórki tuczne potwierdzonego biopsją bądź inna niezidentyfikowana przyczyna zaburzeń funkcji wątroby	Powrót ≥ 1 wyniku testu funkcji wątroby do wartości prawidłowej przez ≥ 12 tygodni
Hipoalbuminemia	≥ 2. stopień (< 3 g/dl)	Powrót wartości stężenia albumin we krwi do wartości prawidłowej przez ≥ 12 tygodni
Objawowa znaczna splenomegalia	Śledziona wyczuwalna 5 cm poniżej łuku żebrowego, uczucie dyskomfortu i/lub wczesnej sytości	Redukcja splenomegalii ≥ 50% w badaniu przedmiotowym, niezgłaszanie uczucia dyskomfortu i/lub wczesnej sytości utrzymujące się przez ≥ 12 tygodni
Hematologiczny		
ANC	Wyjściowo stopień ≥ 3. (ANC < 1 G/l)	Minimum 100-proc. wzrost ANC przy wartości bezwzględnej neutrofilii ≥ 0,5 G/l przez ≥ 12 tygodni
Niedokrwistość (niezależna od przetoczeń)	W stopniu ≥ 2. (Hb < 10 g/dl)	Wzrost wartości Hb o ≥ 2 g/dl utrzymujący się przez ≥ 12 tygodni

→

Tabela 1.7.4 cd. Kryteria oceny poprawy klinicznej u chorych z wykładnikami uszkodzenia narządów w przebiegu zaawansowanej mastocytozy układowej zaproponowane przez IWG-MRT (*International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*) i ECNM (*European Competence Network on Mastocytosis*) (źródło [5])

Objaw	Objaw podlegający ocenie w zakresie odpowiedzi klinicznej	Kryteria odpowiedzi określające stopień poprawy klinicznej*
Niedokrwistość (zależna od przetoczeń)	Konieczność przetaczania min. 6 j. koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia z ostatnim przetoczeniem w ciągu poprzedzających 4 tygodni. Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych powinny być brane pod uwagę, jeśli powodem ich zastosowania była niedokrwistość ze stężeniem Hb ≤ 8,5 g/dl, niewynikająca z krwawienia, hemolizy lub leczenia	Niezależność od przetoczeń przez ≥ 12 tygodni i utrzymywanie minimalnego stężenia Hb 8,5 g/dl pod koniec 12-tygodniowego okresu odpowiedzi
Małopłytkowość (niezależna od przetoczeń)	W stopniu ≥ 2. (płytki < 75 G/l)	Wzrost liczby płytek o min. 100% ze wzrostem bezwzględnej liczby płytek o ≥ 50 G/l bez potrzeby przetoczeń płytek przez ≥ 12 tygodni
Małopłytkowość (zależna od przetoczeń)	1. Konieczność transfuzji min. 6 j. koncentratu krwinek płytkowych uzyskanych metodą aferezy w ciągu 12 tygodni poprzedzających leczenie 2. Co najmniej 2 j. przetoczono w poprzedzających 4 tygodniach 3. Transfuzji dokonywano jedynie w przypadku liczby płytek < 20 G/l	Niezależność od przetoczeń przez min. 12 tygodni z utrzymywaniem się liczby płytek ≥ 20 G/l

*Kryteria odpowiedzi ustalono, stosując zalecenia *National Institutes of Health* CTC version 4.03; **w przypadku *ascites* i wysięku opłucnowego radiolodzy stosują terminy „ślad" lub „minimalny *asictes*"; ***pomiar aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) stosuje się w celu określenia wątrobowego lub szpikowego wzrostu aktywności fosfatazy alkalicznej, ale nie może być stosowany do laboratoryjnej oceny uszkodzenia wątroby; ALAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; ALP (*alkaline phospatase*) — fosfataza alkaliczna; ANC (*absolute neutrophil count*) — bezwzględna liczba granulocytów; Hb — hemoglobina

1.7.5.1. Indolentna postać mastocytozy

W większości przypadków postępowanie ma charakter profilaktyczny lub objawowy. Po analizie wywiadu chorobowego zaleca się unikanie czynników inicjujących degranulację komórek tucznych, takich jak leki (kwas acetylosalicylowy, środki znieczulające), ukąszeń (jady), a także spożywania alkoholu i zażywania narkotyków. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących MCMRS należy jak najszybciej zastosować leki antyhistaminowe (antagoniści receptora H i H), kromoglikan dwusodowy i/lub epinefrynę (IIIB) [4].

1.7.5.2. Agresywna postać mastocytozy

Dane dotyczące skuteczności interferonu alfa (IFNα) w leczeniu chorych na SM opublikowano w 1992 roku [6]. Wykazano skuteczność leku w łagodzeniu nasilenia objawów związanych z degranulacją komórek tucznych. Później potwierdzono skuteczność IFNα_{2b} w zakresie zmniejszenia stopnia nacieczenia szpiku kostnego, nasilenia cytopenii, zmniejszenia nasilenia procesu osteoporozy, organomegalii, wodobrzusza, a także zmian skórnych [7]. Jednak nie u wszystkich chorych podanie tego leku powoduje poprawę kliniczną. Odsetek odpowiedzi większych, rozumianych jako całkowite ustąpienie przynajmniej jednego z objawów C stwierdzanych wyjściowo, ocenia się na 20–30%. Jego skuteczność i tolerancję stosowania poprawia jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów [8, 9]. Jak dotąd nie ma jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jaki jest optymalny czas stosowania IFNα oraz jaka jest odpowiednia dawka. Zauważono bowiem, że efekt terapeutyczny stosowania leku u większości chorych jest nietrwały, a do utraty uzyskanych odpowiedzi w większości przypadków dochodzi kilka miesięcy po zaprzestaniu jego podawania. Według ostatnio opublikowanych zaleceń leczenie IFNα należy rozpoczynać od dawki 1–3 mln j. podskórnie 3 razy w tygodniu, zwiększając dawkę w miarę tolerancji oraz odpowiedzi do 3–5 mln j. 3–5 razy w tygodniu (IIIB). Jednocześnie należy stosować prednizolon w dawce 30–60 mg/dobę doustnie przez pierwsze 2–3 miesiące. W przypadku dobrej tolerancji terapię za pomocą INFα należy kontynuować do czasu utrzymywania się odpowiedzi [10].

Skuteczność kladrybiny potwierdzono we wszystkich postaciach SM (IIIB). Lek wykazuje aktywność cytostatyczną w odniesieniu do komórek tucznych zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* [11]. Doświadczenia kliniczne wskazują, że lek należy stosować w przypadkach wymagających szybkiej redukcji masy guza, a także u chorych z opornością na IFNα lub jego nietolerancją. Zalecana dawka kladrybiny wynosi 5 mg/$/m^2$ (w 2-godz. infuzji lub podskórnie) przez kolejnych 5 dni co 4–6 tygodni [12–14]. Lek wykazuje aktywność *in vitro* zarówno w odniesieniu do komórek z typem dzikim *KIT*, jak też do form zmutowanych (F522C, V560G). Nie stwierdzono jednak jego aktywności w stosunku do komórek z najczęściej występującą mutacją D816V.

Imatynib został zaaprobowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia dorosłych chorych na ASM z nieobecną mutacją *KIT* D816V lub nieznanym stanem mutacyjnym genu *KIT* (IIB). Zalecana dawka leku wynosi 400 mg/dobę. Istnieją doniesienia wskazujące, że z powodzeniem można go stosować również u chorych z potwierdzoną obecnością mutacji *c-KIT* wrażliwych na imatynib [15].

W badaniach eksperymentalnych dazatynib okazał się skuteczny w przypadku komórek z obecnymi mutacjami c-*KIT*, w tym z mutacją D816V (IIIB) [16]. Lek wykazuje jednak umiarkowaną aktywność w SM z obecną mutacją D816V [17, 18]. Jak dotąd nie ustalono, w jakich postaciach SM zastosowanie leku przynosi istotną korzyść. Rekomendowaną dawką jest 70–140 mg/dobę doustnie.

W warunkach *in vitro* midostaurin (PKC412) hamuje aktywność zmutowanej kinazy KIT (D816Y, D816V) [19]. W niedawno przedstawionych wynikach badania II fazy wykazano, że podanie leku w dawce 100 mg 2 razy/dobę u chorych z zaawansowanymi postaciami SM pozwala uzyskać większą odpowiedź u ponad 60% z nich (IIB). Po obserwacji trwającej 27 miesięcy nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi oraz mediany przeżycia. Do redukcji dawek leku w związku z wystąpieniem objawów toksycznych doszło u 56% chorych (nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, cytopenie) [20]. Wskazaniem do stosowania leku w monoterapii według aktualnej charakterystyki produktu leczniczego są ASM u osób dorosłych, mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN, *systemic mastocytosis with an associated hematologic neoplasm*) oraz MCL.

1.7.5.3. Mastocytoza z towarzyszącym nowotworem mieloproliferacyjnym FIP1L1-PDGFRα-dodatnim

Doświadczenia w zakresie leczenia chorych na tę postać mastocytozy są ograniczone (IIIB). W jednym z doniesień z *Mayo Clinic* imatynib stosowno w dawce 400 mg w okresie indukcji remisji oraz 200–400 mg/dobę w okresie podtrzymywania uzyskanej odpowiedzi. W grupie 27 pacjentów całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 18%, a mediana czasu trwania odpowiedzi była równa 19,6 miesiąca. Najwyższy odsetek odpowiedzi potwierdzono dla chorych z ASM (50%) (IIIB) [13].

1.7.5.4. Mastocytoza układowa z obecnością innego nowotworu hematologicznego

Postępowanie w przypadkach SM z obecnością innego nowotworu hematologicznego powinno być nakierowane na leczenie typowe dla określonej choroby towarzyszącej [4].

1.7.6. Obserwacja po leczeniu

Monitorowanie aktywności procesu chorobowego powinno uwzględniać badanie podmiotowe, przedmiotowe i laboratoryjne. W przypadkach ze zidentyfikowanym defektem molekularnym wskazana jest ocena jego obecności metodą jakościową. Podobnie w przypadku progresji choroby lub utraty uprzednio uzyskanej odpowiedzi należy rozważyć celowość ponownego wykonania badań laboratoryjnych (w tym molekularnych) w celu identyfikacji zmian odpowiedzialnych za niepowodzenie terapii/progresję choroby.

1.7.7. Rokowanie

W przypadku CM zarówno u dorosłych, jak i u dzieci rokowanie jest dobre. W większości przypadków SM przeżycie całkowite jest zbliżone do przeżycia osób z populacji

ogólnej. Przeciwnie u chorych z postaciami SM o agresywnym przebiegu — w porównaniu z osobami z populacji ogólnej ich przeżycie całkowite jest krótsze i wynosi 41 miesięcy w przypadku pacjentów z ASM, 24 miesiące w SM-AHNMD oraz 2 miesiące u chorych z MCL. W przypadkach SM-AHNMD przeżycie jest bardzo zróżnicowane i wynosi średnio 31 miesięcy u chorych na nowotwór mieloproliferacyjny, 15 miesięcy w przypadkach z towarzyszącą przewlekłą białaczką mielomonocytową, 13 miesięcy w przypadkach z zespołem mielodysplastycznym oraz 11 miesięcy w przypadkach z towarzyszącą ostrą białaczką. Ostatnio wykazano także, że zarówno obecność mutacji *c-KIT* D816V w więcej niż jednej linii komórkowej, jak i zawartość allelu *c-KIT* D816V mają istotny wpływ na przebieg i fenotyp choroby [21].

Piśmiennictwo

1. Amon U., Hartmann K., Horny H.P., Nowak A. Mastocytosis — an update. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2010; 8: 695–711.
2. Hartmann K., Henz B.M. Mastocytosis: recent advances in defining the disease. Br. J. Dermatol. 2001; 144: 682–695.
3. Jawhar M., Schwaab J., Schnittger S. i wsp. Molecular profiling of myeloid progenitor cells in multi-mutated advanced systemic mastocytosis identifies KIT D816V as a distinct and late event. Leukemia 2015; 29: 1115–1122.
4. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. Am. J. Hematol. 2016; 91: 1147–1159.
5. Gotlib J., Pardanani A., Akin C. i wsp. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. Blood 2013; 121: 2393–2401.
6. Kluin-Nelemans H.C., Jansen J.H., Breukelman H. i wsp. Response to interferon alfa-2b in a patient with systemic mastocytosis. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 619–623.
7. Butterfield J.H. Response of severe systemic mastocytosis to interferon alpha. Br. J. Dermatol. 1998; 138: 489–495.
8. Delaporte E., Pierard E., Wolthers B.G. i wsp. Interferon-alpha in combination with corticosteroids improves systemic mast cell disease. Br. J. Dermatol. 1995; 132: 479–482.
9. Hauswirth A.W., Simonitsch-Klupp I., Uffmann M. i wsp. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. Leuk Res 2004; 28: 249–257.
10. Butterfield J.H., Tefferi A., Kozuh G.F. Successful treatment of systemic mastocytosis with high-dose interferon-alfa: long-term follow-up of a case. Leuk. Res. 2005; 29: 131–134.
11. Bohm A., Sonneck K., Gleixner K.V. i wsp. In vitro and in vivo growth-inhibitory effects of cladribine on neoplastic mast cells exhibiting the imatinib-resistant KIT mutation D816V. Exp. Hematol. 2010; 38: 744–755.
12. Kluin-Nelemans H.C., Oldhoff J.M., Van Doormaal J.J. i wsp. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. Blood 2003; 102: 4270–4276.
13. Lim K.H., Pardanani A., Butterfield J.H. i wsp. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. Am. J. Hematol. 2009; 84: 790–794.
14. Pardanani A., Hoffbrand A.V., Butterfield J.H., Tefferi A. Treatment of systemic mast cell disease with 2-chlorodeoxyadenosine. Leuk. Res. 2004; 28: 127–131.
15. Zermati Y., De Sepulveda P., Feger F. i wsp. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 on the kinase activity of wild-type and various mutated c-kit receptors found in mast cell neoplasms. Oncogene 2003; 22: 660–664.
16. Shah N.P., Lee F.Y., Luo R. i wsp. Dasatinib (BMS-354825) inhibits KIT D816V, an imatinib-resistant activating mutation that triggers neoplastic growth in most patients with systemic mastocytosis. Blood 2006; 108: 286–291.

17. Verstovsek S., Tefferi A., Cortes J. i wsp. Phase II study of dasatinib in Philadelphia chromosome-negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. Clin. Cancer Res. 2008; 14: 3906–3915.
18. Verstovsek S. Advanced systemic mastocytosis: the impact of KIT mutations in diagnosis, treatment, and progression. Eur. J. Haematol. 2012; 90: 89–98.
19. Gleixner K.V., Mayerhofer M., Aichberger K.J. i wsp. PKC412 inhibits in vitro growth of neoplastic human mast cells expressing the D816V-mutated variant of KIT: comparison with AMN107, imatinib, and cladribine (2CdA) and evaluation of cooperative drug effects. Blood 2006; 107: 752–759.
20. Gotlib J., Kluin-Nelemans H.C., George T.I. i wsp. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. N. Engl. J. Med. 2016; 374: 2530–2541.
21. Lim K.H., Tefferi A., Lasho T.L. i wsp. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. Blood 2009; 113: 5727–5736.

1.8. Nowotwory mieloidalne i limfoidalne przebiegające z eozynofilią

Grzegorz Helbig

1.8.1. Definicja hipereozynofilii i zespołu hipereozynofilowego

Hipereozynofilia (HE) oznacza liczbę komórek kwasochłonnych we krwi obwodowej powyżej 1,5 G/l, obserwowaną co najmniej 2-krotnie w odstępie miesięcznym, i/lub tkankowy naciek komórkami kwasochłonnymi, który jest definiowany następująco:

— odsetek komórek kwasochłonnych w szpiku wynosi więcej niż 20% wszystkich komórek jądrzastych i/lub
— naciek tkankowy komórkami kwasochłonnymi jest znaczący w opinii oceniającego patomorfologa, i/lub
— stwierdza się tkankowe depozyty białek uwalnianych z ziarnistości kwasochłonnych (może temu towarzyszyć obecność infiltracji kwasochłonnej tkanek lub jej brak).

Zespół hipereozynofilowy (HES, *hypereosinophilic syndrome*) wymaga spełnienia 3 kryteriów:

— wykazania HE we krwi obwodowej;
— stwierdzenia uszkodzenia narządu lub tkanki będącego wynikiem nacieku kwasochłonnego i/lub obecności depozytów białek kwasochłonnych:
  • włóknienia serca, płuc, skóry lub innych narządów,
  • zakrzepicy z zatorowością lub bez niej,
  • rumienia skórnego, owrzodzenia, świądu, obrzęku naczynioruchowego lub innej zmiany,
  • obwodowej lub ośrodkowej neuropatii,
  • innego uszkodzenia narządów mającego niewątpliwy związek z HE;
— wykluczenia innych niezwiązanych z HE przyczyn uszkodzenia narządów [1].

1.8.2. Klasyfikacja nowotworów mieloidalnych i limfoidalnych związanych z eozynofilią

Klasyfikacja nowotworów mieloidalnych i limfoidalnych związanych z eozynofilią opiera się na wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (tab. 1.8.1) [2, 3] oraz Grupy Roboczej ds. chorób przebiegających z eozynofilią (tab. 1.8.2) [2].

Tabela 1.8.1. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) chorób przebiegających z eozynofilią (na podstawie [2, 3])

Jednostka chorobowa	Definicja/patogeneza
CEL-NOS	HE we krwi obwodowej Nieobecny chromosom Filadelfia lub gen *BCR-ABL1* Wykluczenie innych Filadelfia-ujemnych nowotworów mieloproliferacyjnych Brak rearanżacji *PDGFRα*, *PDGFRβ*, *FGFR1, PCM1-JAK2* Odsetek komórek blastycznych we krwi lub szpiku < 20% i wykluczenie inwersji 16 (p13q22) lub translokacji (16;16)(p13;q22) Obecność klonalnego zaburzenia cytogenetycznego bądź molekularnego lub odsetek blastów we krwi 2–19% i/lub w szpiku 5–19%
Nowotwory mieloidalne związane z eozynofilią i rearanżacją *PDGFRα*	Nowotwór mieloproliferacyjny z eozynofilią i obecność rearanżacji *FIP1L1-PDGFRα* lub innych rearanżacji *PDGFRα*
Nowotwory mieloidalne związane z eozynofilią i rearanżacją *PDGFRβ*	Nowotwór mieloproliferacyjny z eozynofilią i obecność t(5;12)(q32;p13.2) lub onkogenu *ETV6-PDGFRβ*, lub innych rearanżacji *PDGFRβ*
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne związane z eozynofilią i rearanżacją *FGFR1*	Nowotwór mieloproliferacyjny z eozynofilią lub ostra białaczka szpikowa, lub chłoniak z prekursorowych limfocytów T lub B z eozynofilią i obecnością t(8;13)(p11;q12) lub innych z rearanżacją *FGFR1*
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne związane z eozynofilią i fuzją PCM1-JAK2	Nowotwór mieloproliferacyjny z eozynofilią i t(8;9)(p22;p24.1); PCM1-JAK2; rzadko przebiega jak ostra białaczka limfoblastyczna z linii B lub T
HES	Wykluczenie: — reaktywnej HE — subwariantu limfocytowego HES — CEL-NOS — eozynofilii w przebiegu ostrych białaczek i zespołów mieloproliferacyjnych i mielodysplastycznych — nowotworów mielo- lub limfoidalnych z eozynofilią i rearanżacjami genów *PDGFRα*, *PDGFRβ*, *FGFR1* oraz *PCM1-JAK2*

CEL-NOS (*chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified*) — przewlekła białaczka eozynofilowa, inaczej nieokreślona; HE — hipereozynofilia; PDGFRα (*platelet-derived growth factor receptor* α) — receptor α płytkopochodnego czynnika wzrostu; PDGFRβ (*platelet-derived growth factor receptor* β) — receptor β płytkopochodnego czynnika wzrostu; FGFR1 (*fibroblast growth factor receptor 1*) — receptor czynnika wzrostu fibroblastów 1; HES (*hypereosinophilic syndrome*) — zespół hipereozynofilowy

Tabela 1.8.2. Klasyfikacja Grupy Roboczej ds. chorób przebiegających z eozynofilią (na podstawie [1])

Wariant HES	Definicja/patogeneza
Idiopatyczny (IHES)	Przyczyna nieznana, wykluczenie przyczyn reaktywnych i klonalnych eozynofilii
Pierwotny (nowotworowy lub M-HES)	Podłoże klonalne eozynofilii, wykazanie zwiększonego odsetka komórek blastycznych (< 20% w szpiku) i/lub klonalnej aberracji cytogenetycznej i/lub molekularnej, np. rearanżacji genów *PDGFRα*, *PDGFRβ*, *FGFR1* i *PCM1-JAK2*
Wtórny (reaktywny)	Podłoże nieklonalne eozynofilii, najczęściej związane z nadprodukcją cytokin eozynopoetycznych (zwłaszcza interleukiny 5)
Limfocytowy (subwariant reaktywnego HES; L-HES)	Eozynofilia wynika z nadprodukcji cytokin eozynopoetycznych przez populację klonalnych limfocytów T

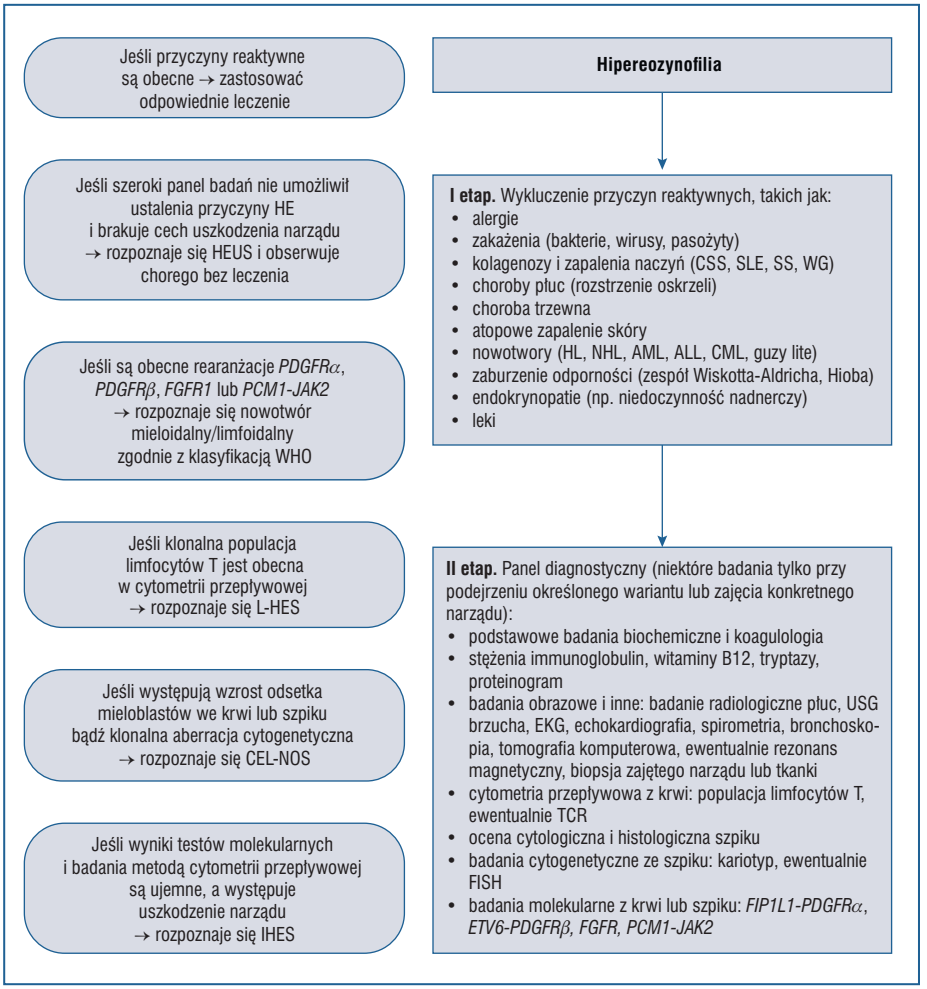
PDGFRα (*platelet-derived growth factor receptor α*) — receptor α płytkopochodnego czynnika wzrostu; PDGFRβ (*platelet-derived growth factor receptor β*) — receptor β płytkopochodnego czynnika wzrostu; FGFR1 (*fibroblast growth factor receptor 1*) — receptor czynnika wzrostu fibroblastów 1; HES (*hypereosinophilic syndrome*) — zespół hipereozynofilowy; M-HES (*myeloproliferative-HES*) — mieloproliferacyjny HES; IHES (*idiopathic HES*) — idiopatyczny HES; L-HES (*lymphocytic HES*) — limfocytowy HES

1.8.3. Diagnostyka

Algorytm postępowania diagnostycznego w pierwszej kolejności opiera się na wykluczeniu reaktywnych przyczyn hipereozynofilii, a następnie przeprowadzeniu badań w celu zdefiniowania odpowiedniego wariantu zespołu hipereozynofilowego [4] (ryc. 1.8.1).

1.8.4. Obraz kliniczny

Objawy kliniczne u pacjenta z HES są zróżnicowane i zależą od stopnia uszkodzenia zajętego narządu. U chorych dominują niecharakterystyczne objawy podmiotowe: zmęczenie (26%), kaszel (24%), duszność (16%), bóle mięśniowe i obrzęk naczynioruchowy (14%) oraz gorączka (12%). W morfologii krwi obwodowej — oprócz HE — mogą występować inne nieprawidłowości i dotyczy to zwłaszcza osób z mieloproliferacyjnym HES (M-HES, *myeloproliferative-HES*). Często we krwi obserwuje się u nich obecność dysplastycznych komórek kwasochłonnych, pojedyncze komórki blastyczne, czasami stwierdza się także niedokrwistość i małopłytkowość. Spośród zmian narządowych u chorego z HES dominuje zajęcie skóry pod postacią pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego (58–69%). U części pacjentów obecne są swędzące grudki lub owrzodzenia śluzówek. Manifestacja skórna jest szczególnie częsta w wariancie limfocytowym HES (L-HES, *lymphocytic HES*). Uszkodzenie mięśnia sercowego (20–56% przypadków) przez nacieki kwasochłonne jest szczególnie niebezpieczne i kończy się śmiercią u znacznego odsetka chorych. Zajęcie serca dotyczy zwłaszcza populacji chorych na postać M-HES. Zajęcie układu nerwowego (21–54%) objawia się jako dysfunkcja ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i/lub obwodowa neuropatia. Pierwotne uszkodzenie OUN występuje pod postacią encefalopatii i uszkodzenia górnych neuronów ruchowych. Obwodowo stwierdza się polineuropatię czuciowo-ruchową, radikulopatię z towarzyszącą atrofią mięśni.



Rycina 1.8.1. Algorytm postępowania diagnostycznego w hipereozynofilii [4] (IIIB); HE — hipereozynofilia; HEUS (*hypereosinophilia of undetermined significance*) — hipereozynofilia o nieokreślonym znaczeniu; PDGFRα (*platelet-derived growth factor receptor* α) — receptor α płytkopochodnego czynnika wzrostu; PDGFRβ (*platelet-derived growth factor receptor* β) — receptor β płytkopochodnego czynnika wzrostu; FGFR1 (*fibroblast growth factor receptor 1*) — receptor czynnika wzrostu fibroblastów 1; PCM1-JAK2 — *pericentriolar material 1–Janus kinase 2*; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; L-HES (*lymphocytic hypereosinophilic syndrome*) — limfocytowy zespół hipereozynofilowy; CEL-NOS (*chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified*) — przewlekła białaczka eozynofilowa, inaczej nieokreślona; IHES (*idiopathic hypereosinophilic syndrome*) — idiopatyczny zespół hipereozynofilowy; CSS (*Churg-Strauss syndrome*) — zespół Churga-Strauss; SLE (*systemic lupus erythematosus*) — toczeń układowy trzewny; SS (*systemic sclerosis*) — twardzina układowa; WG (*Wegener's granuloma*) — ziarniniak Wegenera; HL (*Hodgkin lymphoma*) — chłoniak Hodgkina; NHL (*non-Hodgkin lymphoma*) — chłoniak nie-Hodgkina; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; ALL (*acute lymphocytic leukemia*) — ostra białaczka limfoblastyczna; CML (*chronic myelogenous leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; USG — badanie ultrasonograficzne; EKG — badanie elektrokardiograficzne; TCR (*T-cell receptor*) — receptor T-komórkowy; FISH (*fluorescence in situ hybridization*) — hybrydyzacja fluorescencyjna *in situ*

Manifestacja płucna występuje u 44–49% chorych z HES. Najczęściej charakteryzuje się bezproduktywnym kaszlem z prawidłowym radiogramem płuc. Objawy płucne mogą być także wynikiem współistniejącej niewydolności serca. Jeśli występują zmiany w obrazie radiologicznym płuc, to często mają charakter wysięku w jamach opłucnowych, rozlanych nacieków płucnych lub zmian ogniskowych. Odległą konsekwencją zajęcia płuc jest rozwój włóknienia. Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, pod postacią kwasochłonnego zapalenia przełyku, żołądka lub jelita, dotyczą 23–38% pacjentów. U części pacjentów obserwuje się powiększenie wątroby z objawami przewlekłego zapalenia lub zakrzepicą żył wątrobowych prowadzącą do zespołu Budd-Chiari. Około 80% chorych z M-HES ma powiększoną śledzionę bez cech hipersplenizmu. Pozostałe rzadkie manifestacje kliniczne HES obejmują zaburzenia widzenia oraz zapalenia stawów, jednak każdy narząd może być objęty procesem chorobowym [5–7].

Tabela 1.8.3. Leczenie chorób przebiegających z eozynofilią (na podstawie [4]) (IIIB)

Jednostka chorobowa	Leczenie
CEL-NOS	1. linia leczenia: hydroksykarbamid lub interefon α 2. linia: imatynib, Ara-C, badania kliniczne, przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
Nowotwory mieloidalne związane z eozynofilią i rearanżacją *PDGFRα*	1. linia: imatynib (100–400 mg/d.) W przypadku oporności: nilotynib lub dazatynib
Nowotwory mieloidalne związane z eozynofilią i rearanżacją *PDGFRβ*	1. linia: imatynib (400 mg/d.) W przypadku oporności: nilotynib lub dazatynib
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne związane z eozynofilią i rearanżacją *FGFR1*	1. linia: schematy jak w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej lub szpikowej Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych Ratunkowo: midostauryna
Nowotwory mieloidalne lub limfoidalne związane z eozynofilią i fuzją PCM1-JAK2	Inhibitory JAK2: ruksolitynib, gdy kliniczny przebieg jak nowotwór mieloproliferacyjny Chemioterapia z następczym przeszczepieniem allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, gdy manifestacja jak w ostrej białaczce
HES	1. linia: kortykosteroidy (1 mg/kg mc.) 2. linia: hydroksykarbamid lub interferon α 3. linia: imatynib, kladrybina, etopozyd, winkrystyna, badania kliniczne (np. mepolizumab czy alemtuzumab), przeszczepieniem allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
HEUS	Bez leczenia, do rozważenia kortykosteroidy, gdy HE > 5 G/l

CEL-NOS (*chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified*) — przewlekła białaczka eozynofilowa, inaczej nieokreślona; Ara-C — arabinozyd cytozyny; PDGFRα (*platelet-derived growth factor receptor* α) — receptor α płytkopochodnego czynnika wzrostu; PDGFRβ (*platelet-derived growth factor receptor* β) — receptor β płytkopochodnego czynnika wzrostu; FGFR1 (*fibroblast growth factor receptor 1*) — receptor czynnika wzrostu fibroblastów 1; JAK2 — *Janus kinase 2*; PCM1 — *pericentriolar material 1*; HES (*hypereosinophilic syndrome*) — zespół hipereozynofilowy; HEUS (*hypereosinophilia of undetermined significance*) — hipereozynofilia o nieokreślonym znaczeniu

1.8.5. Leczenie

W przypadku zdefiniowania molekularnego zespołu hipereozynofilowego leczenie ma charakter celowany z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych, w pozostałych sytuacjach lekiem z wyboru pozostają kortykosteroidy [4] (tab. 1.8.3). W sytuacji wyczerpania standardowych opcji terapeutycznych do rozważenia pozostaje przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Piśmiennictwo

1. Valent P., Klion A., Horny H.P. i wsp. Contemprorary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130: 607–612.
2. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. i wsp. The 2016 Revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391–2405.
3. Reiter A., Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. Blood 2017; 129: 704–714.
4. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification and management. Am. J. Hematol. 2015; 90: 1077–1089.
5. Klion A.D. Eosinophilic myeloproliferative disorders. W: American Society of Hematology Education Program Book. American Society of Hematology, San Diego 2011: 257–263.
6. Ogbogu P.U., Bochner B.S., Butterfield J.H. i wsp. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J. Allergy Clin. Immunol. 2009; 121: 1319–1325.
7. Tefferi A., Gotlib J., Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. Mayo Clin. Proc. 2010; 85: 158–164.

1.9. Zespoły mielodysplastyczne

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek

1.9.1. Wprowadzenie

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes*) są heterogenną grupą nowotworów o różnym przebiegu naturalnym, których wspólnymi cechami są nieefektywna hematopoeza z cechami dysplazji, cytopenia jedno-, dwu- lub trójliniowa (pancytopenia) we krwi obwodowej i tendencja do transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*).

Wyróżnia się MDS pierwotne oraz wtórne do leczenia (tMDS, *therapy-related MDS*) chemioterapią i/lub radioterapią. W pierwszym przypadku czynnik etiologiczny jest nieznany. Zwiększone ryzyko zachorowania może się wiązać z narażeniem na: związki chemiczne (benzen, toluen, ksylen, chloramfenikol, herbicydy, pestycydy, nawozy sztuczne, farby do włosów, alkohol), metale ciężkie, dym tytoniowy. Może się także rozwinąć w przebiegu niedokrwistości aplastycznej (AA, *anemia aplastica*).

1.9.2. Epidemiologia

Częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 tys. osób/rok. U osób powyżej 60. roku życia częstość zachorowań wzrasta do 7–35/100 tys./rok i dalej zwiększa się wraz z wiekiem. Mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego [1]. Szacuje się, że w Europie należy spodziewać się 25 tys. nowych zachorowań rocznie. Na MDS 2-krotnie częściej chorują mężczyźni niż kobiety.

1.9.3. Patogeneza

Rozwój MDS jest związany z nieprawidłowościami proliferacji, dojrzewania i przeżycia komórek krwiotwórczych. Jest chorobą klonalną, która powstaje ze zmutowanej komórki progenitorowej. Stwierdza się w niej nabyte mutacje powodujące dysplazję i nieefektywną hematopoezę. Szpik kostny jest zwykle normo- lub bogatokomórkowy, a mimo to we krwi stwierdza się cytopenię. Ta nieefektywna hematopoeza wynika z nasilonej apoptozy i występuje przede wszystkim we „wczesnych" postaciach MDS, to znaczy w przebiegu dysplazji jednej linii komórkowej w MDS (MDS-SLD, *MDS with single lineage dysplasia*) [2], MDS z wieloliniową dysplazją (MDS-MLD, *MDS with multilineage dysplasia*), MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (MDS-SLD-RS, MDS-MLD *with ring sideroblasts*). W postaciach zaawansowanych, takich jak MDS z nadmiarem blastów (MDS-EB, *MDS with excess of blasts*) z obecnością mniej niż 10% blastów w szpiku kostnym (MDS-EB1) lub w zakresie 10–19% blastów (MDS-EB2), nasila się proliferacja i wydłuża czas przeżycia komórek.

1.9.4. Diagnostyka

1.9.4.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Objawy MDS nie są charakterystyczne i wynikają z rodzaju cytopenii. Najczęściej występuje niedokrwistość (75–90%) od postaci łagodnej po ciężką. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie objawów wieńcowych. Część chorych wymaga przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkcz). Częstość przetoczeń jest różna: od kilku miesięcy do 1–2 tygodni (chorzy uzależnieni od przetoczeń kkcz). Przewlekła niedokrwistość może prowadzić do niewydolności narządów, głównie niewydolności serca, która może się nasilać pod wpływem przeładowania żelazem po wielokrotnych transfuzjach kkcz. Hemochromatoza wtórna może także prowadzić do rozwoju cukrzycy, niewydolności przysadki, niedoczynności tarczycy, marskości wątroby, a także do zaburzeń odporności w wyniku upośledzenia funkcji neutrofilów. Zaburzenia odporności w przebiegu MDS mogą być także związane z neutropenią (10%), która może prowadzić do zakażeń bakteryjnych i grzybiczych o różnych lokalizacjach i często ciężkim przebiegu klinicznym. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości (25–50%). Skaza ta objawia się obecnością wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawieniami z nosa i dziąseł, przedłużającymi się krwawieniami miesięcznymi u kobiet, zagrażającymi życiu krwotokami z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawieniami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W badaniu przedmiotowym stwierdza się zwykle bladość powłok skórnych i śluzówek, a u części chorych — wybroczyny do skóry i śluzówek. Powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony występuje rzadko [3, 4]. Większość chorych na MDS niższego ryzyka umiera z powodu powikłań cytopenii, w tym zależnych od niedokrwistości (hemochromatoza i niewydolność wielonarządowa), małopłytkowości (krwotoki) i granulocytopenii (zakażenia). U chorych na MDS wyższego ryzyka często i w krótkim czasie może dochodzić do rozwoju AML, które są trudniejsze w leczeniu i rokują gorzej niż białaczki powstałe *de novo*.

1.9.4.2. Badania laboratoryjne

Podstawowym badaniem jest morfologia krwi obwodowej, pozwalająca stwierdzić cytopenie, obecność mieloblastów i/lub pałeczek Auera oraz cechy dysplazji (rozmaz oceniany w mikroskopie świetlnym). Krwinki czerwone cechują: anizocytoza, poikilocytoza, obecność ziarnistości zasadochłonnych, w większości makrocytoza; neutrofile — objaw pseudo Pelger-Hueta (hipolobulacja jąder), hipo- lub degranulacja cytoplazmy; anizocytoza płytek krwi, płytki olbrzymie.

Do charakterystycznych zmian dysplastycznych w szpiku należą: linia erytroidalna — komórki dwujądrowe, mostki śródjądrowe, nieregularne zarysy jądra, megaloblastyczny tor dojrzewania, mostki cytoplazmatyczne, nierównomierna hemoglobinizacja cytoplazmy, wakuolizacja; linia mieloidalna — hiperfragmentacja jąder, objaw pseudo Pelger-Hueta, ziarnistości pseudo Chediak-Higashi, hipo- lub granulacja cytoplazmy, nierównomierne rozmieszczenie ziarnistości, anizocytoza; linia megakariopoetyczna — olbrzymie formy jednojądrowe, mikromegakariocyty, degranulacja cytoplazmy; w komórkach wszystkich linii nierównomierne dojrzewanie jądra w stosunku do cytoplazmy. Biopsja szpiku kostnego z barwieniem błękitem pruskim w celu wybarwienia żelaza oraz trepanobiopsja szpiku kostnego są niezbędne do oceny stopnia nieprawidłowości dojrzewania komórek krwiotwórczych oraz względnego odsetka blastów w szpiku kostnym, komórkowości szpiku kostnego, obecności lub braku pierścieniowatych syderoblastów oraz włóknienia. U części chorych stwierdza się nieprawidłowe rozmieszczenie komórek prekursorowych (ALIP, *abnormal localized immature precursor*) [4, 5].

Zmiany cytogenetyczne występują u około 50% chorych na pierwotne MDS i u 70–80% z tMDS. Najczęściej pojawia się utrata materiału genetycznego, translokacje stwierdza się rzadko w odróżnieniu od AML. U ponad 90% chorych na MDS wykazano jedną lub większą liczbę mutacji genów; do najczęstszych należą: *DNMT3A, TET2, ALXL1, TP53, RUNX-1, EZH2* oraz mutacje splicingowe, na przykład: *SF3B1, UZAF1, ZRSR2*. Badania molekularne nie należą do kanonu badań diagnostycznych. Dobrze rokuje mutacja *SF3B1* u chorych na MDS z obecnością patologicznych syderoblastów [6]. W trudnych diagnostycznie przypadkach pomocne jest badanie cytofluorymetryczne, które pozwala na wykazanie ekspresji aberrantnych antygenów lub zaburzenia różnicowania komórek.

Do badań dodatkowych, które nie mają wpływu na rozpoznanie MDS, lecz są pomocne w wyborze leczenia, należą: stężenie endogennej erytropoetyny (sEPO, *serum erythropoietin*), badania metabolizmu żelaza (takie jak stężenie żelaza, ferrytyny, transferyny, rozpuszczalnego receptora transferyny w surowicy, saturacja transferyny) oraz stężenie witaminy B12 i kwasu foliowego. Badania w kierunku nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) oraz typowanie HLA-DR15 są potencjalnie użyteczne w identyfikowaniu chorych, którzy mogą uzyskać lepszą odpowiedź na leczenie immunosupresyjne, szczególnie w przypadku młodych pacjentów z prawidłową cytogenetyką i hipoplastyczną postacią MDS.

1.9.4.3. Kryteria rozpoznania i różnicowania

W opublikowanym raporcie z konferencji roboczej poświęconej opracowaniu standardów diagnostyki i leczenia MDS, która odbyła się w 2006 roku w Wiedniu z udziałem

Tabela 1.9.1. Minimalne kryteria rozpoznania zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*) (źródło [7])

A. Kryteria wstępne
1. Utrzymująca się cytopenia jednej, dwóch lub trzech linii komórkowych: erytroidalna (hemoglobina < 11 g/dl); granulocytowa (bezwzględna liczba neutrofilów < 1,5 G/l); megakariocytowa (liczba płytek < 100 G/l) 2. Wykluczenie innych czynników, które mogą być przyczyną cytopenii lub dysplazji
B. Kryteria swoiste dla MDS
1. Dysplazja ≥ 10% komórek w jednej z następujących linii komórkowych: erytroidal nej, granulocytowej lub megakariocytowej, lub obecność > 15% pierścieniowatych syderoblastów 2. Obecność 5–19% blastów w rozmazie szpiku 3. Typowe zmiany cytogenetyczne
C. Kryteria dodatkowe (nieobligatoryjne)
1. Nieprawidłowy immunofenotyp komórek szpiku potwierdzający monoklonalny charakter komórek linii erytroidalnej i/lub granulocytowej 2. Wyraźny brak wzrostu kolonii komórek szpiku i/lub krążących komórek progenitorowych (CFU, *colony forming units*) 3. Wyraźny molekularny obraz populacji komórek monoklonalnych potwierdzony w teście HUMARA, profilu genowym lub badaniu mutacji punktowych (np. mutacji *RAS*)

przedstawicieli ważnych onkologicznych i hematologicznych grup eksperckich, takich jak NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), IWG (*International Working Group*) czy ELN (*European LeukemiaNet*), określono minimalne kryteria rozpoznania MDS. Wyróżniono kryteria konieczne, rozstrzygające oraz uzupełniające. Minimalne kryteria rozpoznania MDS wymagają stwierdzenia obydwu kryteriów koniecznych i co najmniej jednego z kryteriów rozstrzygających (tab. 1.9.1). W celu zapewnienia spójności wytycznych diagnostycznych zalecono, aby minimalne kryteria diagnostyczne obejmowały stabilną cytopenię utrzymującą się co najmniej 6 miesięcy, o ile nie towarzyszą jej swoiste zmiany kariotypu lub dysplazja 2 linii komórkowych (MDS-SLD, MDS-MLD, MDS-RS-SLD, MDS-RS--MLD) — w ich przypadku konieczne jest utrzymywanie stabilnej cytopenii jedynie przez 2 miesiące (MDS związany z izolowaną delecją chromosomu 5q), nieklasyfikowalny MDS (MDS-U, *unclassifiable MDS*) — oraz wykluczenie innych przyczyn dysplazji i/lub cytopenii. Oprócz tych 2 wymogów diagnostycznych do rozpoznania MDS konieczne jest spełnienie co najmniej 1 z 3 kryteriów, w tym dysplazji wynoszącej co najmniej 10% w 1 lub więcej z 3 głównych linii komórkowych szpiku, odsetka komórek blastycznych wynoszącego 5–19% oraz swoistego kariotypu związanego z MDS, czyli del(5q), del(20q), +8 lub –7/del(7q) [7].

Wstępna diagnostyka powinna uwzględnić różnicowanie MDS od przypadków reaktywnej cytopenii lub dysplazji oraz od innych chorób klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych. Konieczne jest zebranie informacji o stosowaniu leków, w tym cytostatyków, nadużywaniu alkoholu, paleniu tytoniu, tendencji do krwawień, zakażeniach (w tym zakażeniach wirusowych). Należy się dowiedzieć, czy chory był poddany radioterapii, radioimmunoterapii, leczeniu radiojodem oraz czy był narażony na czynniki środowiskowe

(np. benzen). U młodych chorych konieczne jest dokładne zebranie wywiadów o rodzinnych wrodzonych chorobach przebiegających z niewydolnością hematopoezy (np. anemia Fanconiego). Trzeba uwzględnić fakt, że mutacje klonalne stwierdzane u chorych na MDS występują także u osób zdrowych (brak innych zmian koniecznych do rozpoznania MDS). Jest to klonalna hematopoeza o nieustalonym potencjale (CHIP, *clonal hematopoiesis of undeterminate potential*). Klonalną hematopoezę o nieustalonym potencjale stwierdza się u 10–15% dorosłych bez objawów powyżej 70. roku życia. U części osób w przyszłości może się rozwinąć MDS (0,5–1%/rok) [8].

Nie należy rozpoznawać MDS w przypadku niedokrwistości, małopłytkowości i/lub neutropenii o nieznanej przyczynie, nieodpowiadającej na stosowane leczenie. Nie jest to równoznaczne z rozpoznaniem MDS, ponieważ oprócz cytopenii we krwi obwodowej w MDS stwierdza się zaburzenia jakościowe krwiotworzenia.

Inne postaci MDS należy różnicować z niedokrwistością Addisona i Biermera, pierwotną małopłytkowością immunologiczną, hipoplazją lub AA, natomiast MDS przebiegający z włóknieniem szpiku — z mielofibrozą lub ostrą białaczką megakarioblastyczną. Postaci MDS przebiegające z blastozą (MDS-EB1 lub -EB2) należy odróżnić od AML. Niedobór miedzi może wywoływać zmiany we krwi obwodowej i szpiku, podobne do występujących w MDS. Konieczne jest badanie stężenia miedzi i ceruloplazminy. W przypadku pacjentów z rodzinnymi cytopeniami należy rozważyć dodatkowe badania genetyczne. Pomoże to w diagnostyce różnicowej niedokrwistości Fanconiego i *dyskeratosis congenita*.

1.9.4.4. Czynniki predykcyjne i rokownicze

Opisana różnorodność obrazu klinicznego i laboratoryjnego była przyczyną opracowania stratyfikacji prognostycznej pacjentów z MDS, w tym systemu prognostycznego IPSS (*International Prognostic Scoring System*) [9]. W klasyfikacji IPSS cytopenię zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl, bezwzględną liczbę neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) poniżej 1800/µl oraz liczbę płytek krwi poniżej 100 tys./µl. U pacjentów z prawidłowym kariotypem szpiku kostnego, obecnością tylko del(5q), tylko del(20q) oraz tylko –Y (70%) rokowanie było względnie dobre, podczas gdy u pacjentów ze złożonymi nieprawidłowościami (≥ 3 anomalii chromosomowych) lub z anomaliami chromosomu 7. (16%) było względnie złe. Rokowanie u pozostałych pacjentów (14%) było pośrednie. U większości chorych z kategorii złożonych nieprawidłowości, oprócz innych anomalii, występowały nieprawidłowości chromosomu 5. lub 7. W celu opracowania skali IPSS wygenerowano relatywne oceny ryzyka dla każdej istotnej zmiennej, w tym odsetka blastów w szpiku kostnym, podgrupy cytogenetycznej oraz liczby cytopenii. W wyniku połączenia ocen ryzyka dla 3 głównych zmiennych pacjentów podzielono na 4 odrębne grupy ryzyka dotyczącego zarówno czasu przeżycia, jak i progresji w AML: niskiego, pośredniego-1, pośredniego-2 i wysokiego (tab. 1.9.2) [9]. Obecnie zaproponowano modyfikację klasyfikacji IPSS (IPSS-R, *IPSS-revised*) [10], w której uwzględniono więcej kategorii zmian cytogenetycznych oraz stopień nasilenia niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii (tab. 1.9.3).

Dodatkowe zmienne kliniczne stanowią cenne uzupełnienie klasyfikacji IPSS w zakresie rokowania u chorych na MDS. W systemie prognostycznym *World Health Organization* (WPSS, *WHO Prognostic Scoring System*) [11] uwzględniono kategorie morfologiczne

Tabela 1.9.2. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS, *International Prognostic Scoring System*) (na podstawie [9])

Punktacja	**0**	**0,5**	**1,0**	**1,5**	**2,0**
Blasty w szpiku (%)	< 5	5–10	–	11–20	21–30
Kariotyp	Prawidłowy; –Y; del(5q) del(20q)	Inne zmiany	Złożony (≥ 3 nieprawidłowości) Zaburzenia chromosomu 7.	–	–
Cytopenia[1]	0–1	2–3	–	–	–
Ryzyko		**Średnie przeżycie (lata)**		**Średni czas do transformacji do ostrej białaczki szpikowej (25% grupy) (lata)**	
Niskie (0)		5,7		9,4	
Pośrednie-1 (0,5–1,0)		3,5		3,3	
Pośrednie-2 (1,5–2,0)		1,2		1,1	
Wysokie (≥ 2,5)		0,4		0,2	

[1]Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl; liczba neutrofilów < 1,8 G/l; liczba płytek krwi < 100 G/l

klasyfikacji WHO, kategorie cytogenetyczne IPSS oraz zależność lub jej brak od przetoczeń kkcz (tab. 1.9.4).

Do czynników predykcyjnych wyników leczenia niedokrwistości u chorych na MDS niższego ryzyka należą: stężenie endogennej erytropoetyny i zapotrzebowanie na przetaczanie kkcz. Najlepszą odpowiedź uzyskują chorzy ze stężeniem erytropoetyny poniżej 500 j/.l oraz wymagający mnie niż 2 j. kkcz/miesiąc (74% odpowiedzi). Natomiast czynniki „przepowiadające" korzyści wynikające z leczenia surowicą antytymocytową ± ± cyklosporyną to: wiek poniżej 70 lat, IPSS niskiego lub pośredniego-1 ryzyka według IPSS lub bardzo niskiego, niskiego i pośredniego ryzyka według IPSS-R, szpik hipoplastyczny, obecność HLA-DR15, w szczególności u chorych po 50. roku życia i krótszym uzależnieniem od przetoczeń.

1.9.5. Leczenie

U chorych z grupy niższego ryzyka MDS celem leczenia są uzyskanie odpowiedzi hematologicznej i poprawa jakości życia. Dla grupy chorych z grupy wyższego ryzyka cel leczenia stanowią wyleczenie lub wydłużenie przeżycia (zmiana przebiegu naturalnego choroby) oraz poprawa jakości życia. Do ważnych czynników kwalifikujących do odpowiedniej metody leczenia należą wiek chorych, stan ogólny chorego i choroby współistniejące, gdyż wpływają one na tolerancję terapii. Wszyscy chorzy powinni otrzymywać leczenie wspomagające w zależności od potrzeb [12].

Tabela 1.9.3. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny zmodyfikowany (IPSS-R, *International Prognostic Scoring System revised*) (na podstawie [10])

Czynnik rokowniczy	Liczba punktów						
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
Zmiany cytogenetyczne	Bardzo korzystne	–	Korzystne	–	Pośrednie	Niekorzystne	Bardzo niekorzystne
Blasty w szpiku (%)	≥ 2	–	3–4	–	5–10	> 10	–
Stężenie hemoglobiny [g/dl]	≥ 10,0	–	8,0–9,0	< 8,0	–	–	–
Liczba płytek krwi [G/l]	≥ 100	50–99	< 50	–	–	–	–
Liczba neutrofilów [G/l]	≥ 0,8	< 0,8	–	–	–	–	–

Skala IPSS-R			
Ryzyko wg IPSS-R	**Liczba punktów**	**Mediana przeżycia (lata)**	**Czas do progresji (lata) w AML bez leczenia (25% chorych)**
Bardzo niskie	≤ 1,5	8,8	Nie wyliczono
Niskie	1,5–3	5,3	10,8
Pośrednie	> 3–4,5	3	3,2
Wysokie	> 4,5–6	1,6	1,4
Bardzo wysokie	> 6	0,8	0,7

Ryzyko cytogenetyczne: bardzo dobre — –Y, del(11q); dobre — kariotyp prawidłowy, del(5q), del(12p), del(20q), podwójne włącznie z del(5q); pośrednie — del(7q), +8, +19, i (17q), każde inne pojedyncze lub podwójne zmiany klonalne; złe — –7,inv(3)t(3q)/del(3q), podwójne włączając –7/del(7q), zmiany złożone z trzech nieprawidłowości; bardzo złe — złożone > 3 nieprawidłowości; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa

Opcje terapeutyczne obejmują leczenie objawowe oraz cytoredukcyjne o niskiej i wysokiej intensywności stosowane odpowiednio w dwóch grupach chorych na MDS:

— niższego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS niskiego i pośredniego-1 ryzyka;
— wyższego ryzyka, do której zalicza się pacjentów z kategorii IPSS pośredniego-2 i wysokiego ryzyka.

Chorzy z grupy niższego ryzyka z bezobjawową cytopenią (cytopeniami), bez pojawienia się blastów we krwi obwodowej i bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych wymagają jedynie obserwacji. Narastająca cytopenia, pojawienie się blastów we krwi obwodowej lub wzrost ich odsetka w szpiku oraz ewolucja cytogenetyczna są wskazaniem do rozpoczęcia terapii.

Tabela 1.9.4. Indeks Prognostyczny oparty na klasyfikacji WHO z 2001 roku (WPSS, *WHO Prognostic Scoring System*) (na podstawie [11])

Liczba punktów	**0**	**1**	**2**	**3**
Klasyfikacja WHO 2001	RA; RARS; 5q–	RCMD; RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Kariotyp	Prawidłowy; del(5q); –Y; del(20q)	Inne zmiany	Zaburzenia chromosomu 7. Nieprawidłowości ≥ 3	–
Zapotrzebowanie na przetoczenia kkcz	Bez przetoczeń	Przetoczenia regularne[1]		
Ryzyko	**Liczba punktów**		**Średnie przeżycie (lata)**	
Bardzo niskie	0		> 10	
Niskie	1		> 5	
Pośrednie	2 (lub 1 i włóknienie szpiku)		4	
Wysokie	3–4 (lub 2 i włóknienie szpiku)		2	
Bardzo wysokie	5–6 (lub 3–4 i włóknienie szpiku)		1	

[1]Chorzy wymagający przetaczania ≥ 1 j. kkcz/8 tyg.; RA (*refractory anemia*) — niedokrwistość oporna na leczenie; RARS (*refractory anemia with ring sideroblasts*) — niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RCMD (*refractory cytopenia with multilineage dysplasia*) — cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją; RCMD-RS (*refractory cytopenia with ring sideroblasts*) — cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją z obecnością pierścieniowatych syderoblastów; RAEB (*refractory anemia with excess of blasts*) — niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów; kkcz — koncentrat krwinek czerwonych

1.9.5.1. Leczenie chorych na MDS z grupy niższego ryzyka

1.9.5.1.1. Postępowanie w niedokrwistości

Zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ESA, *erythroid-stimulating agents*) w leczeniu objawowej niedokrwistości zaleca się szczególnie u pacjentów ze stężeniem endogennej EPO (≤ 500 mjm./ml) i zapotrzebowaniem na kkcz poniżej 2 j./ /miesiąc (75% odpowiedzi). W każdym przypadku należy ocenić stężenie żelaza, kwasu foliowego oraz witaminy B12 i w miarę możliwości skorygować ich niedobór. Odpowiedź erytroidalna występuje zwykle w ciągu 6–8 tygodni leczenia. Zalecane dawki: rekombinowana ludzka erytropoetyna (rHuEPO, *recombinant human EPO*) — 40–60 tys. j./l/tydzień przez 8 tygodni, przy braku odpowiedzi zwiększenie dawki do 60–80 tys. j./l/tydzień przez kolejne 4 tygodnie; darbepoetyna alfa — 500 µg podskórnie (*s.c., subcutaneous*) co 3 tygodnie, przy braku odpowiedzi po 2 miesiącach zalecana dawka to 500 *µg s.c.* co 2 tygodnie. Rekomendacja dla erytropoetyny to A, IB, natomiast rekomendacja dla darbepoetyny w połączeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) to B, IIA [12]. Brak odpowiedzi na leczenie ESA może być wskazaniem do jej łącznego zastosowania z G-CSF (30 mln j. *s.c.* 1–3 razy

w tygodniu). W MDS-RS zaleca się rozpoczynanie leczenia kombinacją ESA i G-CSF. Docelowe stężenie hemoglobiny to wartości nieprzekraczające 12 g/dl, odpowiedź uzyskuje się u 30–60% chorych, czas odpowiedzi wynosi około 24 miesiące. W przypadku braku odpowiedzi po kolejnych 2 miesiącach od zwiększenia dawki ESA ± G-CSF należy zakończyć leczenie. Stosowanie ESA w leczeniu niedokrwistości w MDS nie skraca przeżycia, co obserwowano w guzach litych. W retrospektywnych badaniach skandynawskich i w badaniu francuskim wykazano wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia [13]. U chorych na zespół 5q– odpowiedź na ESA jest gorsza niż w innych zespołach MDS. U chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny lub lenalidomidu, trwają badania nad zastosowaniem luspaterceptu. W przypadku chorych, u których nie uzyska się odpowiedzi na tę terapię, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym, a w przypadku głębokiej cytopenii opornej na leczenie — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*).

1.9.5.1.2. Postępowanie w granulocytopenii

Leczenie rekombinowanym G-CSF lub czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte macrophage-colony stimulating factor*) należy rozważyć u chorych z neutropenią oraz nawracającymi lub opornymi na leczenie zakażeniami bakteryjnymi. Nie zaleca się przedłużonego leczenia za pomocą G-CSF.

1.9.5.1.3. Postępowanie w małopłytkowości

Obecnie nie ma rekomendacji odnoszącej się do stosowania czynników stymulujących trombopoezę (romiplostim, trombopag) u chorych na MDS z towarzyszącą trombocytopenią. Po zastosowaniu tych leków opisywano przemijający wzrost odsetka blastów w szpiku. Ostatnio podano, że czas przeżycia chorych leczonych romiplostimem jest podobny jak u chorych otrzymujących placebo w przypadku małopłytkowości towarzyszącej MDS niższego ryzyka. Zależnie od liczby płytek krwi i objawów skazy krwotocznej zaleca się przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych (kkp). Kwas traneksamowy 3–4 razy dziennie w dawce 500–1000 mg można zastosować u chorych z objawami krwawienia (rekomendacja CIV).

Niewielki odsetek chorych może odnieść korzyść z leczenia immunosupresyjnego. Dotyczy to chorych w wieku poniżej 70 lat i nosicieli HLA-DR15+ oraz MDS przebiegającego z obecnością klonu komórek nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) i/lub hipoplastycznej postaci MDS, którzy wymagali przetoczeń kkcz poniżej 6 miesięcy. Leczenie immunosupresyjne obejmuje podawanie globuliny antytymocytowej (40 mg/d. *i.v.* przez kolejne 4 dni) z cyklosporyną lub bez niej lub samej cyklosporyny. W przypadku osób, u których nie udało się uzyskać odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, należy rozważyć terapię lekami demetylującymi lub udział w badaniu klinicznym.

1.9.5.1.4. Postępowanie w zespole 5q–

U chorych z delecją 5q, bez dodatkowych nieprawidłowości chromosomowych lub wzrostu blastów powyżej 5% (klasyfikacja WHO z 2016 r. pozwala na rozpoznanie MDS związanego z izolowaną delecją chromosomu 5q z jedną dodatkową zmianą

cytogenetyczną, z wyjątkiem zmian dotyczących chromosomu 7), wymagających przetoczeń kkcz, wskazana jest terapia lekiem immunomodulującym — lenalidomidem [14, 15] (rekomendacja A, IB). Lek stosuje się w dawce 10 mg/dobę przez kolejne 21 dni, z 7 dniami przerwy (cykl 28 dni), cykle należy powtarzać. Do odpowiedzi erytroidalnej dochodzi u 56% pacjentów, odpowiedź cytogenetyczna występuje u 50%. Mutacja *TP53* zwiększa ryzyko transformacji w AML; u tych chorych należy rozważyć alternatywny w stosunku do lenalidomidu sposób leczenia. Do terapii lenalidomidem kwalifikują się również chorzy na inne typy MDS niższego ryzyka (*non*-del 5q), z objawową niedokrwistością, którzy nie odpowiedzieli na inny rodzaj leczenia (np. ESA). U chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie tymi metodami, należy rozważyć udział w badaniu klinicznym lub allo-HSCT.

1.9.5.2. Leczenie chorych na MDS z grupy wyższego ryzyka

Rodzaj leczenia zależy od tego, czy chorzy mogą być kandydatami do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT, czyli od wieku i stanu ogólnego, obecności chorób towarzyszących, dostępności odpowiedniego dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych i osobistych preferencji pacjenta dotyczących leczenia.

1.9.5.2.1. Przeszczepianie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

Zaleca się przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy spokrewnionego, chociaż obecnie podobne wyniki uzyskuje się, przeszczepiając komórki macierzyste od HLA zgodnego dawcy niespokrewnionego. Przy kwalifikacji do tej metody leczenia należy uwzględnić czynniki ryzyka zgonu związane z leczeniem (TRM, *treatment-related mortality*), do których należą: starszy wiek chorego, zaawansowane stadium choroby, MDS związany z wcześniejszym leczeniem (t-MDS, *therapy-related MDS*), suboptymalny dobór dawcy niespokrewnionego, choroby współistniejące. Z kolei do czynników ryzyka nawrotu choroby należą: starszy wiek chorego, zaawansowane stadium choroby, złe ryzyko cytogenetyczne, czas trwania choroby, nasilone zwłóknienie szpiku, mutacje somatyczne, takie jak: *ASXL1, RUNX1, TP53* [12]. U młodszych chorych z odsetkiem blastów w szpiku powyżej 10%, bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych zaleca się przeprowadzenie intensywnej chemioterapii przed allo-HSCT (arabinozyd cytozyny 100–200 mg/m^2 przez 5–7 dni + daunorubicyna 45–60 mg/m^2 przez 2–3 dni we wlewach dożylnych). Chorzy starsi lub z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi mogą odnieść korzyść z leczenia azacytydyną. Leki te stosuje się w celu redukcji masy komórek nowotworowych. Brakuje wskazań do leczenia przed allo-HSCT u chorych z odsetkiem blastów poniżej 10%. Kondycjonowanie mieloablacyjne stosuje się u młodych pacjentów, podczas gdy allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, *reduced-intensity conditioning*) preferuje się u osób w starszym wieku. U chorych z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS poniżej 65.–70. roku życia allo-HSCT powinno być wykonywane w możliwie krótkim czasie od rozpoznania MDS, zaś w przypadku chorych z grup mniejszego ryzyka korzystne może być odroczenie transplantacji na kilka lat, do czasu progresji choroby. Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych to jedyna metoda prowadząca do wyleczenia (rekomendacja dla allo-HSCT B, IIB).

Intensywna chemioterapia (arabinozyd cytozyny + antybiotyk antracyklinowy, np. daunorubicyna) ma zastosowanie także u chorych z grupy wyższego ryzyka, jeśli nie są oni kandydatami do allo-HSCT. Prowadzi to do remisji całkowitej u 40–60% chorych, lecz odpowiedź jest krótka. Jedynie około 10% chorych żyje ponad rok. Małe dawki arabinozydu cytozyny nie wydłużają czasu przeżycia.

1.9.5.2.2. Leki demetylujące

Starsi chorzy, którzy nie są kandydatami do allo-HSCT, mogą odnieść korzyść z terapii lekami demetylującymi, które są inhibitorami metylotransferazy (DMTI, *DNA metyl transferase inhibitor*). Są to 5-azacytydyna (Aza-C) oraz decytabina (5-aza-2'-deoksycytydyna). Decytabina nie wydłuża przeżycia. Zaleca się stosowanie azacytydyny (przedłuża przeżycie) [16, 17]. Przeciętny czas do uzyskania odpowiedzi wynosi 3–6 cykli. Azacytydynę stosuje się w dawce 75 mg/m^2/dobę *s.c.* przez kolejnych 7 dni; należy zastosować 21 dni przerwy (rekomendacja A, IB). Uzyskanie odpowiedzi całkowitej, częściowej lub hematologicznej wydłuża przeżycie całkowite, wydłuża czas do progresji w AML i zmniejsza częstość progresji. Dane te w dużej mierze wskazują, że u osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie, dochodzi do zmiany naturalnego przebiegu choroby. Azacytydyna ma zastosowanie w leczeniu chorych na MDS z grupy pośredniego 2 i wysokiego ryzyka, AML z odsetkiem blastów 20–30% i powyżej 30% blastów i chorych na przewlekłą białaczkę mielomonocytową, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii i allo-HSCT. Nie wykazano zwiększonej toksyczności leku u osób powyżej 75. roku życia. Przerwanie leczenia na przykład z powodu działań niepożądanych u większości chorych szybko prowadzi do progresji. Najlepsze wyniki uzyskują wówczas chorzy, u których wykonano allo-HSCT.

1.9.5.3. Choroba oporna i nawrotowa

Chorzy na zespoły niższego ryzyka uzależnieni od przetoczeń kkcz oporni na ESA powinni być kierowani do allo-HSCT (spełniający warunki). Dotyczy to także chorych, u których doszło do powrotu konieczności przetoczeń kkcz lub doszło do progresji choroby w czasie leczenia ESA. Chorzy na zespoły niższego ryzyka z zagrażającą życiu małopłytkowością lub neutropenią (agranulocytoza) również są kandydatami do allo-HSCT. Chorzy na MDS z grupy niższego ryzyka z pierwotną lub wtórną opornością na ESA oraz z małopłytkowością i neutropenią również są kandydatami do badań klinicznych. Zależnie od wskazań stosuje się przetoczenia kkcz i/lub kkp, leczenie przeciwbakteryjne i/lub przeciwgrzybicze ± G-CSF. Nasilona objawowa niedokrwistość stanowi wskazanie do przetaczania ubogoleukocytarnych kkcz. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych zaleca się chorym z liczbą płytek krwi poniżej 10 G/l lub przy liczbie płytek krwi powyżej 10 G/l z towarzyszącymi objawami skazy krwotocznej. Jeśli pacjent jest potencjalnym kandydatem do allo-HSCT, zaleca się rozważenie zastosowania preparatów napromienianych. W przypadku krwawień opornych na przetaczanie płytek krwi lub ciężkiej trombocytopenii można rozważyć podanie kwasu traneksamowego lub innych leków o działaniu antyfibrynolitycznym.

Chelatory żelaza stosuje się u chorych z przeładowaniem żelazem. Są to chorzy z grupy niższego ryzyka, którzy otrzymali więcej niż 20 j. kkcz, w czasie dłuższym niż rok,

a stężenie ferrytyny wynosi powyżej 1000 ng/ml. Leczenie to powinno być rozważone u chorych z grupy wyższego ryzyka, którzy są kandydatami do allo-HSCT lub odpowiadają na leczenie (np. na leki demetylujące). Zalecana jest deferoksamina w dawce 30–40 mg/ /kg mc./dobę w 12-godzinnym wlewie podskórnym (pompa) przez co najmniej 5 dni w tygodniu długotrwale lub deferazyroks w dawce jednorazowej 20–30 mg/kg mc./dobę *p.o.* przewlekle.

Chorzy z grupy wyższego ryzyka, których poddano allo-HSCT i doszło do nawrotu MDS, mogą być kandydatami do leczenia azacytydyną, wyniki nie są jednak zadowalające. Lepsze wyniki uzyskuje się, gdy azacytydyna jest stosowana w leczeniu podtrzymującym lub wyprzedzającym po allo-HSCT (brak rekomendacji). Stosuje się również azacytydynę z infuzją limfocytów dawcy. Chorzy leczeni azacytydyną, u których doszło do nawrotu choroby, mogą być kandydatami do podania decytabiny lub skierowani do udziału w badaniach klinicznych. Najlepsze wyniki osiągnięto po allo-HSCT. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie zawsze są wskazania do przetoczeń kkcz, kkp i leczenia zakażeń.

1.9.6. Obserwacja po leczeniu

U chorych z grupy niższego ryzyka według IPSS z niedokrwistością (zarówno leczonych ESA, jak i pozostających pod obserwacją) musi być wykonane badanie morfologii krwi obwodowej z oceną rozmazu w mikroskopie świetlnym. Nasilenie cytopenii lub pojawienie się blastów i/lub promielocytów jest wskazaniem do badania szpiku (progresja). Leczenie azacytydyną prowadzi się do progresji lub wystąpienia nasilonych działań niepożądanych. Po wycofaniu się z leczenia obowiązują zalecenia jak w podrozdziale 1.9.5.3. U chorych poddanych procedurze allo-HSCT postępowanie jest takie samo jak u chorych po allo-HSCT przeprowadzonym z innych powodów.

1.9.7. Rokowanie

Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na MDS według IWG z 2006 roku przedstawiono w tabeli 1.9.5 [18]. Rokowanie zależy od czynników rokowniczych (tab. 1.9.2––1.9.4) i zastosowanego leczenia. Uzyskanie remisji jest możliwe tylko w przypadku zastosowania DMTI, lenalidomidu lub chemioterapii. Wyleczenie jest możliwe jedynie po przeprowadzeniu allo-HSCT. Zastosowanie lenalidomidu w zespole 5q– u większości chorych prowadzi do uniezależnienia się od przetoczeń kkcz, u około połowy pozwala na uzyskanie remisji cytogenetycznej, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosi około 2 lat. Czynniki stymulujące erytropoezę i/lub G-CSF u znacznej części chorych prowadzą do uniezależnienia od przetoczeń kkcz na około 2 lata, co poprawia jakość życia. Zastosowanie azacytydyny wydłuża przeżycie u około 50% leczonych. U około 30% chorych allo-HSCT powoduje wyleczenie, 30% ma nawrót choroby, a 30% umiera z powodów związanych z allo-HSCT (toksyczność leczenia, infekcje, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi — ostra lub przewlekła).

Tabela 1.9.5. Kryteria odpowiedzi na leczenie zespołów mielodysplastycznych według wytycznych *International Working Group* z 2006 roku (na podstawie [18])

Kategoria	**Kryteria odpowiedzi (czas trwania odpowiedzi ≥ 4 tyg.)**
Całkowita remisja (CR)	≥ 5% mieloblastów w szpiku Prawidłowe dojrzewanie komórek Dopuszczalna przetrwała dysplazja Krew obwodowa: Hb ≥ 11 g/dl; liczba płytek krwi ≥ 100 G/l; liczba neutrofilów ≥ 1,0 G/l Blasty 0%
Częściowa remisja (PR, *partial remission*)	Wszystkie CR kryteria z wyjątkiem redukcji liczby blastów w szpiku ≥ 50%, ale > 5%
Stabilizacja	Brak CR i PR, ale też bez progresji przez 8 tygodni
Progresja Gdy przed leczeniem < 5% blastów Gdy przed leczeniem 5–10% blastów Gdy przed leczeniem 10–20% blastów Gdy przed leczeniem 20–30% blastów	Wzrost liczby blastów o ≥ 50% do > 5% Wzrost liczby blastów o ≥ 50% do > 10%
	Wzrost liczby blastów o ≥ 50% do > 20% Wzrost liczby blastów o ≥ 50% do > 30% lub jedno z poniższych: — redukcja stężenia Hb ≥ 2g/dl — zależność od przetoczeń — obniżenie liczby płytek krwi o ≥ 50% lub neutrofilów w porównaniu z PR lub CR
Poprawa hematologiczna	**Kryteria odpowiedzi (czas trwania ≥ 8 tyg.)**
Odpowiedź czerwonokrwinkowa (przed leczeniem Hb < 11g/dl)	Wzrost stężenia Hb ≥ 1,5 g/dl Ograniczenie liczby przetoczeń kkcz o ≥ 4 j./8 tyg.
Odpowiedź płytkowa (przed leczeniem liczba płytek krwi < 20 G/l)	Wzrost liczby płytek krwi o 100% (≥ 30 G/l)
Odpowiedź granulocytowa Bezwzględna liczba neutrofilów (liczba neutrofilów przed leczeniem < 1,0 G/l)	Wzrost liczby neutrofilów ≥ 100% i ich bezwzględna liczba > 0,5 G/l

CR (*complete remission*) — całkowita remisja; PR (*partial remission*) — częściowa remisja; kkcz — koncentrat krwinek czerwonych; Hb — hemoglobina

1.9.8. Szczególne sytuacje

Chorych na MDS z towarzyszącym zwłóknieniem szpiku cechuje gorsze rokowanie. Zwłóknienie szpiku o różnym stopniu nasilenia stwierdza się u 10–20% chorych. Najczęściej obserwuje się dysplazję wieloliniową, nasiloną cytopenię (cytopenie), uzależnienie od przetoczeń kkcz i/lub kkp oraz gorzej rokujące zmiany cytogenetyczne. U chorych na MDS ze zwłóknieniem szpiku krótsze jest przeżycie całkowite, ponadto wzrasta odsetek pacjentów z transformacją do ostrej białaczki szpikowej. Zwłóknienie szpiku w MDS jest

niezależnym złym czynnikiem prognostycznym dla czasu wolnego od zdarzeń u chorych poddanych allo-HSCT.

Piśmiennictwo

1. Mądry K., Machowicz R., Waszczuk-Gajda A. Demographic, hematologic and clinical features of myelodysplastic syndrome patients: results from the First Polish Myelodysplastic Syndrome Registry. Acta Haematol. 2015; 24: 125–134.
2. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391–2405.
3. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am. J. Hematol. 2012; 87: 693–701.
4. Aster J.C. Clinical manifestation and diagnosis of the myelodysplastic syndromes. Dostępne na: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-myelodysplastic-syndromes/print. Data dostępu: 3.05.2018 r.
5. Dwilewicz-Trojaczek J. Zespoły mielodysplastyczne. W: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017: 1787–1792.
6. Kennedy J.A., Ebert B.L. Clinical implications of genetic mutations in myelodysplastic syndrome. J. Clin. Oncol. 2017; 35: 968–974.
7. Valent P., Horny H.P., Bennett J.M. i wsp. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: consensus statements and report from a working conference. Leuk. Res. 2007; 31: 727–736.
8. Bejar R. CHIP, ICUS, CCUS and other four-letter words. Leukemia 2017; 31: 1869–1871.
9. Greenberg P., Cox C., Le Beau M.M. i wsp. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89: 2079–2088.
10. Greenberg P.L., Teuchler H., Schanz J. i wsp. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012; 120: 2454–2465.
11. Malcovati L., Germing U., Kuendgen A. i wsp. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 3503–3507.
12. Nordic MDS Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. 8th update, May 2017. Dostępne na: https://www.nmds.org//attachments/article/92/Guidelines%20for%20the%20diagnosis%20and%20treatment%20of%20MDS%20and%20CMML_17.pdf Data dostępu 3.05.2018 r.
13. Jadersten M., Malcovati L., Dybedal I. i wsp. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 3607–3613.
14. List A., Dewald G., Bennett J. i wsp. Hematologic and cytogenetic response to lenalidomide in myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 1456–1465.
15. Warzocha K. Praktyczne zalecenia leczenia zespołów mielodysplastycznych ze szczególnym uwzględnieniem zastosowania lenalidomidu w przypadku obecności del(5q). Hematologia 2010; 1: 71–79.
16. Santini V. Novel therapeutic strategies: hypomethylating agents and beyond. Hematology 2012; 65–73.
17. Kantarjian H., Issa J.P., Rosenfeld C.S. i wsp. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. Cancer 2006; 106: 1794–1803.
18. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M. i wsp. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006; 108: 419–425.

1.10. Ostra białaczka szpikowa

Agnieszka Wierzbowska

1.10.1. Wprowadzenie

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) jest chorobą, w której dochodzi do proliferacji i kumulacji w szpiku kostnym niedojrzałych komórek blastycznych, wywodzących się ze stransformowanej nowotworowo prekursorowej komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii [1].

1.10.2. Epidemiologia

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek u dorosłych. Zapadalność na AML wynosi średnio 3,7/100 tys. mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 *v.* 3,0/ /100 tys./rok). Mediana wieku chorych na AML wynosi 67 lat (www.seer.cancer.gov) [2].

1.10.3. Patogeneza

U podłoża choroby leży kumulacja nabytych zaburzeń genetycznych w wyniku ekspozycji na czynniki środowiskowe, takie jak: promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne (np. benzen), leki, na przykład fenylbutazon i cytostatyki (leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy II), oraz palenie tytoniu. Podkreśla się również rolę czynnika genetycznego. Choroby uwarunkowane genetycznie (np. zespół Downa, zespół Blooma, niedokrwistość Fanconiego i in.), które charakteryzuje niestabilność DNA lub upośledzenie mechanizmów naprawy DNA, wiążą się z wyższym ryzykiem rozwoju AML (*patrz* rozdz. 1.1).

1.10.4. Diagnostyka

1.10.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy kliniczne pojawiają się zwykle 1–2 miesiące przed postawieniem rozpoznania. Najważniejsze objawy AML wynikają z obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej i narządach wewnętrznych. Następstwem niekontrolowanej proliferacji komórek białaczkowych w szpiku jest niewydolność prawidłowej hematopoezy manifestująca się objawami niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Objawy związane z niedokrwistością to: postępujące osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Objawy skazy krwotocznej pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet najczęściej wynikają z małopłytkowości. W skrajnych przypadkach małopłytkowość może prowadzić do zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Objawy skazy krwotocznej mogą również wystąpić w przebiegu zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), typowego zwłaszcza dla ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*). Objawami związanymi z neutropenią mogą być zakażenia bakteryjne i grzybicze w różnych narządach i tkankach (często o ciężkim przebiegu) i owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej. Duża liczba komórek białaczkowych we krwi obwodowej może prowadzić do tak zwanej leukostazy (zespół objawów chorobowych wynikających z zaburzeń przepływu krwi w mikrokrążeniu ustrojowym w wyniku jej nadmiernej lepkości w przebiegu hiperleukocytozy). Należą do niego między innymi niewydolność serca, zaburzenia czynności OUN, zaburzenia widzenia, bóle głowy i objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych. Nacieki białaczkowe w narządach pozaszpikowych występują rzadko. Najczęściej stwierdza się nacieki skórne, przerost dziąseł oraz nacieki w narządach chłonnych (hepato- i/lub splenomegalia, limfadenopatia). Zajęcie OUN pod postacią białaczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (*meningitis leucaemica*) lub neurologicznych objawów ogniskowych albo w innych tkankach najczęściej obserwuje się w podtypach AML ze zróżnicowaniem monocytarnym/monoblastycznym. Do innych mniej specyficznych objawów AML zalicza się utratę masy ciała, poty, bóle kostne [1, 3].

W badaniu przedmiotowym skóry i błon śluzowych stwierdza się objawy niedokrwistości (bladość) i skazy krwotocznej (punkcikowate wybroczyny, podbiegnięcia krwawe). Na błonach śluzowych jamy ustnej dość często występują naloty grzybicze lub drobne nadżerki (tzw. owrzodzenia neutropeniczne). W badaniu przedmiotowym układu oddechowego często stwierdza się cechy infekcji bakteryjnej lub wirusowej. U części chorych współistnieją objawy pozaszpikowej lokalizacji choroby (m.in. nacieki skórne, przerost dziąseł, limfadenopatia, hepatomegalia, nacieki w OUN). W pojedynczych przypadkach AML w chwili rozpoznania brak jest istotnych odchyleń w badaniu przedmiotowym.

1.10.4.2. Badania laboratoryjne

Podstawowym badaniem, na podstawie którego można podejrzewać AML, jest morfologia krwi obwodowej. W morfologii stwierdza się zazwyczaj niedokrwistość oraz róż-

nego stopnia małopłytkowość. Niedokrwistość ma najczęściej charakter niedokrwistości normocytarnej (niedokrwistość z wyparcia), jednakże u chorych z białaczką poprzedzoną zespołem mielodysplastycznym (MDS, *myelodysplastic syndrome*) lub z białaczką *de novo* z towarzyszącą mielodysplazją obserwuje się makrocytozę. Liczba krwinek białych (WBC, *white blood count*) jest zwykle podwyższona (niekiedy do > 200 G/l), jednak u 40–50% chorych w morfologii stwierdza się prawidłową leukocytozę lub leukopenię. Należy pamiętać, że hiperleukocytoza przekraczająca 100 G/l jest stanem nagłym, wymuszającym podjęcie pilnych działań (leukafereza, CTH) zmierzających do zmniejszenia liczby WBC [4]. Charakterystyczną cechą ostrej białaczki jest obecność tak zwanej przerwy białaczkowej (*hiatus leucaemicus*) w rozmazie WBC. Polega ona na występowaniu we krwi obwodowej komórek blastycznych i resztkowych dojrzałych granulocytów przy braku form o pośrednim stopniu dojrzałości. Bezwzględna liczba dojrzałych granulocytów we krwi jest znacznie zmniejszona (neutropenia) i często nie przekracza 0,5 G/l (ciężka neutropenia).

W celu diagnostyki osoczowych zaburzeń krzepnięcia mogących towarzyszyć białaczce (np. DIC) wskazane jest oznaczenie w każdym przypadku stężenia fibrynogenu, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czasu i wskaźnika protrombinowego oraz D-dimerów i/lub produktów degradacji fibrynogenu (FDP, *fibrin degradation products*). Należy także ocenić wydolność wątroby i nerek, a także oznaczyć stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. W ostrych białaczkach przebiegających z wysoką leukocytozą często obserwuje się podwyższone stężenia kwasu moczowego, mocznika, kreatyniny, a także zaburzenia elektrolitowe (hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia) mogące świadczyć o tak zwanym zespole lizy guza.

W diagnostyce przydatne są również badania obrazowe, w tym badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej i/lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w celu oceny objawów leukostazy lub infekcji) oraz badanie elektrokardiograficzne i badanie ultrasonograficzne serca (w celu oceny wydolności układu krążenia przed wyborem optymalnej strategii leczenia).

1.10.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Podstawowe znaczenie dla rozpoznania AML ma badanie cytologiczne szpiku kostnego. Trepanobiopsja szpiku nie jest rutynowym badaniem, jednakże powinna być wykonana w przypadku braku możliwości uzyskania adekwatnego materiału w biopsji aspiracyjnej, na przykład w tak zwanej punkcji suchej. Szpik kostny i krew obwodową poddaje się ocenom morfologicznej, immunofenotypowej i genetycznej (tab. 1.10.1 [3]). Ocenie cytologicznej należy poddać co najmniej 500 komórek jądrzastych szpiku. Szpik kostny jest zazwyczaj bogatokomórkowy, nacieczony komórkami białaczkowymi. Do blastów białaczkowych zalicza się mieloblasty, monoblasty i megakarioblasty. W białaczkach z różnicowaniem monocytowym lub mielomonocytowym monoblasty i promonocyty są liczone jako ekwiwalent blastów białaczkowych [1, 3]. U osób starszych lub z białaczką zależną od wcześniejszej chemio- i/lub radioterapii preparaty szpiku mogą być ubogokomórkowe z widocznymi cechami dysplazji w jednej lub więcej liniach komórkowych. Obecność włóknienia w szpiku może wskazywać na ostrą białaczkę megakariocytową lub białaczkę poprzedzoną nowotworem mieloproliferacyjnym (MPN, *myeloproliferative neoplasm*).

Tabela 1.10.1. Panel badań diagnostycznych zalecanych u chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) według rekomendacji *European LeukemiaNet* 2017 (źródło [3]) (poziom rekomendacji IVA)

1. Badania służące potwierdzeniu rozpoznania AML	
Morfologia + rozmaz (liczony do 200 komórek)	
Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego (ocena 500 komórek jądrzastych): — ocena odsetka blastów — ocena odsetka dysplazji w poszczególnych liniach ≥ lub < 50% Trepanobiopsja — w przypadku braku możliwości aspiracji grudek szpiku (tzw. punkcja sucha)	
Immunofenotyp komórek białaczkowych: — markery prekursorowe: CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR — opcjonalnie: CD38, CD123, CD133 (pomocne do identyfikacji białaczkowych komórek macierzystych (LSC, *leukemic stem cells*) — markery granulocytarne:, CD65, cMPO (cytoplazmatyczna mieloperoksydaza); opcjonalnie: CD15, CD11b — markery monocytowe: CD14, CD36, CD64 — markery megakariocytowe: CD41(gpIIb/IIIa), CD61(gpIIIa), CD42(gp1b) — markery erytroidalne: CD235a (GfA), CD36	
Fenotypowa diagnostyka białaczek o mieszanym fenotypie (MPAL)	
Linii mieloidalnej	MPO: w badaniu cytometrii przepływowej, immunohistochemicznym lub cytochemicznym albo różnicowanie monocytowe: obecność co najmniej dwóch markerów: niespecyficzna esteraza (+) w badaniu cytochemicznym, CD11c, CD14, CD64, lizozym w badani immunofenotypowym
Linii limfoidalnej T	Silna cytoplazmatyczna ekspresja CD3 albo CD3 powierzchniowe
Linii limfoidalnej B	Silna ekspresja CD19, której towarzyszy silna ekspresja ≥ 1 dodatkowego antygenu: cytoplazmatyczne CD79a, cCD22 lub CD10 albo słaba ekspresja CD19, której towarzyszy silna ekspresja ≥ 2 dodatkowych antygenów: cytoplazmatyczne CD79a, cCD22 lub CD10
2. Badania genetyczne	
Cytogenetyka klasyczna + FISH	
Badania molekularne na obecność genów fuzyjnych[a]: *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *PML-RARA*, *BCR-ABL1* Opcjonalnie: *MLLT3-KMT2A*, *DEK-NUP214, GATA2, MECOM (EVI1)*	
Badania molekularne na obecność mutacji[b] *NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT3, TP53, ASXL1*	

[a]Badanie molekularne na obecność genów fuzyjnych powinno być wykonane, jeśli: jakość badania cytogenetycznego jest niewystarczająca lub obraz morfologiczny szpiku pozostaje typowy dla danej aberracji, ale nie stwierdza się jej obecności w konwencjonalnym badaniu genetycznym lub konieczne jest szybkie potwierdzenie ich obecności w celu rozpoczęcia odpowiedniej terapii; [b]zaleca się, aby wyniki mutacji *NPM1* i *FLT3* były dostępne w ciągu 48–72 h, a pozostałych mutacji — przed wypisaniem pacjenta po pierwszym cyklu chemioterapii; MPAL — *mixed phenotype acute leukemia*; MPO — mieloperoksydaza; FISH (*fluorescent in situ hybrydization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*

Metody cytochemiczne stosowane w diagnostyce różnicowej AML, takie jak oznaczanie aktywności mieloperoksydazy (MPO), zawartości glikogenu (reakcja na obecność glikogenu [PAS, *periodic acid Schiff's*]) oraz aktywności nieswoistej esterazy (NE) zostały wyparte przez nowoczesne badania immunofenotypowe za pomocą wielokolorowej (zwykle 6- lub 8-kolorowej) cytometrii przepływowej [3]. Natomiast barwienie na obecność złogów żelaza jest przydatne w poszukiwaniu cech dysplazji.

Analiza ekspresji szerokiego panelu antygenów jest konieczna do potwierdzenia podejrzenia AML, a także do prawidłowego rozróżnienia danego typu nowotworu. Minimalny panel markerów cytoplazmatycznych i powierzchniowych niezbędnych do diagnostyki AML i białaczek o mieszanym fenotypie (MPAL, *mixed phenotype acute leukemia*) przedstawiono w tabeli 1.10.1 [3]. W ostatnich latach cytometrię przepływową coraz częściej wykorzystuje się także do oceny oznaczania białaczkowych fenotypów aberrantnych (LAIP, *leukemia-associated immunophenotypes*) oraz białaczkowych komórek macierzystych (LSC, *leukemic stem cell*) wykorzystywanych do oceny i monitorowania minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) (*patrz* rozdz. 2.3). Ocena anomalii genetycznych klonu białaczkowego za pomocą klasycznej cytogenetyki i metodami molekularnymi jest bardzo ważnym elementem diagnostyki AML [3].

W konwencjonalnej analizie cytogenetycznej tak zwaną metodą prążkową aberracje chromosomalne stwierdza się u około 55% chorych. Technika fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybrydization*) jest coraz częściej wykorzystywana jako metoda uzupełniająca klasyczną cytogenetykę. Pozwala ona na identyfikację chromosomów markerowych, translokacji złożonych lub ukrytych oraz aberracji liczbowych. Ponadto stwarza możliwość wykrycia powtarzalnych aberracji genetycznych (*AML1-ETO*, *CBF-MYH11*, *KMT2A* i *EVI1*), delecji chromosomu 5q, 7q i 17p lub identyfikacji partnerskich genów fuzyjnych w translokacjach 11q23 (tab. 1.10.1) [3].

Badania molekularne są przydatne do szybkiego potwierdzenia obecności znanych genów fuzyjnych oraz identyfikacji nowych, istotnych rokowniczo mutacji somatycznych u chorych z prawidłowym kariotypem (tab. 1.10.1). Według rekomendacji ELN (*European LeukemiaNet*) zarówno szpik kostny, jak i krew obwodowa powinny być zabezpieczone do badań molekularnych metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą (RT-PCR, *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*) [3].

1.10.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Kryterium rozpoznania AML jest stwierdzenie co najmniej 20% komórek blastycznych w szpiku lub krwi obwodowej. Wyjątkiem są białaczki z powtarzalnymi aberracjami cytogenetycznymi: t(8;21), inv(16), t(16; 16) lub t(15; 17), w których stwierdzenie wyżej wymienionych aberracji wystarcza, by dokonać rozpoznania, niezależnie od liczby blastów w szpiku i/lub krwi. Klasyfikacja AML według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku uwzględnia nie tylko cechy morfologiczne komórek białaczkowych, ale także ich charakterystykę genetyczną, immunofenotypową oraz wspólne dla poszczególnych podtypów cechy kliniczne (*patrz* rozdz. 1.2 oraz tab. 1.10.1) [1].

W rozpoznaniu różnicowym u chorych z AML należy uwzględnić: 1) inne nowotwory przebiegające z zajęciem szpiku i krwi obwodowej, w tym ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), MDS, MPN; 2) przerzuty nowotworowe do szpiku

przebiegające z obecnością mieloblastów i erytroblastów we krwi obwodowej; 3) niedokrwistość aplastyczną; 4) odczyny białaczkowe w przebiegu zakażeń, w tym zwłaszcza w gruźlicy przebiegającej z wysoką leukocytozą i odmłodzeniem obrazu WBC; 5) choroby infekcyjne, w tym wrzodziejące zapalenie gardła i migdałków, anginę Plaut-Vincenta, ostrą agranulocytozę, mononukleozę zakaźną.

1.10.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

W AML nie określa się stopnia zaawansowania choroby. Każde rozpoznanie AML, niezależnie od liczby blastów w szpiku, upoważnia do rozpoczęcia leczenia. O wyborze terapii decydują czynniki predykcyjne i prognostyczne.

1.10.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Czynniki rokownicze można podzielić na te, które zależą od pacjenta (determinują tolerancję leczenia i śmiertelność wczesną związaną z leczeniem [TRM, *treatment-related mortality*]), oraz czynniki zależne od charakterystyki klonu białaczkowego (determinują oporność na CTH). Czynniki rokownicze zależne od pacjenta to: 1) stan ogólny chorego (PS, *performance status*) 0–1 *v.* 2 *v.* ≥ 3); 2) wiek (≤ 60 lat *v.* > 60 lat) oraz 3) choroby współistniejące oceniane według HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index*) [4, 5]. Ostatnio wykazano, że jednoczasowa ocena funkcji poznawczych, psychofizycznych, poczucia zagrożenia i niepewności oraz stopnia depresji jest również dobrym czynnikiem predykcyjnym dla TRM i czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u chorych po 60. roku życia [3].

Czynniki rokownicze zależne od klonu białaczkowego to anomalie cytogenetyczne i molekularne. W praktyce klinicznej do oceny ryzyka wykorzystuje się klasyfikację cytogenetyczno-molekularną opracowaną przez ELN (tab. 1.10.2 [3]). Zgodnie z zaleceniami ELN w rutynowej diagnostyce molekularnej zaleca się ocenę mutacji *FLT3*-ITD, *NPM1, CEBPA, RUNX1, ASXL1 oraz TP53* [3]. Analiza pozostałych aberracji molekularnych ma jedynie aspekt badawczy. Wyniki najnowszych badań wskazują jednak, że dodatkowa ocena stanu mutacji genów, między innymi *IDH1, IDH2, KMT2A-PTD*, *EZH2*, *SRSF2, TET2, DNMT3A i PHF6* również może dostarczać istotnych informacji prognostycznych. Do innych niekorzystnych czynników prognostycznych należy MDS lub MPN poprzedzający wystąpienie AML, wcześniejsze leczenie środkami cytotoksycznymi (tzw. AML zależna od terapii), a także brak remisji po pierwszym cyklu leczenia indukującego.

Wyniki ostatnich badań wskazują, że monitorowanie MRD (ilościową metodą polimerazy reakcji łańcuchowej z odwrotną transkrypcją [RT-qPCR *reverse transcription quantitative polymerase chain reaction*] lub wielokolorowej cytometrii przepływowej) po leczeniu indukującym i konsolidującym dostarcza istotnych informacji prognostycznych. Obecność MRD po indukcji i/lub konsolidacji charakteryzuje grupę chorych o wyższym ryzyku nawrotu i krótszym całkowitym przeżyciu (OS, *overall survival*) [6]. Podobnie obecność MRD przed przeszczepieniem allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic stem cell transplantation*) jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla OS i czasu wolnego od nawrotu (RFS, *relapse-free survival*) [7].

Tabela 1.10.2. Klasyfikacja prognostyczna cytogenetyczno-molekularna według *European LeukemiaNet* (ELN) 2017 (źródło [3])

Grupa ryzyka	Aberracje cytogenetyczne i molekularne
Rokowanie korzystne	t(8;21)(q22;q22)/*RUNX1-RUNX1T1* inv(16)/t(16;16)(p13q22)/*CBFB/MYH11* Kariotyp prawidłowy z *NPM1*^{mut} i bez mutacji *FLT3-ITD* lub z mutacją *FLT3* z niskim AR Kariotyp prawidłowy z **bialleliczną** mutacją *CEBPA* i bez *FLT3-ITD*
Rokowanie pośrednie	Kariotyp prawidłowy *NPM-1*^{mut} i *FLT3*-ITD (+)* Kariotyp prawidłowy *NPM-1*^{wt} i *FLT3*-ITD (+)* Kariotyp prawidłowy *NPM-1*^{wt} i *FLT3*-ITD (–) t(9;11)(p22;q23) *MLLT3-KMT2A* Aberracje cytogenetyczne inne niż w grupie korzystnego i niekorzystnego ryzyka
Rokowanie niekorzystne	t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214* t(v;11)(v;q23), rearanżacja *KMT2A* **t(9;22) *BCR-ABL1*** inv3(q21;q26) lub t(3;3)(q21;q26.2) Kariotyp złożony (≥3 aberracje), kariotyp monosomalny** –5 lub del5; –7, –17, abn(17p) ***RUNX1***^{mut} ***AXLS1***^{mut} ***p53***^{mut}

*Rokowanie zależy od stosunku allelicznego (AR, *allelic ratio*) FLT3-ITD/wt: ≥ 0,5 — niekorzystne rokowanie, < 0,5 — pośrednie rokowanie; **kariotyp monosomalny definiuje się jako obecność ≥ 2 monosomii autosomalnych lub 1 monosomii autosomalnej skojarzonej z ≥ 1 aberracją strukturalną, charakteryzuje grupę chorych o szczególnie złym rokowaniu; mut — mutacja; wt — brak mutacji (*wild-type*)
Pogrubioną czcionką zaznaczono zmiany w stosunku do poprzedniej klasyfikacji ELN z 2010 r.

1.10.5. Leczenie

Przed rozpoczęciem leczenia u chorych na AML należy wykonać badania umożliwiające ocenę stanu chorego i ryzyko ciężkich powikłań związanych z CTH, a także szybkie zaplanowanie allo-HSCT. Panel badań rekomendowanych przez ELN 2017 przed rozpoczęciem leczenia przedstawiono w tabeli 1.10.3 [3]. Postępowanie terapeutyczne w AML zależy od czynników prognostycznych, w tym głównie wieku pacjenta oraz ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. W ramach standardowego leczenia AML wyróżnia się indukcję remisji i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne); razem stanowią leczenie pierwszej linii.

1.10.5.1. Leczenie pierwszej linii

1.10.5.1.1. Chorzy poniżej 60. roku życia

Podstawą CTH indukującej jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (Ara-C) stosowanym przez 7 dni (terapia „3 + 7”). Najczęściej stosowaną antracykliną jest daunorubicyna (DNR) w dawce 60–90 mg/m^2/dobę lub idarubicyna (IDA) w dawce 10–12 mg/m^2/dobę. Arabinozyd cytozyny podaje się w ciągłym dożylnym wlewie kroplowym w dawce 100–200 mg/m^2/

Tabela 1.10.3. Dodatkowe badania i procedury zalecane w chwili rozpoznania u chorych na ostrą białaczkę limfocytową według rekomendacji *European LeukemiaNet* 2017 (źródło [3]) (poziom rekomendacji (IVA)

Badania	Komentarz
Wywiad	Wywiad demograficzny i medyczny: rasa, grupa etniczna, uprzednia ekspozycja na środki genotoksyczne, wcześniejsze choroby nowotworowe, leczenie chorób nowotworowych, palenie tytoniu Szczegółowy wywiad rodzinny (podejrzenie nowotworów mieloidalnych z predyspozycją germinalną) Wywiad w kierunku epizodów krwawień (podejrzenie nowotworów mieloidalnych z predyspozycją germinalną poprzedzona chorobą układu płytkotwórczego)
Badania laboratoryjne	Biochemia: mocznik, kreatynina, kwas moczowy, Na^+, K^+, Ca^{2+}, glukoza, bilirubina, AspAT, AlAT, FZ, LDH, CK, białko, cholesterol, TG Koagulogram: APTT, PT, INR Badanie ogólne moczu Badania wirusologiczne (WZW A, B, C; HIV) Test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym)
Ocena stanu ogólnego	Według klasyfikacji ECOG/WHO
Ocena chorób współistniejących	Według HCT-CI
Badania obrazowe	Badanie radiologiczne klatki piersiowej EKG + ECHO (w razie potrzeby)
Punkcja lędźwiowa	Jedynie u chorych z podejrzeniem zajęcia OUN, opcjonalnie u chorych z hiperleukocytozą
Wczesna ocena możliwości wykonania allo-HSCT	Typowanie HLA, ocena stanu serologicznego CMV
Inne	Informacja o możliwości krioprezerwacji nasienia i oocytów (zgodnie z wolą chorego)
Biobankowanie	Zabezpieczenie materiału (szpik kostny, krew obwodowa) do dalszych badań

AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; AlAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; FZ — fosfataza zasadowa; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; CK (*creatine kinase*) — kinaza keratynowa; TG (*triglycerides*) — triglicerydy; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności; WZW — wirusowe zapalenie wątroby; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; HCT-CI — *Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index*; EKG — badanie elektrokardiograficzne; ECHO — badanie echokardiograficzne; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cells transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; HLA (*human lekocyte antigens*) — ludzkie antygeny leukocytarne; CMV (*cytomegalovirus*) — cytomegalowirus

dobę. Leczenie to pozwala na uzyskanie całkowitej remisji (CR) w 60–80% przypadków [3, 8–11]. Zastosowanie dużych dawek Ara-C w leczeniu indukującym nie ma przewagi nad dawkami standardowymi. Nie wykazano, by stosowanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od DNR lub IDA [12]. Dołączenie trzeciego leku (np. etopozydu, 6-tioguaniny, topotekanu lub fludarabiny) nie poprawia skuteczności leczenia indukującego i nie jest rekomendowane [4]. Wyniki badania Grupy PALG (*Polish Adult Leukemia Group*) wykazały natomiast korzystny wpływ dodania kladrybiny do schematu „3 + 7" (protokół DAC). Leczenie DAC wiązało się z wyższym odsetkiem CR oraz wydłużeniem OS w porównaniu ze standardową CTH „3 + 7" [13]. W randomizowanym badaniu RATIFY wykazano, że dołączenie do standardowej CTH indukującej i konsolidującej inhibitora kinaz tyrozynowych — midostauryny — zwiększa odsetek CR i wydłuża OS u chorych z mutacją *FLT3* (*FLT3-ITD i FLT3-TKD*) [14]. Metaanaliza 5 randomizowanych badań wskazuje, że dołączenie przeciwciała monoklonalnego anty-CD33 — gemtuzumabu ozogamycyny (GO) — do standardowej CTH indukującej istotnie obniża ryzyko nawrotu i wydłuża OS, zwłaszcza u chorych z grup korzystnego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego [15]. Należy podkreślić, że po wycofaniu akceptacji przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) GO jest dostępny do zastosowania w leczeniu jedynie w ramach badań klinicznych. Schematy leczenia indukującego przedstawiono w tabeli 1.10.4 [9–14].

Śmiertelność w okresie leczenia indukującego wynosi 5–10% i jest najczęściej spowodowana infekcją, krwawieniem lub opornością na leczenie.

Leczenie poremisyjne stosuje się w celu eliminacji resztkowych komórek białaczkowych, aby zapobiec wczesnym nawrotom oraz zwiększyć szansę na wyleczenie. W leczeniu poremisyjnym AML standardowo stosuje się: 1) dodatkowe kursy CTH (tzw. leczenie konsolidujące); 2) przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*); 3) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Wybór odpowiedniej strategii leczenia poremisyjnego zależy w dużym stopniu od ryzyka nawrotu ocenianego na podstawie wielu czynników klinicznych i biologicznych w chwili rozpoznania (tab. 1.10.2), jednak informacje pozyskiwane na dalszych etapach leczenia, takie jak brak CR po pierwszym kursie leczenia lub niska jakość remisji (obecność MRD), również powinny na tę decyzję wpływać. Algorytm leczenia poremisyjnego przedstawiono na rycinie 1.10.1 i w tabeli 1.10.5 [3, 16–24].

W leczeniu konsolidującym zazwyczaj stosowano od 1 do 4 kursów CTH dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C, *high-dose Ara-C*) (2–3 g/m^2 w dniach 1., 3. i 5.) [19, 20]. Nie wykazano przewagi skojarzonego leczenia konsolidującego nad monoterapią HD-Ara-C. Wyniki trzech randomizowanych badań nie potwierdziły przewagi leczenia konsolidującego z HD-AraC nad pośrednimi (1–1,5 g/m^2 co 12 h przez 3 dni lub 1–1,5 g/m^2 przez 5––6 dni) dawkami Ara-C (ID-Ara-C, *intermediate-dose Ara-C*) u chorych z grupy korzystnego ryzyka [16–18].

Zalecenia dotyczące leczenia poremisyjnego przedstawiono w tabeli 1.10.5 [3, 16–24].

Celem długotrwałego stosowania CTH o mniejszej intensywności niż leczenie indukujące po uzyskaniu remisji (tzw. leczenie podtrzymujące) było dalsze zmniejszenie liczby komórek białaczkowych i zapobieganie potencjalnej wznowie choroby. U chorych,

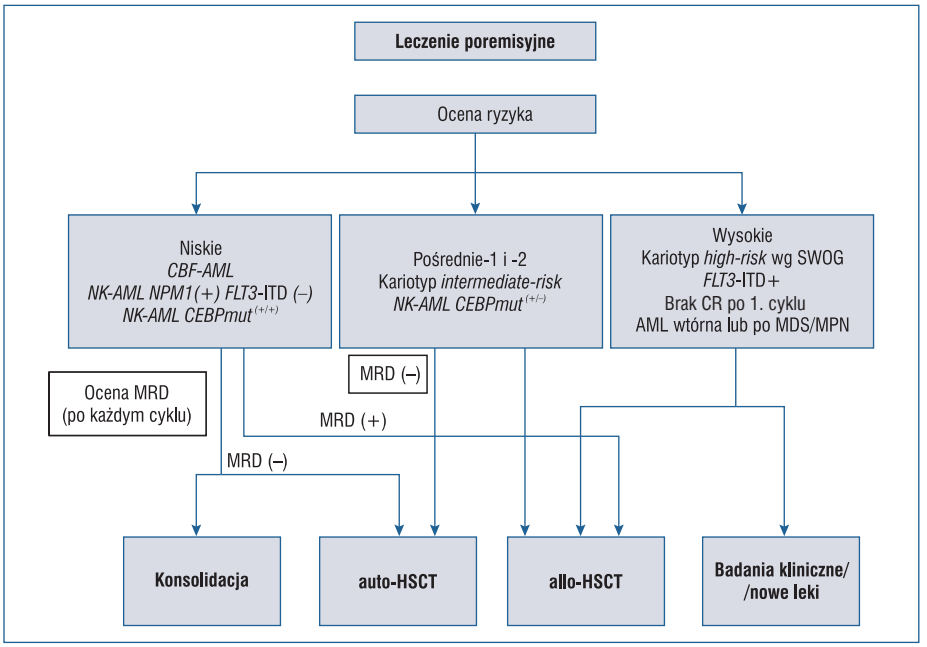
Tabela 1.10.4. Leczenie indukujące u chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku poniżej 60–65 lat (na podstawie [9–14])

Cykl	Schemat chemioterapii	Badanie	Poziom rekomendacji
Chemioterapia „3 + 7"			
DNR + Ara-C (DA) [9–11]	DNR 60–90 mg/m^2/d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m^2/d. *c.i.*, dni 1. –7.	SWOG MRC *Cooperative Study Group A*	IA
IDA + Ara-C (IA) [12]	IDA 10–12 mg/m^2/d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m^2/dobę *c.i.*, dni 1.–7.	ALFA	IA
Chemioterapia „3 + 7" w skojarzeniu z 3. lekiem			
DNR + Ara-C + kladrybina (DAC) [13]	DNR 60 mg/m^2/d., dni 1.–3. Ara-C 100—200 mg/m^2/d. *c.i.*, dni 1.–7. Kladrybina 5 mg/m^2/d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C, dni 1.–5.	PALG	IA
DNR+ Ara-C + midostauryna [14]	DNR 60 mg/m^2/d., dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m^2/d. *c.i.*, dni 1.–7. Midostauryna 50 mg *p.o.* 2 ×/d., dni 8.–22.	RATIFY	IA u chorych z mutacją *FLT-3*

DNR — daunorubicyna; Ara-C — arabinozyd cytozyny; *c.i.* (*continuous infusion*) — ciągła infuzja dożylna; IDA — idarubicyna; SWOG — *South-West Oncology Group*; MRC — *Medical Research Council*; ALFA — *Acute Leukemia French Association*; PALG — *Polish Adult Leukemia Group*; *p.o.* (*per os*) — doustnie

których poddano intensywnej terapii konsolidującej, znaczenie standardowego leczenia podtrzymującego jest kontrowersyjne. Obecnie są prowadzone badania z zastosowaniem w leczeniu podtrzymującym leków hipometylujących (HMA, *hypomethylating agents*) lub tak zwanych terapii celowanych (m.in. inhibitorów kinaz tyrozynowych, przeciwciał monoklonalnych anty-CD33, anty-CD123).

Przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi alternatywną opcję leczenia poremisyjnego u chorych z grup korzystnego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego [21]. Jest mało skuteczne u chorych z niekorzystnym kariotypem. Dla chorych na AML z grupy wysokiego i niekorzystnego ryzyka allo-HSCT pozostaje najlepszą metodą leczenia, związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu. Podstawowym problemem ograniczającym możliwość jej zastosowania jest brak zgodnego dawcy oraz wysoka śmiertelność wczesna w wyniku toksyczności narządowej, infekcji lub choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*). Właściwa selekcja pacjentów i wczesne wykonanie transplantacji mają istotny wpływ na wyniki leczenia. U chorych z grupy wysokiego ryzyka, którzy nie mają dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego zgodnego w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*), rozważa się allo-HSCT od dawcy alternatywnego, czyli od dawcy haploidentycznego, lub komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej [22–24].



Rycina 1.10.1. Algorytm leczenia poremisyjnego; SWOG — *South-West Oncology Group*; CR — całkowita remisja; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny; MPN (*myeloproliferative neoplasm*) — nowotwór mieloproliferacyjny; MRD (*minimal residual disease*) — minimalna choroba resztkowa; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

10.5.1.2. Chorzy powyżej 60. roku życia

Wiek powyżej 60. roku życia jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych w AML. U starszych chorych stwierdza się gorszy stan ogólny, współistniejące choroby i gorzej rokujące anomalie cytogenetyczne oraz fenotyp komórek białaczkowych wskazujący na oporność wielolekową (MDR, *multidrug resistance*). Ze względu na niezadowalające dotychczasowe wyniki leczenia chorzy po 60. roku życia powinni być w miarę możliwości leczeni w ramach badań klinicznych. Wybór leczenia pierwszej linii zależy od wieku, stanu ogólnego, chorób współistniejących i ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Chorzy w dobrym stanie ogólnym, bez chorób współistniejących powinni być kwalifikowani do standardowej CTH indukującej. Opracowane przez panel ekspertów ELN kryteria umożliwiają wyodrębnienie chorych, którzy odniosą korzyść z intensywnej terapii (tab. 1.10.6) [3].

U osób starszych stosuje się standardową CTH indukującą „3 + 7". Zaleca się stosowanie takich samek dawek leków jak w populacji osób młodszych [3, 12, 25]. Leczenie to pozwala uzyskać CR u 40–50% chorych. W okresie leczenia indukującego oporność

Tabela 1.10.5. Leczenie poremisyjne u chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku poniżej 60–65 lat (na podstawie [3, 16–24]

Grupa ryzyka wg ELN	Schemat chemioterapii	Badanie	Poziom rekomendacji
Korzystne ryzyko	2–4 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) — Ara-C 1–1,5 g/m^2 co 12 h *i.v.*/3 dni (dni 1., 3., 5.) lub — Ara-C 1–1,5 g/m^2/d./5–6 dni	MRC AML15 [16] AML96 [17] JALSG AML201 [18]	IA
	2–4 cykle konsolidujące z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C) — Ara-C 2–3 g/m^2 co 12 h *i.v.*/3 dni (dni 1., 3., 5.)	CALGB [16, 19, 20]	IA
	auto-HSCT	HOVON/SAAK [21]	IB
Pośrednie ryzyko*	allo-HSCT od MSibD lub MUD	[22, 23]	IA (MSibD) IIA (MUD)
	2–4 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) — Ara-C 1–1,5 g/m^2 co 12 h *i.v.*/3 dni (dni 1., 3., 5.) lub — Ara-C 1–1,5 g/m^2/d./5–6 dni	[16–18]	IA
	2–4 cykle konsolidujące z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C) — Ara-C 2–3 g/m^2 co 12 h *i.v.*/3 dni (dni 1., 3., 5.)	[19]	IA
	auto-HSCT	HOVON/SAAK [21]	IB
Wysokie ryzyko*	allo-HSCT od MSibD lub MUD	[22–24]	IA (MSibD) IIA (MUD)

*Chorzy z mutacją *FLT3* mogą odnieść korzyść z dołączenia midostauryny po każdym cyklu chemioterapii konsolidującej [14]; ELN — *European LeukemiaNet*; Ara-C — arabinozyd cytozyny; ID — *intermediate-dose*; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; MRC — *Medical Research Council*; JALSG — *Japan Adult Leukemia Study Group*; HD — *high-dose*; CALBG — *Cancer and Leukemia Group B*; auto-HSCT (*autologus hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; HOVON/SAKK — *Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group/Swiss Group for Clinical Cancer Research*; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; MSibD (*matched sibling donor*) — zgodny dawca rodzinny; MUD (*matched unrelated donor*) — zgodny dawca niespokrewniony

na CTH obserwuje się u 15–40%, natomiast do zgonów dochodzi do 22–54% pacjentów. Podobnie jak u młodszych chorych nie wykazano przewagi innych antybiotyków antracyklinowych (mitoksantron, IDA) nad DNR. W randomizowanym badaniu grupy PALG wykazano, że dołączenie kladrybiny do standardowej indukcji DA-45 (DNR 45 mg/m^2 przez 3 dni i Ara-C 100 mg/m^2 przez 7 dni) zwiększa odsetek CR i wydłuża OS w populacji chorych młodszych (60–65 lat) cechujących się korzystnym i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym [26]. Schematy leczenia indukującego dla starszych chorych przedstawiono w tabeli

Tabela 1.10.6. Kryteria definiujące chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii według *European LeukemiaNet* (ELN) 2017 (źródło [3])

Kryteria *unfit*
Wiek > 65 lat + 1 z poniższych: — PS 3–4 wg ECOG (jeśli nie jest zależny od AML) — stężenie kreatyniny > 1,5–2 mg/dl (jeśli nie jest zależna od AML) — stężenie bilirubiny > 1,5–2 mg/dl (jeśli nie jest zależna od AML) — LVEF < 40–45% — chory *frail* — w kompleksowej ocenie geriatrycznej — niekorzystne ryzyko wg ELN*

*Chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka wg ELN powinni być w pierwszej kolejności leczeni w ramach badań klinicznych; PS (*performance status*) — stan ogólny chorego; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory

Tabela 1.10.7. Leczenie indukujące u chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku ponad 60–65 lat (na podstawie [12, 25, 26])

Cykl	Schemat chemioterapii	Badanie	Poziom rekomendacji
DNR + Ara-C (DA)	DNR 60–90 mg/m^2/d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m^2/d. *c.i.*, dni 1.–7.	HOVON/SAAK [25]	IA
IDA + Ara-C (IA)	IDA 10–12 mg/m^2/d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m^2/d. *c.i.*, dni 1.–7.	ALFA [12]	IA
DNR + Ara-C + kladrybina (DAC)	DNR 45 mg/m^2/d., dni 1.–3. Ara-C 100 mg/m^2/d. *c.i.*, dni 1.–7. Kladrybina 5 mg/m^2/d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C, dni 1.–5.	PALG [26]	IB*

*W populacji chorych młodszych (60–65 lat) cechujących się korzystnym i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym; DNR — daunorubicyna; Ara-C — arabinozyd cytozyny; *c.i.* (*continous infusion*) — ciągła infuzja dożylna; HOVON/SAAK — *Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group/Swiss Group for Clinical Cancer Research*; IDA — idarubicyna; ALFA — *Acute Leukemia French Association*; PALG — *Polish Adult Leukemia Group*

1.10.7 [12, 25, 26]. Należy jednak podkreślić, że chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego mają nikłe szanse na uzyskanie CR za pomocą standardowej CTH i powinni być w pierwszej kolejności leczeni w ramach badań klinicznych.

U pacjentów, którzy uzyskali CR po leczeniu indukującym, zwykle stosuje się leczenie konsolidujące za pomocą 1–2 cykli CTH z ID-Ara-C. Jednak wysoką skuteczność takiego postępowania potwierdzono jedynie u chorych z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego (tab. 1.10.8 [23, 24, 27]). Mimo leczenia konsolidującego nadal u ponad 75% chorych dochodzi do nawrotu choroby. Standardowa CTH w leczeniu podtrzymującym u starszych chorych nie jest rekomendowana, dlatego duże zainteresowanie budzi możliwość wykorzystania nowych leków lub immunoterapii do podtrzymania remisji. U pacjentów w CR z grup pośredniego i wysokiego ryzyka i z dobrą tolerancją dotychczasowej CTH należy rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, *reduced-intensity conditioning*). Istotnym ograniczeniem RIC-allo-HSCT jest wysoki odsetek nawrotów, sięgający w niektórych badaniach do 60%.

Tabela 1.10.8. Leczenie poremisyjne u chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku poniżej 60–65 lat (na podstawie [23, 24, 27])

Grupa ryzyka wg ELN	Schemat chemioterapii	Badanie	Poziom rekomendacji
Korzystne ryzyko	**2–3 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C)** — Ara-C 0,5–1 g/m^2 co 12 h *i.v.*/3 dni lub — Ara-C 1–1,5 g/m^2/d./5–6 dni	ALFA [27]	IIIB
Pośrednie ryzyko	allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od MSibD lub MUD*	[23, 24]	IIA
	1–2 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) — Ara-C 0,5–1 g/m^2 co 12 h *i.v.*/3 dni lub — Ara-C 1–1,5 g/m^2/d./5–6 dni	ALFA [27]	IIIC
Wysokie ryzyko*	allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od MSibD lub MUD*	[23, 24]	IIA
	1–2 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) — Ara-C 0,5–1 g/m^2 co 12 h *i.v.*/3 dni lub — Ara-C 1–1,5 g/m^2/d./5–6 dni	ALFA [27]	IIIC

*U chorych z HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index*) < 3; ELN — *European LeukemiaNet*; Ara-C — arabinozyd cytozyny; ID — *intermediate-dose*; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; ALFA — *Acute Leukemia French Association*; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; MSibD (*matched sibling donor*) — zgodny dawca rodzinny; MUD (*matched unrelated donor*) — zgodny dawca niespokrewniony

Chorzy zdyskwalifikowani z intensywnego leczenia indukującego ze względu na zaawansowany wiek lub współistnienie poważnych chorób przewlekłych powinni być leczeni za pomocą umiarkowanie intensywnej CTH (tab. 1.10.9 [28–31]). Przez wiele lat standardem leczenia były małe dawki Ara-C (LD-Ara-C, *low-dose Ara-C*). Alternatywą dla LD-Ara-C są obecnie HMA, w tym azacytydyna i decytabina [28–30]. Wyniki randomizowanych badań wskazują, że terapia za pomocą HMA wydłuża OS starszych chorych w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi. Szczególną korzyść z leczenia HMA odnoszą chorzy z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub z białaczką z cechami zależnymi od mielodysplazji [28, 29].

1.10.5.1.3. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Po standardowym leczeniu indukującym ocenę odpowiedzi zwykle przeprowadza się po 21–28 dniach lub później, jeśli istnieją objawy opóźnionej regeneracji. Kryteria odpowiedzi uściślone przez ekspertów ELN przedstawiono w tabeli 1.10.10 [3]. Należy podkreślić, że do kryteriów odpowiedzi dołączono CR bez MRD [3]. Według zaleceń NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) wczesna biopsja szpiku, w 7.–10. dobie po

Tabela 1.10.9. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w wieku ponad 60–65 lat niekwalifikujący się do intensywnego leczenia (na podstawie [28–31])

Leczenie	Dawkowanie	Badanie	Poziom rekomendacji
AZA	AZA 75 mg/m^2/d. *s.c.*, dni 1.–7. co 4 tygodnie do progresji	AZA-001 [28] AZA-AML-001 [29]	IA
DEC	DEC 20 mg/m^2/d., dni 1.–5. co 4 tygodnie do progresji	DACO-16 [30]	IA
LD-Ara-C	LD-Ara-C 20 mg co 12 h *s.c.*/d., dni 1.–10. co 4 tygodnie do progresji*	[28–30]	IB
BSC**	Hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna	[31]	IC

*Małe dawki arabinozydu cytozyny (LD-Ara-C, *low-dose cytosine arabinoside*) nie są rekomendowane u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka wg *European LeukemiaNet*; **tylko u chorych, którzy nie mogą tolerować żadnej innej terapii przeciwbiałaczkowej, lub nie wyrażają zgody na inne leczenie; AZA — azacytydyna; *s.c.* (*subcutaneous*) — poskórnie; DEC — decytabina; BSC (*best supportive care*) — najlepsze leczenie wspomagające (leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem; przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, świeżo mrożonego osocza, antybiotykoterapia)

CTH indukującej, umożliwia wyodrębnienie chorych opornych (> 5–10% blastów), którzy mogą być kwalifikowani do wczesnej drugiej indukcji (poziom rekomendacji IIA) [32].

1.10.5.2. Choroba oporna i nawrotowa

Mimo istotnego postępu w leczeniu chorych na AML 20–40% z nich nie uzyskuje remisji po 1 cyklu standardowej CTH indukującej. U chorych w częściowej remisji (PR, *partial remission*) po 1 cyklu indukującym zaleca się powtórzenie tego samego cyklu leczenia. U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej CTH ratunkowej, zawierającej duże (2–3 g/m^2) lub pośrednie (1–1,5 g/m^2) dawki Ara-C (patrz również tab. 1.10.11).

W przypadku nawrotu AML czas trwania pierwszej remisji, grupa ryzyka cytogenetycznego w chwili rozpoznania, wiek oraz allo-HSCT w pierwszej remisji są najważniejszymi czynnikami rokowniczym dla uzyskania drugiej remisji i przeżycia chorych [33]. U chorych pierwotnie opornych na standardową CTH oraz chorych z wczesnym nawrotem (< 6 mies.) rokowanie jest gorsze niż u chorych, u których pierwsza remisja trwała dłużej. Wyniki badań wskazują, allo-HSCT po uzyskaniu CR jest jedyną metodą umożliwiającą wydłużenie OS u chorych z oporną i nawrotową AML. W przypadku braku możliwości uzyskania remisji można wykonać allo-HSCT w aktywnej chorobie. Postępowanie takie pozwala uzyskać CR po transplantacji u około 42% chorych i stwarza szansę długiego przeżycia u 9–22% chorych [34]. Inną alternatywą jest podanie krótkiego kursu CTH (FLAMSA) z następowym RIC-allo-HSCT (tzw. FLAMSA-RIC). Najczęściej stosowane schematy leczenia ratunkowego przedstawiono w tabeli 1.10.12 [35–40].

Dotychczas nie ma standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML, dlatego rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków [41, 42]. Propozycję postępowania w tej grupie chorych przedstawiono w tabeli 1.10.12 [43, 44].

Tabela 1.10.10. Kryteria odpowiedzi na leczenie według rekomendacji *European LeukemiaNet* 2017 (źródło [3])

Kryterium	Definicja
Odpowiedź na leczenie	
Całkowita remisja bez minimalnej choroby resztkowej ($CR_{MRD(-)}$)	CR z negatywizacją obecnego w chwili rozpoznania markera genetycznego (ocenianą metodą RT-qPCR) lub z negatywizacją MRD oznaczaną metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej
Całkowita remisja (CR)	Odsetek blastów w szpiku < 5%; brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów choroby pozaszpikowej, neutrofilia > 1,0 G/l, liczba płytek krwi > 100 G/l; brak wskazań do przetaczania erytrocytów
CR z niepełną regeneracją (CRi)	Wszystkie kryteria CR z przetrwałą neutropenią (< 1,0 G/l) lub małopłytkowością (< 100 G/l)
Stan morfologiczny wolny od białaczki	Odsetek blastów < 5%, brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów białaczki pozaszpikowej, pełna regeneracja hematologiczna niekonieczna
Częściowa remisja (PR)	Dotyczy tylko badań klinicznych I i II fazy, wszystkie hematologiczne kryteria CR, zmniejszenie odsetka blastów w szpiku do 5–25% i zmniejszenie odsetka blastów w szpiku o ≥ 50%
Niepowodzenie leczenia	
Pierwotna oporność	Brak CR lub CRi po 2 cyklach intensywnego leczenia indukującego z wyłączeniem zgonu w aplazji lub zgonu z nieustalonej przyczyny
Zgon w aplazji	Zgon po ≥ 7 dniach od zakończenia leczenia indukującego z cytopenią i aplastycznym lub hipoplastycznym szpikiem bez przetrwałej białaczki
Zgon z nieustalonej przyczyny	Zgon przed zakończeniem indukcji lub < 7 dni od jej zakończenia albo ≥ 7 dniach od zakończenia indukcji bez blastów we krwi lecz bez badania szpiku
Nawrót	
Nawrót hematologiczny (po uzyskaniu $CR_{MRD(-)}$, CR, lub CRi)	≥ 5% blastów w szpiku lub pojawienie się blastów w krwi obwodowej, lub pojawienie się pozaszpikowej lokalizacji choroby
Nawrót molekularny (po uzyskaniu $CR_{MRD(-)}$)	Pojawienie się MRD w ocenie metodą RT-qPCR lub wielokolorowej cytometrii przepływowej

RT-qPCR (*reverse transcription quantitative polymerase chain reaction*) — ilościowa metoda polimerazy reakcji łańcuchowej z odwrotną transkrypcją; MRD — *minimal residual disease*; CR — *CR incomplete*; PR — *partial remission*

1.10.6. Leczenie wspomagające

Leczenie wspomagające u chorych na AML ma kluczowe znaczenie dla ich przeżycia zarówno na etapie rozpoznania choroby, jak i podczas CTH. Obejmuje ono przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych (kkcz) i koncentratu krwinek płytkowych (kkp), profilaktykę zespołu lizy guza, profilaktykę i leczenie infekcji oraz stosowanie krwiotwórczych

Tabela 1.10.11. Zasady leczenia opornej lub nawrotowej ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) u chorych powyżej i poniżej 60. roku życia

AML < 60. rż.		AML > 60. rż.	
PRD lub nawrót < 12 mies.	**Nawrót > 12 mies.**	**PRD lub nawrót < 12 mies.**	**Nawrót > 12 mies.**
Badania kliniczne lub CTH „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub CTH „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny), lub CTH indukująca w 1. linii* + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub BSC, lub CTH „ratunkowa” + allo-HSCT** (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub CTH indukująca 1. linii* + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)**, lub BSC

*Można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano 1. całkowią remisję (CR); **wskazania do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) należy rozważyć u chorych w 2. CR, w pozostałych przypadkach pozostaje procedura transplantacyjna w ramach badan klinicznych; CTH (*chemotherapy*) — chemioterapia; PRD (*primary refractory disease*) — pierwotnie oporna choroba; MRD (*matched related donor*) — zgodny dawca rodzinny; MUD (*matched unrelated donor*) — zgodny dawca niespokrewniony; BSC (*best supportive care*) — najlepsze leczenie wspomagające

Tabela 1.10.12. Schematy leczenia ratunkowego stosowane u chorych z oporną lub nawrotową ostrą białaczką szpikową kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii (na podstawie [35–40])

Schemat	Stosowane leki	Piśmiennictwo	Poziom rekomendacji
CLAG-M CLAG-IDA	Kladrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna	[37] [38]	IIB
FLAG-IDA	Fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna	[39]	IIB
MEC	Etopozyd + cytarabina ± mitoksantron	[40]	IIB
FLAMSA-RIC*	Fludarabina, cyratabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT	[36]	IIB
allo-HSCT*		[35]	IIIB

*U chorych opornych na leczenie, którzy nie uzyskali całkowitej remisji; G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

czynników wzrostu. Przetaczanie kkcz jest wskazane u chorych, u których stężenie hemoglobiny we krwi wynosi poniżej 8 g/dl. Jednostki kkp należy przetaczać w takich ilościach, aby utrzymać liczbę płytek we krwi powyżej 10 G/l. U chorych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka krwawień (np. infekcja, dodatkowe zaburzenia hemostazy) liczba

Tabela 1.10.13. Leczenie ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*) zależnie od grupy ryzyka (na podstawie [43, 44])

Grupa ryzyka APL	Leczenie	Badanie [?]	Poziom rekomendacji Piśmiennictwo
	Leczenie indukujące	Leczenie konsolidujące	
Niskie ryzyko	ATO 0,15/kg mc. *i.v.* + ATRA 45 mg/m^2/d. do czasu CR	4 cykle konsolidacji: — ATO 0,15/kg mc. *i.v.* 5 dni/ /tydz./4 tyg. co 8 tyg. × 4 — ATRA 45 mg/m^2/d./2 tyg. co 4 tyg. × 7	IA [44]
	IDA 12 mg/m^2 *i.v.* w dniach 2., 4., 6., 8. (3 dawki u chorych > 60. rż.) ATRA (*Vesanoid®*) 45 mg/ /m^2 *p.o.* od dnia 1. do uzyskania CR Deksametazon 2,5 mg/ /m^2 co 12 h (gdy wyjściowa leukocytoza > 5 G/l)	**I konsolidacja:** — IDA 5 mg/m^2 dni 1.–4. — ATRA 45 mg/m^2 × 15 dni **II konsolidacja:** — MTZ 10 mg/m^2 dni 1.–3. — ATRA 45 mg/m^2 × 15 dni **III konsolidacja:** — IDA 12 mg/m^2 1. dnia — ATRA 45 mg/m^2 × 15 dni	IIA [43]
Pośrednie ryzyko	ATO 0,15/kg mc. *i.v.* + + ATRA 45 mg/m^2/d. do czasu uzyskania CR	4 cykle konsolidacji — ATO 0,15/kg *i.v.* 5 dni/ tydz./4 tyg. co 8 tyg. × 4 — ATRA 45 mg/m^2/d./2 tyg. co 4 tyg. × 7	IA [44]
	IDA 12 mg/m^2 *i.v.* w dniach 2., 4., 6., 8. (3 dawki u chorych > 60. rż.) ATRA (*Vesanoid®*) 45 mg/ /m^2 *p.o.* od dnia 1. do uzyskania CR Deksametazon 2,5 mg/ /m^2 co 12 h (gdy wyjściowa leukocytoza > 5 G/l)	**I konsolidacja:** — IDA 5 mg/m^2 dni 1.–4. — Ara-C 500 mg/m^2 dni 1.–4. — ATRA 45 mg/m^2 × 15 dni **II konsolidacja:** — MTZ 10 mg/m^2 dni 1.–3. — ATRA 45 mg/m^2 × 15 dni **III konsolidacja:** — IDA 12 mg/m^2 1. dnia — Ara-C 500 mg/m^2 dni 1.–2. — ATRA 45 mg/m^2 × 15 dni	IIA [43]
Wysokie ryzyko	IDA 12 mg/m^2 *i.v.* w dniach 2., 4., 6., 8. (3 dawki u chorych > 60. rż.) ATRA (*Vesanoid®*) 45 mg/ /m^2 *p.o.* od dnia 1. do uzyskania CR Deksametazon 2,5 mg/ /m^2 co 12 h (gdy wyjściowa leukocytoza > 5 G/l)	**I konsolidacja:** — IDA 5 mg/m^2 dni 1.–4. — Ara-C 1000 mg/m^2 dni 1.–4. — ATRA 45 mg/m^2 × 15 dni **II konsolidacja:** — MTZ 10 mg/m^2 dni 1.–5. — ATRA 45 mg/m^2 × 15 dni **III konsolidacja:** — IDA 12 mg/m^2 1. dnia — Ara-C 500 mg/m^2 dni 1.–4. — ATRA 45 mg/m^2 × 15 dni	IIA [43]

ATO (*arsenic trioxide*) — trójtlenek arsenu; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; ATRA (*all-trans retinoic acid*) — kwas all-transretinowy; CR — całkowita remisja; IDA — idarubicyna; MTZ — mitoksantron; *p.o.* (*per os*) — doustnie; Ara-C — arabinozyd cytozyny

płytek powinna przekraczać 20 G/l, a u chorych z APL i cechami DIC — 50 G/l. Zaleca się przetaczanie ubogoleukocytarnych i napromienianych preparatów kkcz i kkp [4, 32] (poziom rekomendacji IVA).

Infekcje bakteryjne i grzybicze są bardzo częstym problemem u chorych na AML w związku z przedłużającą się neutropenią wywołaną chorobą lub CTH. Są one również najczęstszą przyczyną zgonu w okresie neutropenii. Powszechne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu u chorych na AML nie jest zalecane. Należy jednak rozważyć ich zastosowanie w sytuacjach szczególnych, na przykład w przypadku ciężkich infekcji przed spodziewaną regeneracją [3, 32].

1.10.7. Obserwacja po leczeniu

W ramach badań klinicznych, po uzyskaniu remisji zaleca się biopsję aspiracyjną szpiku co 3 miesiące w 2 pierwszych latach i co 6 miesięcy w następnych 2 latach. Poza protokołami badań klinicznych ocena szpiku w okresie remisji nie jest obligatoryjna. Powinna jednak być wykonana, jeśli obraz krwi obwodowej staje się nieprawidłowy [4] (rekomendacja IVA).

1.10.8. Rokowanie

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące CR uzyskuje się w 50–80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u chorych w starszym wieku. U 60–85% pacjentów występuje nawrót białaczki w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetyczno-molekularnego AML.

1.10.9. Szczególne sytuacje kliniczne

1.10.9.1. Ostra białaczka promielocytowa

Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*) jest szczególną postacią AML, w której blok różnicowania linii granulocytarnej nastąpił w stadium promielocytu. Morfologicznie odpowiada ona podtypowi M3 według dawnej klasyfikacji FAB (*French–American–British*). APL stanowi 5–10% wszystkich ostrych białaczek szpikowych. W ponad 95% przypadków APL u podstaw patogenezy leży zrównoważona translokacja t(15;17)(q22,q21). W jej wyniku powstaje gen fuzyjny *PML/RAR*α złożony z genu białaczki promielocytowej (PML, *promyelocytic leukemia gene*) oraz genu dla receptora kwasu retinowego α (RARα, *retinoic acid receptor* α). Powstałe w wyniku translokacji t(15;17)(q22,q21) białko PML/RARα promuje samoodnowę komórek i hamuje ich różnicowanie. Istnieją również 4 warianty translokacji obejmujące gen *RAR*α, które charakteryzuje brak lub słaba wrażliwość na kwas retinowy oraz gorsze rokowanie. Najczęstsza z nich, translokacja t(11;17)(q23,q21), obejmuje gen *PLZF* (*promyelocytic leukemia zinc factor*). Do rzadko obserwowanych translokacji zalicza się t(5;17)(q32,q21), t(11;17)(q13,q21) oraz t(11;17)(q11,q21) [1, 4, 45, 46].

Klinicznie APL cechuje się gwałtownym przebiegiem. Oprócz typowych dla ostrej białaczki objawów wynikających z niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii APL zwykle towarzyszą objawy kliniczne i/lub laboratoryjne zespołu DIC. Ze względu na wysokie ryzyko śmiertelnych powikłań krwotocznych APL uznawana jest za tak zwany stan nagły, który wymaga pilnej diagnostyki i leczenia. W obrazie morfologicznym wyróżnia się dwie postaci APL: postać „typową" (hipergranularną) i „drobnoziarnistą" (hipogranularną). W morfologii krwi w „typowej" APL obserwuje się pancytopenię, natomiast postać „drobnoziarnista" kojarzy się z wysoką leukocytozą i licznymi promielocytami w rozmazie. Ostrą białaczkę promielocytową charakteryzuje również odmienne postępowanie terapeutyczne. Wprowadzenie do terapii kwasu all-transretinowego (ATRA, *all-trans retinoic acid*) i trójtlenku arsenu (ATO, *arsenic trioxide*) zmieniło radykalnie model leczenia [4, 45, 46]. Grupa PALG rekomenduje protokół grupy PETHEMA/HOVON (*Programa espiñol de Tratamiento en Hematología /Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group*) LPA2005. W chwili podejrzenia APL należy pilnie podjąć 3 równoległe działania: 1) jak najszybciej włączyć ATRA; 2) wyrównać i kontrolować zaburzenia krzepnięcia; 3) potwierdzić rozpoznanie na poziomie genetycznym (tab. 1.10.14) [45].

W Polsce przez wiele lat leczono APL zgodnie z protokołem grupy PETHEMA/HOVON LPA2005 [43]. Według protokołu standardem leczenia indukującego u chorych na APL jednoczesne stosowanie ATRA z CTH opartą na antracyklinach. Terapia ta jest niezwykle skuteczna i pozwala na uzyskanie CR u 90–95% chorych. Leczenie konsolidujące dostosowane jest do grupy ryzyka definiowanej na podstawie leukocytozy i liczby płytek krwi w chwili rozpoznania APL (tab. 1.10.15 [45]). Powszechnie rekomenduje się co najmniej 2–3 kursy CTH z antracykliną w skojarzeniu z ATRA (15 dni). W grupie chorych wysokiego ryzyka dołączenie Ara-C do konsolidacji zmniejsza odsetek nawrotów. Po zakończeniu leczenia konsolidującego u 90–99% pacjentów stwierdza się CR molekularną (tzn. nieobecność *PML/RAR*α w szpiku ocenianą w badaniu RT-PCR). Po zakończeniu konsolidacji u chorych z molekularną CR należy kontynuować leczenie podtrzymujące (ATRA + + 6-merkaptopuryna + metotreksat) przez 2 kolejne lata. Chorzy, którzy nie uzyskali CR molekularnej po konsolidacji, powinni być kwalifikowani do allo-HSCT.

Wyniki randomizowanego badania APL0406 wskazują na przewagę skojarzonego leczenia celowanego ATO + ATRA nad standardowym leczeniem za pomocą ATRA w połączeniu z CTH (ATRA + CTH) u chorych z APL niskiego i pośredniego ryzyka [44]. Leczenie ATO + ATRA wiązało się z wyższym odsetkiem CR, niższym odsetkiem nawrotów i dłuższym OS. U podstaw lepszych wyników leczenia leży zapewne wyższa skuteczność przeciwbiałaczkowa ATRA + ATO niż ATRA + CHT, co potwierdza hipotezę, że obecnie należałoby rozważyć leczenie ATRA–ATO jako nowy standard leczenia APL niskiego i pośredniego ryzyka. Warto dodać, że ATO uzyskał pozytywna rekomendację Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicine Agency*) do leczenia APL niskiego i pośredniego ryzyka. Ocena skuteczności ATO + ATRA w leczeniu APL wysokiego ryzyka jest przedmiotem toczącego się badania APOLLON.

Zasady leczenia APL zestawiono w tabeli 1.10.16 [43–46].

Mimo istotnej poprawy wyników leczenia u chorych na APL nadal u 20–25% z nich dochodzi do nawrotu choroby, zwykle w ciągu pierwszych 3 lat po zakończeniu terapii. Pojawienie się transkryptu *PML/RAR*a w badaniu szpiku kostnego wyprzedza kliniczne

Tabela 1.10.14. Zasady postępowania w chwili podejrzenia ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*) według rekomendacji *European LeukemiaNet* (źródło [45])

Podejrzenie APL (obraz kliniczny, morfologia, szpik)		
Włączyć ATRA w chwili podejrzenia	Wyrównać zaburzenia krzepnięcia	Potwierdzić rozpoznanie APL (*PMR/RARα*)
Dawka ATRA — 45 mg/m^2/d. *p.o.* Jeśli WBC ≤ 10 G/l + + zaburzenia krzepnięcia, to ATRA 2–3 dni przed CTH Jeśli WBC > 10 G/l, to ATRA + CTH jednocześnie	Utrzymywać liczbę płytek krwi > 50 G/l — kkp Utrzymywać stężenie fibrynogenu > 100–150 mg/dl — FFP, krioprecypitat Kontrola badań laboratoryjnych **2–4 ×/d.** do czasu opanowania DIC: — morfologia — PT — APTT — fibrynogen	Potwierdzenie obecności *PMR/RARα*: — PCR — FISH — cytochemia (Mab-anty PML)

ATRA (*all-trans retinoic acid*) — kwasu all-transretinowy; *p.o.* (*per os*) — doustnie; kkp — koncentrat krwinek płytkowych; PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowej polimerazy; FISH (*fluorescent in situ hybrydization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; Mab-anty PML — przeciwciała monoklonalne przeciwko genowi białka białaczki promielocytowej (*PML*); WBC (*white blood count*) — liczba krwinek białych; CTH (*chemotherapy*) — chemioterapia; FFP (*fresh frozen plasma*) — świeżo mrożone osocze; DIC (*disseminated intravascular coagulation*) — rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

Tabela 1.10.15. Grupy ryzyka ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*) na podstawie liczba krwinek białych (WBC, *white blood count*) i liczby płytek (PLT, *platelets*) (źródło [45])

Ryzyko	**Definicja**	
	WBC [G/l]	**PLT [G/l]**
Niskie	≤ 10	≥ 40
Pośrednie	≤ 10	< 40
Wysokie	> 10	–

objawy nawrotu APL. Strategia leczenia nawrotu obejmuje leczenie reindukujące, którego celem jest uzyskanie drugiej CR (CR2) oraz intensywne leczenie poremisyjne z wykorzystaniem auto- i allo-HSCT. Standardem leczenia jest ATO (poziom rekomendacji IIA). Trójtlenek arsenu należy stosować dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę do czasu uzyskania remisji hematologicznej, ale nie dłużej niż przez 60 dni. Leczenie to pozwala na uzyskanie CR2 u 80–90% chorych. W przypadku niedostępności ATO można zastosować w leczeniu reindukującym ATRA w skojarzeniu z antracykliną i Ara-C ± etopozyd (poziom rekomendacji IIB) [45]. W leczeniu konsolidującym rekomenduje się podanie drugiego cyklu ATO + ATRA i ścisłe monitorowanie odpowiedzi molekularnej po leczeniu.

Tabela 1.10.16. Zarządzanie zdarzeniami niepożądanymi w trakcie leczenia ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*) według rekomendacji *European LeukemiaNet* (źródło [43–46]) (poziom rekomendacji IVA)

Powikłanie	Komentarz
Koagulopatia	
Włączyć ATRA jak najszybciej (podejrzenie APL) Utrzymywać stężenie fibrynogenu w zakresie 100–150 mg/dl (FFP, krioprecypitat) i liczbę PLT (30–50 G/l) (kkp) Niepotwierdzona skuteczność heparyny, innych terapii antyfibrynolitycznych i kwasu traneksamowego (tylko w ramach badań klinicznych)	Pojedyncze doniesienia o stosowaniu aktywowanego czynnika VII — brak badań
Hiperleukocytoza (WBC > 10 G/l)	
Włączyć CTH jak najszybciej (nawet w przypadku braku potwierdzenia APL) Leukafereza — brak rekomendacji (ryzyko krwawień do OUN) Pofilaktycznie można stosować GKS w celu obniżenia ryzyka RAS	Optymalna CTH: — IDA — HU — GO

ATRA (*all-trans retinoic acid*) — kwas all-transretinowy; FFP (*fresh frosen plasma*) — świeżo morożone osocze; PLT (*platelets*) — płytki krwi; kkp — koncentrat krwinek płytkowych; WBC (*white blood count*) — liczba krwinek białych; CTH — chemioterapia; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; GKS — glikokortykosteroidy; RAS (*retinoic acid syndrome*) — zespół różnicowania, tzw. zespół kwasu retinowego; IDA — idarubicyna; HU — hydroksykarbamid; GO — gemtuzumab ozogamycyny

Przed podjęciem decyzji o dalszym postępowaniu terapeutycznym należy uwzględnić wyniki badań molekularnych po konsolidacji. Intensyfikacja leczenia po konsolidacji za pomocą auto- i allo-HSCT lub CTH korzystnie wpływa na poprawę odległych wyników terapii. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych rekomenduje się tylko u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu, to jest bez remisji molekularnej po konsolidacji lub z krótkim okresem pierwszej CR (CR1) (< 12 mies.), mających zgodnego dawcę. Chorzy w remisji molekularnej po konsolidacji i z długą CR1 (> 12 mies.) powinni być kandydatami do auto-HSCT. Natomiast osoby, które z racji wieku i chorób współistniejących nie kwalifikują się do transplantacji, powinny otrzymywać dalsze leczenie podtrzymujące (ATO w skojarzeniu z ATRA i/lub CTH). Innym lekiem zarejestrowanym do leczenia nawrotu APL u starszych pacjentów jest GO [45].

1.10.9.2. Pozaszpikowa lokalizacja AML

Nacieki AML zlokalizowane poza układem krwiotwórczym (*chloroma*, *myeloid sarcoma*) mogą poprzedzać wystąpienie objawów AML w układzie krwiotwórczym lub pojawić się równocześnie ze zmianami we krwi i w szpiku kostnym. Zmiany pozaszpikowe mogą być również pierwszym objawem nawrotu choroby. Leczenie pozaszpikowych nacieków AML powinno być takie samo jak pełnoobjawowej białaczki. Miejscowa radioterapia może być celowa, jeśli po zastosowaniu układowej CTH nacieki pozaszpikowe nie ustąpiły całkowicie. W AML profilaktyka zmian w OUN nie jest zalecana u pacjentów bez objawów. Niektórzy autorzy wskazują jednak na celowość wykonania punkcji lędźwiowej u chorych z dużym ryzykiem (wysoka leukocytoza, podtyp M4 lub M5 wg FAB). Punkcję na-

leży wykonywać w okresie remisji, aby uniknąć ryzyka wszczepienia białaczki. U chorych z objawami nacieków białaczkowych w OUN zaleca się dokanałowe podawanie Ara-C. Po zakończeniu dokanałowej CTH wskazane jest uzupełniające napromieniowanie OUN. Nacieki białaczkowe w OUN są złym czynnikiem prognostycznym, dlatego chorzy ci powinni być kandydatami do allo-HSCT [4].

1.10.9.3. Proliferacje mieloidalne związane z zespołem Downa

Do proliferacji mieloidalnych towarzyszących zespołowi Downa zalicza się przemijającą nieprawidłową mielopoezę (TAM, *transient abnormal myelopoesis*) i białaczkę szpikową związaną z zespołem Downa (ML-DS, *myeloid leukemia-associated with Down syndrome*). Przemijająca nieprawidłowa mielopoeza to proliferacja mieloidalna (najczęściej megakariocytowa) ujawniająca się u noworodków z zespołem Downa w pierwszych dniach po porodzie i ustępująca samoistnie w ciągu 6 miesięcy. Wyniki badań wskazują, że u podłoża TAM leży nabyta mutacja *GATA1*. U 20–30% dzieci z TAM w pierwszych 5–6 latach życia dochodzi do rozwoju ML-DS., również charakteryzującej się obecnością mutacji *GATA-1*. Około 50% ML-DS stanowią białaczki megakarioblastyczne. Dotychczas brakuje standardów leczenia ML-DS. W większości przypadków dzieci leczy się według protokołów pediatrycznych dla AML. Wyniki nielicznych badań wskazują, że zastosowanie intensywnej CTH pozwala uzyskać wieloletnie przeżycia u 80–90% chorych [1, 3].

Tabela 1.10.17. Badania diagnostyczne służące rozpoznaniu białaczki o mieszanym fenotypie (MPAL, *mixed-phenotype acute leukemia*) według rekomendacji *European LeukemiaNet* (źródło [3])

Linii mieloidalnej	MPO: w badaniu cytometrii przepływowej, immunohistochemicznym lub cytochemicznym albo różnicowanie monocytowe: obecność ≥ 2 markerów: niespecyficzna esteraza (+) w badaniu cytochemicznym, CD11c, CD14, CD64, lizozym w badani immunofenotypowym
Linii limfoidalnej T	Silna cytoplazmatyczna ekspresja CD3 albo CD3 powierzchniowe
Linii limfoidalnej B	Silna ekspresja CD19 z towarzyszącą silną ekspresją ≥ 1 dodatkowego antygenu: cytoplazmatycznego CD79a, cCD22 lub CD10 albo słaba ekspresja CD19 z towarzyszącą silną ekspresją ≥ 2 dodatkowych antygenów: cytoplazmatycznego CD79a, cCD22 lub CD10

MPO — mieloperoksydaza

1.10.9.4. Ostre białaczki o niejednoznacznym pochodzeniu liniowym

Ostre białaczki o nieokreślonym pochodzeniu liniowym są rzadkimi postaciami białaczek, w których dostępnymi metodami immunofenotypowymi i cytochemicznymi nie można jednoznacznie określić zróżnicowania liniowego. Zalicza się do nich zarówno białaczki niezróżnicowane, jak i białaczki o mieszanym fenotypie (MPAL, *mixed phenotype acute leukemia*), w których stwierdza się ekspresję antygenów więcej niż jednej linii hematopoetycznej (tab. 1.10.17 [3]). W MPAL obserwuje się odrębne populacje blastów różnych linii hematopoetycznych lub jedną populację blastów charakteryzującą się równoczesną ekspresją antygenów różnych linii na powierzchni jednej komórki lub kombinację tych dwóch wariantów. Ze względu na rzadkie występowanie oraz ogromne zróżnicowanie dane dotyczące rokowania i wyników leczenia są ograniczone. Powszechnie uważa się, że białaczki te cechują się złym rokowaniem. W leczeniu indukującym stosuje się zarówno protokoły leczenia AML, jak i ALL zależnie od dominującej ekspresji antygenów mielo- lub limfoidalnych. Zaleca się, aby MPAL z ekspresją *BCR/ABL1* leczyć tak jak ALL z ekspresją *BCR/ABL1.* Ze względu na złe rokowanie chorzy z MPAL powinni być kwalifikowani do intensywnego leczenia poremisyjnego z wykorzystaniem allo-HSCT [1, 47].

Piśmiennictwo

1. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. i wsp. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391–2405.
2. SEER Cancer Statistics Review 1975–2007. Dostępne na: www.seer.cancer.gov. Data dostępu 28.01.2015 r.
3. Döhner H., Estey E., Grimwade D. i wsp. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129: 424–447.
4. Döhner H., Estey E.H., Amadori S. i wsp. European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010; 115: 453–474.
5. Sorror M.L., Maris M.B., Storb R. i wsp. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood 2005; 106: 2912–2919.
6. Grimwade D., Freeman S.D. Defining minimal residual disease in acute myeloidleukemia: which platforms are ready for "prime time"? Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2014; 2014: 222–233.
7. Araki D., Wood B.L., Othus M. i wsp. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: time to move toward a minimal residual disease-based definition of complete remission? J. Clin. Oncol. 2016; 34: 329–336.
8. Döhner H., Weisdorf D.J., Bloomfield C.D. Acute myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 1136–1152.
9. Fernandez H.F., Sun Z., Yao X. i wsp. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1249–1259.
10. Lee J.H., Joo Y.D., Kim H. i wsp.; Cooperative Study Group A for Hematology. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. Blood 2011; 118: 3832–3841.
11. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K. i wsp.; UK NCRI AML Study Group. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m2 vs 60 mg/m2 in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. Blood 2015; 125: 3878–3885.
12. Pautas C., Merabet F., Thomas X. i wsp. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 808–814.

13. Holowiecki J., Grosicki S., Giebel S. i wsp. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 2441–2448.
14. Stone R.M., Mandrekar S., Laumann C. i wsp. Midostaurin, a multi-targeted kinase inhibitor, improves overall survival when added to standard chemotherapy in adults age 18–60 with FLT3 mutant acute myeloid leukemia (AML): results from a randomized, prospective, placebo-controlled, double-blind trial, CALGB 10603/RATIFY. Blood 2015; 126: abstract 6.
15. Hills R.K., Castaigne S., Appelbaum F.R. i wsp. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient datafrom randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2014; 15: 986–996.
16. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K. i wsp. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 3360–3368.
17. Schaich M., Röllig C., Soucek S. i wsp. Cytarabine dose of 36 g/m2 compared with 12 g/m2 within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 2696–2702.
18. Miyawaki S., Ohtake S., Fujisawa S. i wsp. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. Blood 2011; 117: 2366–2372.
19. Mayer R.J., Davis R.B., Schiffer C.A. i wsp. Intensive postremission chemotherapy in adultswith acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. N. Engl. J. Med. 1994; 331: 896–903.
20. Byrd J.C., Ruppert A.S., Mrózek K. i wsp. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 1087–1094.
21. Vellenga E., van Putten W., Ossenkoppele G.J. i wsp.; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON); Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK). Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Blood 2011; 118: 6037–6042.
22. Cornelissen J.J., van Putten W.L., Verdonck L.F. i wsp. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? Blood 2007; 109: 3658–3666.
23. Cornelissen J.J., Gratwohl A., Schlenk R.F. i wsp. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2012; 9: 579–590.
24. Ho A.D., Schetelig J., Bochtler T. i wsp.; Study Alliance Leukemia. Allogeneic stem cell transplantation improves survival in patients with acute myeloid leukemia characterized by a high allelic ratio of mutant FLT3-ITD. Biol. Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 462–469.
25. Löwenberg B., Ossenkoppele G.J., van Putten W. i wsp.; Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON); German AML Study Group (AMLSG); Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1235–1248.
26. Pluta A., Robak T., Wrzesien-Kus A. i wsp. Addition of cladribine to the standard induction treatment improves outcomes in a subset of elderly AML patients. Results of a randomized Polish Adult Leukemia Group (PALG) phase II trial. Am. J. Hematol. 2017; 92: 359–366.
27. Itzykson R., Gardin C., Pautas C. i wsp. Acute Leukemia French Association (ALFA). Impact of post-remission therapy in patients aged 65–70 years with de novo acute myeloid leukemia: a comparison of two concomitant randomized ALFA trials with overlapping age inclusion criteria. Haematologica. 2011; 96: 837–844.
28. Fenaux P., Mufti G.J., Hellström-Lindberg E. i wsp. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 562–569.

29. Dombret H., Seymour J.F., Butrym A. i wsp. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood 2015; 126: 291–299.
30. Kantarjian H.M., Thomas X.G., Dmoszynska A. i wsp. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 2670–2677.
31. Burnett A.K., Milligan D., Prentice A.G. i wsp. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer 2007; 109: 1114–1124.
32. NCCN guidelines version 2.0 2016. Dostępne na: www.NCCN.org. Data dostępu: 29.01.2017 r.
33. Breems D.A., Van Putten W.L., Huijgens P.C. i wsp. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 1969–1978.
34. Othus M., Appelbaum F.R., Petersdorf S.H. i wsp. Fate of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who fail primary induction therapy. Biol. Blood Marrow. Transplant. 2015; 21: 559–564.
35. Craddock C., Labopin M., Pillai S. i wsp. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. Leukemia 2011; 25: 808–813.
36. Schmid C., Schleuning M., Schwerdtfeger R. i wsp. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood 2006; 108: 1092–1099.
37. Wierzbowska A., Robak T., Pluta A. i wsp. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a highly effective salvage regimen in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a final report of the Polish Adult Leukemia Group. Eur. J. Haematol. 2008; 80: 115–126.
38. Martin M.G., Welch J.S., Augustin K. i wsp. Cladribine in the treatment of acute myeloid leukemia: a single-institution experience. Clin. Lymphoma Myeloma 2009; 9: 298–301.
39. Martin M.G., Augustin K.M., Uy G.L. i wsp. Salvage therapy for acute myeloid leukemia with fludarabine, cytarabine, and idarubicin with or without gemtuzumab ozogamicin and with concurrent or sequential G-CSF. Am. J. Hematol. 2009; 84: 733–737
40. Amadori S., Arcese W., Isacchi G. i wsp. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. J. Clin. Oncol. 1991; 9: 1210–1214.
41. Robak T., Szmigielska-Kapłon A., Pluta A. i wsp. Novel and emerging drugs for acute myeloid leukemia: pharmacology and therapeutic activity. Curr. Med. Chem. 2011; 18: 638–666.
42. Robak T., Wierzbowska A. Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia. Clin. Ther. 2009; 31: 2349–2370.
43. Sanz M.A., Montesinos P., Rayón C. i wsp.; PETHEMA and HOVON Groups. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. Blood 2010; 115: 5137–5146.
44. Platzbecker U., Avvisati G., Cicconi L. i wsp. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. J. Clin. Oncol. 2017; 35: 605–612.
45. Sanz M.A., Grimwade D., Tallman M.S. i wsp. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2009; 113: 1875–1891.
46. Cicconi L., Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Ann. Oncol. 2016; 27: 1474–1481.
47. Matutes E., Pickl W.F., Van't Veer M. i wsp. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. Blood 2011; 117: 3163–3171.

2. NOWOTWORY UKŁADU CHŁONNEGO

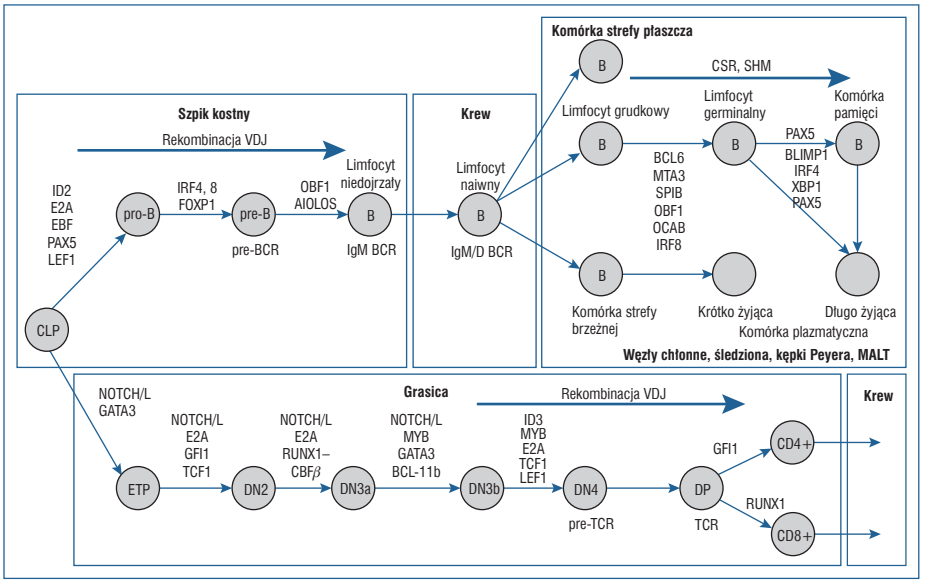
2.1. Patogeneza nowotworów układu chłonnego

Przemysław Juszczyński

2.1.1. Wprowadzenie

Różnicowanie i dojrzewanie limfocytów jest wieloetapowym i złożonym procesem o wielopoziomowej regulacji. Limfocyty B i T pochodzą ze wspólnej progenitorowej komórki limfopoezy, ich rozwój jednak znacząco się różni (ryc. 2.1.1). Wczesne stadia rozwoju limfocytu B zachodzą w szpiku kostnym i są niezależne od egzogennych antygenów. Na tym etapie dochodzi do rekombinacji segmentów *V*, *D* i *J* genu łańcucha ciężkiego (*IgH*, *immunoglobulin heavy*) i lekkiego (*IgL*, *immunoglobulin light*) immunoglobulin. W procesie tym uczestniczą białka RAG (*recombination activating gene*) wprowadzające dwuniciowe pęknięcia DNA, niezbędne do zapoczątkowania rekombinacji. Ostatecznym wynikiem rearanżacji jest ekspresja BCR (*B-cell receptor*) na powierzchni limfocytu B [1].

Dalszy etap rozwoju limfocytów B zachodzi po opuszczeniu szpiku kostnego na skutek kontaktu z antygenem w obwodowych narządach chłonnych. Związanie antygenu przez BCR uruchamia kaskadę sygnałową, która wraz ze wspomagającym sygnałem od pomocniczego limfocytu T powoduje aktywację limfocytu B. Aktywowany limfocyt B zaczyna intensywnie proliferować, tworząc ośrodki rozmnażania grudki chłonnej (GC, *germinal center*). W trakcie reakcji germinalnej dochodzi do hipermutacji somatycznych (SHM, *somatic hypermutations*) oraz zmiany klas (CSR, *class switch recombination*) genów immunoglobulinowych limfocytów, prowadzącej do dywersyfikacji repertuaru przeciwciał, zwiększenia ich powinowactwa do antygenu i zmiany ich funkcji efektorowych [2, 3]. Limfocyty, w których procesy te przyczyniają się do powstania niefunkcjonalnych przeciwciał o obniżonym powinowactwie lub autospecyficznych, są eliminowane w wyniku apoptozy. Selekcję przechodzą jedynie te limfocyty, w których procesy edycyjne doprowadziły do powstania funkcjonalnych przeciwciał o wysokim powinowactwie do antygenu. Limfocyty



Rycina 2.1.1. Rozwój limfocytów B i T i kluczowe czynniki transkrypcyjne regulujące ich różnicowanie; CLP (*common lymphoid progenitor*) — wspólna limfoidalna komórka progenitorowa; DN (*double negative*) — podwójnie negatywny tymocyt; DP (*double positive*) — podwójnie pozytywny tymocyt; ETP (*early T-lineage progenitor*) — wczesna komórka progenitorowa limfocytu T; MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) — tkanka limfatyczna błon śluzowych; TCR (*T-cell receptor*) — receptor T-komórkowy; CSR (*class switch recombination*) — zmiana klas; SHM (*somatic hypermutations*) — hipermutacje somatyczne; BCR (*B-cell receptor*) — receptor B-komórkowy

takie ostatecznie przekształcają się w komórki plazmatyczne produkujące przeciwciała lub w komórki pamięci. Ponieważ w trakcie SHM i CSR dochodzi do powstania przejściowych podwójnych pęknięć nici DNA, limfocyty germinalne są naturalnie narażone na powstanie translokacji i mutacji w obrębie onkogenów.

W przypadku rozwoju limfocytów T kluczową rolę odgrywa kontakt komórek prekursorowych (tymocytów) z komórkami epitelialnymi zrębu grasicy. Komórki grasicy wytwarzają niezbędne dla limfopoezy komórek T ligandy i czynniki wzrostu. Po wytworzeniu prereceptora (pre-TCR, *pre T-cell receptor*) prekursory limfocytów T różnicują się w komórki podwójnie pozytywne CD4+CD8+, które po udanym przejściu selekcji negatywnej i pozytywnej opuszczają grasicę jako limfocyty CD4+ lub limfocyty CD8+. Podobnie jak w przypadku BCR, różnorodność TCR wynika z rearanżacji genów we wczesnym stadium rozwoju [4, 5]. W przeciwieństwie jednak do limfocytów B, DNA limfocytów T nie podlega SHM ani CSR. Różnice te wiążą się z rzadziej występującymi niepożądanymi zdarzeniami molekularnymi i z transformacją chłoniakową w limfocytach T, a tym samym mniejszą częstością występowania chłoniaków T-komórkowych w porównaniu z chłoniakami wywodzącymi się z limfocytów B.

2.1.2. Molekularne podstawy patogenezy chłoniaków

Translokacje chromosomalne są częstymi aberracjami genetycznymi prowadzącymi do rozwoju chłoniaków. Fizjologiczne procesy edycji genów immmunoglobulinowych i/ /lub TCR oraz zachodzące w ich trakcie podwójne pęknięcia DNA sprzyjają translokacjom z ich udziałem [6–8]. Zrównoważone translokacje w chłoniakach najczęściej polegają na przemieszczeniu onkogenu w obręb kontroli regionów regulatorowych *loci* Ig lub TCR (tab. 2.1.1). Do najczęstszych translokacji zachodzących w trakcie rekombinacji VDJ należą translokacje t(14;18) i t(11;14). Translokacja t(14;18) prowadzi do włączenia genu *BCL2* w obręb kontroli sekwencji wzmacniających *IgH*, a w konsekwencji — do nadekspresji tego antyapoptotycznego białka [9]. Translokacja ta występuje w większości chłoniaków grudkowych (FL, *follicular lymphoma*) i części chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Translokacja t(11;14) powoduje natomiast włączenie genu *CCND1* (*cyclin D1*) w obręb kontroli *locus IgH*, prowadząc do nadekspresji cykliny D1 [10]. Translokacja ta występuje typowo w chłoniaku z komórek płaszcza (MCL, *mantle cell lymphoma*). Te typowe dla FL, DLBCL i MCL, występujące w szpiku rearanżacje wymagają kooperacji innych, wtórnych aberracji genetycznych, występujących w centrum germinalnym, dlatego nowotwory z t(14;18) i t(11;14) wywodzą się ze środowiska grudek chłonnych, a nie szpiku [11]. Translokacje zachodzące w trakcie reakcji germinalnej następują w wyniku błędów podczas zmiany klas immunoglobulin lub hipermutacji somatycznej. Miejsca złamań w obrębie sekwencji „*switch*" *locus IgH* wskazują na nieprawidłowe łączenie złamań DNA w trakcie reakcji zmiany klas [12]. Translokacje w tym mechanizmie dotyczą *c-MYC* (*v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog*) [t(8;14)] w sporadycznym chłoniaku Burkitta, *BCL6* [t(3;14)] w DLBCL, *FGFR* [t(4;14)], *c-MAF* [t(14;16)] i *MUM1/IRF4* [t(6;14)] w szpiczaku plazmocytowym. W przypadku translokacji powstających w wyniku hipermutacji somatycznej miejsca złamań leżą w obszarach mutowanych w procesie SHM, czyli w obrębie regionów zmiennych (V region) lub regionów J. Translokacje w tym mechanizmie dotyczą części translokacji *c-MYC* w endemicznym podtypie chłoniaka Burkitta. Translokacje powstające w GC wymagają obecności deaminazy indukowanej aktywacją (AID, *activation-induced deaminase*).

Konsekwencją translokacji może być również powstanie genów fuzyjnych, których produkty białkowe wykazują konstytutywną aktywność modulatora transkrypcji, modulatora epigenetycznego, kinazy lub inną aktywność enzymatyczną. Należą do nich między innymi translokacje *RUNX1* (*runt-related transcription factor 1*) w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), rearanżacje metylotransfrazy *MLL* (*mixed lineage leukemia*) w ALL, translokacja *BCR-ABL1* w ALL, fuzje kinazy ALK (NPM1--ALK, *nucleophosmin-1-anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*) w chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek (ALCL, *anaplastic large cel lymphoma*) oraz translokacje parakaspazy *MALT1* (*API2-MALT1*, *mucosa associated lymphoid tissue lymphoma translocation gene 1*) w chłoniakach strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*) [13].

Ważnym mechanizmem patogenetycznym w rozwoju chłoniaków B-komórkowych jest nieprawidłowa hipermutacja somatyczna (ASHM, *aberrant SHM*). Proces ten dotyczy genów nieimmunoglobulinowych i obejmuje części kodujące lub regulatorowe genów, zatem mutacje wprowadzone wskutek ASHM powodują zmiany w ekspresji i/lub ich aktywności. Mutacje, które mogą wynikać z ASHM, zidentyfikowano w obrębie ponad 6000 genów,

Tabela 2.1.1. Najczęstsze rearanżacje genetyczne w nowotworach układu chłonnego

Nowotwór układu chłonnego	Rearanżacja	Deregulowany gen lub białko fuzyjne	Konsekwencje
B-ALL	t(12;21)(p13;q22)	*ETV6-RUNX1*	Zaburzenia transkrypcji
	t(1;19)(q23;p13)	*TCF3-PBX1*	Zaburzenia transkrypcji
	t(9;22)(q34;q11.2)	*BCR-ABL1*	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(11;...)(q23;...)	*MLL*	Zaburzenia epigenetyczne
	Rearanżacje Xp22Yp11	*CRLF2*	Zaburzona transdukcja sygnału
T-ALL	t(10;11)(p13––14;q14–21)	*CALM-AF10*	Zaburzenia transkrypcji
	t(10;11)(p12;q14)	*PICALM-MLLT10*	Zaburzenia transkrypcji
	t(5;14)(q35;q32)	*HOX11L2-BCL11B*	Zaburzenia transkrypcji
	t(1;14)(p32;q11)	*TAL1*	Zaburzenia transkrypcji
	t(1;7)(p32;q34)	*TAL1*	Zaburzenia transkrypcji
	t(11;14)(p13;q11)	*LMO2*	Zaburzenia transkrypcji
	t(7;11)(q34;p13)	*LMO2*	Zaburzenia transkrypcji
	t(11;14)(p15;q11)	*TLX1*	Zaburzenia transkrypcji
	t(11;14)(p15;q11)	*TLX3*	Zaburzenia transkrypcji
	inv(7)(p15q34)	*HOXA*	Zaburzenia transkrypcji
	t(7;7)(p15;q34)	*HOXA*	Zaburzenia transkrypcji
	del 9q34	*SET-NUP214*	Zaburzenia transkrypcji
	inv(14)(q13q32.33)	*NKX2.1*	Zaburzenia transkrypcji
	t(7;14)(q34;q13)	*NKX2.1*	Zaburzenia transkrypcji
	t(6;7)(q23;q34)	*c-MYB*	Zaburzenia transkrypcji
DLBCL	t(3;...)(q27;...)	*BCL6*	Deregulacja apoptozy, różnicowania i odpowiedzi na uszkodzenia DNA
	t(14;18)(q32;q21)	*BCL2*	Deregulacja apoptozy
	t(8;...)(q24;...)	*MYC*	Zaburzenia proliferacji
FL	t(14;18)(q32;q21)	*BCL2*	Deregulacja apoptozy
	t(2;18)(p11;q21)	*BCL2*	Deregulacja apoptozy
	t(18;22)(q21;q11)	*BCL2*	Deregulacja apoptozy
MCL	t(11;14)(q13;q32)	*CCND1*	Indukcja cyklu komórkowego i proliferacji

→

Tabela 2.1.1. cd. Najczęstsze rearanżacje genetyczne w nowotworach układu chłonnego

Nowotwór układu chłonnego	Rearanżacja	Deregulowany gen lub białko fuzyjne	Konsekwencje
MZL	t(11;18)(q21;q21)	*API2-MALT1*	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(1;14)(p22;q32)	*BCL10*	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(1;2)(p22;p12)	*BCL10*	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(14;18)(q21;q32)	*MALT1*	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(3;14)(p14;q32)	*FOXP1*	Zaburzona transkrypcja
PCM	t(4;14)(p16;q32)	*FGFR3 i MMSET*	Zaburzony cykl komórkowy
	t(6;14)(p21;q32)	*CCND3*	Zaburzony cykl komórkowy
	t(11:14)(q13;q32)	*CCND1*	Zaburzony cykl komórkowy
	t(14;16)(q23;q32)	*MAF*	Zaburzony cykl komórkowy
	t(14;20)(q32;q12)	*MAFB*	Zaburzony cykl komórkowy
LPL	t(9;14)(p13;q32)	*PAX5*	Zaburzona transkrypcja
cHL	t(16;...)(p.13;...)	*C2TA*	Działanie immunomodulujące
PMBL	t(16;...)(p.13...)	*C2TA*	Działanie immunomodulujące
BL	t(8;14)(q24;q32)	*MYC*	Zaburzenia proliferacji
	t(8;22)(q24;q11)	*MYC*	Zaburzenia proliferacji
	t(2;8)(p12;q24)	*MYC*	Zaburzenia proliferacji
T-PLL	Abn 8, t(8;8) (p12;q11)	*MYC*	Zaburzenia proliferacji
	t(14;14)(q11;q32)	*TCL1*	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(X;14)(q28;q11)	*MTCP1*	Zaburzona transdukcja sygnału
ALCL, ALK+	t(2;5)(p23;q35)	*ALK/NPM1*	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(1;2)(q25;p23)	*ALK/TPM3*	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(2;3)(p23;q11)	*ALK/TFG*	Zaburzona transdukcja sygnału
	inv(2)(p23q35)	*ALK/ATIC*	Zaburzona transdukcja sygnału
	t(2;17)(p23;q23)	*ALK/CLTC*	Zaburzona transdukcja sygnału
ALCL, ALK–	t(6;7)(p25;q32.3)	*DUSP22-FRA7H*	Zaburzenia epigenetyczne
PTCL, NOS	t(5;9)(q33;q22)	*ITK-SYK*	Zaburzona transdukcja sygnału

ALCL (*anaplastic large cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek anaplastyczny; B-ALL (*B lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B; BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; LPL (*lymphoplasmacytic lymphoma*) — chłoniak limfoplazmocytowy; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszcza; MZL (*marginal zone lymphoma*) — chłoniak strefy brzeżnej; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy; PMBL (*primary mediastinal [thymic] large B-cell lymphoma*) — pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B; PTCL, NOS (*pe-ripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony; T-ALL (*T lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T; T-PLL (*T-cell prolymphocytic leukemia*) — białaczka prolimfocytowa z komórek T

w tym kinazy *PIM1* (*proviral integration site-1*), *BCL6* (*B-cell lymphoma 6*), *MYC*, *RhoH/TTF* (*Ras homolog gene family, member H*), *FAS* (*TNF superfamily member 6*), *PAX5* (*paired box gene 5*), *BCL2* (*B-cell lymphoma 2*) oraz *EZH2* (*enhancer of zeste homolog 2*) [14–16].

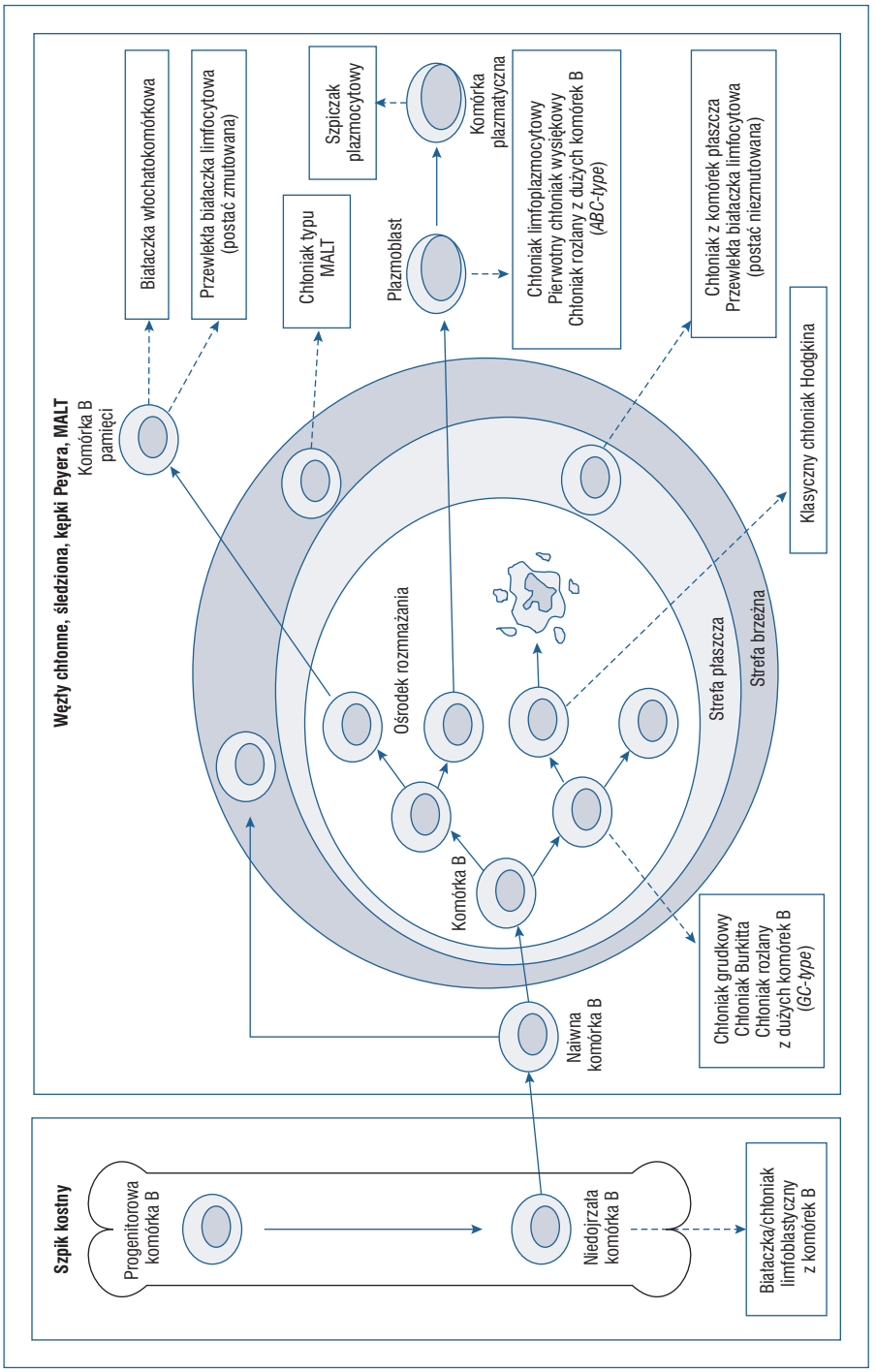
Oprócz wymienionych mechanizmów w nowotworach układu chłonnego pojawiają się częste mutacje somatyczne oraz zmiany liczby kopii genów dotyczących czynników transkrypcyjnych, białek sygnałowych, regulatorów cyklu komórkowego i genów supresorowych. Te aberracje strukturalne prowadzą do zaburzeń w dojrzewaniu i różnicowaniu limfocytów, zaburzeń w regulacji cyklu komórkowego i apoptozy, deregulacji szlaków sygnałowych i zwykle wiążą się z określonymi typami nowotworów układu chłonnego. Ich liczba znacznie się różni między poszczególnymi nowotworami, oscylując od kilku w ALL z komórek B (B-ALL, *B-cell acute lymphoblastic leukemia*) do kilkudziesięciu lub nawet kilkuset w genomie DLBCL. Liczba tych zmian podlega ciągłej ewolucji w trakcie ewolucji klonalnej nowotworu [17, 18].

2.1.3. Konsekwencje genetycznych aberracji strukturalnych w nowotworach układu chłonnego

2.1.3.1. Zaburzenia różnicowania

Prawidłowa limfopoeza wymaga skoordynowanego, hierarchicznego i ograniczonego w czasie działania licznych czynników transkrypcyjnych. Aberracje strukturalne prowadzące do zaburzeń ich aktywności, na przykład wskutek hipermutacji somatycznych regionów kodujących i/lub promotorowych, i/lub translokacji, powodują zahamowanie prawidłowego przebiegu różnicowania limfocytów. Zaburzenia te sprzyjają akumulacji dodatkowych aberracji molekularnych i stanowią częsty mechanizm patogenetyczny w rozwoju nowotworów limfoidalnych (ryc. 2.1.1, 2.1.2, tab. 2.1.2). Do najczęstszych aberracji tego typu w nowotworach z prekursorowych limfocytów B należą zmiany w genach kodujących czynniki transkrypcyjne IKZF1 (*IKAROS family zinc finger 1*), PAX5 (*paired box 5*) i EBF1 (*early B-cell factor 1*). Gen *IKZF1* koduje czynnik transkrypcyjny niezbędny do prawidłowego różnicowania i dojrzewania limfocytów B przez wpływ na ekspresję między innymi genów *RAG1/2*. Inaktywacja *IKZF1* powoduje zatrzymanie różnicowania limfocytów B, a delecja *IKZF1* przyspiesza wystąpienie ALL w mysim modelu tej choroby z towarzyszącą rearanżacją *BCR-ABL1*. Inaktywacja tego czynnika transkrypcyjnego dotyczy około 15–20% dzieci z ALL, często współwystępuje z rearanżacją *BCR-ABL1* i stanowi ważny molekularny czynnik ryzyka w tej chorobie [17].

Deregulacja onkogenu *BCL6* jest najczęstszym zaburzeniem molekularnym w DLBCL. Gen *BCL6* został po raz pierwszy sklonowany z translokacji chromosomalnych t(3;14)(q27;q32) oraz t(3;22)(q27;q11). Gen *BCL6* koduje białko należące do rodziny represorów transkrypcyjnych charakteryzujących się obecnością domeny BTB/POZ oraz palców cynkowych [19]. Dimeryzacja BCL6 powoduje rekrutację korepresorów (BCOR, NCoR, SMRT, MTA3), które odpowiadają za biologiczne funkcje tego białka. Ekspresja BCL6 w limfocytach B jest niezbędna do rozpoczęcia reakcji germinalnej. W obrębie GC BCL6 kontroluje ekspresję genów, których represja zwiększa tolerancję na fizjologiczne uszkodzenia DNA wynikające ze specyfiki reakcji germinalnej, reguluje progresję cyklu komórkowego, aktywację limfocytów oraz ich różnicowanie. Wyciszenie ekspresji BCL6



Rycina 2.1.2. Ontogeneza B-komórkowych nowotworów układu chłonnego; GC (*germinal center*) — ośrodek rozmnażania; ABC (*activated B-cell*) — aktywowana komórka B; MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) — tkanka limfatyczna błon śluzowych

Tabela 2.1.2. Czynniki transkrypcyjne warunkujące prawidłowy przebieg różnicowania limfocytów, ulegające deregulacji w nowotworach układu chłonnego

Typ	Deregulowane czynniki transkrypcyjne
B-ALL	PAX5, IKZF, ETV6, RUNX1, EBF1, HOXA, MEIS1
MZL	FOXP1
DLBCL	BCL6, BLIMP1, XBPI, SPI-B, IRF4, MYC, PAX5, IRF8, BOB1 (POU2F1)
BL	MYC
PCM	IRF4, BLIMP1, XBPI
cHL	ID2, BOB1, PU.1, OCT2, ABF1, NOTCH1, E2A
T-ALL	NOTCH1, TAL1, TAL2, HOX11, HOX11L2, LYL1, LEF1, ETV6

B-ALL (*B lymphoblastic leukemia*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B; BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; MZL (*marginal zone lymphoma*) — chłoniak strefy brzeżnej; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy; T-ALL (*T lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T

jest wymagane do zakończenia reakcji germinalnej i dalszego różnicowania limfocytów w komórki pamięci lub plazmocyty. Konstytutywna ekspresja BCL6 wskutek zaburzeń strukturalnych (translokacji, nieprawidłowej hipermutacji somatycznej) lub mechanizmów czynnościowych uniemożliwia różnicowanie limfocytów, sprzyja akumulacji dodatkowych zaburzeń genetycznych i indukuje powstanie DLBCL.

Czynnik transkrypcyjny BLIMP1/PRDM1 (*PR domain containing 1, with ZNF domain*) jest kluczowym białkiem warunkującym prawidłowy przebieg różnicowania limfocytów germinalnych w kierunku plazmablastów/plazmocytów. Utrata funkcji PRDM1 prowadzi do zahamowania różnicowania na etapie plazmablastu i rozwoju DLBCL. Utrata tego czynnika transkrypcyjnego w DLBCL może następować wskutek wielu alternatywnych mechanizmów, między innymi delecji homozygotycznych i mutacji [20, 21]. Do czynnościowego wyłączenia ekspresji BLIMP1 może również dojść w wyniku represji transkrypcji genu *PRDM1* przez ulegający translokacji *BCL6*. Do zahamowania ekspresji i utraty BLIMP1 w DLBCL prowadzi również nadekspresja czynnika transkrypcyjnego SPI-B (*SPI-B transcription factor, SPI-1/PU.1 related*) [22]. Do zaburzeń w programie dojrzewania/różnicowania limfocytów germinalnych prowadzą ponadto mutacje w czynnikach regulacji epigenetycznej (CREBBP/p300, EZH2, MLL2 i in.) [2, 23–28].

2.1.3.2. Zaburzenia cyklu komórkowego i apoptozy

Rearanżacje i mutacje onkogenów i/lub nowotworowych genów supresorowych w nowotworach układu chłonnego prowadzą do zaburzeń w kontroli cyklu komórkowego i przebiegu apoptozy [29]. Translokacja *MYC* i/lub nadekspresja tego białka promują progresję z fazy G0/G1 do fazy S cyklu komórkowego poprzez indukcję ekspresji cyklin i kinaz zależnych od cyklin (cyklina-D–CDK4 i cyklina-E–CDK2) oraz zahamowanie ekspresji inhibitorów CDK (CDK, *cyclin-dependent kinases*), p21 i p15 [30–35]. Niekontrolowanej proliferacji komórek sprzyjają również częste aberracje dotyczące onkogenów

promujących progresję cyklu komórkowego — cyklin i kinaz cyklinozależnych, na przykład *CCND1*, *CCND3*, *CDK4* (tab. 2.1.3).

Utrata aktywności białek kontrolnych cyklu komórkowego RB (*retinoblastoma*) i p53 często towarzyszy transformacji chłoniaków indolentnych do chłoniaków agresywnych. Utrata *locus* p53(17p) i/lub mutacje inaktywujące *TP53* prowadzą do utraty zdolności komórki do zahamowania cyklu komórkowego i indukcji apoptozy w odpowiedzi na uszkodzenia DNA [29]. Podobne konsekwencje powoduje utrata genu *ATM* (*ataxia-telangiectasia mutated*) kodującego kinazę inicjującą odpowiedź komórki na uszkodzenia DNA i prowadzącą do zatrzymania cyklu komórkowego lub apoptozy. Inaktywacja p53 i ATM w nowotworach układu chłonnego stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy [27, 36, 37]. Dysfunkcje szlaku p53 mogą się pojawiać również w wyniku mutacji i zaburzeń ekspresji regulatorów p53, w tym MDM2 (*mouse double minute 2 homolog*), aberracji CDKN2A (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*) i COP1 (*caspase recruitment domain-containing protein 16*) [29].

Zaburzenia procesu apoptozy w chłoniakach dotyczą zarówno szlaku zewnątrzpochodnego (wyzwalanego przez sygnały zewnętrzne działające na receptory śmierci), jak i wewnątrzpochodnego (mitochondrialnego). Podstawowe znaczenie w kontroli wewnątrzpochodnego szlaku apoptotycznego ma rodzina białek BCL2. Zaburzenia w zapoczątkowaniu apoptozy mogą wynikać ze strukturalnych mechanizmów genetycznych prowadzących do nadekspresji białek antyapoptotycznych lub utraty białek proapoptotycznych [38].

Translokacja t(14;18) w FL i w DLBCL prowadząca do nadekspresji antyapoptotycznego białka BCL2 stanowi jedno z najczęstszych zaburzeń w szlaku mitochondrialnym.

Tabela 2.1.3. Strukturalne przyczyny zmian aktywności szlaków sygnałowych w nowotworach układu chłonnego

Proces/ szlak	Zaburzenia molekularne	Nowotwory układu chłonnego	Konsekwencje
Cykl komórkowy	Nadekspresja *MYC* Nadekspresja *CCND1* Nadekspresja *CCND3* Inaktywacja *CDKN2A* Inaktywacja *RB*	BL, DLBCL, PCM, T-ALL, inne MCL DLBCL, SMZL, PCM MCL, FL, DLBCL DLBCL, PCM, cHL	Niekontrolowana proliferacja
Apoptoza	Inaktywacja *FAS* Translokacje *BCL2*	FL, MALT, DLBCL, PCM, cHL FL, DLBCL, CLL	Oporność na działanie czynników indukujących apoptozę
Migracja	Inaktywacja GNA13, RHOA, S1PR2, ARHGEF1, MEF2B	FL, DLBCL, BL	Zaburzenia migracji, rozsiew choroby
Szlak p53	Inaktywacja p53 Nadekspresja MDM2 Inaktywacja *ATM*	T-ALL, chłoniaki NK/T i PTCL, B-ALL, PLL, CLL, MZL, MCL, BL, HCL, cHL, FL, DLBCL, PCM cHL, DLBCL, FL, MCL, MZL, BL, ALL, AML, CLL, PCM CLL, MCL, T-PLL	Zaburzenia w odpowiedzi na stres komórkowy (m.in. uszkodzenia DNA), zaburzenia naprawy DNA, cyklu komórkowego, starzenia komórek i autofagii

→

Tabela 2.1.3. cd. Strukturalne przyczyny zmian aktywności szlaków sygnałowych w nowotworach układu chłonnego

Proces/ szlak	Zaburzenia molekularne	Nowotwory układu chłonnego	Konsekwencje
NF-κB	Inaktywacja *TNFAIP3* Mutacje *MYD88* Mutacje *CARD11* Inaktywacja *TRAF2* Inaktywacja *TRAF3* Nadekspresja cREL Inaktywacja *IKBA* Nadekspresja MALT1	DLBCL, FL, cHL, MZL LPL, DLBCL, CLL DLBCL, MCL DLBCL, cHL PCM DLBCL, cHL HL MALT	Proliferacja i aktywacja komórek, działanie antyapoptotyczne
PI3K/AKT	Mutacje *PI3KCD*, *PIK3R1* Mutacje *MTOR* Inaktywacja *PTEN* Inaktywacja *SHIP1* Inaktywacja GNA13, RHOA	DLBCL, MCL DLBCL, MCL, PTCL T-ALL, DLBCL T-ALL	Proliferacja, wzrost, zwiększenie translacji białek, działanie antyapoptotyczne
MAPK	Mutacje *BRAF* Mutacje *N-RAS* Mutacje *K-RAS*	HCL, PCM, T-ALL, B-ALL MM, T-ALL, B-ALL MM, T-ALL, B-ALL	Proliferacja, działanie antyapoptotyczne
JAK/STAT	Amplifikacje *JAK2* Białka fuzyjne CRLF2, JAK2 i innych kinaz tyrozynowych Inaktywacja *SOCS1*	cHL, PMBL T-ALL, B-ALL, PTCL cHL, MCL	Proliferacja, działanie antyapoptotyczne
Remodelowanie chromatyny	Inaktywacja *EZH2* Inaktywacja *MLL2* Inaktywacja *MEF2B* Inaktywacja *CREBBP* Inaktywacja *P300*	DLBCL, FL, T-ALL DLBCL, FL DLBCL, FL DLBCL, FL FL, T-ALL	Zaburzenia ekspresji genów i aktywności czynników transkrypcyjnych

B-ALL (*B lymphoblastic leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B; BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; CLL (*chronic lymphocytic leukemia*) — przewlekła białaczka limfocytowa; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; HCL (*hairy cell leukemia*) — białaczka włochatokomórkowa; LPL (*lymphoplasmacytic lymphoma*) — chłoniak limfoplazmocytowy; MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) — pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu MALT; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszcza; MZL (*marginal zone lymphoma*) — chłoniak strefy brzeżnej; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy; PMBL (*primary mediastinal [thymic] large B-cell lymphoma*) — chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek B; PTCL (*peripheral T-cell lymphoma*) — chłoniak z obwodowych komórek T; SMZL (*splenic B-cell marginal zone lymphoma*) — śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej; T-ALL (*T lymphoblastic leukemia/ /lymphoma*) — białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T; T-PLL (*T-cell prolymphocytic leukemia*) — białaczka prolimfocytowa z komórek T

Nowotworowe limfocyty charakteryzują się również nadekspresją innych białek antyapoptotycznych, w tym MCL1 (*myeloid cell leukemia 1*), BCL-xL (*B-cell lymphoma-extra large*), BFL1/A1 (*BCL2 related protein A1*), lub utratą ekspresji białek proapoptotycznych (np. BIM, *BCL2-interacting mediator of cell death*) [39].

W około 20% przypadków chłoniaków B-komórkowych wywodzących się z komórek germinalnych lub postgerminalnych obserwuje się mutacje somatyczne w genie receptora śmierci *FAS*. Mutacje *FAS* są częstsze w chłoniakach rozwijających się na podłożu procesów autoimmunizacyjnych [40].

2.1.3.3. Zaburzenia transdukcji sygnału

Aberracje strukturalne dotyczące genów białek szlaków sygnałowych zwykle prowadzą do ich konstytutywnej aktywacji, pobudzenia limfocytów, niekontrolowanej proliferacji komórek nowotworowych i ich oporności na sygnały proapoptotyczne. Do najczęściej zmienionych układów sygnałowych należą szlaki sygnałowe prowadzące do aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF-κB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*), osi PI3K/AKT (*phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B*), szlaku MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) oraz kaskady JAK (*Janus kinase*)/STAT (*signal transducer and activator of transcription*).

Do konstytutywnej aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF-κB w chłoniakach mogą prowadzić aktywujące mutacje w genach białek odpowiadających za transdukcję sygnałów z receptorów powierzchniowych (m.in. w domenie ITAM (*immunporeceptor tyrosine-based activation motif*) CD79A/B, TNFAIP3/A20 [*TNF alpha-induced protein 3*], CARD11 [*caspase recruitment domain-containing protein 11*], MYD88 [*myeloid differentiation primary response gene 88*], BCL10 [*B-cell lymphoma/leukemia 10*], MALT1, RANK [*receptor activator of nuclear factor κB*], TRAF2 i TRAF5 [*TNF receptor-associated factor 2 and 5*], MAP3K7 [*mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7*]) [6, 27, 41, 42]. Konsekwencją konstytutywnej aktywności NF-κB jest między innymi ekspresja genów warunkujących progresję cyklu komórkowego i proliferację (cyklina D2) oraz genów antyapoptotycznych *BCL2, BFL1/A1* (*BCL2 related protein A1*), *BCL-xL*, *TRAF1*, *c-IAP* (*cellular inhibitor of apoptosis 1*), *c-FLIP* (*cellular FLICE-like inhibitory protein*). Konstytutywna aktywność szlaku PI3K-AKT może wynikać z mutacji aktywujących PIK3CD (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit delta*), PIK3R1 (*phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha*) i mTOR (*mammalian target of rapamycin*), jak również z inaktywacji PTEN (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*), SHIP1 (*phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 5-phosphatase 1*). Do aktywacji tego szlaku prowadzą również częste w FL i DLBCL mutacje GNA13 (*G protein subunit alpha 13*), RHOA (*Ras homolog family member A)* i ARHGEF1 (*Rho guanine nucleotide exchange factor 1*) [43]. Podobne konsekwencje ma aktywność układów sygnałowych związanych z BCR, kinazą SYK (*spleen tyrosine kinase*), białkiem RAS oraz wskutek działania fuzyjnych kinaz, między innymi NPM-ALK (*nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase*) i BCR-ABL1 (*BCR-V-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1*) [44–46]. W wyniku aktywacji kinazy AKT następuje między innymi inaktywacja czynników proapoptotycznych BIM i BAD (*BCL2-associated death promotor*), pobudzenie proliferacji i aktywności metabolicznej komórki oraz nasilenie translacji białek. Nadmierna aktyw-

ność szlaku PI3K/AKT prowadzi do inaktywacji czynników transkrypcyjnych FOXO1 (*forkhead box O1*) i FOXO3a (*forkhead box O3*), a w konsekwencji — do zahamowania ich proapoptotycznego działania [45, 47].

Zaburzenia szlaku MAPK mogą wynikać z aktywujących mutacji w obrębie KRAS (*v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), NRAS (*neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*) i BRAF (*serine/threonine-protein kinase B-Raf*). Mutacje aktywujące RAS występują stosunkowo często w szpiczaku plazmocytowym (PCM, *plasma cell myeloma*), ALL z komórek T (T-ALL), B-ALL z hipodiploidią, mutacje BRAF zaś spotykane są u praktycznie wszystkich chorych z białaczką włochatokomórkową (HCL, *hairy cell leukemia*) [48–52]. W innych nowotworach układu chłonnego wymienione mutacje występują stosunkowo rzadko. Do aktywacji kaskady MAPK mogą prowadzić również konstytutywnie aktywne kinazy będące produktami genów fuzyjnych, na przykład BCR-ABL1 w B-ALL lub NPM-ALK w ALCL [53].

Aktywacja szlaku JAK/STAT w chłoniakach następuje zwykle w wyniku amplifikacji *locus* kinazy JAK2 (9p23) lub jako efekt mutacji inaktywujących białka SOCS (*suppressor of cytokine signalling*). Do aktywacji czynników transkrypcyjnych STAT może dochodzić również wskutek mutacji aktywujących samych białek STAT (np. mutacje aktywujące STAT6 w chłoniaku grudkowym) oraz działania konstytutywnie aktywnych kinaz, na przykład BCR-ABL1 lub ALK [54–56]. Do innych przyczyn aktywacji szlaku JAK/STAT należą rearanżacje receptorów cytokinowych (CRLF2, *cytokine receptor-like factor 2*) i kinaz tyrozynowych w B-ALL [57, 58]. Rearanżacje te, występujące u 10–30% chorych z tym nowotworem i wiążą się z gorszym rokowaniem (tzw. BCR-ABL-*like* ALL). Aktywujący wpływ na przekaźnictwo w tym szlaku mają również translokacje prowadzące do powstania genów fuzyjnych, takich jak *TEL-JAK2* (*ETS variant gene 6 — Janus kinase 2*) w T-ALL, *PAX5*-JAK2 (*paired box 5 — Janus kinase 2*) w B-ALL, *PCM1-JAK2* (*pericentriolar material 1 — Janus kinase 2*) w chłoniakach T-komórkowych [58]. W nowotworach układu chłonnego mutacje aktywujące *JAK2* są rzadsze niż w nowotworach układu krwiotwórczego i dotyczą niektórych podtypów ALL. Aktywacja kinazy JAK2 prowadzi do konstytutywnej aktywności czynników transkrypcyjnych STAT3 i STAT5 stymulujących proliferację i działających antyapoptotycznie.

2.1.4. Zaburzenia epigenetyczne

Regulacja epigenetyczna stanowi istotny mechanizm wpływający na różnicowanie i funkcję prawidłowych limfocytów. Mechanizmy epigenetyczne obejmują niezależne od pierwszorzędowej sekwencji DNA zmiany wpływające na funkcjonowanie genomu i ekspresję genów. Należą do nich: modyfikacje kowalencyjne białek histonowych (m.in. metylacja i acetylacja), metylacja DNA i ekspresja mikroRNA. W prawidłowych warunkach modyfikacje epigenetyczne służą przede wszystkim wyłączeniu genów odpowiedzialnych za multipotencjalność komórek prekursorowych i konsolidacji oraz „dostrojeniu" procesu różnicowania limfocytów [59–64]. Zaburzenia w mechanizmach regulacji epigenetycznej często dotyczą komórek nowotworowych i mają charakter globalny (np. hipo- lub hipermetylacja DNA) lub mogą dotyczyć tylko wybranych regionów genomu.

Hipermetylacja DNA w nowotworach układu chłonnego obejmuje głównie wyspy CpG i wpływa na ekspresję genów regulowanych przez promotory sprzężone z wyspami CpG.

Hipometylacja DNA oddziałuje natomiast na zwiększenie łamliwości chromosomów, niestabilność genetyczną i reaktywację transpozonów. Zaburzenia regulacji epigenetycznej w nowotworach układu chłonnego często mają podłoże strukturalne i wynikają z mutacji w genach odpowiedzialnych za kontrolę epigenetyczną, głównie metylotransferaz DNA oraz metylotransferaz i acetylotransferaz histonowych. Mutacje metylotransferaz DNA w nowotworach układu chłonnego są stosunkowo rzadkie i dotyczą głównie nowotworów z komórek prekursorowych. W nowotworach z dojrzałych komórek B częstszym zaburzeniem jest natomiast nadekspresja metylotransferaz DNMT1, DNMT3a i DNMT3b [64]. Wysoka ekspresja tych enzymów w DLBCL koreluje ze stopniem zaawansowania choroby i stanowi niekorzystny czynnik prognostyczny [65].

Zaburzenia w działaniu metylotransferaz histonowych również mają podłoże strukturalne. Gen *EZH2* koduje białko wchodzące w skład kompleksu białkowego PRC2 (*polycomb repressor complex 2*), które odpowiada za metylację lizyny 27 histonu H3 (H3K27 me1). Modyfikacja ta wiąże się z zahamowaniem ekspresji genów. Białko EZH2 bierze udział w rekombinacji VDJ w limfoidalnych komórkach prekursorowych. W centroblastach/centrocytach wiąże około 1800 promotorów genów warunkujących proliferację i wzrost komórek [59, 66–68]. Najczęstsze mutacje *EZH2* (Y641) dotyczą domeny katalitycznej SET i powodują zmianę aktywności enzymu. Biochemiczną konsekwencją obecności zmutowanego białka EZH2 jest di- i trimetylacja H3K27 (H3K27me2, H3K27me3). Biologiczną konsekwencją wprowadzenia tych mutacji do komórek limfoidalnych jest natomiast hiperplazja grudek chłonnych [66]. Zahamowanie aktywności EZH2 w komórkach DLBCL z mutacją tego enzymu prowadzi do zmniejszenia stopnia występowania trimetylacji H3K27, reekspresji genów hamowanych przez PRC2 i powoduje toksyczność w stosunku do komórek DLBCL z mutacją *EZH2* w modelach *in vitro* i *in vivo*. W badaniach klinicznych wczesnych faz z udziałem chorych na FL z mutacją EZH2 Y641 obserwowano wysoki odsetek odpowiedzi (CR+PR) na inhibitor. Co ciekawe, odpowiedzi obserwowano także u części osób bez mutacji [69].

Na występowanie zaburzeń w metylacji białek histonowych wpływają również translokacje i mutacje w genach *MLL1* i *MLL2*. Translokacje *MLL1*, t(11q23;...) obejmują gen *MLL1* (*mixed-lineage leukemia 1*), który koduje modulator epigenetyczny, mający domenę SET o aktywności transferazy grup metylowych dla lizyny 4 histonu H3 (H3K4). Translokacje tego genu dotyczą 8–10% ALL wywodzących się z prekursorowych limfocytów B, rzadziej występują w białaczkach limfoblastycznych T-komórkowych [70–73]. Translokacje te prowadzą do utraty domeny SET przez MLL1, natomiast większość białek, które uległy fuzji z MLL, wykazuje zdolność przyłączania białka DOT1L, mającego aktywność transferazy grup metylowych dla lizyny 79 histonu H3 (H3K79) i związanego aktywacją transkrypcji. Konsekwencją tych zaburzeń jest włączenie ekspresji genów odpowiadających za fenotyp komórek macierzystych (m. in. czynniki transkrypcyjne HOX-*homeobox*), co może tłumaczyć dużą kliniczną agresywność białaczek z translokacją *MLL1*. Mutacje *MLL2* występują głównie w FL i DLBCL (< 24% chorych) [27, 28, 74]. Mutacje powodują utratę funkcji białka, zwykle poprzez utratę C-końcowej części białka zawierającej konserwowane domeny funkcjonalne, w tym SET. Do zaburzeń w metylacji histonów i regulacji ekspresji genów może również dochodzić w wyniku mutacji genu alla demetylazy H3K27 UTX oraz translokacji genu *MMSET* [t(4;14)] w PCM.

Acetylacja białek histonowych wiąże się z bardziej otwartą konfiguracją chromatyny. Modyfikacja ta obejmuje głównie regiony promotorów i sekwencji wzmacniających (enhancerów) aktywnie transkrybowanych genów. Za stan i stopień acetylacji histonów odpowiadają acetylotransferazy histonowe (HAT, *histone acetylotransferase*) i deacetylazy (HDAC, *histone deacetylase*). Acetylowane ogony histonów są rozpoznawane przez białka zawierające bromodomeny i/lub domeny PHD, które wpływają na pełną aktywację aparatu transkrypcyjnego. Mutacje w acetylotransferazach histonowych CREBBP (*CREB binding protein*) i EP300 (*E1A binding protein p300*) dotyczą 16–39% chorych z DLBCL i 41–62% chorych z FL [23, 75]. Ogniskowe delecje i mutacje CREBBP są również obecne u około 18% chorych z nawrotem ALL. Mutacje te mają zwykle charakter heterozygotyczny i powodują utratę funkcji katalitycznej zmutowanego allela. Oprócz wpływu na stopień acetylacji histonów i powodowanie szerokich zaburzeń transkrypcyjnych w tym mechanizmie, mutacje CREBBP i EP300 oddziałują również na aktywność kluczowych w patogenezie chłoniaków czynników transkrypcyjnych i białek opiekuńczych. Mutacje i utrata aktywności CREBBP i EP300 w DLBCL prowadzą do zmniejszenia acetylacji BCL6 i HSP90 (co zwiększa ich aktywność) i p53 (wyłączenie funkcji supresorowych) [75].

MikroRNA (miRNA) należą do krótkich (18–25 zasad), niekodujących RNA, które regulują ekspresję genów przez wiązanie się do częściowo komplementarnych sekwencji zlokalizowanych w 3'UTR (*untranslated region*) mRNA, co prowadzi do zahamowania translacji białka lub degradacji mRNA. Dzięki zdolności wiązania częściowo komplementarnych sekwencji w docelowym mRNA pojedyncza cząstka miRNA może wpływać na ekspresję wielu białek. Dlatego mimo stosunkowo niewielkiego wpływu na ekspresję białek docelowych efekt kumulacji wielu niewielkich zmian w ekspresji białek regulowanych przez jedno miRNA może być znaczący. Na przykład miR-155 w GC wpływa na ekspresję kluczowego dla zmiany klas enzymu AID, ekspresję czynnika transkrypcyjnego PU.1, fosfatazy SHIP1 oraz markera komórek germinalnych, białka CD10. Myszy pozbawione tego miRNA wykazują zaburzenia przebiegu reakcji germinalnej i mniejszą produkcję przeciwciał po immunizacji, a jego nadekspresja prowadzi do rozwoju białaczki limfoblastycznej i/lub agresywnych chłoniaków [76].

Zaburzenia w ekspresji niektórych miRNA są częstą cechą nowotworów układu chłonnego. Doskonałym przykładem dotyczącym roli miRNA w patogenezie nowotworów układu chłonnego jest wpływ utraty miR-15a/16-1 w *locus* 13q14 na występowanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) [77]. Izolowana utrata tych miRNA w modelu zwierzęcym prowadzi do wystąpienia CLL, a utrata *locus* 13q14 (*DLEU2*) jest częstym zaburzeniem u chorych z CLL; MiR-15a/16-1 regulują ekspresję białek proapoptotycznych z rodziny BCL2 oraz genów odpowiedzialnych za punkt kontrolny G0/G1-S cyklu komórkowego. Nadekspresja lub utrata wielu innych miRNA jest istotnym mechanizmem patogenetycznym wielu nowotworów układu chłonnego (tab. 2.1.4).

2.1.5. Sygnał receptora B-komórkowego w patogenezie chłoniaków

Aktywność BCR wyzwalana przez kontakt z antygenem jest kluczowym mechanizmem warunkującym aktywację limfocytów i ich terminalne różnicowanie, ale BCR transmituje

Tabela 2.1.4. Zaburzenia ekspresji mikroRNA w nowotworach układu chłonnego

Nowotwór/miRNA	Cele miRNA
CLL miR-15a/16-1 miR-29, miR-181 miR-221/222 miR-106b miR-34a	*BCL2*, geny kodujące białka regulujące punkt G0/G1-S *TCL1* *p27 p73* *E2F1*, *MYB*
DLBCL miR-34a miR-155 miR-17-92	*FOXP1* *SHIP1*, *CD10*, *AID*, *PU1*, *HDAC4*, *SMAD5* *MYC*, geny kodujące białka szlaku BCR zawierające domeny ITIM (m.in. *CD22*, *FCGR2B*), *PTEN*
FL miR-20a-20b, miR-194	*CHEK1*, *CDKN1A*, *SOCS2*
MCL miR-16-1, miR-17-92 miR-29 miR-26a miR-92b/96	*CCND1* *CDK6* *NF-κB* *PRMT5*
MZL/MALT miR-200a,b,c	*CCNE2*
NMZL miR-221, miR-223 34	*LMO2*, *CD10*

CLL (*chronic lymphocytic leukemia*) — przewlekła białaczka limfocytowa; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszcza; MZL/MALT (*marginal zone lymphoma/mucosa-associated lymphoid tissue*) — chłoniak strefy brzeżnej/pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu MALT; NMZL (*nodal marginal zone lymphoma*) — węzłowy chłoniak strefy brzeżnej

również toniczne, niezależne od antygenu sygnały działające antyapoptotycznie, a jego obecność na powierzchni naiwnych limfocytów B, limfocytów germinalnych i pamięci stanowi warunek podtrzymania ich populacji. Oba te sygnały (zależny od antygenu i toniczny) różnią się czynnościowo; sygnały zależne od antygenu wymagają transdukcji sygnału zależnej od BTK, PKCβ i prowadzą do aktywacji czynnika transkrypcyjnego NFκB. Sygnały toniczne natomiast są przewodzone przez kinazę PI3K, AKT i prowadzą do fosforylacji i inaktywacji czynnika transkrypcyjnego FOXO1 oraz zahamowania ekspresji proapoptotycznego białka HRK [45–47, 78–80].

Przewlekła aktywacja limfocytów B przez stymulację antygenową BCR jest czynnikiem etiologicznym chłoniaków rozwijających się na podłożu chorób autoimmunizacyjnych i przewlekłych infekcji. Za udziałem sygnału BCR w patogenezie chłoniaków przemawia również preferencyjne występowanie określonych sekwencji BCR, tak zwanych stereotypowych BCR, u chorych na DLBCL, CLL, MCL i MZL, wskazujące na patogenetyczną rolę (auto)antygenów w ich rozwoju [81].

Sygnał BCR w wielu nowotworach z dojrzałych komórek B wykazuje zatem charakter zbliżony do wywołanego antygenem (tzw. sygnał przewlekle aktywny). Prowadzi on do aktywacji kinaz SYK i BTK (*Bruton's tyrosine kinase*), aktywujących z kolei kinazę PKCβ

(*protein kinase C beta*) oraz szlaki PI3K/AKT, MAPK i czynnik transkrypcyjny NF-κB [46]. Chłoniaki te charakteryzują się czesto nielosowym użyciem segmentów VH łańcuchów immunoglobulinowych. Co więcej, w komórkach zależnych od sygnału BCR indukowanego przez antygeny, mutacje w szlaku BCR powodują dodatkowe zwiększenie natężenia sygnału BCR. Do tych mutacji należą mutacje tyrozyn sekwencji ITAM CD79B, powodujące zaburzenie w wiązaniu negatywnego regulatora tego szlaku — kinazy LYN (*LYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase*) oraz mutacje białka adaptorowego szlaku receptorów Toll-podobnych MYD88 L265P (*MYD88, innate immune signal transduction adaptor*) [82]. Co ciekawe, w komórkach DLBCL, w których te mutacje współistnieją, wielkocząsteczkowy kompleks białkowy, obejmujący między innymi BCR, CD79A/B oraz $MYD88^{L265P}$ będący źródłem sygnału aktywującego NFκB lokalizuje się w endosomach, a nie na błonie komórkowej, a komórki te charakteryzują się wysoką wrażliwością na inhibicję kinazy tyrozynowej Brutona [83]. Podobne do aktywacji BCR konsekwencje mają mutacje aktywujące ścieżki zależne od BCR (np. mutacje *CARD11*) lub infekcja wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) [84]. Szczególny sposób aktywacji BCR wykorzystują komórki FL. AID w trakcie reakcji germinalnej wprowadza do regionów hiperzmiennych (HVR, *hypervariable regions*) łańcuchów IGHV mutacje tworzące sekwencje do N-glikozylacji. Wprowadzone w te miejsca łańcuchy oligomannozowe są wiązane przez receptor DC-SIGN, obecny na powierzchni makrofagów. Interakcja ta powodowała niezależną od antygenu, przedłużoną aktywację receptora B-komórkowego [85, 86].

Część chłoniaków nie wykazuje jednak takich cech sygnału BCR, a mimo to pozostają zależne od obecności BCR/CD79A/B na powierzchni. Transdukcja sygnału w tych chłoniakach przebiega według innego schematu — obejmuje kinazy SYK, PI3K i AKT, odpowiada zatem sygnałom tonicznym. Ten niezależny od (auto)antygenu sygnał prowadzi do fosforylacji i inaktywacji FOXO1. Zahamowanie kinaz SYK i/lub AKT w chłoniakach zależnych od tonicznego sygnału prowadzi do indukcj proapoptotycznego białka HRK i śmierci komórek [45, 47].

2.1.6. Mikrośrodowisko

Ważną funkcję w patogenezie niektórych nowotworów układu chłonnego pełnią komórki i sygnały pochodzące z podścieliska. Komórki nowotworowe, których prawidłowe prekursory wywodzą się z niszy szpikowej lub z węzłów chłonnych, zachowują zdolność do kontaktu z podścieliskiem i wpływają zwrotnie na jego funkcję. W białaczkach limfoblastycznych i PCM bezpośrednie kontakty komórek nowotworowych z mikrośrodowiskiem oraz parakrynne sygnały cytokinowe i chemokinowe aktywują antyapoptotyczne mechanizmy sygnałowe komórek nowotworowych oraz sprzyjają proliferacji [87, 88]. Kontakty te wpływają również na odnawialność białaczkowych komórek macierzystych. W nowotworach proliferujących w węzłach chłonnych lub pozawęzłowych grudkach chłonnych (np. CLL, FL, DLBCL czy MZL) wpływ antygenów i wzajemne relacje między komórkami nowotworowymi a mikrośrodowiskiem mogą początkowo przypominać oddziaływania między prawidłowym limfocytem i komórkami podścieliska węzłowego, ich skutkiem zaś jest proliferacja komórek nowotworowych [2].

Komórki nowotworowe mogą wydzielać substancje bioaktywne, które wpływają na skład mikrośrodowiska i zmieniają jego funkcję. Wpływ komórek nowotworowych na komórki sąsiadujące odbywa się przez wydzielanie cytokin (np. BAFF, *B-cell activating factor*; APRIL, *a proliferation inducing ligand*; IL-4, -5, -6, -10, *interleukin 4, 5, 6, 10*) i chemokin (CXCL12, CXCL13, *C-X-C motif chemokine 12, 13*) oraz przez kontakt bezpośredni z udziałem integryn i ich receptorów, białek nadrodziny TNF (CD40, CD30, CD28/CD80), a także innych mechanizmów [89].

2.1.6.1. Zdolność komórek nowotworowych układu chłonnego do unikania ataku immunologicznego gospodarza

Proces transformacji nowotworowej i ewolucja komórek nowotworowych układu chłonnego (ale także nowotworów o innej histogenezie) wyposażają je w szereg mechanizmów pozwalających na unikanie rozpoznania i ataku immunologicznego gospodarza. Mechanizmy te obejmują na przykład zaburzenia procesu prezentacji antygenów poprzez mutacje zmniejszające ekspresję i hamujące funkcję HLA klasy I (mutacje inaktywujące β_2-mikroglobulinę — obecne u do 40% chorych z chłoniakiem Hodgkina) lub zaburzenia ekspresji lub funkcji HLA II [90]. Ekspresję HLA klasy II mogą zakłócać aberracje genetyczne inaktywujące czynnik transkrypcyjny CIITA (*class II transactivator*), na przykład wskutek translokacji obejmujących ten czynnik, lub zaburzeń ekspresji HLA-DM, powodujących retencję peptydu CLIP w HLA II.

Druga grupa aberracji prowadzi do oporności komórek na atak immunologiczny, na przykład poprzez mutacje/utratę receptora FAS (w chłoniakach strefy brzeżnej) lub nadekspresję inhibitorowych białek receptorowego (zewnątrzpochodnego) szlaku apoptozy (XIAP, cFLIP) [91].

Trzecia grupa zaburzeń powoduje, że komórka nowotworowa nabywa zdolności do „kontrataku" na komórki układu odpornościowego gospodarza, ich eliminacji, rozbrojenia, bądź do aktywnego kształtowania immunosupresyjnego mikrośrodowiska. Ta ostatnia grupa budzi największe zainteresowanie z uwagi na możliwości terapeutycznego modulowania tych zależności. Komórki niektórych nowotworów chłonnych charakteryzują się nadekspresją białek immunomodulujących z grupy tak zwanych immunologicznych punktów kontrolnych („*immune checkpoints*"), w tym ligandów receptora PD1 (PDL-1 i PD-L2), galektyny 9 (ligand TIM3), a także galektyny 1 [92, 93]. W znacznej części przypadków zaburzenia ekspresji białek wpływających na interakcje komórek nowotworowych z mikrośrodowiskiem mają podłoże strukturalne. Na przykład, nadekspresja PD-L1 i PD-L2 w chłoniaku Hodgkina wynika ze zwiększenia liczby kopii genów odpowiednio *CD274* i *PDCD1LG2*. W amplifikowanym regionie 9p24 zawierającym loci *CD274* i *PDCD1LG2* [92]. znajduje się również locus kinazy JAK2 — zatem powielenie tego fragmentu chromosomu 9 powoduje aktywację dwóch komplementarnych mechanizmów patogenetycznych.

Wydzielane przez komórki nowotworowe cytokiny i chemokiny wpływają na kształtowanie immunosupresyjnego mikrośrodowiska między innymi poprzez polaryzację makrofagów i wpływ na rekrutacje komórek supresorowych pochodzenia mieloidalnego (MDSC, *myeloid-drived suppressor cells*). Skład mikrośrodowiska, będący wypadkową tych mechanizmów, wpływa na biologiczną agresywność nowotworu. Zarówno odsetek makrofagów, limfocytów cytotoksycznych, limfocytów regulatorowych Treg (*regulatory T*

cells) w nacieku, jak i jego stan funkcjonalny, definiowany przez globalny profil ekspresji genów, mają znaczenie prognostyczne między innymi w klasycznym chłoniaku Hodgkina (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*), FL, DLBCL i CLL. W DLBCL obecność nacieków komórkowych odzwierciedlających procesy neoangiogenetyczne, w tym nadekspresję czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego, wiąże się z gorszą odpowiedzią na leczenie [94].

2.1.7. Infekcje wirusowe, bakteryjne i choroby autoimmunizacyjne w patogenezie nowotworów układu chłonnego

Dane epidemiologiczne wskazują na zależności między niektórymi zakażeniami wirusowymi i bakteryjnymi a występowaniem różnych podtypów chłoniaków, jednak nie zawsze możliwe jest bezsporne potwierdzenie przyczynowego związku między infekcją a występowaniem choroby. Obecność wirusa EBV stwierdza się w 95% przypadków zachorowań na endemicznego chłoniaka Burkitta oraz w około 20% przypadków sporadycznych BL. Obecność wirusa stwierdza się również u około 40% chorych z cHL. Pierwotna infekcja EBV inicjuje poliklonalną proliferację limfocytów B przez wirusowe białka LMP1 i LMP2a (*latent membrane protein 1, 2a*), które aktywują podobne szlaki sygnałowe, takie jak BCR i CD40 [95, 96]. U chorych na BL jednak nie stwierdza się zwykle ekspresji LMP1/2a, a jedynie obecność białka EBNA1, które nie posiada właściwości onkogennych. Brak ekspresji większości białek wirusowych u chorych z BL może wynikać z presji selekcyjnej wywołanej swoistymi dla antygenów latennych (LMP1/2a). W przypadku chłoniaka BL, rola EBV ogranicza się najprawdopodobniej do inicjacji poliklonalnej proliferacji limfoblastów, pozwalającej na nabycie dodatkowych aberracji genetycznych transformujących komórki do BL. Po ich wystąpieniu obecność białek latentnych staje się zbędna (mechanizm „*hit-and-run*") [95].

W przypadku chorych w farmakologicznej immunosupresji, limfoblasty indukowane EBV proliferują w sposób niehamowany przez odpowiedź swoistą, indukując potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) [97]. Podobny patomechanizm dotyczy chłoniaków u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immuno-deficiency syndrome*). Genom EBV stwierdza się również u osób chorych na inne chłoniaki z dużych komórek B, w tym związanych z przewlekłym procesem zapalnym, u starszych osób i pacjentów chorych na chłoniaka plazmablastycznego (tab. 2.1.5).

Do limfotropowych i potencjalnie onkogennych wirusów należą ludzkie herpeswirusy (HHV, *human herpesvirus*) typu 6 i 8. Obecność wirusa HHV-8 stwierdza się u chorych z pierwotnym chłoniakiem wysiękowym (PEL, *primary effusion lymphoma*), u chorych na AIDS oraz u osób z wieloogniskową chorobą Castelmana i/lub chłoniakami z dużych komórek B rozwijającymi się na podłożu tej choroby [98].

Działanie onkogenne ma również infekcja retrowirusem HTLV-I (*human T-cell leukemia/lymphoma virus type I*). W populacjach, w których stwierdza się zwiększony odsetek występowania przeciwciał przeciw HTLV-I, jednocześnie występuje wzrost zachorowań na białaczkę/chłoniaka T-komórkowego dorosłych.

Tabela 2.1.5. Udział czynników infekcyjnych w etiopatogenezie nowotworów układu chłonnego

Czynnik infekcyjny	Uwagi
Wirusy limfotropowe	
EBV	BL (zwłaszcza przypadki endemiczne), cHL, DLBCL, pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego
HHV-8	Choroba Castelmana, PEL
HTLV-I	ATLL
Czynniki infekcyjne powodujące immunosupresję	
HIV	BL, DLBCL, PEL, PBL
Czynniki infekcyjne powodujące przewlekłą stymulację układu odpornościowego	
HCV	SMZL
Helicobacter pylori	Chłoniak typu MALT żołądka
Chlamydia psittaci	Chłoniak typu MALT: przewodu pokarmowego, układu oddechowego, przydatków oka
Borrelia burgdorferi	Pierwotne chłoniaki skóry typu: MALT, FL, DLBCL
Campylobacter jejuni	Immunoproliferacyjna choroba jelit
Plasmodium falciparum	Endemiczna postać BL

ATLL (*adult T-cell leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych; BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C; HHV-8 (*human herpesvirus, type 8*) — ludzki herpeswirus typu 8; HIV (*human immudeficiency virus*) — ludzki wirus upośledzenia odporności; HTLV-I — *human T-cell leukemia/lymphoma virus type I*; MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) — pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu MALT; PBL (*plasmablastic lymphoma*) — chłoniak plazmablastyczny; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy; PEL (*primary effusion lymphoma*) — pierwotny chłoniak wysiękowy; SMZL (*splenic B-cell marginal zone lymphoma*) — śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej

Dla pozostałych wirusów mających epidemiczny związek z zachorowaniem nie wykryto dotąd bezpośrednich mechanizmów transformujących. Chłoniaki stanowią częste powikłanie zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immudeficiency virus*). Wykazano związek między zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) a zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaka limfoplazmocytowego (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) i chłoniaka z komórek strefy brzeżnej śledziony (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*). Obserwowano także częstszą obecność przeciwciał przeciw wirusowi cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) u chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF, *mycosis fungoides*) i zespołem Sézary'ego (SS, *Sézary syndrome*) [98].

Ważnym czynnikiem etiopatogenetycznym chłoniaków są infekcje bakteryjne i choroby autoimmunizacyjne. Dotyczy to przede wszystkim MZL rozwijających się w obrębie tkanki limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego, dróg oddechowych i skóry. Modelowym przykładem dla tej grupy chłoniaków jest chłoniak MALT żołądka. Wywodzi się on z tkanki limfatycznej błony śluzowej żołądka, której rozwój jest następstwem przewlekłego zakażenia wywołanego przez *Helicobacter pylori* [8, 98–100]. W początkowym

okresie zapalenia do śluzówki żołądka wnikają limfocyty B i T jako odpowiedź immunologiczna na obecność bakterii. Długo utrzymująca się stymulacja antygenowa limfocytów reaktywnych w tak zmienionej śluzówce żołądka może prowadzić do niestabilności genetycznej i aberracji cytogenetycznych w tych komórkach.

Podobna sekwencja zdarzeń etiopatogenetycznych może dotyczyć innych chłoniaków MALT powstałych na tle chorób autoimmunizacyjnych, w tym o charakterze miejscowym (zapalenie tarczycy typu Hashimoto, zespół Sjögrena) i układowym (toczeń trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów). Charakterystyczne jest także występowanie infekcji bakteryjnych poprzedzających chłoniaki MZL o innych lokalizacjach pozawęzłowych. Wykazano, że skórne chłoniaki MZL często poprzedza infekcja *Borrelia burgdorferi*, chłoniaki jelitowe zaś — infekcja *Campylobacter jejuni*, a okolic oczodołu — *Chlamydia psitacci* [98, 100].

2.1.8. Stany upośledzonej odporności i czynniki jatrogenne

Osoby z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi oraz poddane leczeniu immunosupresyjnemu należą do grupy o zwiększonym ryzyku zachorowania na chłoniaki. Wśród pacjentów z zespołem Wiskott-Aldricha, ataksją–teleangiektazją, zespołem Nijmegen i innymi wrodzonymi zespołami upośledzenia odporności chłoniaki występują częściej i stanowią 1/3–2/3 wszystkich zachorowań na nowotwory. U chorych po przeszczepieniach narządów stosowanie immunosupresji sprzyja proliferacji poliklonalnych limfocytów B (*patrz* rozdz. 2.16). Ryzyko zachorowania na nowotwory układu chłonnego zwiększa również wcześniejsze leczenie innego nowotworu, zwłaszcza w przypadku skojarzonej chemio- i radioterapii [98].

Piśmiennictwo

1. Melchers F. Checkpoints that control B cell development. J. Clin. Invest. 2015; 125: 2203–2210.
2. Basso K., Dalla-Favera R. Germinal centres and B cell lymphomagenesis. Nat. Rev. Immunol. 2015; 15: 172–184.
3. Shlomchik M.J., Weisel F. Germinal center selection and the development of memory B and plasma cells. Immunol. Rev. 2012; 247: 52–63.
4. Rothenberg E.V., Moore J.E., Yui M.A. Launching the T-cell-lineage developmental programme. Nat. Rev. Immunol. 2008; 8: 9–21.
5. De Leval L., Gaulard P. Pathology and biology of peripheral T-cell lymphomas. Histopathology 2011; 58: 49–68.
6. Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W. i wsp. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. N. Engl. J. Med. 2018; 378: 1396–1407.
7. Pasqualucci L. Molecular pathogenesis of germinal center-derived B cell lymphomas. Immunol. Rev. 2019; 288: 240–261.
8. Küppers R., Kuppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. Nat. Rev. Cancer 2005; 5: 251–262.
9. Aisenberg A.C., Wilkes B.M., Jacobson J.O. The bcl-2 gene is rearranged in many diffuse B-cell lymphomas. Blood 1988; 71: 969–972.
10. Navarro A., Royo C., Hernández L., Jares P., Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: new perspectives and challenges with clinical implications. Semin. Hematol. 2011; 48: 155–165.
11. van den Berg M.C.W., Burgering B.M.T. Integrating opposing signals toward Forkhead box O. Antioxid. Redox Signal 2011; 14: 607–621.

12. Lieber M.R. Mechanisms of human lymphoid chromosomal translocations. Nat. Rev. Cancer 2016; 16: 387–398.
13. Roberts K.G., Morin R.D., Zhang J. i wsp. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. Cancer Cell 2012; 22: 153–166.
14. Lohr J.G., Stojanov P., Lawrence M.S. i wsp. Discovery and prioritization of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by whole-exome sequencing. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2012; 109: 3879–3884.
15. Khodabakhshi A.H., Morin R.D., Fejes A.P. i wsp. Recurrent targets of aberrant somatic hypermutation in lymphoma. Oncotarget 2012; 3: 1308–1319.
16. Pasqualucci L., Neumeister P., Goossens T. i wsp. Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. Nature 2001; 412: 341–346.
17. Collins-Underwood J.R., Mullighan C.G. Genomic profiling of high-risk acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2010; 24: 1676–1685.
18. Zhang J., Mullighan C.G., Harvey R.C. i wsp. Key pathways are frequently mutated in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Blood 2011; 118: 3080–3087.
19. Prusisz W., Sewastianik T., Juszczyński P. Molekularne mechanizmy działania i patogenetyczna rola deregulacji BCL6 w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B — implikacje kliniczne i terapeutyczne. Hematologia 2012; 3: 302–312.
20. Mandelbaum J., Bhagat G., Tang H. i wsp. BLIMP1 is a tumor suppressor gene frequently disrupted in activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma. Cancer Cell 2010; 18: 568–579.
21. Pasqualucci L., Compagno M., Houldsworth J. i wsp. Inactivation of the PRDM1/BLIMP1 gene in diffuse large B cell lymphoma. J. Exp. Med. 2006; 203: 311–317.
22. Schmidlin H., Diehl S.A., Nagasawa M. i wsp. Spi-B inhibits human plasma cell differentiation by repressing BLIMP1 and XBP-1 expression. Blood 2008; 112: 1804–1812.
23. Morin R.D., Mendez-Lago M., Mungall A.J. i wsp. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. Nature 2011; 476: 298–303.
24. Lunning M.A., Green M.R. Mutation of chromatin modifiers; an emerging hallmark of germinal center B-cell lymphomas. Blood Cancer J. 2015; 5: e361.
25. Pasqualucci L., Dominguez-Sola D., Chiarenza A. i wsp. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. Nature 2011; 471: 189–195.
26. Morin R.D., Mendez-Lago M., Mungall A.J. i wsp. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. Nature 2011; 476: 298–303.
27. Reddy A., Zhang J., Davis N.S. i wsp. Genetic and functional drivers of diffuse large B cell lymphoma. Cell 2017; 171: 481–494.e15.
28. Pasqualucci L., Dalla-Favera R. Genetics of diffuse large b-cell lymphoma. Blood 2018; 131: 2307–2319.
29. Monti S., Chapuy B., Takeyama K. i wsp. Integrative analysis reveals an outcome-associated and targetable pattern of p53 and cell cycle deregulation in diffuse large B cell lymphoma. Cancer Cell. 2012; 22: 359–372.
30. Sanchez-Beato M., Sanchez-Aguilera A., Piris M.A. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. Blood 2003; 101: 1220–1235.
31. Klapproth K., Wirth T. Advances in the understanding of MYC-induced lymphomagenesis. Br. J. Haematol. 2010; 149: 484–497.
32. Slack G.W., Gascoyne R.D. MYC and aggressive B-cell lymphomas. Adv. Anat. Pathol. 2011; 18: 219–228.
33. Ott G., Rosenwald A., Campo E. Understanding MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: pathogenesis and classification. Blood 2013; 122: 3884–3891.
34. Dolores Delgado M., León J. Myc roles in hematopoiesis and leukemia. Genes Cancer 2010; 1: 605–616.
35. Sewastianik T., Prochorec-Sobieszek M., Juszczyński P. Rola deregulacji czynnika transkrypcyjnego MYC w nowotworach układu chłonnego — konsekwencje molekularne, patogenetyczne, kliniczne i terapeutyczne. Hematologia 2012; 3: 313–326.

36. Gronbaek K., Worm J., Ralfkiaer E. i wsp. ATM mutations are associated with inactivation of the ARF-TP53 tumor suppressor pathway in diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2002; 100: 1430–1437.
37. Pasqualucci L., Dalla-Favera R. The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. Semin. Hematol. 2015; 52: 67–76.
38. Deng J., Carlson N., Takeyama K. i wsp. BH3 profiling identifies three distinct classes of apoptotic blocks to predict response to ABT-737 and conventional chemotherapeutic agents. Cancer Cell 2007; 12: 171–185.
39. Kiliszek P., Juszczyński P. Deregulacja rodziny białek BCL2 w chłoniakach B-komórkowych — implikacje molekularne, patogenetyczne, kliniczne i terapeutyczne. Hematologia 2012; 3: 288–301.
40. Gronbaek K., Straten P.T., Ralfkiaer E. i wsp. Somatic Fas mutations in non-Hodgkin's lymphoma: association with extranodal disease and autoimmunity. Blood 1998; 92: 3018–3024.
41. Compagno M., Lim W.K., Grunn A. i wsp. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma. Nature 2009; 459: 717–721.
42. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J. i wsp. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat. Med. 2018; 24: 679–690.
43. Muppidi J.R., Schmitz R., Green J.A. i wsp. Loss of signalling via G 13 in germinal centre B-cell-derived lymphoma. Nature 2014; 516: 254–258.
44. Chen L., Monti S., Juszczynski P. i wsp. SYK-dependent tonic B-cell receptor signaling is a rational treatment target in diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2008; 111: 2230–2237.
45. Chen L., Monti S., Juszczynski P. i wsp. SYK inhibition modulates distinct PI3K/AKT-dependent survival pathways and cholesterol biosynthesis in diffuse large B cell lymphomas. Cancer Cell. 2013; 23: 826–838.
46. Davis R.E., Ngo V.N., Lenz G. i wsp. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. Nature 2010; 463: 88–92.
47. Szydlowski M., Kiliszek P., Sewastianik T. i wsp. FOXO1 activation is an effector of SYK and AKT inhibition in tonic BCR signal-dependent diffuse large B-cell lymphomas. Blood 2016; 127: 739–748.
48. van den Brand M., Scheijen B., Hess C.J., van Krieken J.H.J., Groenen P.J.T.A. Pathways towards indolent B-cell lymphoma — etiology and therapeutic strategies. Blood Rev. 2017; 31: 426–435.
49. Malouf C., Ottersbach K., Molecular processes involved in B cell acute lymphoblastic leukaemia. Cell. Mol. Life Sci. 2018; 75: 417–446.
50. Boer J.M., den Boer M.L. BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukaemia: from bench to bedside. Eur. J. Cancer 2017; 82: 203–218.
51. Lilljebjörn H., Fioretos T. New oncogenic subtypes in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2017; 130: 1395–1401.
52. Chesi M., Bergsagel P.L. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates. Int. J. Hematol. 2013; 97: 313–323.
53. Ducray S.P., Natarajan K., Garland G.D., Turner S.D., Egger G. The transcriptional roles of ALK fusion proteins in tumorigenesis. Cancers (Basel) 2019; 11: E1074.
54. Liang X., Moseman E.A., Farrar M.A. i wsp. Toll-like receptor 9 signaling by CpG-B oligodeoxynucleotides induces an apoptotic pathway in human chronic lymphocytic leukemia B cells. Blood 2010; 115: 5041–5052.
55. Vainchenker W., Constantinescu S.N. JAK/STAT signaling in hematological malignancies. Oncogene 2013; 32: 2601–2613.
56. Yildiz M., Li H., Bernard D. i wsp. Activating STAT6 mutations in follicular lymphoma. Blood 2015; 125: 668–679.
57. Jain N., Roberts K.G., Jabbour E. i wsp. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. Blood 2017; 129: 572–581.
58. Roberts K.G., Li Y., Payne-Turner D. i wsp. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N. Engl. J. Med. 2014; 371: 1005–1015.
59. Taylor K.H., Briley A., Wang Z. i wsp. Aberrant epigenetic gene regulation in lymphoid malignancies. Semin. Hematol. 2013; 50: 38–47.

60. Muntean A.G., Hess J.L. Epigenetic dysregulation in cancer. Am. J. Pathol. 2009; 175: 1353–
–1361.
61. Shih A.H., Abdel-wahab O., Patel J.P., Levine R.L. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. Nat. Rev. Cancer 2012; 12: 599–612.
62. Muñoz P., Iliou M.S., Esteller M. Epigenetic alterations involved in cancer stem cell reprogramming. Mol. Oncol. 2012; 6: 620–636.
63. Jiang Y., Hatzi K., Shaknovich R. Mechanisms of epigenetic deregulation in lymphoid neoplasms, Blood 2013; 121: 4271–4279.
64. Jiang Y., Melnick A. The epigenetic basis of diffuse large B-cell lymphoma. Semin. Hematol. 2015; 52: 86–96.
65. Amara K., Ziadi S., Hachana M. i wsp. DNA methyltransferase DNMT3b protein overexpression as a prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphomas. Cancer Sci. 2010; 101: 1722–1730.
66. Beguelin W., Popovic R., Teater M. i wsp. EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation. Cancer Cell. 2013; 23: 677–692.
67. Knops R., Massop M., Tönnissen E.R.L.T.M. Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes. Nat. Genet. 2010; 42: 665–667.
68. Chase A., Cross N.C.P. Aberrations of EZH2 in cancer. Clin. Cancer Res. 2011; 17: 2613–2618.
69. Morschhauser F., Tilly H., Chaidos A. i wsp. Interim update from a phase 2 multicenter study of tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. Hematol. Oncol. 2019; 37: 154–156.
70. Kohlmann A., Schoch C., Dugas M. i wsp. New insights into MLL gene rearranged acute leukemias using gene expression profiling: shared pathways, lineage commitment, and partner genes. Leukemia 2005; 19: 953–964.
71. Krivtsov A.V., Twomey D., Feng Z. i wsp. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. Nature 2006; 442: 818–822.
72. Krivtsov A.V., Armstrong S.A. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. Nat. Rev. Cancer 2007; 7: 823–833.
73. Sanjuan-Pla A., Bueno C., Prieto C. i wsp. Revisiting the biology of infant t(4;11)/MLL-AF4+ B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015; 126: 2676–2685.
74. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J. i wsp. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat. Med. 2018; 24: 679–690.
75. Pasqualucci L., Trifonov V., Fabbri G. i wsp. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. Nat. Genet. 2011; 43: 830–837.
76. Musilova K., Mraz M. MicroRNAs in B-cell lymphomas: how a complex biology gets more complex. Leukemia 2015; 29: 1004–1017.
77. Klein U., Lia M., Crespo M. i wsp. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. Cancer Cell 2010; 17: 28–40.
78. H. Nogai, B. Dörken, G. Lenz, Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 1803–1811.
79. Havranek O., Xu J., Stefan K. i wsp. Tonic B-cell receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2017; 130: 995–1007.
80. Bojarczuk K., Bobrowicz M., Dwojak M. i wsp. B-cell receptor signaling in the pathogenesis of lymphoid malignancies. Blood Cells Mol. Dis. 2015; 55: 255–265.
81. Sutton L.A., Agathangelidis A., Belessi C. i wsp. Antigen selection in B-cell lymphomas — tracing the evidence. Semin. Cancer Biol. 2013; 23: 399–409.
82. Ngo V.N., Young R.M., Schmitz R. i wsp. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. Nature 2011; 470: 115–121.
83. Phelan J.D., Young R.M., Webster D.E. i wsp. A multiprotein supercomplex controlling oncogenic signalling in lymphoma. Nature 2018; 560: 387–391.
84. Lenz G., Davis R.E., Ngo V.N. i wsp. Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma. Science 2008; 319: 1676–1679.

85. Linley A., Krysov S., Ponzoni M. i wsp. Lectin binding to surface Ig variable regions provides a universal persistent activating signal for follicular lymphoma cells. Blood 2015; 126: 1902–1910.
86. Radcliffe C.M., Arnold J.N., Suter D.M. i wsp. Human follicular lymphoma cells contain oligomannose glycans in the antigen-binding site of the B-cell receptor. J. Biol. Chem. 2007; 282: 7405–7415.
87. Bianchi G., Munshi N.C. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. Blood 2015; 125: 3049–3058.
88. Di Marzo L., Desantis V., Solimando A.G. i wsp. Microenvironment drug resistance in multiple myeloma: emerging new players. Oncotarget 2016; 7: 60 698–60 711.
89. Steidl C., Connors J.M., Gascoyne R.D. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 1812–1826.
90. Reichel J., Chadburn A., Rubinstein P.G. i wsp. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Blood 2015; 125: 1061–1072.
91. Mathas S., Lietz A., Anagnostopoulos I. i wsp. c-FLIP mediates resistance of Hodgkin/Reed-Sternberg cells to death receptor-induced apoptosis. J. Exp. Med. 2004; 199: 1041–1052.
92. Green M.R., Monti S., Rodig S.J. i wsp. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 2010; 116: 3268–3277.
93. Juszczynski P., Ouyang J., Monti S. i wsp. The AP1-dependent secretion of galectin-1 by Reed Sternberg cells fosters immune privilege in classical Hodgkin lymphoma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2007; 104: 13 134–13 139.
94. Lenz G., Wright G., Dave S.S. i wsp. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 2313–2323.
95. Schmitz R., Ceribelli M., Pittaluga S., Wright G., Staudt L.M. Oncogenic mechanisms in Burkitt lymphoma. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2014; 4: a014282.
96. Wang L.W., Jiang S., Gewurz B.E. Epstein-Barr virus LMP1-mediated oncogenicity. J. Virol. 2017; 91: e01718–16.
97. Ouyang J., Juszczynski P., Rodig S.J. i wsp. Viral induction and targeted inhibition of galectin-1 in EBV+ posttransplant lymphoproliferative disorders. Blood 2011; 117: 4315–4322.
98. Robak T., Balcerzak E. Hematologia dla studentów i lekarzy. Uniwersytet Medyczny, Łódź 2007.
99. Witkowska M., Smolewski P. Helicobacter pylori infection, chronic inflammation, and genomic transformations in gastric MALT lymphoma. Mediat. Inflamm. 2013; 2013: 523170.
100. Zucca E., Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. Blood 2016; 127: 2082–2092.

2.2. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego

Monika Prochorec-Sobieszek

2.2.1. Wprowadzenie

Podstawą podziału nowotworów układu chłonnego jest klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku. Zdefiniowano w niej poszczególne jednostki histokliniczne z uwzględnieniem cech morfologicznych, immunofenotypowych, genetycznych i innych biologicznych oraz obrazu klinicznego. Dzięki temu stanowi ona algorytm dla lekarza klinicysty i patologa/diagnosty pracujących w zespołach wielodyscyplinarnych — pozwala na ustalenie rozpoznania u chorych z podejrzeniem nowotworów układu chłonnego [1–5].

Nowotwory układu chłonnego to grupa układowych chorób charakteryzujących się klonalnym rozrostem z niedojrzałych lub dojrzałych limfocytów B, T albo komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killers*). Komórki nowotworowe pod wieloma względami przypominają ich prawidłowe odpowiedniki na różnym stopniu zróżnicowania komórkowego. Poszczególne podtypy chłoniaków/białaczek mają inną epidemiologię, patogenezę, obraz kliniczny i histopatologiczny oraz rokowanie. Stopień dojrzałości komórek jest podstawą ich podziału na nowotwory z komórek prekursorowych, wywodzących się z pierwotnych narządów chłonnych (szpik kostny i grasica), oraz nowotwory z komórek dojrzałych, fizjologicznie znajdujących się w obwodowych narządach chłonnych (węzły chłonne, śledziona, kępki Peyera, *mucosa-associated lymphoid tissue* [MALT]).

W klasyfikacji WHO z 2016 roku wyróżnia się następujące główne grupy nowotworów układu chłonnego:

— nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK;

— nowotwory z dojrzałych komórek B;
— nowotwory z dojrzałych komórek T/NK;
— potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne;
— nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych;
— chłoniak Hodgkina.

Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK oraz nowotwory z dojrzałych komórek B i T/NK zaliczane są do chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), w przeszłości nazywanych chłoniakami nieziarniczymi. W tabeli 2.2.1 przedstawiono jednostki znajdujące się w klasyfikacji nowotworów układu chłonnego według WHO z 2016 roku z uwzględnieniem nazwy polskiej, angielskiej i skróconej. Zaleca się stosowanie tego nazewnictwa w rutynowych raportach diagnostycznych [2, 3]. Ich immunofenotypową diagnostykę zgodnie z zaleceniami *National Comprehensive Cancer Network* zaprezentowano na rycinach 2.2.1–2.2.7 [6–8]. Należy pamiętać, że istnieje grupa przypadków, których obraz nie spełnia wszystkich kryteriów i różni się od podanych wytycznych.

Tabela 2.2.1. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku

Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych (*precursor lymphoid neoplasms*)
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B, bliżej nieokreślony (B-ALL/LBL, NOS, *B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified*)
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi (*B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities*)
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1* [*B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with* t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*]
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(v;11q23.3); rearanżacja *KMT2A* [*B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with* t(v;11q23.3); *KMT2A rearranged*]
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1* [*B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with* t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z hiperdiploidią (*B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy*)
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z hipodiploidią (*B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy*)
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH* [*B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with* t(5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*]
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z translokacją t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1* [*B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with* t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*]
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B, z translokacjami obejmującymi kinazy tyrozynowe lub receptory cytokin, podobnymi do *BCR-ABL1* ALL/LBL (*B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1–like*)*
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z wewnątrzchromosomalną amplifikacją chromosomu 21 (*B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21*)*

→

Tabela 2.2.1 cd. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku

Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T (T-ALL/LBL, NOS, *T lymphoblastic leukemia/ /lymphoma*)
Białaczka limfoblastyczna z wczesnych prekursorów komórek T (*early T-cell precursor lymphoblastic leukemia)**
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek naturalnej cytotoksyczności (*natural killer* [*NK*] *cell lymphoblastic leukemia/lymphoma*)*
Nowotwory z dojrzałych komórek B (*mature B-cell neoplasms*)
Chłoniak z komórek B, podtyp nieokreślony (nie spełnia kryteriów żadnej jednostki w klasyfikacji WHO) (*B-cell lymphoma, subtype cannot be determined* [*not an entitiy within the WHO classification*])
Przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów (CLL/SLL, *chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*)
Monoklonalna limfocytoza z komórek B (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*)*
Białaczka prolimfocytowa z komórek B (B-PLL, *B-cell prolymphocytic leukemia*)
Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B (SMZL, *splenic B-cell marginal zone lymphoma*)
Białaczka włochatokomórkowa (HCL, *hairy cell leukemia*)
Śledzionowy chłoniak/białaczka z komórek B, nieklasyfikowalne (*splenic B-cell lymphoma/ /leukemia, unclassifiable*) — chłoniak rozlany z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony (*splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*) — wariant białaczki włochatokomórkowej (HCL-v, *hairy cell leukemia-variant*)
Chłoniak limfoplazmocytowy (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) — makroglobulinemia Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia)**
Monoklonalna gammapatia o nieokreślonym znaczeniu, IgM (MGUS IgM, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*, IgM)*
Choroba łańcuchów ciężkich γ (gamma HCD, *gamma heavy chain disease*)
Choroba łańcuchów ciężkich Mu (Mu HCD, *mu heavy chain disease*)
Choroba łańcuchów ciężkich α (alpha HCD, *alpha heavy chain disease*)
Monoklonalna gammapatia o nieokreślonym znaczeniu, IgG/A (MGUS IgG/A, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*, IgG/A)*
Szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*)
Odosobniony *plasmocytoma* kości (*solitary plasmacytoma of bone*)
Pozakostny *plasmocytoma* (*extraosseous plasmacytoma*)
Choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin (MIDD, *monoclonal immunoglobulin deposition diseases*)*
Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT (*extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT lymphoma*)

→

Tabela 2.2.1 cd. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku

Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, *nodal marginal zone lymphoma*) — dziecięcy węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (*pediatric* NMZL, *pediatric nodal marginal zone lymphoma*)
Chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*) — neoplazja grudkowa *in situ (ISFN, in situ follicular neoplasia)** — typ dwunastniczy chłoniaka grudkowego (DTFL, *duodenal-type follicular lymphoma*)*
Typ dziecięcy chłoniaka grudkowego (PTFL, *pediatric-type follicular lymphoma*)*
Chłoniak z dużych komórek B z rearanżacją *IRF4* (LBCL *with IRF4-R, large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*)*
Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania (PCFCL, *primary cutaneous follicle center lymphoma*)
Chłoniak z komórek płaszcza (MCL, *mantle cell lymphoma*) — neoplazja z komórek płaszcza *in situ* (*ISMCN, in situ mantle cell neoplasia*)*
Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (DLBCL, NOS, *diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*) — typ z komórek ośrodków rozmnażania (*GCB-type, germinal center B-cell type*)* — typ z aktywowanych komórek B (*ABC-type, activated B-cell type*)*
Chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T/histiocyty (T/HRLBCL, *T cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma*)
Pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek ośrodkowego układu nerwowego (*primary* DLBCL, CNS, *primary DLBCL of the central nervous system*)
Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego (PCLBCL, *leg type, primary cutaneous DLBCL, leg type*)
Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony, EBV+ (EBV+ DLBCL, NOS, *Epstein Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*)*
Wrzód śluzówkowo-skórny EBV+ (*EBV+ mucocutaneous ulcer*)*
Chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z przewlekłym zapaleniem (*DLBCL associated with chronic inflammation*)
Ziarniniakowatość limfoidalna (LyG, *lymphomatoid granulomatosis*)
Pierwotny chłoniak śródpiersia (grasicy) z dużych komórek B (PMBL, *primary mediastinal [thymic] large B-cell lymphoma*)
Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B (IVLBCL, *intravascular large B-cell lymphoma*)
Chłoniak z dużych komórek B, ALK+ (ALK+ LBCL, *ALK-positive large B-cell lymphoma*)
Chłoniak plazmablastyczny (PBL, *plasmablastic lymphoma*)
Pierwotny chłoniak wysiękowy (PEL, *primary effusion lymphoma*)
Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony, HHV8+ (*HHV8+ DLBCL, NOS, human herpesvirus 8 positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*)*

→

Tabela 2.2.1 cd. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku

Chłoniak Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*)
Chłoniak burkittopodobny z aberracją 11q *(Burkitt-like lymphoma with 11q aberration)**
Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B z rearanżacjami *MYC* i *BCL2* i/lub *BCL6* (HGBCL *with MYC-R and BCL2-R and/or BCL6-R, high-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements)**
Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B, bliżej nieokreślony (HGBCL, *NOS, high-grade B-cell lymphoma, NOS)**
Chłoniak z komórek B, nieklasyfikowany, z cechami pośrednimi między chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B a klasycznym chłoniakiem Hodgkina (BCLU, DLBCL/cHL, *B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma*)
Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (*mature T- and NK-cell neoplasms*)
Chłoniak z komórek T, podtyp nieokreślony (nie spełnia kryteriów żadnej jednostki w klasyfikacji WHO) (*T-cell lymphoma, subtype cannot be determined [not an entitiy within the WHO classification]*)
Białaczka prolimfocytowa z komórek T (T-PLL, *T-cell prolymphocytic leukemia*)
Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (T-LGL, *T-cell large granular lymphocytic leukemia*)
Przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek naturalnej cytotoksycznkości (NK) [CLPD-NK, *chronic lymphoproliferative disorder of natural killer (NK) cells*]
Agresywna białaczka z komórek NK (*aggressive NK-cell leukemia*)
Układowy dziecięcy chłoniak z komórek T EBV+ (*systemic EBV+, T-cell lymphoma of childhood*)*
Choroba limfoproliferacyjna typu opryszczki ospówkowatej (HV-like LPD, *hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*)*
Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ATLL, *adult T-cell leukemia/lymphoma*)
Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTL, *extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*)
Chłoniak z komórek T związany z enteropatią (EATL, *enteropathy-associated T-cell lymphoma*)
Monomorficzny epiteliotropowy chłoniak jelitowy z komórek T *(MEITL, monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma)**
Indolentna choroba limfoproliferacyjna z komórek T przewodu pokarmowego *(indolent T-cell LPD of GI tract, indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract)**
Chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy (HSTL, *hepatosplenic T-cell lymphoma*)
Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (SPTCL, *subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*)
Ziarniniak grzybiasty (MF, *mycosis fungoides*)
Zespół Sézary'ego (SS, *Sézary syndrome*)

→

Tabela 2.2.1 cd. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku

Pierwotne skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+ (*primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders*) — pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (C-ALCL, *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) — *lymphomatoid papulosis* (LyP)
Pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma\delta$ (PCGD-TCL, *primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma*)
Pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+ (AECTCL, *primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma*)
Pierwotny skórny chłoniak z komórek T CD8+ okolic dystalnych (*primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma*)*
Pierwotna skórna choroba limfoproliferacyjna z małych/średnich komórek T CD4+ (*primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*)*
Chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony (PTCL, NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*)
Chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL, *angioimmunoblastic T-cell lymphoma*)
Chłoniak grudkowy z komórek T (FTCL, *follicular T-cell lymphoma*)*
Węzłowy chłoniak z obwodowych komórek T o fenotypie folikularnych limfocytów pomocniczych (NPTCL *with TFH phenotype, nodal peripheral T-cell lymphoma with T-follicular helper cell phenotype*)*
Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK+ (ALCL, ALK+, *anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive*)
Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny, ALK– (ALCL, ALK–, *anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative*)*
Anaplastyczny chłoniak z dużych komórek związany z implantami piersi *(breast implant–associated anaplastic large-cell lymphoma)**
Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD, *posttransplant lymphoproliferative disorders*)
Rozrost z komórek plazmatycznych (*plasmacytic hyperplasia)*
PTLD typu mononukleozy zakaźnej (*infectious mononucleosis-like PTLD*)
PTLD typu znacznego rozrostu grudkowego *(florid follicular hyperplasia PTLD)**
Polimorficzna PTLD (*polymorphic PTLD*)
Monomorficzna PTLD (podtypy z komórek B i T/NK) (*monomorphic PTLD [B-and T/NK-cell subtypes]*)
PTLD podtypu klasycznego chłoniaka Hodgkina (*classical Hodgkin lymphoma subtype PTLD*)

→

Tabela 2.2.1 cd. Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku

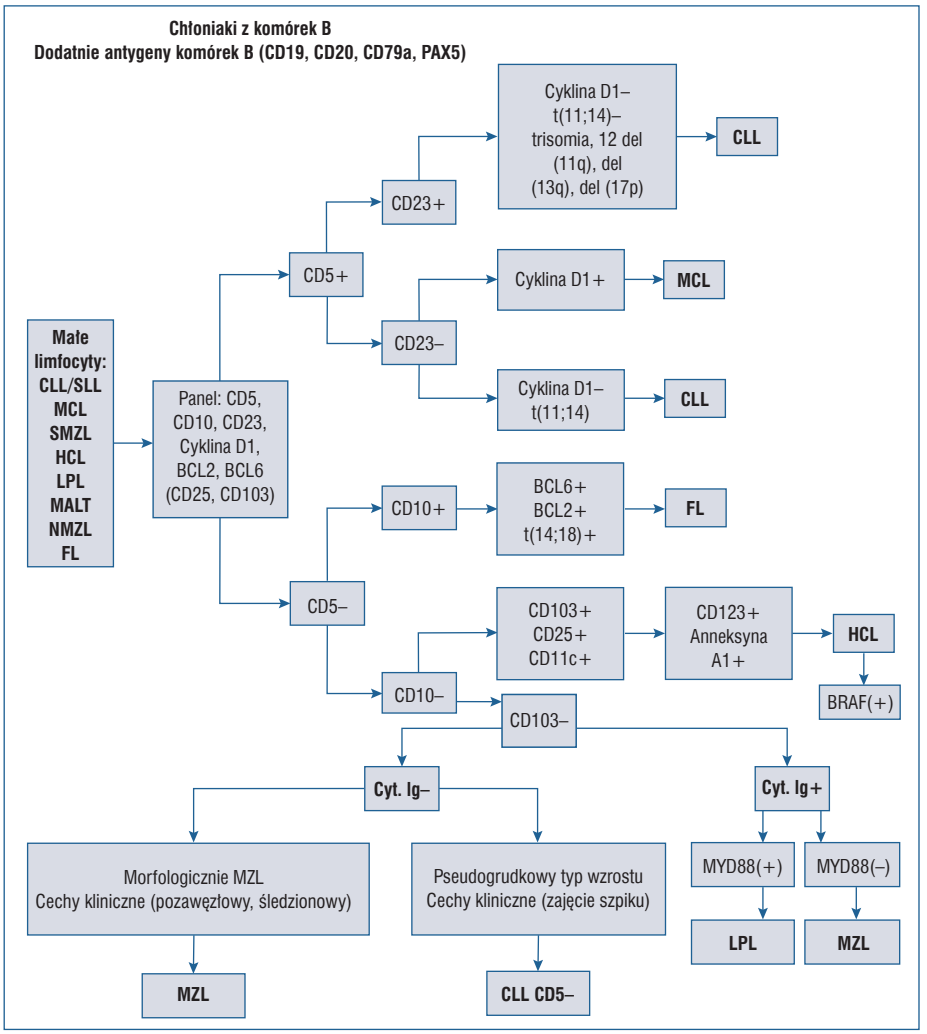
Nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych (*histiocytic and dendritic cell neoplasms*)
Mięsak histiocytarny (HS, *histiocytic sarcoma*)
Histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH, *Langerhans cell histiocytosis*)
Mięsak z komórek Langerhansa (LCS, *Langerhans cell sarcoma*)
Nieokreślony nowotwór z komórek dendrytycznych *(indeterminate dendritic cell tumor)*
Mięsak z komórek dendrytycznych palczastych (IDCS, *interdigitating dendritic cell sarcoma*)
Mięsak z komórek dendrytycznych grudek chłonnych (FDSS, *follicular dendritic cell sarcoma*)
Nowotwór z komórek fibroblastycznych siateczki (*fibroblastic reticular cell tumor*)
Rozsiany młodzieńczy żółtakoziarniniak (JXG, *disseminated juvenile xanthogranuloma*)
Choroba Erdheima-Chestera *(Erdheim-Chester disease)**
Chłoniak Hodgkina (*Hodgkin lymphoma*)
Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL, *nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*)
Klasyczny chłoniak Hodgkina (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*): — typu stwardnienia guzkowego (NScHL, *nodular sclerosis HL*) — postać bogata w limfocyty (LRcHL, *lymphocyte-rich HL*) — postać mieszanokomórkowa (MCcHL, *mixed cellularity HL*) — postać uboga w limfocyty (LDcHL, *lymphocyte-depleted HL*)

Jednostki tymczasowe oznaczono kolorem; *zmiany względem klasyfikacji WHO z 2008

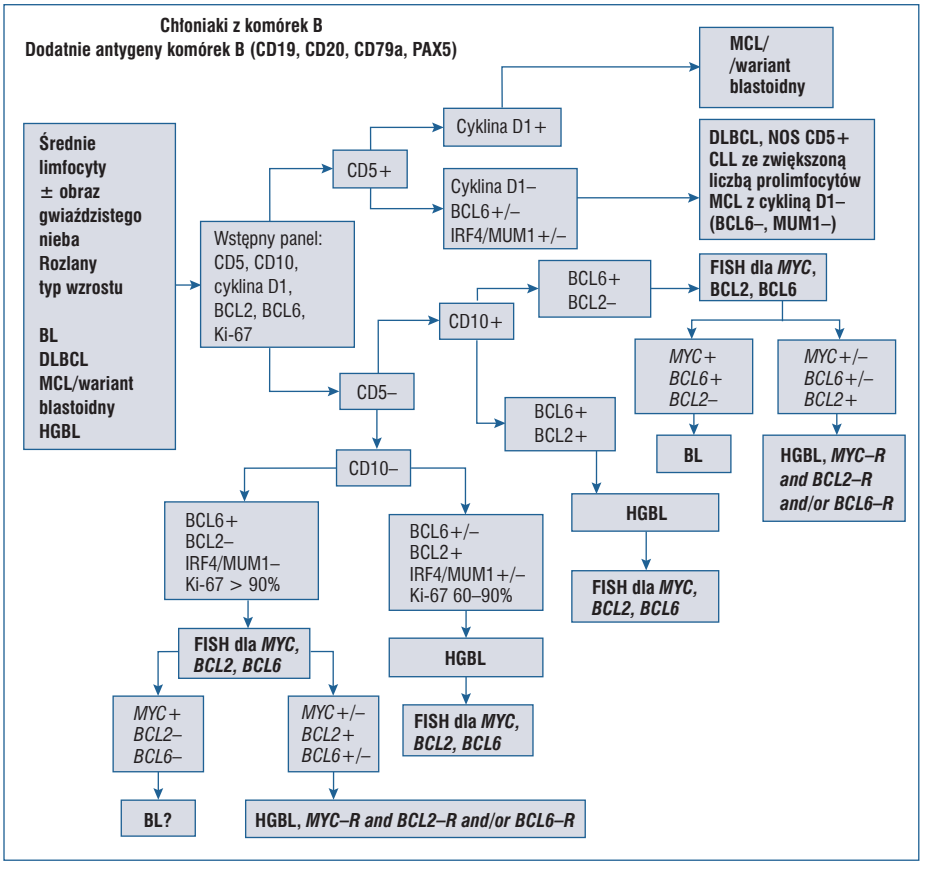
W 2016 i 2017 roku opublikowano założenia zaktualizowanej klasyfikacji WHO nowotworów układu chłonnego. Do kryteriów istniejących już jednostek histoklinicznych włączono nowe informacje, wynikające z badań podstawowych i klinicznych, które ukazały się w ciągu ostatniej dekady. Spowodowało to zmianę kryteriów diagnostycznych niektórych jednostek i wprowadzenie kilku nowych tymczasowych. Jest to aktualizacja 4. wydania klasyfikacji WHO.

2.2.2. Zalecenia diagnostyczne

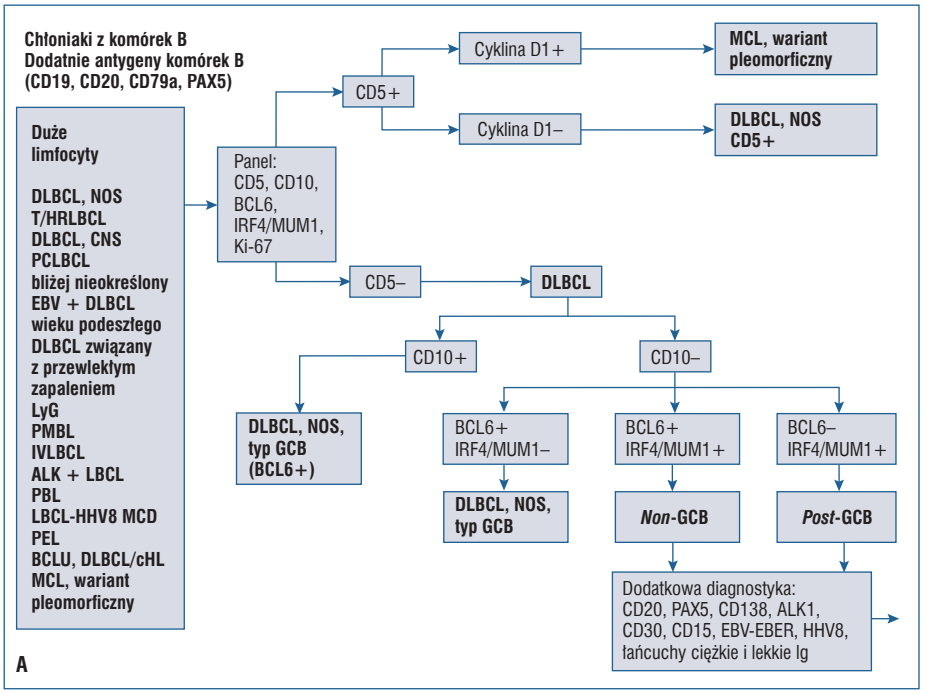
Rozpoznanie nowotworu układu chłonnego z określeniem podtypu histoklinicznego według aktualnej klasyfikacji WHO powinno być ustalone przez doświadczonego hematopatologa na podstawie badania histopatologicznego i immunohistochemicznego węzła chłonnego, a w przypadku pozawęzłowej prezentacji choroby — na podstawie wycinka odpowiedniej tkanki lub narządu. Aby doprecyzować rozpoznanie, w części przypadków konieczne jest wykonanie badania genetycznego i/lub molekularnego. W przypadku materiału konsultacyjnego zaleca się, by hematopatolog dokonał ponownej oceny wszystkich preparatów i co najmniej jednego bloczka parafinowego reprezentatywnego dla badanego nowotworu; jeśli materiał konsultacyjny jest niediagnostyczny, wskazana jest



Rycina 2.2.1. Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków (na podstawie: www.nccn.org); CLL/ /SLL (*chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*) — przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy; HCL (*hairy cell leukemia*) — białaczka włochatokomórkowa; LPL (*lymphoplasmacytic lymphoma*) — chłoniak limfoplazmocytowy; MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) — pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu tkanki limfatycznej błon śluzowych; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszcza; MZL (*marginal zone lymphoma*) — chłoniak strefy brzeżnej; NMZL (*nodal marginal zone lymphoma*) — węzłowy chłoniak strefy brzeżnej; SMZL (*splenic B-cell marginal zone lymphoma*) — śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B



Rycina 2.2.2. Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków (na podstawie: www.nccn.org); BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; CLL (*chronic lymphocytic leukemia*) — przewlekła białaczka limfocytowa; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; DLBCL, NOS (*diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony; FISH (*fluorescence in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszcza; HGBL (*high-grade B-cell lymphoma*) — chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B; HGBL, *MYC-R and BCL2-R and/or BCL6-R* (*high-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*) — chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B z rearanżacjami *MYC* i *BCL2* i/lub *BCL6*

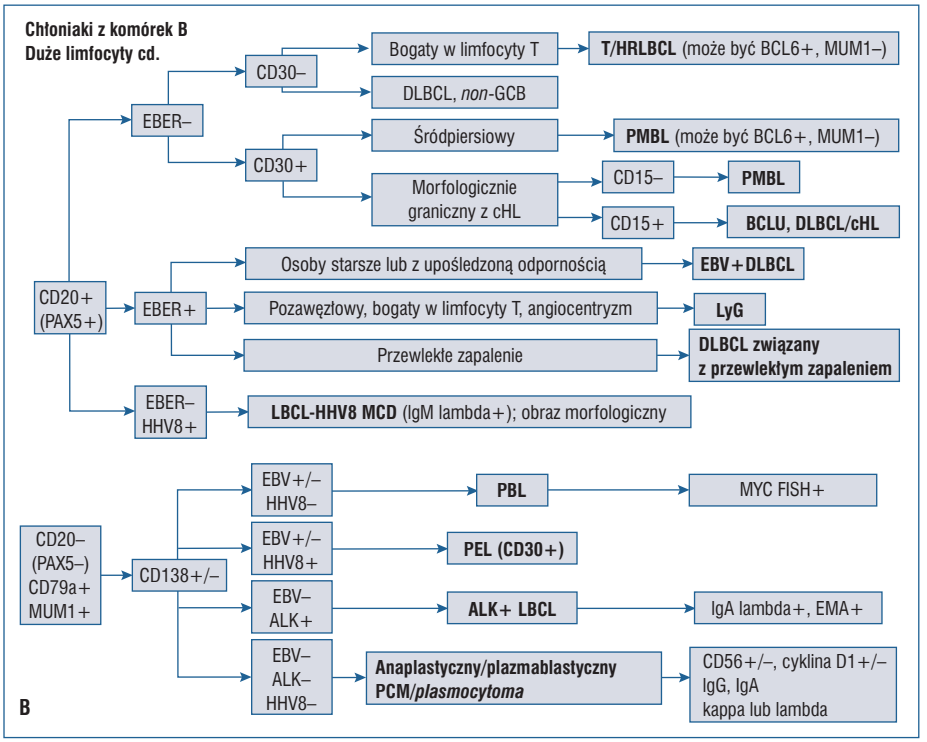


Rycina 2.2.3A. Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków

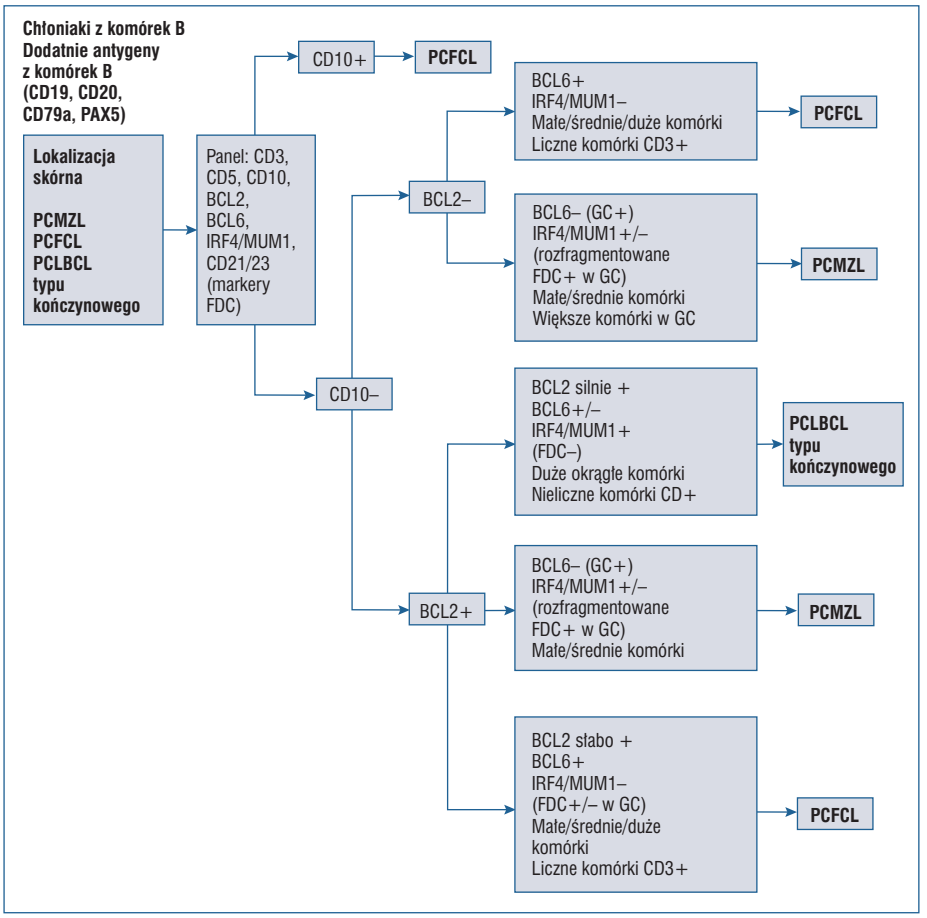
powtórna biopsja chirurgiczna. Nie poleca się biopsji gruboigłowej, z wyjątkiem warunków klinicznych niepozwalających na bezpieczne uzyskanie materiału diagnostycznego za pomocą biopsji chirurgicznej.

Pomocnymi, a niejednokrotnie diagnostycznymi badaniami w rozpoznawaniu chłoniaków mogą być badanie cytologiczne i cytometria przepływowa materiału z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej węzła chłonnego, krwi obwodowej lub szpiku. W części przypadków ocenę należy uzupełnić o badanie genetyczne/molekularne. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa nie powinna być podstawą pierwotnego rozpoznania chłoniaka, ale może być pomocna w ocenie zmian rezydualnych i nawrotowych, w przypadku trudnej dostępności zmian do biopsji chirurgicznej oraz u chorych wymagających natychmiastowego leczenia.

W diagnostyce białaczek standardowe postępowanie obejmuje ocenę cytologii i fenotypu komórek białaczkowych metodą cytometrii przepływowej oraz badania genetyczne i/ /lub molekularne. Diagnostyka nowotworów układu chłonnego wymaga ścisłej współpracy między lekarzami i diagnostami w zakresie patomorfologii, cytometrii i genetyki oraz klinicystami (onkologami, hematologami) zajmującymi się leczeniem chorych na nowotwory układu chłonnego [6–10].



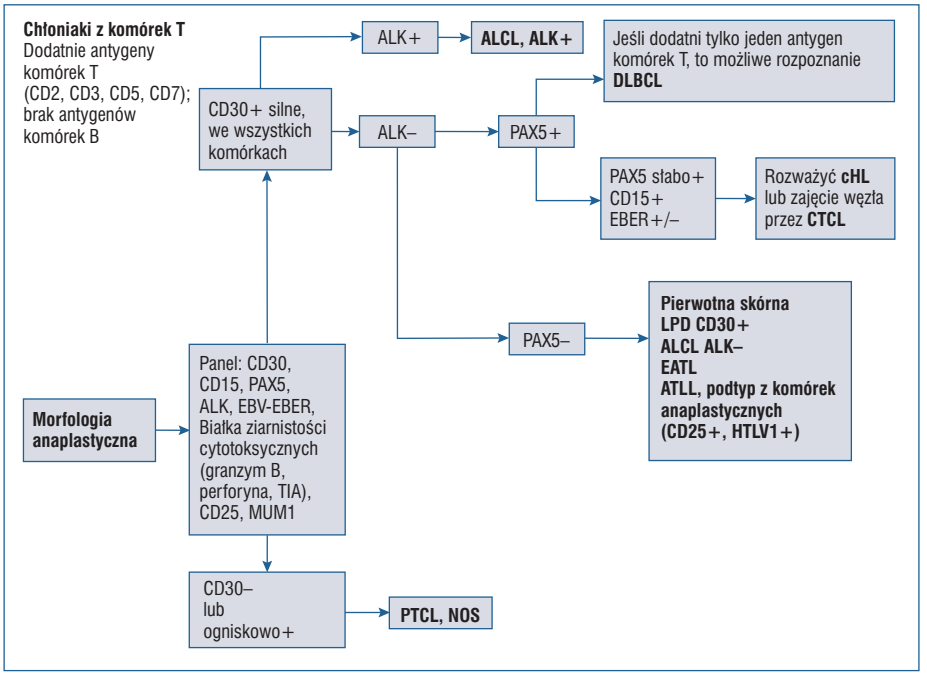
Rycina 2.2.3B. Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków (na podstawie: www.nccn.org); ALK+ LBCL (*ALK-positive large B-cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek B, ALK+; BCLU, DLBCL/cHL (*B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma*) — chłoniak z komórek B, nieklasyfikowany, z cechami pośrednimi między chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B a klasycznym chłoniakiem Hodgkina; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; DLBCL, CNS (*primary DLBCL of the central nervous system*) — pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek ośrodkowego układu nerwowego; DLBCL, NOS (*diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony; EBV+ DLBCL (*Epstein-Barr virus-positive DLBCL not otherwise specified*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony EBV+; FISH (*fluorescent in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; GCB (*germinal center B-cell like*) — chłoniak z komórek B ośrodków rozmnażania; IVLBCL (*intravascular large B-cell lymphoma*) — wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B; LBCL-HHV8 MCD (*large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease*) — chłoniak z dużych komórek B powstały w przebiegu wieloośrodkowej choroby Castlemana związanej z infekcją HHV8; LyG (*lymphomatoid granulomatosis*) — ziarniniakowatość limfoidalna; MCL (*mantle cell lymphoma*) — chłoniak z komórek płaszcza; PBL (*plasmablastic lymphoma*) — chłoniak plazmablastyczny; PCLBCL (*leg type, primary cutaneous DLBCL, leg type*) — pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy; PEL (*primary effusion lymphoma*) — pierwotny chłoniak wysiękowy; PMBL (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*) — pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B; T/HRLBCL (*T cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T/histiocyty



Rycina 2.2.4. Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków (na podstawie: www.nccn.org); FDC (*follicular dendritic cell*) — komórki dendrytyczne grudek chłonnych; GC (*germinal center*) — ośrodek rozmnażania; PCLBCL (*primary cutaneous DLBCL*) — pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B; PCFCL (*primary cutaneous follicle center lymphoma*) — pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania; PCMZL (*primary cutaneous marginal zone lymphoma*) — pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej komórek B

2.2.2.1. Materiał

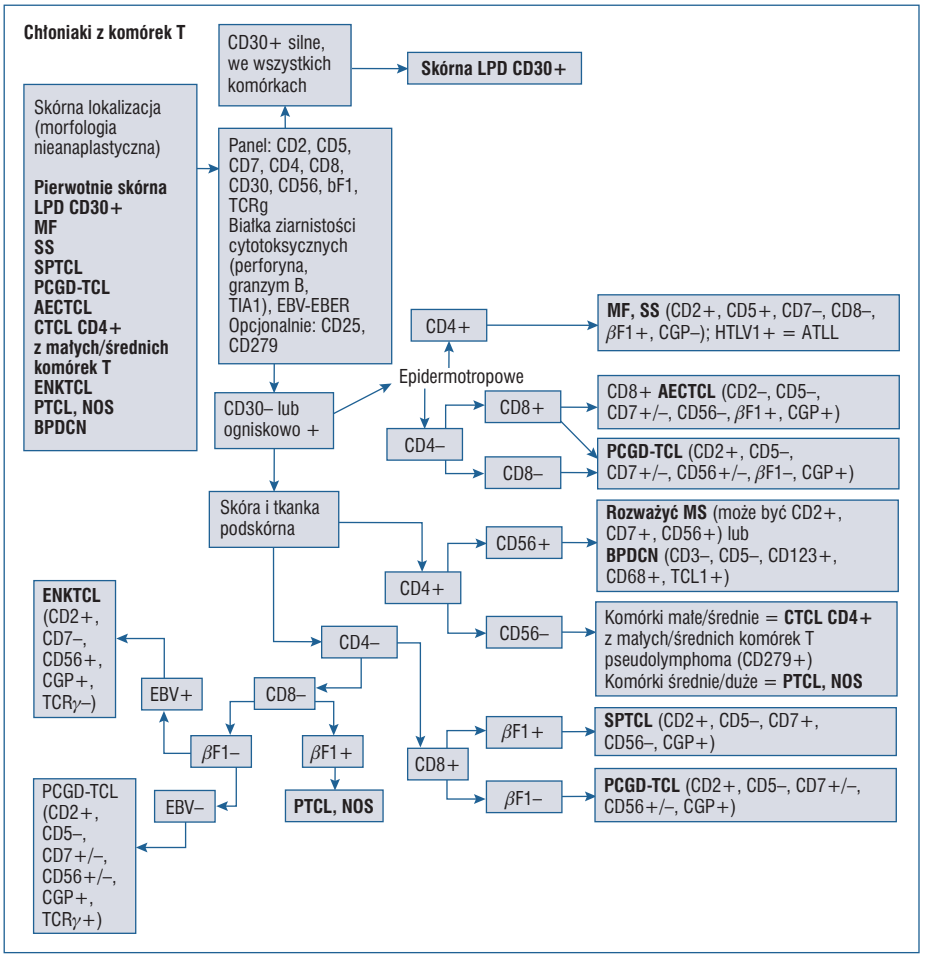
Rozpoznanie chłoniaka może być ustalone na podstawie badania różnych materiałów zależnie od obrazu klinicznego. Wycinki pobierane drogą chirurgiczną najczęściej pochodzą z węzłów chłonnych lub tkanek pozawęzłowych: skóry, przewodu pokarmowego, szpiku kostnego, śledziony, grasicy i migdałków. Węzły chłonne powinny być pobierane



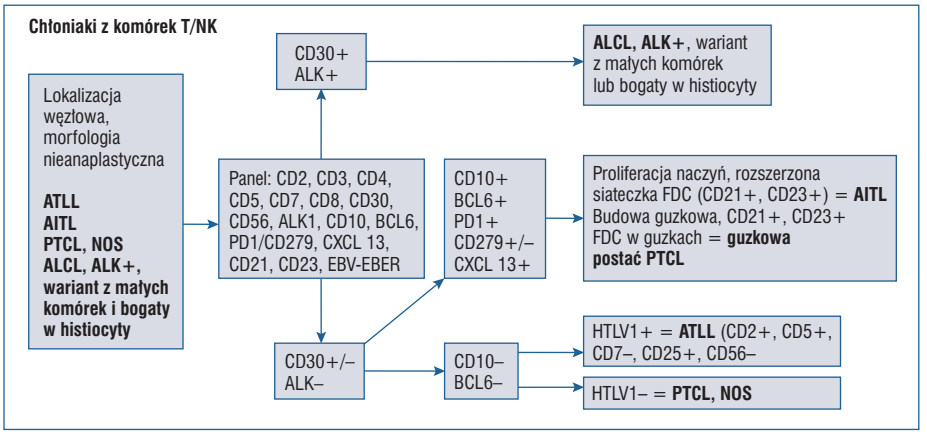
Rycina 2.2.5. Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków (na podstawie: www.nccn.org); ALCL (*anaplastic large cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek anaplastyczny; ATLL (*adult T-cell leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; CTCL (*cutaneous T-cell lymphoma*) — skórny chłoniak T-komórkowy; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; EATL (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T związany z enteropatią; LPD CD30+ (*lymphoproliferative disorder of CD30+ T-cells*) — choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+; PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony

w całości z torebką; jeśli węzły są zrośnięte w niedający się usunąć konglomerat, należy pobrać głęboki wycinek klinowy. Pobieranie sąsiedniego luźno leżącego węzła jest niecelowe, ponieważ najczęściej nie jest on zajęty przez proces chorobowy i rozpoznanie odwleka się do następnego pobrania. W diagnostyce chłoniaków/białaczek ocenia się również krew obwodową, aspirat szpiku, trepanobiopsję, rzadziej płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn z opłucnej i otrzewnej.

Badanie histopatologiczne pozostaje standardem w diagnostyce chłoniaków, jednak w większości przypadków w celu doprecyzowania rozpoznania konieczne jest wykorzystanie przynajmniej jednego badania dodatkowego, takiego jak immunohistochemia oraz badania genetyczne i/lub molekularne. W związku z tym trzeba zapewnić szczególny sposób postępowania z otrzymanym materiałem. Tkanka pozyskana do badania histopatologicznego powinna być materiałem świeżym, dostarczonym do zakładu patomorfologii



Rycina 2.2.6. Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków (na podstawie: www.nccn.org); AECTCL (*primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma*) — pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+; ATLL (*adult T-cell leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych; BPDCN (*blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*) — nowotwór blastyczny z plazmacytoidnych komórek dendrytycznych; CGP (*cytotoxic granule proteins*) — białka ziarnistości cytotoksycznych; CTCL CD4+ *(cutaneous T-cell lymphoma CD4+*) — pierwotny skórny chłoniak z komórek T CD4+; ENKTCL (*extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) — pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego; LPD CD30+ (*lymphoproliferative disorder of CD30+ T-cells*) — choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+; MF (*mycosis fungoides*) — ziarniniak grzybiasty; MS (*myeloid sarcoma*) — mięsak mieloidalny; PCGD-TCL (*primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma*) — pierwotny skórny chłoniak z komórek Tgd; PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony; SPTCL (*subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej; SS (*Sézary syndrome*) — zespół Sézary'ego



Rycina 2.2.7. Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków (na podstawie: www.nccn.org); AITL (*angioimmunoblastic T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny; ALCL (*anaplastic large cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek anaplastyczny; ATLL (*adult T-cell leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych; EATL (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T związany z enteropatią; FDC (*follicular dendritic cell*) — komórki dendrytyczne grudek chłonnych; PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony

bezzwłocznie po biopsji chirurgicznej. Jeśli nie ma możliwości dostarczenia świeżego materiału, należy go utrwalić w 10-procentowej formalinie zbuforowanej PBS (*phosphate-buffered saline*). Utrwalone w ten sposób materiały są przydatne do badań dodatkowych, między innymi molekularnych i fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*). W celu zapewnienia optymalnej reaktywności przeciwciał w badaniach immunohistochemicznych należy unikać nadmiernego wydłużania czasu utrwalania tkanek (zaleca się 24–72 h, zależnie od wielkości wycinka). Badanie cytologiczne ze świeżego węzła typu *touch imprint* może służyć do analizy genetycznej metodą FISH.

Materiał do badań cytometrycznych (krew obwodowa, szpik, zawiesina komórek z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej) należy pobierać do probówek z kwasem etylenodiaminotetraoctowym (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*). Istnieje możliwość przesyłania fragmentu świeżej tkanki we właściwym podłożu transportowym do pracowni cytometrii. Materiał biologiczny (10 ml krwi obwodowej lub 2 ml szpiku kostnego) do badań genetycznych należy pobrać do probówki z odpowiednim antykoagulantem. W przypadku badań cytogenetycznych właściwym antykoagulantem jest heparyna litowa, natomiast materiał kierowany na badania molekularne należy pobrać na EDTA i maksymalnie w ciągu 24 godzin dostarczyć do pracowni genetyki. Krew obwodowa i szpik kostny powinny być dostarczone do laboratorium w temperaturze +4°C; zamrożenie materiału biologicznego wyklucza wykonanie badania. W przypadku diagnostyki tkanki zmienionej nowotworowo wycinek należy umieścić w folii aluminiowej i odpowiednio opisać. Najlepszą metodą pozwalającą na zachowanie DNA i RNA jest zamrażanie tkanek. Na czas

transportu tkankę należy umieścić w suchym lodzie. Dalsze przechowywanie materiału wymaga powolnego zamrażania poprzez utrzymanie próbki w alkoholu izopropylowym przez 24 godziny, a następnie zanurzenie w ciekłym azocie — procedury te są wykonywane w pracowni genetyki [6, 7, 9–11].

2.2.2.2. Immunofenotypowanie

Immunofenotypowanie można wykonywać metodą cytometrii przepływowej lub immunohistochemii — każda z nich ma swoje wady i zalety. Cytometria przepływowa jest metodą szybką (wynik dostępny w ciągu kilku godzin), ilościową i umożliwia ocenę wielu antygenów równocześnie. Wykrycie antygenu nie pozwala jednak na korelację z architekturą nowotworu i jego cechami cytologicznymi. Immunohistochemia wymaga godzin/ /dni, a ocena ilościowa jest subiektywna, lecz najważniejszą jej cechę stanowi możliwość korelacji odczynu z architekturą i cytologią nowotworu. Nie wszystkie przeciwciała są dostępne w immunohistochemii, zwłaszcza dla tkanek utrwalanych, ale zaletą tej metody jest możliwość jej zastosowania w przypadku archiwalnych materiałów zatopionych w parafinie. Obie techniki mogą być wykorzystywane w diagnostyce chłoniaków i są źródłem istotnych klinicznie informacji, w tym identyfikacji cząsteczek koniecznych do zastosowania terapii celowanej: CD20, CD22, CD30, CD52.

2.2.2.3. Badania cytogenetyczne i molekularne

Znaczenie badań molekularnych i cytogenetycznych w nowotworach układu chłonnego stale rośnie; umożliwiają one określenie klonalności i pochodzenia komórek nowotworowych. W szczególnych jednostkach chorobowych badania te są niezbędne do ustalenia ostatecznego rozpoznania oraz monitorowania choroby resztkowej.

2.2.2.4. Raport diagnostyczny

Ze względu na konieczność wielodyscyplinarnego rozpoznawania i klasyfikacji nowotworów układu chłonnego zaleca się, aby różne wyniki badań diagnostycznych były skorelowane z wynikami badań podmiotowego i przedmiotowego i odnotowane w jednym zintegrowanym raporcie (zał.). Jeśli nie można rozpoznać danej jednostki chorobowej, w raporcie należy wskazać przyczyny i zasugerować dalsze badania dodatkowe, które doprowadzą do prawidłowego rozpoznania. Aby zapewnić wysoką jakość diagnostyki nowotworów układu chłonnego, w zespole wielodyscyplinarnym konieczna jest współpraca doświadczonego patomorfologa specjalizującego się w hematopatologii z hematologiem lub onkologiem prowadzącym danego pacjenta [6, 7, 10, 11].

Piśmiennictwo

1. Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. IARC Press, Lyon 2017.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127: 2375–2390.
3. Swerdlow S.H. i wsp. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC, Lyon 2017.

4. Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L. i wsp. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011; 117: 5019–5032.
5. Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja WHO 2008 chłoniaków z komórek B — podstawy i ważne zmiany. Hematologia 2010; 1: 1–14.
6. Hussong J.W., Arber D.A., Bradley K.T. i wsp. Protocol for the examination of specimens from patients with non-Hodgkin lymphoma/lymphoid neoplasms. College of American Pathologists. Protocol web posting date: June 2010.
7. Hussong J.W., Arber D.A., Bradley K.T. i wsp. Protocol for the examination of specimens from patients with Hodgkin lymphoma. College of American Pathologists. Protocol web posting date: October 2009.
8. Swerdlow S.H. Diagnosis of „double hit" diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2014; 2014: 90–99.
9. Parker A., Bain B., Devereux S. i wsp. Best practice in lymphoma diagnosis and reporting. British Committee for Standards in Haematology. Royal College of Pathologists. Protocol web posting date: April 2012.
10. Jaffe E.S., Harris N.L., Vardiman J.W. i wsp. (red.). Hematopathology. Saunders/Elsevier, Philadelphia 2016.
11. Prochorec-Sobieszek M., Jesionek-Kupnicka D., Rymkiewicz G. Nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego. Pol. J. Pathol. 2015; 66: (supl. 1): 68–74.

Załącznik

Raport synoptyczny — nowotwory układu chłonnego; zmodyfikowane według *College of American Pathologists*

I. Procedura

Resekcja chirurgiczna

Oligobiopsja

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

Inne: .....

II. Materiał

Węzeł chłonny

Narząd pozawęzłowy

Śledziona

Inne: .....

III. Lokalizacja guza

Węzeł chłonny

Lokalizacja: .....

Inne tkanki i narządy

IV. Typ histologiczny nowotworów układu chłonnego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z uwzględnieniem nazwy polskiej, angielskiej i skróconej

.....

V. Immunofenotypowanie (immunohistochemia, cytometria przepływowa)

Wykonywano, *patrz* oddzielny raport

Metoda i podsumowanie wyników .....

.....

Nie wykonywano: .....

VI. Badania cytogenetyczne

Wykonywano, *patrz* oddzielny raport

Metoda i podsumowanie wyników .. ..

.....

Nie wykonywano: .....

VII. Fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*

Wykonywano, *patrz* oddzielny raport

Metoda i podsumowanie wyników .....

.....

Nie wykonywano: .....

VIII. Badania molekularne

Wykonywano, *patrz* oddzielny raport

Metoda i podsumowanie wyników .....

.....

Nie wykonywano: .....

Uwagi: .....

2.3. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina

Ewa Lech-Marańda, Krzysztof Warzocha

2.3.1. Wprowadzenie

Dotychczas obowiązującą klasyfikacją służącą ocenie stopnia zaawansowania klinicznego chorych na chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) i chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) była klasyfikacja z Ann Arbor [1]. W 1989 roku opublikowano jej modyfikację z Cotswold wprowadzającą do oceny zaawansowania nowotworu technikę tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) oraz określenie „X" na obecność zmiany masywnej (*bulky tumor*) [2]. W celu oceny skuteczności leczenia początkowo stosowano kryteria zaproponowane przez *International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas* z 1999 roku [3]. Ich podstawami były badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz określenie wymiarów węzłów chłonnych metodą CT i ocena zajęcia szpiku kostnego (BM, *bone marrow*) w trepanobiopsji. W powyższych kryteriach wprowadzono również pojęcie tak zwanej całkowitej remisji niepotwierdzonej (CRu, *complete remission unconfirmed*) na określenie masy rezydualnej składającej się najprawdopodobniej z tkanki włóknistej, która pozostaje u pacjenta po zakończeniu leczenia. W przypadku chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) i HL, ale nie w pozostałych chłoniakach, kryteria te zaktualizowano w 2007 roku (*International Harmonization Project)*, poprzez włączenie za-

równo w proces diagnostyczny, jak i oceny po leczeniu badań immunohistochemicznych i cytometrii przepływowej szpiku kostnego oraz badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) całego ciała [4]. W ten sposób uprzednia kategoria CRu przestała istnieć, gdyż wątpliwe przypadki rozstrzygano w badaniu PET.

W 2013 roku, podczas 12. Międzynarodowej Konferencji ICML (*International Conference on Malignant Lymphoma*) w Lugano, sformułowano modyfikacje wymienionych wyżej klasyfikacji odnoszące się do oceny stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na HL i NHL (tab. 2.3.1 i 2.3.2) [5].

Tabela 2.3.1. Kryteria oceny zajęcia narządów/tkanek przez chłoniaka według klasyfikacji z Lugano (źródło [5])

Narząd/ /tkanka	Ocena kliniczna	Wychwyt FDG	Badanie obrazowe	Zajęcie wskazujące na chłoniaka
Węzły chłonne	Wyczuwalne	Chłoniak awidny	PET-CT	Zwiększony wychwyt FDG
	Wyczuwalne	Chłoniak nieawidny	CT	Powiększenie węzłów chłonnych niewyjaśnione inną przyczyną
Śledziona	Wyczuwalna, powiększona	Chłoniak awidny	PET-CT	Rozlany wychwyt FDG, pojedyncza zmiana, zmiany prosówkowate, guzki
		Chłoniak nieawidny	CT	> 13 cm długości pionowej, naciek, guzki
Wątroba	Wyczuwalna, powiększona	Chłoniak awidny	PET-CT	Rozlany wychwyt FDG Guzki
		Chłoniak nieawidny	CT	
OUN	Objawy podmiotowe i przedmiotowe		CT	Zmiana/y naciekowe w mózgowiu
			MRI	Naciek opon mózgowo-rdzeniowych, zmiany naciekowe w mózgowiu
			CSF	Cytologia, badanie immunofenotypowe
Inne: skóra, płuca, przewód pokarmowy, kości, szpik kostny	Objawy zależne od lokalizacji		PET-CT*, biopsja	Naciek chłoniakowy

*Badanie PET-CT wystarcza do oceny zajęcia szpiku kostnego, może również z dużym prawdopodobieństwem uwidocznić zajęcie innych tkanek/narządów pozalimfatycznych; jeśli to konieczne, można rozważyć wykonanie biopsji tkanki/narządu; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; FDG (*fluorodeoxyglucose*) — fluorodeoksyglukoza; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; CSF (*cerebrospinal fluid*) — płyn mózgowo-rdzeniowy

Tabela 2.3.2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano (źródło [5])

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
Ograniczony		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
II masywny*	Stopień II, jak wyżej, ze zmianą masywną	Nie dotyczy
Zaawansowany		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy
Uwagi: Zaawansowanie choroby jest oceniane w PET–CT w przypadku chłoniaków awidnych i w CT w przypadku chłoniaków nieawidnych. Migdałki, pierścień Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę limfatyczną		

*Stopień II ze zmianą masywną (*bulky*) uważa się za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną zależnie od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rokowniczych; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa

2.3.2. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

2.3.2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe

U każdego chorego z rozpoznaniem chłoniaka należy przeprowadzić dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe. W badaniu podmiotowym trzeba zwrócić szczególną uwagę na wiek, choroby współistniejące (*comorbidities*) i wcześniejsze choroby nowotworowe. Ponadto u starszych chorych istotnym elementem badania jest oszacowanie ryzyka wystąpienia poważnych powikłań indukowanych chemioterapią poprzez przeprowadzenie tak zwanej całościowej oceny geriatrycznej (CGA, *Comprehensive Geriatric Assessment*). W tym celu wykorzystuje się między innymi skalę oceny podstawowych (ADL, *Activities of Daily Living*) lub złożonych (iADL, *instrumental ADL*) czynności dnia codziennego oraz skale służące do oceny wpływu chorób współistniejących na przewidywane przeżycie chorego, takie jak indeks chorób towarzyszących/współistniejących według Charlson (CCI, *Charlson Comorbidity Index*) oraz CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*) [6].

Zgodnie z klasyfikacją z Lugano objawy ogólne choroby (objawy B), takie jak gorączka powyżej 38°C trwająca 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 mie-

sięcy) należy oceniać pod kątem predykcyjnym jedynie u chorych na HL, ponieważ tylko w tej populacji chorych wykazano ich znaczenie prognostyczne [5]. Trzeba pamiętać, że ponowne pojawienie się wyżej wymienionych objawów w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu może zwiastować nawrót/progresję choroby. U pacjentów z innymi rodzajami chłoniaków, między innymi z DLBCL, chłoniakiem grudkowym (FL, *follicular lymphoma*) czy chłoniakiem z komórek płaszcza (MCL, *mantle cell lymphoma*), nie rekomenduje się już oceny objawów B, gdyż nie wiążą się one z niekorzystnym rokowaniem [5].

Badanie przedmiotowe powinno obejmować między innymi ocenę stanu ogólnego chorego na podstawie kryteriów zaproponowanych przez ECOG (*Eastern Cooperative Study Group*) oraz ocenę wymiarów dostępnych węzłów chłonnych, a także śledziony i wątroby mierzonych odpowiednio poniżej lewego i prawego łuku żebrowego w linii środkowo-obojczykowej.

2.3.2.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

Spośród badań laboratoryjnych, niezależnie od typu chłoniaka, w każdym przypadku należy skontrolować morfologię krwi obwodowej, biochemiczne parametry wydolności wątroby i nerek, w tym klirens kreatyniny, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), proteinogram i immunoelektroforezę, a także dokonać wirusologicznej oceny zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i typu C (HCV, *hepatitis C virus*), wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) oraz przeprowadzić badanie ultrasonograficzne (USG) serca wraz z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory w uzasadnionych klinicznie przypadkach, w tym u chorych w podeszłym wieku. U chorych z dodatnim wywiadem w kierunku przewlekłych chorób układu oddechowego i/lub z objawami klinicznymi wskazane może być wykonanie badania spirometrycznego. Ze względu na istotne interpersonalne różnice w ocenie przedmiotowej węzłów chłonnych oraz śledziony i wątroby, według obecnie obowiązującej klasyfikacji z Lugano, ocenę zajętych narządów i tkanek należy prowadzić na podstawie badania PET-CT w chłoniakach fluorodeoksyglukozo (FDG, *fluorodeoxyglucose*)-awidnych i CT w chłoniakach FDG-nieawidnych (tab. 2.3.1). Większość chłoniaków jest awidna w badaniu PET, a ogniskowy wychwyt FDG w zmianie węzłowej lub pozawęzłowej — zgodnie z 5-punktową skalą (5PS, *5-point scale*) i/lub charakterystycznym obrazem w badaniu CT — jest uważany za zajęcie takiego węzła/narządu pozawęzłowego przez chłoniaka. Do chłoniaków FDG-nieawidnych należą przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*)/chłoniak z małych limfocytów (*small lymphocytic lymphoma*), chłoniak limfoplazmocytowy (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*)/makroglobulinemia Waldenströma (WM, *Waldenström's macroglobulinemia*), chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*) oraz ziarniniak grzybiasty (MF, *mycosis fungoides*). W przypadku chłoniaków FDG-nieawidnych ocenę wstępną, etapową i po zakończeniu leczenia należy prowadzić na podstawie badania CT (tab. 2.3.3).

Zaleca się wybranie do 6 największych, dominujących węzłów chłonnych, mas węzłowych lub innych zmian limfatycznych mierzalnych w dwóch wymiarach, to jest najdłuższym poprzecznym (LDi, *longest transverse diameter of a lesion*) oraz najkrótszym podłużnym prostopadłym do LDi (SDi, *shortest axis perpendicular to the LDi*). Powyższe

Tabela 2.3.3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki (źródło [5])

Odpowiedź i umiejscowienie	Odpowiedź na podstawie PET-CT	Odpowiedź na podstawie CT
Całkowita	Całkowita odpowiedź metaboliczna	Całkowita odpowiedź radiologiczna (wszystkie poniższe)
Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 1, 2 lub 3* w skali 5PS** z lub bez masy resztkowej Przyjmuje się, że wychwyt w pierścieniu Waldeyera lub lokalizacjach pozawęzłowych z wysokim fizjologicznym wychwytem FDG lub wychwytemw śledzionie lub szpiku (np. po chemioterapii lub czynnikach wzrostu) może być powyżej prawidłowego wychwytu śródpiersia i/lub wątroby. W takich przypadkach można uznać całkowitą odpowiedź metaboliczną, jeśli wychwyt w wyjściowo zajętych obszarach nie jest większy niż w otaczających prawidłowych tkankach, nawet jeśli tkanka ma wysoki fizjologiczny wychwyt	Zmniejszenie wymiarów wyjściowo ocenianych i mierzalnych węzłów chłonnych/mas węzłowych do ≤ 1,5 cm w LDi Nie występują pozalimfatyczne umiejscowienia choroby
Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne
Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Zmniejszenie do prawidłowych rozmiarów
Nowe zmiany	Nie występują	Nie występują
Szpik kostny	Nie występują FDG-awidne zmiany w szpiku	Prawidłowy morfologicznie, jeśli morfologicznie niejednoznaczny, bez cech zajęcia w IHC
Częściowa	Częściowa odpowiedź metaboliczna	Częściowa remisja (wszystkie poniższe)
Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 4 lub 5 ze zmniejszonym wychwytem w porównaniu z wyjściowym wychwytem i z resztkową masą niezależnie od jej wymiarów W ocenie etapowej powyższe kryterium sugeruje wystąpienie odpowiedzi na leczenie W ocenie po zakończeniu leczenia powyższe kryterium wskazuje na chorobę resztkową	Zmniejszenie o ≥ 50% SPD do6 mierzalnych, ocenianych wyjściowo węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych Jeśli zmiana jest zbyt mała, żeby zmierzyć ją w CT, należy przyjąć domyślny jej wymiar 5 mm × 5 mm Jeśli zmiana stała się niewidoczna, 0 × 0 mm Dla węzłów > 5 mm × 5 mm, ale mniejszych niż prawidłowe, do obliczeń należy używać ich rzeczywistych wymiarów
Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne/prawidłowe, zmniejszone, ale nie zwiększone

→

Tabela 2.3.3. cd. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki (źródło [5])

Odpowiedź i umiejscowienie	**Odpowiedź na podstawie PET-CT**	**Odpowiedź na podstawie CT**
Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Śledziona musi się zmniejszyć o > 50% długości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony
Nowe zmiany	Nie występują	Nie występują
Szpik kostny	Resztkowy wychwyt powyżej wychwytu prawidłowego szpiku, ale poniżej wychwytu wyjściowego (dopuszcza się rozlany wychwyt odpowiadający odnowie po chemioterapii). Jeśli występują przetrwałe zmiany ogniskowe w szpiku przy jednoczesnej odpowiedzi węzłowej, należy rozważyć dalszą ocenę za pomocą MR, biopsji szpiku lub kontrolnego PET-CT po pewnym czasie	Nie dotyczy
Brak odpowiedzi lub choroba stabilna	**Brak odpowiedzi metabolicznej**	**Choroba stabilna**
Oceniane, mierzalne węzły chłonne/ /masy węzłowe, zmiany pozawęzłowe	Punktacja 4 lub 5 w ocenie etapowej lub po zakończeniu leczenia, bez istotnych różnic wychwytu FDG w porównaniu z wyjściowym	Zmniejszenie o < 50% SPD do 6 dominujących, mierzalnych węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych; nie są spełnione kryteria choroby progresywnej
Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej
Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej
Nowe zmiany	Nie występują	Nie występują
Szpik kostny	Bez różnicy w porównaniu z wyjściową oceną	Nie dotyczy
Choroba progresywna	**Progresywna choroba metaboliczna**	**Choroba progresywna wymagająca ≥ 1 kryterium PPD**
Jeden oceniany, mierzalny węzeł chłonny/masy węzłowe	Punktacja 4 lub 5 w skali 5PS ze zwiększoną intensywnością wychwytu FDG w porównaniu z wyjściowym i/lub Nowe, odpowiadające chłoniakowym, zmiany FDG-awidne stwierdzane podczas oceny etapowej lub po zakończeniu leczenia	Pojedynczy węzeł/zmiana musi być nieprawidłowa w zakresie: — LDi > 1,5 cm i — zwiększył się o ≥ 50% od nadiru PPD i zwiększenie od nadiru LDi lub — SDi o 0,5 cm dla zmian ≥ 2 cm lub o 1 cm dla zmian > 2 cm

→

Tabela 2.3.3. cd. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki (źródło [5])

Odpowiedź i umiejscowienie	Odpowiedź na podstawie PET-CT	Odpowiedź na podstawie CT
Zmiany pozawęzłowe		Jeśli wyjściowo była splenomegalia, zwiększenie o > 50% długości w porównaniu z jej długością wyjściową liczoną od wartości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony Jeśli wyjściowo nie było splenomegalii, zwiększenie jej długości o ≥ 2 cm w porównaniu z długością wyjściową Nowa lub pojawiająca się ponownie splenomegalia
Zmiany niemierzalne	Brak	Nowe zmiany lub ewidentna progresja zmian niemierzalnych wcześniej obserwowanych
Nowe zmiany	Nowe zmiany FDG-awidne, bardziej odpowiadające zmianom chłoniakowym niż o innej etiologii (infekcja, zapalenie). Jeśli etiologia nowych zmian jest niepewna, wskazana jest biopsja zmiany lub kontrolne badanie PET-CT po pewnym czasie	Ponowne pojawienie się zmian, które wcześniej uległy regresji Nowy węzeł > 1,5 cm w dowolnej osi Nowa zmiana pozawęzłowa > 1 cm w dowolnej osi; jeśli zmiana jest < 1 cm każdej osi, to musi być niewątpliwa i odpowiadać zmianie chłoniakowej Możliwa do oceny zmiana niezależnie od wymiarów jednoznacznie odpowiadająca zmianie chłoniakowej
Szpik kostny	Nowe lub ponowne ogniska FDG--awidne	Nowe lub ponowne zajęcie szpiku

*Dominujące mierzalne zmiany: do 6 największych dominujących węzłów chłonnych, mas węzłowych i zmian pozawęzłowych dających się łatwo zmierzyć w 2 wymiarach. Zaleca się, aby wybrane węzły były zlokalizowane w różnych regionach ciała i jeśli ma to zastosowanie, powinny obejmować śródpiersie i okolicę pozaotrzewnową. Zmiany pozawęzłowe obejmują narządy miąższowe (np. wątrobę, śledzionę, nerki, płuca), przewód pokarmowy, zmiany skórne lub wyczuwalne przy badaniu palpacyjnym. Zmiany niemierzalne: jakakolwiek zmiana, która nie została zakwalifikowana jako mierzalna, może dotyczyć węzłów chłonnych, mas węzłowych lub zmian pozawęzłowych, które nie zostały uznane za dominujące lub mierzalne, lub zmian, których nie można zmierzyć w 2 wymiarach lub monitorować ilościowo, w tym płyn w jamie opłucnej, wodobrzusze, zmiany w kościach, zmiany w oponach mózgowo-rdzeniowych, masy w jamie brzusznej i inne zmiany, które nie mogą być potwierdzone i monitorowane za pomocą badań obrazowych. W obrębie pierścienia Waldeyera lub w lokalizacjach pozawęzłowych (np. w przewodzie pokarmowym, wątrobie, szpiku kostnym), wychwyt FDG może być większy niż w śródpiersiu z pełną odpowiedzią metaboliczną, ale nie powinien być wyższy niż otaczający fizjologiczny wychwyt (np. w szpiku kostnym wynikający z chemioterapii lub krwiotwórczych czynników wzrostu); **PET 5PS: 1 — bez wychwytu powyżej tła; 2 — wychwyt > śródpiersia; 3 — wychwyt > śródpiersia, ale > od wątroby; 4 — wychwyt umiarkowanie > od wątroby; 5 — wychwyt znacznie wyższy od wątroby i/lub nowe zmiany; X — nowe obszary wychwytu niewskazujące na chłoniaka; 5PS (*5-point scale*) — skala 5-punktowa; MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; FDG (*fluorodeoxyglucose*) — fluorodeoksyglukoza; IHC (*immunohistochemistry*) — immunohistochemia; LDi (*longest transverse diameter of a lesion*) — najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany; PPD (*cross product of the LDi and perpendicular diameter*) — iloczyn LDi i wymiaru podłużnego zmiany; SDi (*shortest axis perpendicular to the LDi*) — najkrótszy wymiar podłużny prostopadły do LDi; SPD (*sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lessions*) — suma iloczynów wymiarów prostopadłych mnogich zmian

zmiany powinny być reprezentatywne i zlokalizowane w różnych regionach ciała oraz — jeśli ma to zastosowanie — powinny obejmować śródpiersie i okolicę pozaotrzewnową. Mierzalne węzły chłonny muszą mieć LDi powyżej 1,5 cm. Mierzalne zmiany pozawęzłowe, takie jak na przykład guzki w wątrobie, mogą obejmować 6 reprezentatywnych zmian, a LDi zmiany musi być większe niż 1 cm. Do zmian niemierzalnych zalicza się wszystkie zmiany niezakwalifikowane jako mierzalne; mogą dotyczyć węzłów chłonnych, mas węzłowych lub zmian pozawęzłowych, których nie uznano za dominujące lub mierzalne, albo zmian, których nie można zmierzyć w dwóch wymiarach lub monitorować ilościowo, w tym: wysięki opłucnowe, okołoosierdziowe lub wewnątrzotrzewnowe, zajęcie skóry, kości, przewodu pokarmowego, śledziony, wątroby, nerek, opon mózgowo-rdzeniowych, masy w jamie brzusznej i inne zmiany, które nie mogą być potwierdzone ani monitorowane za pomocą badań obrazowych [5].

W przypadku trudności z ustaleniem rozpoznania histopatologicznego chłoniaka lub podejrzenia transformacji chłoniaka FDG-nieawidnego w chłoniaka agresywnego badanie PET-CT może pomóc w identyfikacji najbardziej odpowiedniego narządu/tkanki do wykonania weryfikującej biopsji [5].

U chorych na HL zmianę masywną (*bulky*) definiuje się w badaniu CT jako pojedynczą masę węzłową (a nie liczne, małe węzły chłonne), której wymiar jest większy bądź równy 10 cm lub 1/3 poprzecznego wymiaru klatki piersiowej mierzonego na poziomie dowolnego kręgu piersiowego. U chorych na NHL wymiar zmiany *bulky* nie został jednoznacznie zdefiniowany w odniesieniu do korelacji z odległymi wynikami leczenia. Przy obecnych standardach leczenia indukującego, obejmujących stosowanie rytuksymabu, według Federico i wsp. [7] u chorych na FL za zmianę *bulky* uważa się największą zmianę węzłową, której najdłuższy wymiar przekracza 6 cm. Z kolei u chorych na DLBCL, według klasyfikacji z Lugano [5], za minimalny wymiar zmiany węzłowej, którą można uznać za zmianę *bulky*, uznaje się powyżej 6 cm, choć zdania w tej kwestii są podzielone. Na podstawie badania MInT (*MabThera International Trial*) [8] dla zmiany *bulky* zlokalizowanej w śródpiersiu przyjęto wymiar co najmniej 10 cm i do 2014 roku podobny wymiar zmiany *bulky* rekomendowano w zaleceniach NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) [9]. Należy jednak zauważyć, że według zaleceń NCCN z 2015 roku, uwzględniających nową klasyfikację z Lugano, za minimalny wymiar zmiany *bulky* uznaje się 7,5 cm [10]. Obecnie nie zaleca się już rutynowego wykonywania badania rentgenowskiego (RTG) klatki piersiowej ani przy ocenie stopnia zaawansowania chłoniaka, ani przy ocenie masy *bulky* w śródpiersiu [5].

Według rekomendacji z Lugano za powiększenie śledziony uznaje się jej pionowy wymiar powyżej 13 cm. Należy podkreślić, że śledziona może być nacieczona przez chłoniaka nawet przy prawidłowych wymiarach, ale również jej powiększenie może być wynikiem zwiększonej objętości krwi, stosowania krwiotwórczych czynników wzrostu lub może być spowodowane innymi przyczynami niezwiązanymi z nowotworem układu chłonnego. Zajęcie śledziony przez chłoniaka można najlepiej ocenić w badaniu PET-CT jako jej homogenne powiększenie, rozlany naciek ze zmianami ogniskowymi, ogniskowe zmiany guzkowe lub jeden duży naciek. Badanie PET-CT jest również najlepszą metodą do oceny zajęcia wątroby przez proces chłoniakowy, w którym stwierdza się zwiększony, rozlany lub ogniskowy wychwyt FDG z ogniskowymi czy rozsianymi guzkami lub bez nich [5].

2.3.2.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Rozpoznania HL i NHL należy dokonywać wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego, do którego należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. Ocenę morfologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalych, nakładanych na skrawki materiału histopatologicznego metodą immunohistochemiczną i/lub do zawiesiny komórek uzyskanych z materiału bioptycznego metodą cytometrii przepływowej, a także o badania molekularne, jeśli są konieczne do określenia podtypu chłoniaka. Wykonanie jedynie aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej (*fine-needle aspirate biopsy*) nie wystarcza, by postawić diagnozę HL i NHL. Biopsję gruboigłową (*core-needle biopsy*) można wykorzystać, jeśli w momencie rozpoznania nie jest możliwe pobranie ani fragmentu (*incisional biopsy*), ani całego (*excisional biopsy*) węzła/ /tkanki. Biopsję gruboigłową można również stosować do udokumentowania nawrotu choroby [5] (*patrz* rozdz. 2.2).

W nowej klasyfikacji z Lugano zmianie uległy rekomendacje dotyczące konieczności wykonywania trepanobiopsji BM przy rozpoznaniu HL i DLBCL. Uważa się, że w tych typach chłoniaków wysoka czułość badania PET-CT może zastąpić badanie trepanobiopsyjne BM. Wykazano bowiem, że u chorych na HL we wczesnych stadiach choroby rzadko obserwuje się nacieki w BM, jeśli takiego zajęcia nie uwidoczniono w badaniu PET-CT. Z kolei u chorych w stadiach zaawansowanych rzadko stwierdza się zajęcie szpiku przez HL, jeśli nie występują objawy zależne od choroby czy inne cechy wskazujące na zaawansowane stadium chłoniaka. I tak w badaniu obejmującym chorych w zaawansowanym stadium HL u 18% obserwowano ogniskowe zmiany w układzie kostnym w badaniu PET-CT, a tylko u 6% z nich stwierdzono nacieczenie BM w badaniu trepanobiopsyjnym [11]. Dlatego jeśli wykonuje się badanie PET-CT przy rozpoznaniu HL, to nie rekomenduje się już trepanobiopsji BM.

U chorych na DLBCL badanie PET-CT jest również bardziej czułe niż trepanobiopsja w ocenie zajęcia BM przez proces chłoniakowy, chociaż obserwowano, że badanie PET-CT może nie wykazać obecności DLBCL przy 10–20-procentowym nacieczeniu szpiku [12–15]. Niemniej jednak u chorych na DLBCL we wczesnym stadium klinicznego zaawansowania rzadko stwierdza się naciek w BM, jeśli jednocześnie go nie zobrazowano w badaniu PET-CT. W badaniu przeprowadzonym przez Khan i wsp. [15] zajęcie BM przez DLBCL wykazano u 35 (27%) spośród 130 chorych, przy czym u 33 (94%) pacjentów w badaniu PET-CT, a tylko u 14 (40%) — w biopsji BM. Wyniki metaanalizy opublikowanej przez Adams i wsp. [16] wskazują również, że zajęcie BM w badaniu PET-CT wystarcza do oceny stopnia zaawansowania DLBCL i dalsze wykonywanie trepanobiopsji BM nie jest rekomendowane. Z kolei negatywny wynik badania PET-CT nie wyklucza całkowicie możliwości nacieczenia BM przez komórki DLBCL i wówczas decyzję o wykonaniu trepanobiopsji należy podjąć na podstawie aktualnej sytuacji klinicznej chorego i wpływu potencjalnego zajęcia BM na decyzje terapeutyczne [16].

2.3.2.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Kryteria rozpoznania odpowiednich postaci NHL i HL przedstawiono w rozdziale 2.2 oraz w poszczególnych rozdziałach, w których omówiono określone podtypy.

2.3.2.5. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Bardzo ważnym elementem początkowej oceny chorego jest określenie czynników predykcyjnych i wskaźników prognostycznych charakterystycznych dla danego typu chłoniaka, w tym IPI (*International Prognostic Index*) w przypadku DLBCL (*patrz* rozdz. 2.13) i innych chłoniaków agresywnych, FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) w odniesieniu do FL (*patrz* rozdz. 2.11), czy wskaźników prognostycznych dla MCL (MIPI, *MCL International Prognostic Index*) [17–19].

2.3.2.6. Określenie stopnia zaawansowania

W klasyfikacji z Lugano z 2014 roku wprowadzono zmiany w ocenie stopnia klinicznego zaawansowania chłoniaków, który do tej pory określano na podstawie skali z Ann Arbor z późniejszą modyfikacją z Cotswolds [1, 2]. W tabeli 2.3.2 przedstawiono aktualnie obowiązującą klasyfikację stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych. Stopnie zaawansowania I i II bez zmiany *bulky* uznaje się za stadium ograniczone choroby, natomiast stopnie III i IV to stadium zaawansowane. Stopień II ze zmianą *bulky* jest uważany za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną zależnie od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rokowniczych.

Obecność choroby pozawęzłowej określa się jako „E", przy czym to określenie dotyczy jedynie stopnia I, jeśli stwierdza się tylko pojedynczą zmianę pozawęzłową bez zajęcia węzłów chłonnych (IE) lub stopnia I i II w przypadku zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość. Oceny zajęcia pozawęzłowego nie stosuje się wobec stadiów zaawansowania III i IV.

W przypadku chłoniaków o lokalizacji pierwotnie pozawęzłowej, takich jak chłoniak strefy brzeżnej żołądka typu MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) czy chłoniaki pierwotnie skórne, przy ocenie stopnia klinicznego zaawansowania należy się posługiwać klasyfikacjami przeznaczonymi dla tych szczególnych postaci NHL [20, 21] (*patrz* rozdz. 2.7 i 2.16).

2.3.2.7. Ocena odpowiedzi na leczenie

Aktualne rekomendacje dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie w przypadku chłoniaków FDG-awidnych ocenianych w PET-CT i chłoniaków FDG-nieawidnych ocenianych za pomocą CT przedstawiono w tabeli 2.3.3. W ocenie odpowiedzi za pomocą PET-CT zaleca się stosowanie 5PS, zarówno do oceny etapowej (IA, *interim analysis*), określającej wczesną odpowiedź na leczenie, jak i do oceny po zakończeniu leczenia (EOT, *end-of-treatment*) służącej określeniu jakości uzyskanej odpowiedzi.

Jeden punkt (bez wychwytu FDG powyżej tła) i dwa punkty (wychwyt FDG poniżej lub równy wychwytowi śródpiersia) według 5PS oznacza całkowitą odpowiedź metaboliczną (CMR, *complete metabolic response*) — zarówno w IA, jak i w ocenie EOT. U pacjentów z chłoniakami wrażliwymi na stosowaną chemioterapię obserwuje się zmniejszanie wychwytu FDG w czasie trwania leczenia, dlatego często w IA może być obecna zmiana rezydualna z wychwytem FDG powyżej wychwytu wątroby, a w ocenie EOT chory uzyskuje CMR. Ostatnie badania wskazują również, że chorzy na HL [22], DLBCL [23] i FL [24], którzy uzyskują 3 punkty (wychwyt FDG powyżej wychwytu śródpiersia, ale poniżej lub

równy z wychwytem wątroby) według 5PS, mają dobre rokowanie w ocenie EOT w przypadku zastosowania standardowego leczenia. Należy jednak podkreślić, że interpretacja 3 punktów według 5PS zależy od rodzaju chłoniaka, czasu wykonywania oceny (IA czy EOT), sytuacji klinicznej i stosowanego leczenia. W badaniach klinicznych dotyczących zasadności deeskalacji leczenia w zależności od IA, aby uniknąć leczenia o niewystarczającej intensywności, 3 punkty według 5PS uznaje się za nieadekwatną odpowiedź. W przypadku trudności w ocenie odpowiedzi na leczenie u chorych na HL pomocne może być wykonanie badania CT, w którym stwierdzenie istotnego zmniejszenia masy guza zwykle koreluje z poprawą rokowania [25, 26]. U chorego, który przy IA uzyskuje 4 punkty (wychwyt FDG umiarkowany, powyżej wychwytu wątroby) lub 5 punktów (wychwyt FDG znacznie wyższy od wychwytu wątroby), według 5PS z wychwytem FDG zmniejszonym w stosunku do badania PET-CT wykonanego przy rozpoznaniu, rozpoznaje się częściową odpowiedź metaboliczną (PMR, *partial metabolic response*) i wrażliwość chłoniaka na stosowane leczenie. Jeśli natomiast w ocenie EOT u chorego stwierdza się resztkową chorobę z wychwytem FDG o wielkości 4 lub 5 punktów według 5PS, to świadczy to o niepowodzeniu leczenia, nawet jeśli wychwyt FDG jest mniejszy od wyjściowego. U chorego, który uzyskuje 4 lub 5 punktów według 5PS z intensywnością wychwytu FDG, która się nie zmieniła lub zwiększyła w porównaniu z wychwytem wyjściowym i/lub pojawiły się nowe ogniska chłoniaka, rozpoznaje się niepowodzenie leczenia — bez względu na to, czy powyższe zmiany obserwuje się w IA czy w ocenie EOT.

W przypadku chłoniaków FDG-nieawidnych oraz w chłoniakach FDG-awidnych przy braku dostępności badania PET-CT odpowiedź na zastosowane leczenie zaleca się oceniać za pomocą badania CT. Przy ocenie zmian mierzalnych należy obliczyć takie parametry, jak LDi, iloczyn LDi i wymiaru podłużnego zmiany (PPD, *cross product of the LDi and perpendicular diameter*), SDi oraz sumę iloczynów wymiarów prostopadłych mnogich zmian (SPD, *sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lessions*). Jeśli wyjściowo była obecna mierzalna, zlewająca się masa węzłowa, która po leczeniu rozdzieliła się na kilka odrębnych węzłów chłonnych, to przy ocenie odpowiedzi należy zsumować PPD pozostałej masy z PPD oddzielnych węzłów chłonnych. Jeśli obserwuje się zwiększenie wymiarów jakiegokolwiek węzła chłonnego lub wszystkich węzłów, to ewentualną progresję choroby (PD, *progressive disease*) należy oceniać, licząc od nadiru każdego węzła chłonnego, jeśli poszczególne węzły zakwalifikowano jako zmiany oceniane wyjściowo (*target nodes*). Jeśli mierzalne, wyjściowo oceniane węzły połączyły się po leczeniu w jedną masę węzłową, to przy ocenie odpowiedzi należy porównać PPD aktualnej masy węzłowej z sumą PPD wyjściowych węzłów — jeśli aktualne PPD jest większe o 50%, to wtedy można rozpoznać PD. Ocena LDi i SDi nie jest wówczas konieczna (tab. 2.3.3).

Należy podkreślić, że przy ocenie za pomocą badania CT obecność przetrwałej zmiany o wymiarach mniejszych od wyjściowych uznaje się za odpowiedź częściową (PR, *partial response*), jeśli jednocześnie nie wykonuje się biopsji zmiany mogącej potwierdzić brak nacieku chłoniaka, gdyż w obecnej klasyfikacji termin CRu nie ma już zastosowania [5]. Stosując nowoczesne leki wywołujące reakcję typu *flare*, należy zachować ostrożność, aby początkowego zwiększenia masy guza wywołanego reakcją *flare* nie pomylić z PD chłoniaka. Zaleca się wykonanie albo biopsji zmiany, albo ponownej oceny po przy-

najmniej 2 tygodniach — jeśli zmiana nadal będzie się powiększała, to można rozpoznać PD z datą poprzedniej oceny.

2.3.3. Obserwacja po leczeniu

Częstość wizyt kontrolnych po zakończeniu leczenia zależy od tego, czy chłoniak jest potencjalnie uleczalny czy nieuleczalny, czy chory jest leczony w ramach badania klinicznego czy codziennej praktyki klinicznej oraz od sytuacji klinicznej (leczenie indukujące *v.* nawrót/progresja, jakość odpowiedzi na leczenie itp.) [4, 8, 27].

W przypadku chłoniaków potencjalnie uleczalnych, takich jak na przykład HL i DLBCL, prawdopodobieństwo nawrotu zmniejsza się w czasie. Dlatego przez pierwsze 2 lata wizyty powinny się odbywać co 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata, a później raz na rok w celu monitorowania ewentualnego późnego nawrotu i późnej toksyczności leczenia. W przypadku chłoniaków nieuleczalnych, takich jak na przykład FL czy MCL, prawdopodobieństwo nawrotu/progresji jest stałe lub nawet wzrasta z czasem, dlatego chorego powinno się obserwować co 3–6 miesięcy w zależności od wyjściowych czynników ryzyka i jakości osiągniętej odpowiedzi. Dodatkowo zaleca się wykonywanie morfologii krwi obwodowej, badań biochemicznych i pomiaru aktywności LDH.

Nie zaleca się wykonywania badań obrazowych rutynowo, a jedynie w sytuacjach klinicznie uzasadnionych. Częstość fałszywie dodatnich wyników badań PET sięga 20% i naraża chorego na niepotrzebne napromienianie, biopsje i niepokój. Należy jednak podkreślić, że w przypadku chłoniaków indolentnych z resztkowymi węzłami chłonnymi po leczeniu, które są zlokalizowane w obrębie jamy brzusznej lub zewnątrzotrzewnowo, zaleca się wykonywanie badań obrazowych, ale rozważne [5].

Piśmiennictwo

1. Rosenberg S.A. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. Cancer Treat. Rep. 1977; 61: 1023–7102.
2. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B. i wsp. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J. Clin. Oncol. 1989; 7: 1630–1636.
3. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. i wsp. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 1244. Erratum in: J. Clin. Oncol. 2000; 18: 2351.
4. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. i wsp.; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 579–586.
5. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. i wsp. Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato--Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphorra Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J. Clin. Oncol. 2014; 32: 3059–3068.
6. Czyż A. Postępy w leczeniu wspomagającym u chorych na nowotwory układów chłonnego i krwiotwórczego. Hematologia 2015; 6: 77–84.

7. Federico M., Bellei M., Marcheselli L. i wsp. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 4555–4562.
8. Pfreundschuh M., Ho A.D., Cavallin-Stahl E. i wsp.; MabThera International Trial (MInT) Group. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. Lancet Oncol. 2008; 9: 435–444.
9. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Wierda W.G. i wsp.; National Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2014; 12: 1282–1303.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 2.2015. Dostępne na: www.nccn.org.
11. El-Galaly T.C., d'Amore F., Mylam K.J. i wsp. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 4508–1454.
12. Carr R., Barrington S.F., Madan B. i wsp. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. Blood 1998; 91: 3340–3346.
13. Pelosi E., Penna D., Douroukas A. i wsp. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study. QJ Nucl. Med. Mol. Imaging 2011; 55: 469–475.
14. Berthet L., Cochet A., Kanoun S. i wsp. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. J. Nucl. Med. 2013; 54: 1244–1250.
15. Khan A.B., Barrington S.F., Mikhaeel N.G. i wsp. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. Blood 2013; 122: 61–67.
16. Adams H.J., Kwee T.C., de Keizer B. i wsp. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2014; 41: 565–574.
17. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 987–994.
18. Solal-Céligny P., Roy P., Colombat P. i wsp. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004; 104: 1258–1265.
19. Hoster E., Dreyling M., Klapper W. i wsp.; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008; 111: 558–565.
20. Zucca E., Copie-Bergman C., Ricardi U. i wsp.; ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2013; 24 (supl. 6): 144–148.
21. Olsen E.A., Whittaker S., Kim Y.H. i wsp.; International Society for Cutaneous Lymphomas; United States Cutaneous Lymphoma Consortium; Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 2598–2607.
22. Biggi A., Gallamini A., Chauvie S. i wsp. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. J. Nucl. Med. 2013; 54: 683–690.
23. Pregno P., Chiappella A., Bell M. i wsp. Interim 18-FDG-PET/ /CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. Blood 2012; 119: 2066–7203.
24. Dupuis J., Berriolo-Riedinger A., Julian A. i wsp. Impact of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma tre-

ated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 4317–4322.
25. Kostakoglu L., Schöder H., Johnson J.L. i wsp.; Cancer Leukemia Group B. Interim [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in stage I-II non-bulky Hodgkin lymphoma: would using combined positron emission tomography and computed tomography criteria better predict response than each test alone? Leuk. Lymphoma 2012; 53: 2143–2150.
26. Kobe C., Kuhnert G., Kahraman D. i wsp. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. J. Clin. Oncol. 2014; 32: 1776–1781.
27. Ghielmini M., Vitolo U., Kimby E. i wsp.; Panel Members of the 1st ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Ann. Oncol. 2013; 24: 561–576.

2.4. Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne

Anna Czyż, Sebastian Giebel

2.4.1. Wprowadzenie

Do rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) i chłoniaka limfoblastycznego (LBL, *lymphoblastic lymphoma*) dochodzi w wyniku transformacji nowotworowej komórki prekursorowej limfocytów. Oba te schorzenia — ALL/LBL — charakteryzują się klonalną proliferacją, zaburzeniem dojrzewania i kumulacją limfoblastów w szpiku kostnym, krwi obwodowej i innych narządach. Jeśli stopień nacieczenia szpiku jest niższy niż 20%, to zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) chorobę definiuje się jako chłoniaka limfoblastycznego (obie choroby wg WHO są uważane za tę samą jednostkę chorobową) [1, 2].

2.4.2. Epidemiologia

Ostre białaczki limfoblastyczne są uznawane za białaczki wieku dziecięcego, ponieważ 80% wszystkich przypadków jest rozpoznawanych u dzieci, a tylko 20% u osób dorosłych, wśród których zachorowalność roczna wynosi 1–1,5 na 100 tys. populacji. Według danych pochodzących z rejestrów europejskich roczny wskaźnik zachorowalności na ALL i LBL u osób dorosłych wynosi 1,28 na 100 tys. populacji i wykazuje znaczne zróżnicowanie związane z wiekiem (odpowiednio: 0,53, 1,0 i 1,45 dla populacji w wieku 45–54 lat, 55–74 i 75–99) [3, 4].

2.4.3. Patogeneza

Przyczyny pojawienia się ALL nie są dotychczas do końca poznane. Do wielostopniowego procesu transformacji nowotworowej mogą się przyczyniać różne czynniki. Narażenie się na działanie niektórych substancji chemicznych, takich jak benzen, wcześniejsze leczenie cytostatykami lub kontakt z promieniowaniem jonizującym, zwiększa ryzyko wystąpienia białaczek. Wśród innych czynników, które mogą wpływać na ryzyko transformacji nowotworowej i wystąpienie ALL, wymienia się:

— czynniki genetyczne (< 5% ALL występuje w zespołach genetycznych, takich jak zespół Downa, zespół Klinefertera, niedokrwistość Fanconiego czy zespół ataksja–teleangiektazja);
— zakażenia wirusowe — wykazano związek między zakażeniem wirusem Epsteina-Barr a ALL z dojrzałych komórek B, a także zakażeniem ludzkim wirusem białaczki T-komórkowej typu 1 a ALL/LBL z komórek prekursorowych limfocytów T;
— matczyne środowisko rozwoju płodu.

Ostra białaczka limfoblastyczna charakteryzuje się zaburzeniami genetycznymi, które hamują różnicowanie komórek prekursorowych limfocytów i sprzyjają ich proliferacji. Należą do nich tak zwane duże aberracje chromosomalne (m.in. translokacje, duże delecje itd.) oraz zmiany submikroskopowe, tj. aberracje typu zmiany liczby kopii fragmentów DNA ([CNA, *copy number alterations*], np. mikroinsercje, duplikacje, delecje) i substytucje pojedynczych nukleotydów (SNV, *single nucleotide variation*). Zdarzeniem inicjującym (tzw. pierwszym uderzeniem) mogą być takie aberracje strukturalne materiału genetycznego, które prowadzą do deregulacji genów — zwykle czynników transkrypcyjnych, receptorów cytokinowych, kinaz tyrozynowych lub modyfikatorów epigenetycznych, poprzez ich fuzję z innymi genami lub ich sekwencjami wzmacniającymi. Wtórne zaburzenie genomowe (tzw. drugie uderzenie), które przyczynia do progresji białaczki, wynika najczęściej z niestabilności genetycznej indukowanej przez pierwsze wydarzenie i może obejmować między innymi CNA (zwykle obejmujące geny czynników transkrypcyjnych limfocytów) i SNV.

2.4.4. Diagnostyka

2.4.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Najczęściej spotykane objawy w ALL, podobnie jak w ostrych białaczkach szpikowych (AML, *acute myeloid leukemia*), wiążą się przede wszystkim z nagromadzeniem się w szpiku i krwi komórek nowotworowych oraz wyparciem przez nie komórek dojrzałych, o prawidłowej morfologii, co prowadzi do niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości. Do najczęstszych objawów niewydolności hematopoezy należą:

— zakażenia z towarzyszącą gorączką spowodowane neutropenią oraz owrzodzenia neutropeniczne błony śluzowej jamy ustnej;
— objawy skazy małopłytkowej, takie jak wybroczyny, wylewy podskórne, krwawienia z nosa lub rzadziej z przewodu pokarmowego lub do ośrodkowego układu nerwowego (OUN);

— objawy niedotlenienia tkanek i narządów (takie jak osłabienie, nietolerancja wysiłku fizycznego, zmęczenie, kołatanie serca, duszność wysiłkowa lub spoczynkowa) spowodowane niedokrwistością.

W przebiegu ALL — częściej niż w AML — stwierdza się zajęcie tkanek i narządów pozaszpikowych, czyli węzłów chłonnych, wątroby, śledziony oraz OUN. Do objawów nacieczenia OUN należą: bóle i zawroty głowy, zaburzenia świadomości, wymioty, nudności, porażenia nerwów czaszkowych. W przebiegu ALL u mężczyzn może również dojść do zajęcia jąder.

Podobnie jak AML, ALL/LBL charakteryzują nagły początek i szybki przebieg. Nieleczone prowadzą do śmierci już w ciągu kilku-, kilkunastu tygodni.

2.4.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

Ustalenie rozpoznania wstępnego, określenie podtypu oraz stopnia zaawansowania choroby jest oparte na podstawowych i wysokospecjalistycznych badaniach laboratoryjnych i obrazowych przedstawionych w tabeli 2.4.1 [3].

Pierwszym etapem postępowania diagnostycznego jest ocena cytomorfologiczna szpiku. Obecność 20% limfoblastów w szpiku pozostaje podstawowym kryterium rozpoznania ALL. Należy jednak pamiętać o ograniczeniach oceny morfologicznej szpiku, której niezbędnym uzupełnieniem w ALL jest ocena szpiku metodą wieloparametrowej cytometrii przepływowej (MFC, *multiparameter flow cytometry*). Zastosowanie MFC jest niezbędne w diagnostyce ALL, ponieważ na postawie wyników badania immunofenotypu komórek białaczkowych identyfikuje się linię komórkową, do której należą blasty, ustala się podtyp immunologiczny choroby (tab. 2.4.2) [5] oraz określa immunofenotyp związany z białaczką (LAIP, *leukemia associated immunophenotype*). Identyfikacja LAIP przed rozpoczęciem leczenia jest konieczna do monitorowania choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) metodą MFC po uzyskaniu remisji całkowitej (CR, *complete remission*). Należy pokreślić, że morfologia komórek białaczkowych we krwi i w szpiku może istotnie się różnić, dlatego ocena szpiku jest niezbędna do ustalenia ostatecznego rozpoznania ALL.

Przed rozpoczęciem leczenia należy również: wykonać badania biochemiczne w celu oceny czynności wątroby i nerek, oznaczyć aktywność dehydrogenazy mleczanowej, stężenia glukozy, kwasu moczowego, elektrolitów, przeprowadzić badania układu krzepnięcia oraz określić grupę krwi chorego. Niezbędne jest także wykonanie badań w kierunku obecności infekcji wirusowych, przede wszystkim wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz infekcji ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*).

2.4.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Ocena morfologiczna i immunofenotypowa szpiku w zdecydowanej większości przypadków pozwala na ostateczne ustalenie rozpoznania ALL. Badanie histopatologiczne szpiku pobranego metodą trepanobiopsji wykonuje się u chorych na ALL/LBL, jeśli nie można uzyskać szpiku przy użyciu biopsji aspiracyjnej, a także u chorych na LBL w celu oceny stopnia nacieczenia szpiku. U chorych z podejrzeniem LBL w celu ustalenia osta-

Tabela 2.4.1. Badania diagnostyczne niezbędne do ustalenia rozpoznania ostrej białaczki limfoblastycznej/chłoniaka limfoblastycznego oraz oceny zajęcia narządów limfatycznych i pozalimfatycznych według wytycznych *European Society of Medical Oncology* (na podstawie [3])

Badanie diagnostyczne	Nieprawidłowości	Kategoria zaleceń do wykonania badania
Morfologia i rozmaz krwi z oceną mikroskopową	Leukocytoza lub leukopenia Cytopenie Obecność komórek blastycznych	Obligatoryjne
Ocena cytologiczna rozmazu szpiku	Obecność ≥ 20% limfoblastów	Obligatoryjne
Ocena immunofenotypowa: — MPO — markery linii B: CD19, CD79a, cCD22, TdT, CD10, CD20, CD24, clgM, slg (kappa lub lambda) — markery linii T: cCD3, TdT, CD1a, CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, TCR α/β, TCR γ/δ — markery komórek macierzystych i komórek mieloidalnych: CD34, CD13, CD33, CD117	MPO(–) Markery linii B lub T na > 20% komórek prekursorowych (CD3, CD79a > 10%) Fenotyp prekursorów B Fenotyp prekursorów T Fenotyp ETP	Obligatoryjne
Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego: — ocena morfologiczna — ocena immmunofenotypowa	Cechy zajęcia OUN	Obligatoryjne
RTG klatki piersiowej i/lub CT klatki piersiowej	Poszerzenie śródpiersia	Obligatoryjne
USG jamy brzusznej i/lub CT jamy brzusznej	Hepatomegalia Splenomegalia Powiększenie węzłów chłonnych w jamie brzusznej	Obligatoryjne
Rezonans magnetyczny głowy	Cechy zajęcia OUN	Celowe w przypadku objawów neurologicznych

OUN — ośrodkowy układ nerwowy; RTG — badanie radiologiczne; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; USG — badanie ultrasonograficzne; ETP (*early T-cell precursors*) — wczesne prekursory limfocytów T

tecznego rozpoznania niezbędne jest badanie histopatologiczne z oceną immunohistochemiczną węzła chłonnego lub innej zajętej tkanki pobranej chirurgicznie.

Kolejny ważny etap diagnostyczny stanowią badania cytogenetyczne i molekularne, które pozwalają na ustalenie podtypu genetycznego choroby według WHO oraz dostarczają informacji o znaczeniu prognostycznym. Badania cytogenetyczne wykonuje się w celu ustalenia podtypu ALL/LBL z powtarzalnymi nieprawidłowościami chromosomalnymi o znaczeniu rokowniczym (tab. 2.4.3). Zaburzenia kariotypu mogą dotyczyć nieprawidłowości zarówno liczbowych, jak i strukturalnych chromosomów. Wyróżnia się siedem

Tabela 2.4.2. Podział immunologiczny ostrych białaczek limfoblastycznych (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) (na podstawie [5])

Podtyp immunologiczny	Ekspresja antygenów*
ALL z prekursorów limfocytów B	
Pro-B ALL (B-I/pre-pre-B-ALL)	CD19+, cCD79a+, cCD22+
Common ALL (B-II)	CD19+, cCD79a+, cCD22+, CD10+, cIgM–
Pre-B ALL (B-III)	CD19+, cCD79a+ , cCD22+, cIg+, sIg–
Fenotyp dojrzałych komórek B (B-IV)	CD19+, cCD79a+, cCD22+, sIg+
ALL z prekursorów limfocytów T	
Pro-T	cCD3+, CD7+
Pre-T ALL	cCD3+, CD7+, CD2+ i/lub CD5+
Tymocytowa (korowa) ALL	cCD3+, CD7+, CD2+,CD5+, CD1a+
Fenotyp dojrzałych komórek T	sCD3+, CD7+, CD2+,CD5+, CD1a–
Fenotyp ETP	Kryteria: CD7+, CD1–, CD8–, ≥ 1 marker komórek macierzystych lub mieloidalnych (CD34, CD117, DR, CD13, CD33, CD11b, CD65) Dodatkowo: zwykle cCD3+, CD2+ CD5–

*c — cytoplazmatyczna, s — powierzchniowa; ETP (*early T-cell precursors*) — wczesne prekursory limfocytów T

Tabela 2.4.3. Badania cytogenetyczne i molekularne niezbędne do ustalenia podtypu ostrych białaczek limfoblastycznych (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) z powtarzalnymi nieprawidłowościami genetycznymi

Badanie diagnostyczne	Podtyp ALL	Kategoria zaleceń do wykonania badania
Badania cytogenetyczne/ /FISH/ /RT–PCR	ALL z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych: — z obecnością chromosomu Ph/*BCR-ABL1* — z t(v;11q23); rearanżacją *KMT2A* (poprzednio *MLL*) — z t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1* — inne zaburzenia cytogenetyczne związane z wysokim ryzykiem (hipodiploidia, *t(8;14),* del(6q), del7(p), del17(p), –7, +8, złożone zaburzenia (≥ 5 klonalnych nieprawidłowości)	Obligatoryjne
CGH/ /SNP/ /GEP/ /NGS	ALL z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych: — ALL typu *BCR-ABL1-like* — ETP ALL — aberracje *IKZF1,* CLRF2*, MLL, TP53, CREBBP, RAS* — T-ALL z zaburzeniami *NOTCH/FBW7-unmutated/RAS/PTEN*	Rekomendowane w badaniach klinicznych

FISH (*fluorescence in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy poprzedzonej odwrotną transkrypcją; Ph (*Philadelphia*) — Filadelfia; CGH (*comparative genomic hybridization*) — hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy; SNP (*single nucleotide polymorphism*) — ocena poliformizmów pojedynczych nukleotydów; GEP (*gene expression profiling*) — oznaczenie ekspresji określonych genów; NGS (*next generation sequencing*) — sekwencjonowanie nowej generacji; ETP (*early T-cell precursors*) — wczesne prekursory limfocytów T; T-ALL (*T-cell acute lymphoblastic leukemia*) — T-komórkowa ostra białaczka limfoblastyczna

podtypów genetycznych B-komórkowej ostrej białaczki limfoblastycznej (B-ALL, *B-cell acute lymphoblastic leukemia*), które charakteryzują się nieprawidłowościami chromosomalnymi: aneuplodią (utratą lub nadmiarem całych chromosomów) lub określonymi w klasyfikacji WHO rearanżacjami chromosomów. Klasyczne badania cytogenetyczne są przydatne w identyfikacji powtarzalnych translokacji i zaburzeń związanych z utratą lub nadmiarem większej ilości materiału chromosomalnego. Głównym ograniczeniem tej techniki pozostaje trudność w uzyskaniu metafaz podziałów komórek białaczkowych. Badanie metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) pozwala na celowaną detekcję i wizualizację wybranych zaburzeń chromosomalnych według klasyfikacji WHO, także w przypadku braku metafaz. Czułość diagnostyczna tej metody w ALL sięga 99%.

Do najnowszych technik, które znajdują zastosowanie w diagnostyce ALL, należą macierze porównawczej hybrydyzacji genomowej (a-CGH, *array comparative genomic hybridization*), wysokoprzepustowe metody oceny polifomorfizmów pojedynczych nukleotydów, sekwencjonowanie nowej generacji (NGS, *next-generation sequencing*), a także macierze ekspresji genów. Metody te pozwalają na identyfikację submikroskopowych rearanżacji genomowych, które nie są wykrywalne konwencjonalnymi metodami cytogenetycznymi. Udowodniono, że zmiany te mogą istotnie wpływać na rokowanie i przeżycie chorych na ALL. Wykrycie tych zaburzeń i ich znaczenia rokowniczego doprowadziło do rozszerzenia klasyfikacji WHO o dwa nowe podtypy genetyczne B-ALL: *BCR-ABL1-like* oraz B-ALL z wewnątrzchromosomową amplifikacją chromosomu 21 (iAMP21, *Intrachromosomal amplification of chromosome 21*).

Zastosowanie technik biologii molekularnej umożliwia również wykrycie charakterystycznych dla nowotworu klonalnych rearanżacji genów łańcuchów immunoglobulin (Ig) lub receptora komórek T (TCR, *T-cell receptor*). Wykrycie tych rearanżacji może służyć monitorowaniu MRD w okresie leczenia poremisyjnego, podobnie jak badanie immunofenotypu metodą MFC. Czułość metod biologii molekularnej w ocenie MRD jest wyższa niż czułość MFC.

2.4.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowania

Rozpoznanie ALL/LBL opiera się na stwierdzeniu obecności nacieku limfoblastów w szpiku, krwi lub narządach i tkankach pozaszpikowych. Do ustalenia rozpoznania ALL niezbędne jest stwierdzenie obecności 20% lub więcej limfoblastów w szpiku. Jeśli stopień nacieczenia szpiku jest niższy niż 20%, to zgodnie z klasyfikacją WHO chorobę definiuje się jako chłoniaka limfoblastycznego. Ocena immunofenotypu metodą MFC umożliwia określenie pochodzenia limfoblastów oraz identyfikację nieprawidłowego immunofenotypu związanego z białaczką. Badania cytogenetyczno-molekularne służą określeniu podtypu choroby z powtarzalnymi nieprawidlowościami genetycznymi, w szczególności z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph, *Philadelphia*) i/lub genu fuzyjnego *BCR/ /ABL1*.

Ostrą białaczkę limfoblastyczną należy różnicować z ostrą białaczką szpikową, przewlekłą białaczką limfocytową i postaciami białaczkowymi innych chłoniaków nie-Hodgkina. Służą temu badania cytomorfologiczne i immunofenotypowe szpiku i/lub krwi. Chłoniak limfoblastyczny wymaga różnicowania z innymi agresywnymi chłoniakami.

Niezbędne w tym celu jest badanie histopatologiczne z oceną immunohistochemiczną pobranych tkanek, najczęściej węzłów chłonnych.

Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2016 roku [1, 2] wyróżnia się następujące podtypy ALL/LBL:

— B-ALL/LBL inaczej niesklasyfikowaną (NOS, *not otherwise specified*);
— B-ALL/LBL z powtarzalnymi zaburzeniami genetycznymi:
  • z t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1,
  • z t(v;11q23); rearanżacją *KMT2A* (poprzednio *MLL*),
  • z t(12;21)(p13;q22.1); *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*,
  • z hiperdiploidią,
  • z hipodiploidią,
  • z t(15;14)(q31.1;q32.1); *IL3-IGH*,
  • z t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*,
  • B-ALL, *BCR-ABL1-like* (nowy tymczasowy podtyp wg uaktualnionej klasyfikacji WHO z 2016 roku),
  • B-ALL z iAMP21 (nowy tymczasowy podtyp wg uaktualnionej klasyfikacji WHO z 2016 roku);
— T-komórkową ostrą białaczkę limfoblastyczną (T-ALL, *T-cell acute lymphoblastic leukemia*)/LBL:
  • białaczkę limfoblastyczną z wczesnych prekursorów limfocytów T (nowy tymczasowy podtyp),
  • białaczkę limfoblastyczną/chłoniak limfoblastyczny z komórek NK (nowy tymczasowy podtyp).

2.4.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Do oceny stopnia zaawansowania LBL stosuje się klasyfikację z Lugano (zmodyfikowana klasyfikacja z Ann Arbor). Dla ALL nie stosuje się stopniowania zaawansowania.

2.4.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Kryteria stratyfikacji ryzyka w ALL odzwierciedlają kliniczną, prognostyczną i biologiczną heterogenność tej choroby. Ocena ryzyka determinuje, których chorych należy poddać intensywniejszemu leczeniu z zastosowaniem przeszczepienia krwiotwórczych komórek krwiotwórczych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*). Klasyczne wyjściowe czynniki ryzyka obejmują: starszy wiek chorego, wysoką leukocytozę, niekorzystny immunofenotyp oraz niekorzystne zaburzenia genetyczne i cytogenetyczne (tab. 2.4.3). Jednak najsilniejszym, niezależnym czynnikiem ryzyka wznowy choroby, powszechnie uznanym za wskazanie do przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), jest obecność minimalnej choroby resztkowej po uzyskaniu CR [3, 6–8]. Podobnie niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest brak remisji hematologicznej po pierwszym cyklu leczenia indukującego. Monitorowanie MRD metodą MFC lub metodami molekularnymi jest konieczne u wszystkich chorych na ALL po uzyskaniu CR [3, 6–8].

Inne wyjściowe czynniki ryzyka, niezależne od uzyskanej odpowiedzi na leczenie, takie jak wysoka leukocytoza, niekorzystne zaburzenia genetyczne lub niekorzystny immunofenotyp blastów, mogą być uznane za wskazanie do allo-HSCT zgodnie z doświadczeniem i praktyką ośrodków leczących i/lub grup badawczych [3, 7].

Zgodnie z protokołem terapeutycznym Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*) ALL7 do niekorzystnych czynników prognostycznych, których obecność stanowi wskazanie do przeprowadzenia allo-HSCT w pierwszej remisji, należą:

— MRD oceniana metodą MFC równa lub wyższa niż 0,1% po indukcji remisji;
— MRD oceniania metodą MFC równa lub wyższa niż 0,01% w trakcie i/lub po konsolidacji remisji;
— brak remisji po pierwszej indukcji remisji lub wznowa po leczeniu lub w jego trakcie;
— zajęcie OUN w przebiegu ALL;
— t(4;11)/ rearanżacja *MLL*;
— wyjściowa leukocytoza powyżej 30 G/l w ALL z prekursorów B-komórkowych i powyżej 100 G/l w ALL z prekursorów T-komórkowych.

Obecność t(9;22)/genu fuzyjnego *BCR-ABL1* uznaje się za niezależny czynnik bardzo wysokiego ryzyka i wskazanie do przeprowadzenia allo-HSCT w pierwszej remisji choroby, niezależnie od MRD. Chorzy, u których nie stwierdza się żadnego z wymienionych niekorzystnych czynników prognostycznych, są stratyfikowani do grupy ryzyka standardowego.

2.4.5. Leczenie

Leczenie ALL/LBL ma charakter radykalny i jest prowadzone z intencją wyleczenia chorego. Wybór schematu terapeutycznego głównie determinują obecność lub brak genu fuzyjnego *BCR-ABL1*/t(9;22) oraz wiek chorego. Ze względu na brak randomizowanych badań w tej stosunkowo rzadkiej chorobie u dorosłych nie istnieją powszechnie przyjęte standardy chemioterapii, a w poszczególnych krajach stosuje się protokoły terapeutyczne wypracowane przez wieloośrodkowe grupy badawcze. W Europie i na świecie przeprowadza się dwa typy programów chemioterapii: wielolekowe schematy wzorowane na protokołach pediatrycznych oraz program hyper-CVAD (IIA) [3, 9]. W protokołach podobnych do pediatrycznych leczenie opiera się na wielolekowej chemioterapii, która jest podzielona na 4 fazy: fazę przedleczenia, leczenie indukujące, konsolidujące i podtrzymujące remisję. Leczenie według programu hyper-CVAD polega na naprzemiennym podawaniu dwóch bloków chemioterapii: bloku A złożonego z dużych frakcjonowanych dawek cyklofosfamidu i dodatkowo winkrystyny, doksorubicyny i deksametazonu oraz bloku B złożonego z dużych dawek metotreksatu i dużych dawek arabinozydu cytozyny [9]. Leczenie hyper-CVAD wywiera silniejszy efekt mielosupresyjny i wiąże się z wyższym ryzykiem gorączki neutropenicznej, powikłań infekcyjnych, a także późnych powikłań, takich jak niepłodność, kardiomiopatia i wtórne nowotwory. Natomiast po leczeniu opartym na protokołach pediatrycznych częściej obserwuje się działania niepożądane charakterystyczne dla asparaginazy, takie jak toksyczność wątrobowa, zapalenie trzustki i powikłania zakrzepowo-zatorowe.

U chorych ze standardowym ryzykiem przez co najmniej 2 lata prowadzi się leczenie podtrzymujące remisję (IIA). W tej grupie można również rozważyć wykonanie przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) (IIIB) [3].

U pacjentów, u których stwierdza się ekspresję CD20 na co najmniej 20% blastów, równolegle do leczenia chemioterapią w trakcie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego stosuje się również rytuksymab (IA) [10]. Skojarzone leczenie chemioterapią z rytuksymabem prowadzi do znamiennego zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby i poprawy przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych.

W leczeniu chorych na ALL z obecnością chromosomu Filadelfia/genu *BCR-ABL1* (ALL-Ph+) kluczowe jest stosowanie inhibitora kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) [3]. Leczenie TKI jest kojarzone z chemioterapią o zredukowanej intensywności (IIA). Po uzyskaniu remisji należy jak najszybciej przeprowadzić allo-HSCT. Po transplantacji konieczne jest częste monitorowanie MRD [11]. W przypadku wykrycia transkrytptu *BCR-ABL1* należy rozpocząć leczenie wyprzedzające TKI, optymalnie na podstawie analizy mutacji *BCR-ABL1*. Alternatywnie u wszystkich chorych po transplantacji można prowadzić leczenie podtrzymujące remisję z użyciem TKI, niezależnie do statusu MRD. U starszych chorych, u których nie jest możliwe przeprowadzenie HSCT, stosuje się przewlekle TKI w leczeniu podtrzymującym remisję. U chorych, u których stwierdza się ekspresję CD20 na co najmniej 20% blastów, równolegle do leczenia chemioterapią i TKI w trakcie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego również stosuje się rytuksymab (IA).

W ALL/LBL u wszystkich chorych równolegle do leczenia systemowego prowadzi się dokanałową profilaktykę zajęcia OUN (IIA).

U chorych, u których występują niekorzystne czynniki prognostyczne związane z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po leczeniu konsolidującym, przeprowadza się allo-HSCT (IIA) [3, 7]. U pacjentów obciążonych ryzykiem standardowym przez co najmniej 2 lata prowadzi się leczenie podtrzymujące remisję (IIA) [3, 7]. W tej grupie można również rozważyć auto-HSCT (IIIB) [3, 7].

Ze względu na jego złożoność, intensywność i ryzyko powikłań leczenie ALL/LBL powinno być prowadzone w wysokospecjalistycznych ośrodkach hematologicznych, ściśle współpracujących z ośrodkami/oddziałami transplantacyjnymi. W Polsce leczenie jest koordynowane przez PALG, która opracowuje i uaktualniana protokoły lecznicze. Leczenie według protokołu PALG u chorych na ALL Ph(–) wzoruje się na protokołach pediatrycznych. W leczeniu chorych na ALL Ph(+) kluczowe jest stosowanie TKI i utrzymywanie dawki imatynibu stosowanego w leczeniu pierwszej linii. Intensywność chemioterapii jest istotnie zmniejszona w porównaniu z leczeniem ALL Ph(–) [12–14]. U pacjentów, u których stwierdza się ekspresję CD20 na co najmniej 20% blastów, równolegle do leczenia TKI i chemioterapiii w trakcie indukcji stosuje się również rytuksymab, podobnie jak w postaciach ALL Ph(–) [10].

2.4.5.1. Leczenie pierwszej linii w ALL bez obecności genu fuzyjnego *BCR-ABL1*

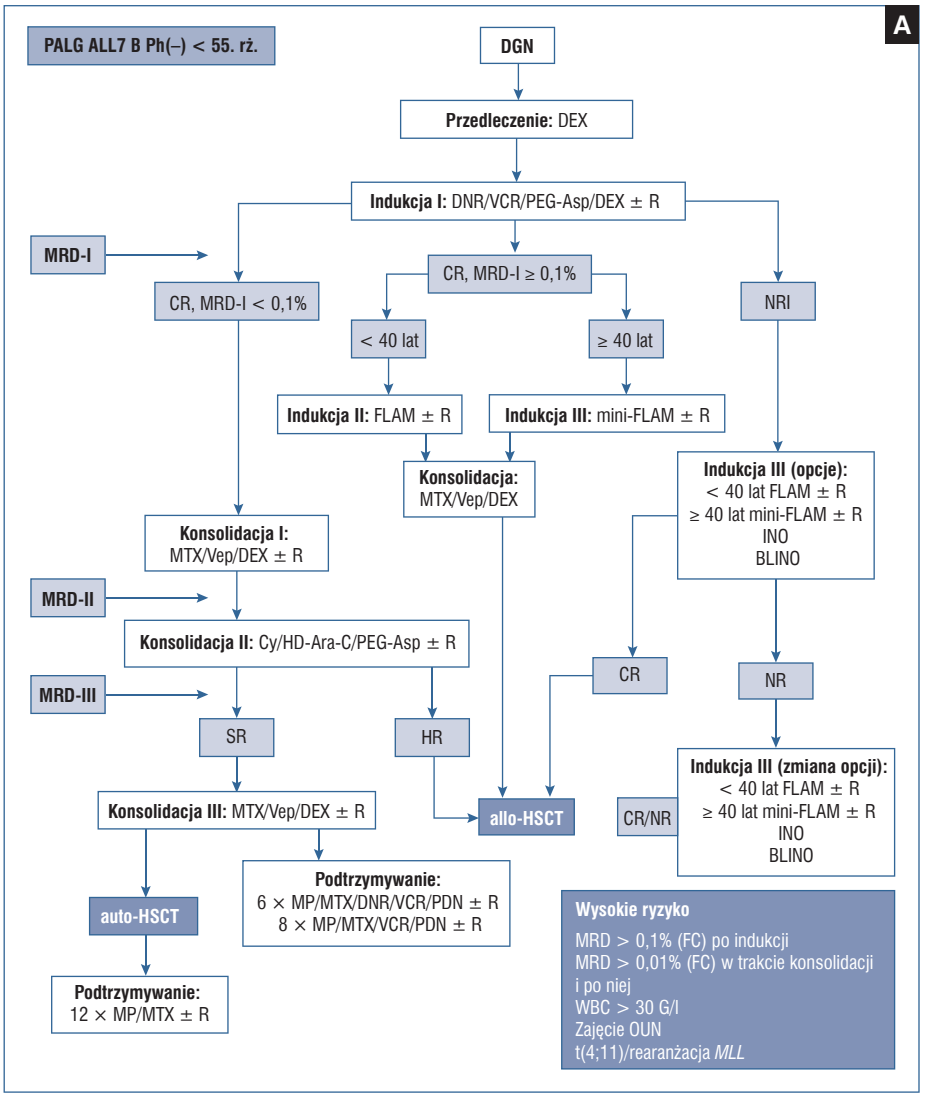
2.4.5.1.1. Faza przedleczenia i indukcja remisji

Dwa pierwsze ściśle związane czasowo ze sobą etapy leczenia to faza przedleczenia i indukcja remisji. Celem stosowania przedleczenia jest redukcja masy guza i zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu lizy guza w czasie leczenia indukującego. Faza przedleczenia trwa 5–7 dni i polega na stosowaniu kortykosteroidu, najczęściej prednizonu lub deksametazonu. Do leczenia kortykosteroidem można dołączyć cyklofosfamid lub etopozyd. W tym okresie, podobnie jak w czasie indukcji remisji, niezbędne jest intensywne nawadnianie chorego i stosowanie allopurinolu lub rasburykazy. Po zmniejszeniu masy guza rozpoczyna się leczenie indukujące remisję, którego celem jest uzyskanie całkowitej remisji hematologicznej, optymalnie z ujemną, czyli niewykrywalną dostępnymi metodami, MRD.

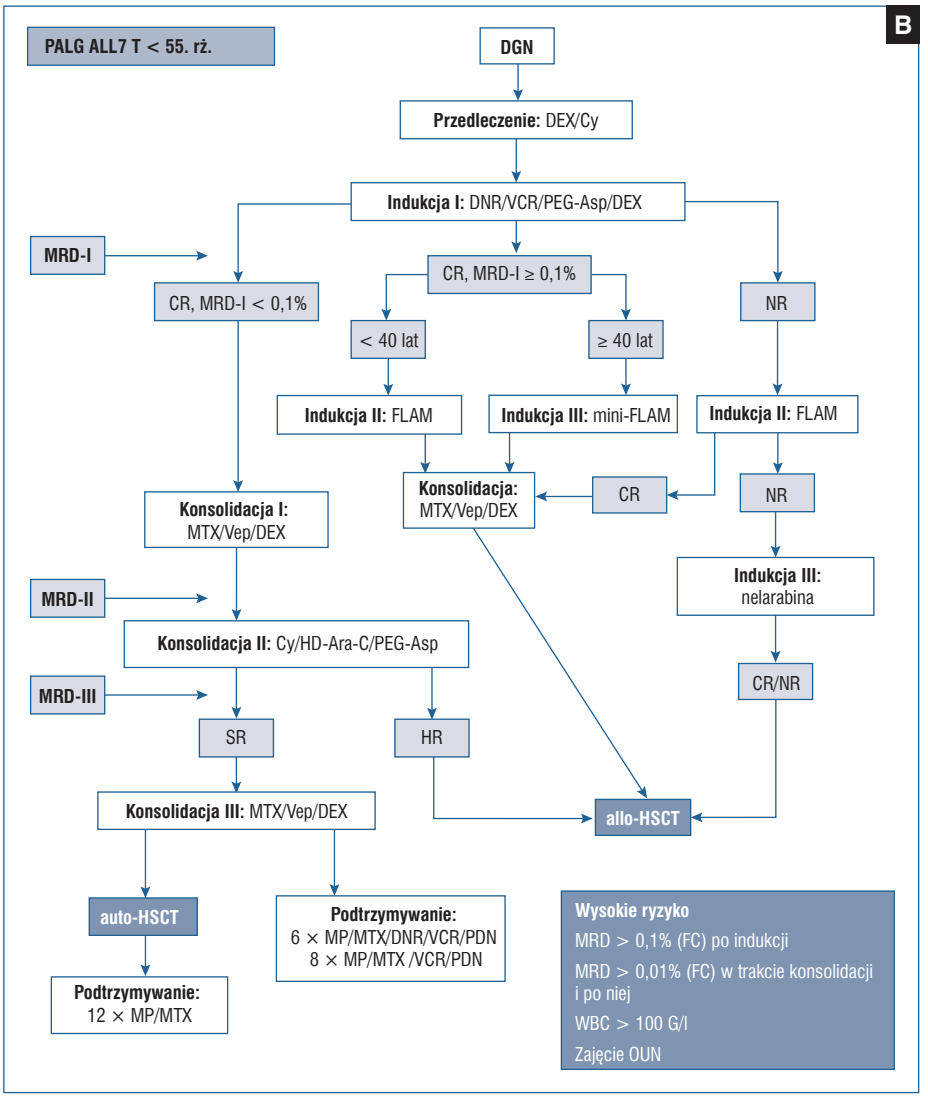
Do podstawowych leków stosowanych w indukcji zalicza się: kortykosteroid (najczęściej deksametazon pulsacyjnie lub prednizon *á la longue*), winkrystynę, antracyklinę i L-asparaginazę w postaci natywnej lub pegylowanej. W protokołach niektórych grup badawczych wymienione leki kojarzy się dodatkowo z cyklofosfamidem. W trakcie polichemioterapii niezbędne jest intensywne leczenie wspomagające, w tym konsekwentne podawanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) w odpowiednich interwałach między stosowaniem cytostatyków w celu utrzymania zaplanowanej gęstości dawki. Konieczne jest również profilaktyczne leczenie przeciwinfekcyjne.

Schemat ideowy leczenia indukującego remisję według protokołu PALG stosowany u chorych na ALL Ph(–) w wieku do 55 lat przedstawiono na rycinie 2.4.1, a u pacjentów powyżej 55 lat — na rycinie 2.4.2. Szczegóły protokołu PALG zaprezentowano w tabelach 2.4.4 i 2.4.5.

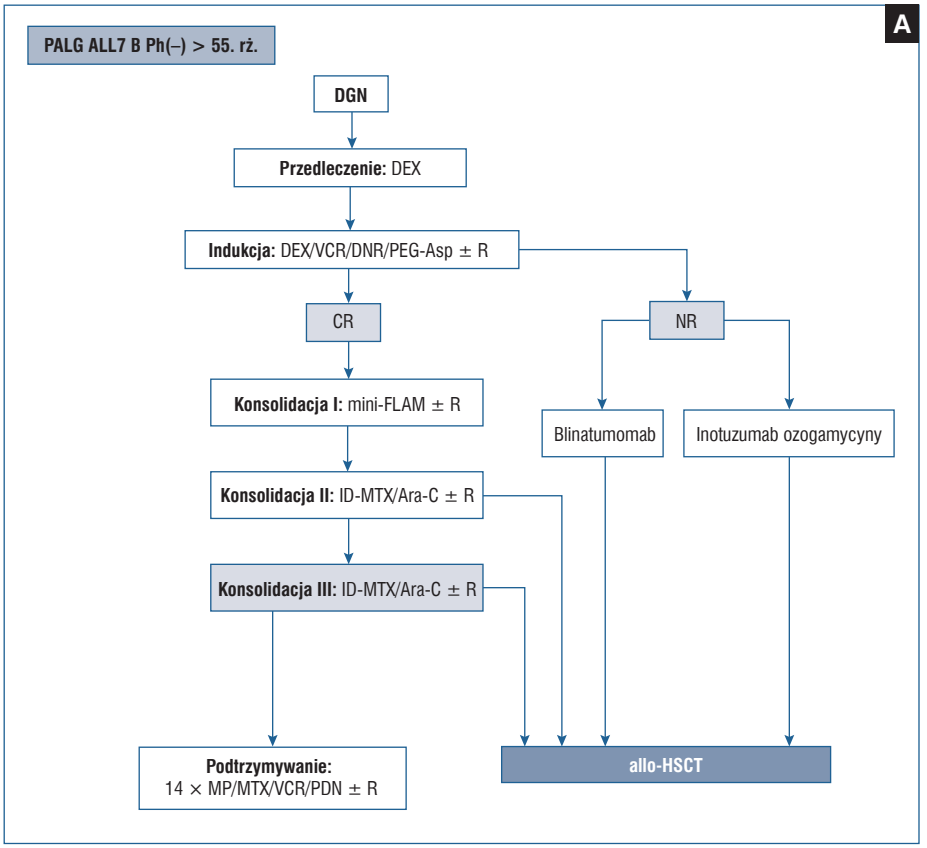
Zgodnie z protokołem PALG ALL7 przedleczenie u chorych na B-ALL obejmuje stosowanie deksametazonu, a u osób chorych na T-ALL — dodatkowo cyklofosfamidu. Pierwsza indukcja jest jednakowa u wszystkich chorych na ALL Ph(–) w wieku do 55 lat. U chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% komórek blastycznych równolegle z chemioterapią stosuje się rytuksymab. Rytuksymab w tej grupie pacjentów podaje się również w kolejnych etapach leczenia. Po zakończeniu pierwszej indukcji należy ocenić stan remisji hematologicznej oraz MRD metodą MFC. Chorzy, którzy uzyskują CR z poziomem MRD poniżej 0,1%, przechodzą bezpośrednio do fazy konsolidacji. U tych, u których po zakończeniu pierwszej indukcji i uzyskaniu remisji wykrywa się MRD na poziomie równym 0,1% lub wyższym, jest przewidziana druga indukcja według programu FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron) lub mini-FLAM, w zależności od wieku chorego (odpowiednio: do 40 lat i powyżej). Podobnie chorzy, którzy nie uzyskali CR, jako drugą indukcję otrzymują chemioterapię według programu FLAM lub mini-FLAM (odpowiednio do wieku pacjenta). U osób chorych na B-ALL, które nie uzyskały CR po indukcji, w przypadku dostępności nowych przeciwciał monoklonalnych należy rozważyć zastosowanie inotuzumabu ozogamycyny, przeciwciała skierowanego przeciw antygenowi CD22 związanego kowalencyjnie z pochodną kalicheamycyny lub blinatumumabu, bispecyficznego przeciwciała anty-CD19 i anty-CD3. Po drugiej indukcji remisji należy ponownie ocenić



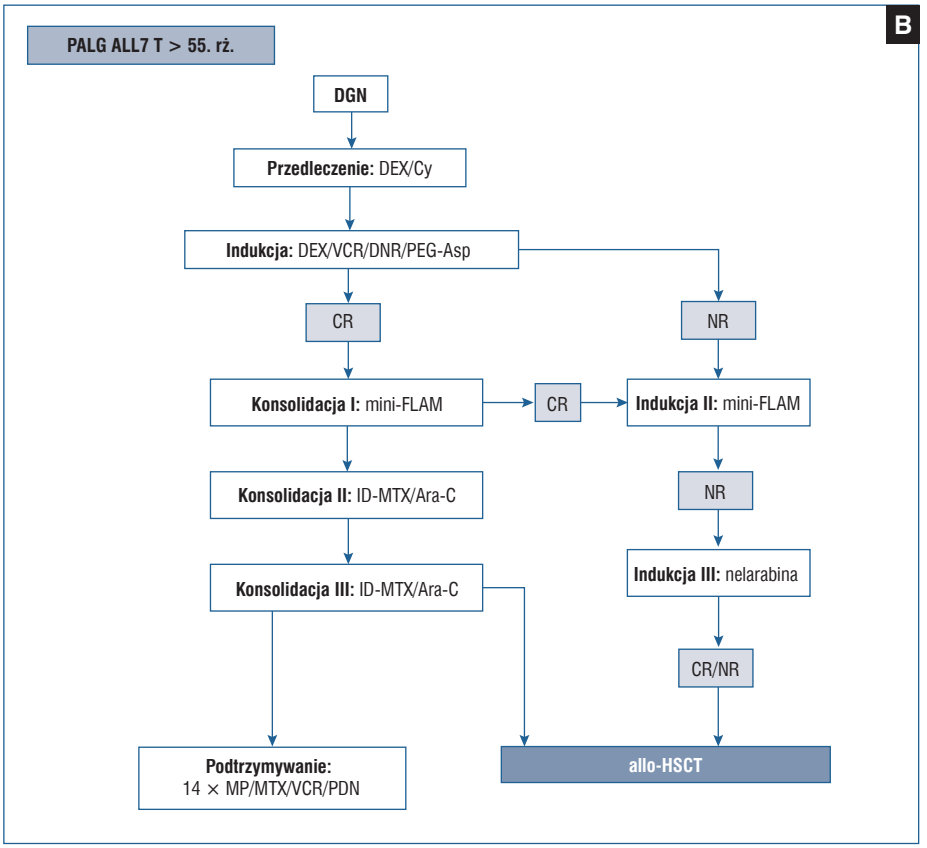
Rycina 2.4.1A. Schemat ideowy leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) z prekursorów limfocytów B bez obecności translokacji (9;22)/*BCR-ABL1* w wieku poniżej 55 lat według protokołu PALG ALL7



Rycina 2.4.1B. Schemat ideowy leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) z prekursorów limfocytów T w wieku do 55 lat według protokołu PALG ALL7; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; BLINO — blinatumomab; CR (*complete remission*) — remisja całkowita; Cy — cytarabina; DEX (*dexamethasone*) — deksametazon; DGN (*diagnosis*) — rozpoznanie; DNR — daunorubicyna; FC (*flow cytometry*) — cytometria przepływowa; FLAM — fludarabina, cytarabina i mitoksantron; HD-Ara-C (*high-dose arabinoside cytosine*) — duże dawki arabinozydu cytozyny; HR (*high risk*) — wysokie ryzyko; INO — inotuzumab; MP — merkaptopuryna; MRD (*minimal residual disease*) — choroba resztkowa; MTX (*methotrexate*) — metotreksat; NR (*no response*) — brak odpowiedzi; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; PALG (*Polish Adult Leukemia Group*) — Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych; PDN — prednizon; PEG-Asp — asparaginaza pegylowana; Ph (*Philadelphia*) — chromosom Filadelfia; R — rytuksymab; SR (*standard risk*) — wysokie ryzyko; VCR — winkrystyna; WBC (*white blood count*) — liczba białych krwinek; Vep — wepezid



Rycina 2.4.2A. Schemat ideowy leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) z prekursorów limfocytów B bez obecności translokacji (9;22)/*BCR-ABL1* według protokołu PALG ALL7 w wieku powyżej 55 lat



Rycina 2.4.2B. Schemat ideowy leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) z prekursorów limfocytów T w wieku powyżej 55 lat według protokołu PALG ALL7; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; Ara-C — arabinozyd cytozyny; CR (*complete remission*) — remisja całkowita; Cy — cytarabina; DEX (*dexamethasone*) — deksametazon; DGN (*diagnosis*) — rozpoznanie; DNR — daunorubicyna; FLAM — fludarabina, cytarabina i mitoksantron; ID-MTX (*intermediate-dose methotrexate*) — pośrednie dawki metotreksatu MP — merkaptopuryna; MTX (*methotrexate*) — metotreksat; NR (*no response*) — brak odpowiedzi; PALG (*Polish Adult Leukemia Group*) — Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych; PDN — prednizon; PEG-Asp — asparaginaza pegylowana; Ph (*Philadelphia*) — chromosom Filadelfia; R — rytuksymab; VCR — winkrystyna

Tabela 2.4.4. Faza przedleczenia, indukcji i konsolidacji u chorych na ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) Filadelfia-ujemne (Ph–, *Philadelphia-negative*) w wieku do 55 lat

Lek	Dawka	Dni
Faza przedleczenia		
Deksametazon (DEX) *p.o.*	10 mg/m^2	–5. do –1.*
Cyklofosfamid *i.v.***	200 mg/m^2	–5. do –1.*
Metotreksat (MTX)/ /DEX *i.t.*	15 mg/4 mg	Między –5. i –1.
Indukcja I		
DEX *p.o.* lub *i.v.*	40 mg (rozważyć zmniejszenie do 20 mg w przypadku aktywnej infekcji)	1.–2., 8.–9., 15.–16., 22.–23.
Winkrystyna *i.v.*	2 mg	1., 8., 15., 22.
Daunorubicyna *i.v.*	50 mg/m^2 (≥ 40. rż., 40 mg/m^2)	1., 8., 15., 22.
PEG-Asp *i.v.*[#]	2000 IE/m^2 (maks. 3750 IE)	20.
Rytuksymab *i.v.*[##]	375 mg/m^2	1., 8. (po podaniu DEX, przed cytostatykami)
Trójlekowe *i.t.*[###] (MTX/arabinozyd cytozyny (Ara-C)/ /DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	13., 27.
Indukcja II (opcja FLAM dla chorych w wieku < 40 lat)		
Fludarabina *i.v.*	2 × 15 mg/m$^{2\$}$	36., 37., 43., 44. (czyli 6.–7. tydzień leczenia: 1., 2. doba oraz 8., 9. doba)
Cytarabina *i.v.*	8 × 100 mg/m^2**	36., 37., 43., 44. (czyli 6.–7. tydzień leczenia: 1., 2. doba oraz 8., 9. doba)
Mitoksantron *i.v.*	10 mg/m^2	38., 45. (czyli 6.–7. tydzień leczenia: 3. oraz 10. doba)
Rytuksymab[##] *i.v.*	375 mg/m^2	35., 42. (premedykacja: steroid, NLPZ i lek przeciwhistaminowy) (czyli dzień przed rozpoczęciem wlewów fludarabiny i cytarabiny w 6. i 7. tygodniu leczenia)
Trójlekowe *i.t.*[###] (MTX/Ara-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	2 × w trakcie cyklu

→

Tabela 2.4.4. cd. Faza przedleczenia, indukcji i konsolidacji u chorych na ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) Filadelfia-ujemne (Ph–, *Philadelphia-negative*) w wieku do 55 lat

Lek	Dawka	Dni	
Indukcja II (opcja mini-FLAM dla chorych w wieku ≥ 40 lat)			
Fludarabina *i.v.*	2 × 15 mg/m$^{2\$}$	36., 37. (6. tydzień leczenia: 1., 2. doba)	
Cytarabina *i.v.*	8 × 100 mg/m$^{2\$\$}$	36., 37. (6. tydzień leczenia: 1., 2. doba)	
Mitoksantron *i.v.*	10 mg/m^2	38. (6. tydzień leczenia: 3. doba)	
Rytuksymab$^{\#\#}$ *i.v.*	375 mg/m^2	35., 42. (premedykacja: steroid, NLPZ i lek przeciwhistaminowy)	
Trójlekowe *i.t.*$^{\#\#\#}$ (MTX/Ara-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	2 × w trakcie cyklu	
Indukcja II (opcja blinatumumab dotyczy chorych na B-ALL, którzy nie uzyskali CR po indukcji I)			
Blinatumomab *c.i.*	9 μg/dobę 28 μg/dobę	36.–42. (6. tydzień leczenia: 1.–7. doba) 43.–63. (7.–9. tydzień leczenia: 8.–28. doba)	
Indukcja II (opcja inotuzumab dotyczy chorych na B-ALL z ekspresją CD22 na ≥ 1% blastów, którzy nie uzyskali CR po indukcji II)			
Inotuzumab***	0,8 mg/m^2 *p.c.*	36. (6. tydzień leczenia: 1. doba)	
	0,5 mg/m^2 *p.c.*	43., 50. (7.–8. tydzień leczenia: 8., 15. doba)	
Trójlekowe *i.t.* (MTX/Ara-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	2 × w trakcie cyklu	
Indukcja III (opcja nelarabina dotyczy chorych na T-ALL, którzy nie uzyskali CR po indukcjach I i II)			
Nelarabina *i.v.*	1500 mg/m^2 wlew 2-godzinny	71., 73., 75. (11. tydzień leczenia: doby 1., 3., 5.)	
Dwulekowe *i.t.*$^{\#\#\#}$ (MTX/DEX) bez cytarabiny ze względu na sumaryczną neurotoksyczność	15 mg/4 mg	Nie później niż 48 h przed rozpoczęciem chemioterapii	
Konsolidacja I (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR, MRD-I < 0,1%, oraz wszystkich chorych w CR po 2 cyklach indukcji)			
		Po indukcji I	**Po indukcji II**
MTX *i.v.*	1500 mg/m^2 we wlewie 24-godzinnym *i.v.*$^+$ (3500 mg/m^2 w przypadku zajęcia OUN we wlewie 4-godz.)	36., 43. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)	78., 85. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)
DEX *i.v.*	10 mg/m^2	36.–39., 43.–46. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)	78.–81., 85.–88. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)

→

Tabela 2.4.4. cd. Faza przedleczenia, indukcji i konsolidacji u chorych na ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) Filadelfia-ujemne (Ph–, *Philadelphia-negative*) w wieku do 55 lat

Lek	Dawka	Dni	
Konsolidacja I (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR, MRD-I < 0,1%, oraz wszystkich chorych w CR po 2 cyklach indukcji)			
		Po indukcji I	**Po indukcji II**
Etopozyd *i.v.*	100 mg/m^2	36., 43. (6.–7. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)	78., 85. (12.–13. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)
Rytuksymab[##] *i.v.*	375 mg/m^2	35., 42. (dzień przed rozpoczęciem 6. i 7. tygodnia chemioterapii) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy	77., 84. (dzień przed rozpoczęciem 12. i 13. tygodnia chemioterapii) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy
Trójlekowe *i.t.*[###] (MTX/Ara-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	Raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, czyli w 8. tygodniu	Raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, czyli w 14. tygodniu
Konsolidacja II (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR, MRD-I < 0,1%)			
Cyklofosfamid *i.v.*	1000 mg/m^2	57., 74. (9.–11. tydzień leczenia: doby 1. oraz 18.)	
Cytarabina *i.v.*[&&]	2 × 2 g/m^2	58., 59., 75., 76. (9.–11. tydzień leczenia., doby 2.–3. oraz 19.–20.)	
PEG-Asp *i.v.*[#]	2000 jm./m^2 (maks. 3750 jm.)	61., 78. (9.–11. tydzień leczenia., doby 15. oraz 22.)	
Rytuksymab *i.v.*[##]	375 mg/m^2	57., 74. (9.–11. tydzień leczenia: doby 1. oraz 18.) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy	
Trójlekowe *i.t.*[###] (MTX/Ara-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	Raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po cytarabinie (czyli w 12. tygodniu leczenia)	
Konsolidacja III (dotyczy chorych z grupy standardowego ryzyka)			
MTX *i.v.*	1500 mg/m^2 we wlewie 24-godzinnym *i.v.*[+] (3500 mg/m^2 w przypadku zajęcia OUN we wlewie 4-godz.)	99., 106. (15.–16. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)	
DEX *i.v.*	10 mg/m^2	99.–103., 106.–110. (15.–16. tydzień leczenia: doby 1.–4. oraz 8.–11.)	
Etopozyd *i.v.*	100 mg/m^2	99., 106. (15.–16. tydzień leczenia: doby 1. oraz 8.)	

→

Tabela 2.4.4. cd. Faza przedleczenia, indukcji i konsolidacji u chorych na ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) Filadelfia-ujemne (Ph–, *Philadelphia-negative*) w wieku do 55 lat

Lek	Dawka	Dni
Konsolidacja III (dotyczy chorych z grupy standardowego ryzyka)		
Rytuksymab[##] *i.v.*	375 mg/m^2	99. (15. tydzień leczenia: 1. doba) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy
Trójlekowe *i.t.*[###] (MTX/Ara-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	Raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po MTX, czyli w 17. tygodniu
Leczenie podtrzymujące remisję		
Prednizon *p.o.*	60 mg/m^2 (≥ 40. rż., 40 mg/m^2)	1.–7.
Winkrystyna *i.v.*	2 mg	1.
Daunorubicyna *i.v.*	50 mg/m^2 (≥ 40. rż., 40 mg/m^2)	1. (w 1. roku leczenia)
Merkaptopuryna *p.o.*[++]	90 mg/m^2	Od 8. dnia
MTX *p.o.*[++]	15 mg/m^2	Od 8. dnia, raz w tygodniu
Rytuksymab[##] *i.v.*	375 mg/m^2	1. (w 1. roku leczenia)
Trójlekowe *i.t.* (MTX/Ara-C/DEX)[###]	15 mg/40 mg/4 mg	1. (w 1. roku leczenia co 12 tygodni przy kursach 1., 3., 5.)

*Stosować 5 dni z wyjątkiem następujących sytuacji: w przypadku braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach — przerwać lub w przypadku obniżenia liczby białych krwinek (WBC, *white blood count*) < 1,0 G/l — przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach; **dotyczy wyłącznie chorych na T-komórkową ostrą białaczkę limfoblastyczną (T-ALL, *T-cell lymphoblastic leukemia*); ***przed rozpoczęciem leczenia zaleca się zastosowanie premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwgorączkowym oraz lekiem przeciwhistaminowym; [#]pobranie surowicy w dniach 20., 27. i 34. w celu oznaczenia aktywności asparaginazy (Asp) i anty-Asp; [##]dotyczy chorych z ekspresją CD20 na ≥ 20% blastów; [###]wykonanie punkcji lędźwiowej (PL) powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (płytki krwi [PLT, *platelets*]) i układu krzepnięcia (czas częściowej trombolastyny po aktywacji [APTT, *activated partial thromboplastin time*], międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, *international normalized ratio*], fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości < 40 G/l i/lub zaburzeń krzepnięcia chorego należy przygotować za pomocą substytucji koncentratu krwinek płytkowych (kkp), świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*) oraz stosowania leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie tych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe; [$]30-min. wlew co 12 h; [$$]45-min. wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu stosowania fludarabiny, następnie co 3 h; [&]leukoworynę (folinian wapnia) w dawce 50 mg *i.v.* podaje się 24 h po zakończeniu wlewu MTX (*methotrexate*), a następnie 15 mg *i.v.* co 6 h 8 razy lub do chwili obniżenia stężenia MTX < 0,1 μmol/l. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50–100 mg *i.v.* co 4–6 h, jeżeli stężenie MTX wynosi ≥ 20 μmol w 0. godzinie; ≥ 1 μmol/l w 24. godzinie; ≥ 0,1 μmol/l w 48. godzinie po zakończeniu wlewu MTX. Alkalizacja dożylna w celu przyspieszenia wydalania MTX (pH moczu utrzymywane < 7,0); [+]10% dawki w 30-min. wlewie *i.v.*, a następnie 90% dawki w 23,5-godz. wlewie *i.v.*; [++]w przypadku wystąpienia obniżonych wartości wskaźników hematologicznych we krwi obwodowej przewiduje się zmniejszenie dawek cytostatyków, a w przypadku leukopenii < 2 G/l i/lub małopłytkowości < 50 G/l — przerwę w leczeniu; DEX — *dexamethasone*; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *i.t.* (*intrathecal*) — dokanałowo; PEG-Asp — pegylowana asparaginaza; NLPZ — niesteroidowy lek przeciwzapalny; B-ALL (*B-cell lymphoblastic leukemia*) — B-komórkowa ostra białaczka limfoblastyczna; CR (*complete remission*) — remisja całkowita; *c.i.* (*continous infusion*) — wlew ciągły; p.c. — powierzchnia ciała; MRD (*minimal residual disease*) — minimalna choroba resztkowa; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

Tabela 2.4.5. Faza przedleczenia, indukcji i konsolidacji u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) Filadelfia-ujemną (Ph–, *Philadelphia-negative*) w wieku powyżej 55 lat

Lek	Dawka	Dni
Faza przedleczenia		
Deksametazon (DEX) *i.v./p.o.*	10 mg/m^2	–5. do –1.*
Cyklofosfamid *i.v.***	200 mg/m^2	–5. do –1.*
Metotreksat (MTX)/DEX *i.t.*	15 mg/4 mg	Między –5. i –1.
Indukcja I		
DEX *p.o./i.v.*	40 mg (należy rozważyć zmniejszenie do 20 mg w przypadku aktywnej infekcji) (20 mg > 70. rż.)	1.–2., 8.–9., 15.–16., 22.–23.
Rytuksymab *i.v.*[##]	375 mg/m^2	1., 8. — po deksametazonie, przed podaniem cytostatyków
Winkrystyna *i.v.*	2 mg	1., 8., 15., 22.
Daunorubicyna *i.v.*	30 mg/m^2	1., 8., 15., 22.
PEG-asparaginaza[#]	1000 jm./m^2	20.
Trójlekowe *i.t.* (MTX/arabinozyd cytozyny [Ara-C]/DEX)[###]	15 mg/40 mg/4 mg	13., 27.
Indukcja II (opcja blinatumumab dotyczy chorych na B-ALL, którzy nie uzyskali CR po indukcji I)		
Blinatumomab *c.i.*	9 *µ*g/dobę 28 *µ*g/dobę	36.–42. (6. tydzień leczenia: 1.–7. doba) 43.–63. (7.–9. tydzień leczenia: 8.–28. doba)
Indukcja II (opcja inotuzumab dotyczy chorych na B-ALL z ekspresją CD22 na ≥ 1% blastów, którzy nie uzyskali CR po indukcji II)		
Inotuzumab***	0,8 mg/m^2 *p.c.*	36. (6. tydzień leczenia: 1. doba)
	0,5 mg/m^2 *p.c.*	43., 50. (7.–8. tydzień leczenia: 8., 15. doba)
Trójlekowe *i.t.* (MTX/Ara-C/ /DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	2 × w trakcie cyklu
Indukcja II (opcja mini-FLAM dotyczy chorych na T-ALL, którzy nie uzyskali remisji po indukcji I)		
Fludarabina *i.v.*	2 × 15 mg/m$^{2\$}$	36., 37. (6. tydzień leczenia: 1., 2. doba)
Cytarabina *i.v.*	8 × 100 mg/m$^{2\$\$}$	36., 37. (6. tydzień leczenia: 1., 2. doba)

→

Tabela 2.4.5. cd. Faza przedleczenia, indukcji i konsolidacji u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) Filadelfia-ujemną (Ph–, *Philadelphia-negative*) w wieku powyżej 55 lat

Lek	Dawka	Dni
Indukcja II (opcja mini-FLAM dotyczy chorych na T-ALL, którzy nie uzyskali remisji po indukcji I)		
Mitoksantron *i.v.*	10 mg/m^2	38. (6. tydzień leczenia: 3. doba)
Rytuksymab[##] *i.v.*	375 mg/m^2	35., 42. (premedykacja: steroid, NLPZ i lek przeciwhistaminowy)
Trójlekowe *i.t.*[###] (MTX/ /Ara-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	2 × w trakcie cyklu
Indukcja III (opcja nelarabina doytyczy chorych na T-ALL, którzy nie uzyskali CR po indukcji I i II)		
Nelarabina *i.v.*	1500 mg/m^2 wlew 2-godzinny	71., 73., 75. (11. tydzień leczenia: doby 1., 3., 5.)
Dwulekowe *i.t.*[###] (MTX/DEX) bez cytarabiny ze względu na sumaryczną neurotoksyczność	15 mg/4 mg	Nie później niż 48 h przed rozpoczęciem chemioterapii
Konsolidacja mini-FLAM (dotyczy chorych, którzy po indukcji I uzyskali CR oraz wszystkich chorych na T-ALL w CR po 1 lub 2 cyklach indukcji)		
Fludarabina *i.v.*	2 × 15 mg/m$^{2\$}$	36., 37. (6. tydzień leczenia: 1., 2. doba)
Cytarabina *i.v.*	8 × 100 mg/m$^{2\$\$}$	36., 37. (6. tydzień leczenia: 1., 2. doba)
Mitoksantron *i.v.*	10 mg/m^2	38. (6. tydzień leczenia: 3. doba)
Rytuksymab[##] *i.v.*	375 mg/m^2	35., 42. (premedykacja: steroid, NLPZ i lek przeciwhistaminowy)
Trójlekowe *i.t.*[###] (MTX/Ara-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	2 × w trakcie cyklu
Konsolidacja II i III (dotyczy chorych niekwalifikowanych do allo-HSCT lub z odroczonym allo-HSCT)		
Rytuksymab *i.v.*[##]	375 mg/m^2	Konsolidacja II: 70. Konsolidacja III: 105. (premedykacja: steroid, NLPZ i lek przeciwhistaminowy) (dzień przed podaniem cytostatyków: dzień przed rozpoczęciem 11. i 16. tygodnia chemioterapii)
Cytarabina *i.v.*	2 g/m^2 (wlew 3-godz., przed MTX)	Konsolidacja II: 71. (11. tydzień leczenia, 1. doba cyklu) Konsolidacja III: 106. (16. tydzień leczenia, 1. doba cyklu)

→

Tabela 2.4.5. cd. Faza przedleczenia, indukcji i konsolidacji u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) Filadelfia-ujemną (Ph–, *Philadelphia-negative*) w wieku powyżej 55 lat

Lek	Dawka	Dni
Konsolidacja II i III (dotyczy chorych niekwalifikowanych do allo-HSCT lub z odroczonym allo-HSCT)		
Metotreksat *i.v.*[&]	Bez zajęcia OUN 1500 mg/m^{2+} (wlew 24-godz.) W przypadku zajęcia OUN 3500 mg/m^2 (wlew 4-godz.)	Konsolidacja II: 71. (11. tydzień leczenia, 1. doba cyklu) Konsolidacja III: 106. (16. tydzień leczenia, 1. doba cyklu)
PEG-Asp *i.v.*[#]	1000 jm./m^2	Konsolidacja II: 85. (13. tydzień leczenia, 15. doba cyklu) Konsolidacja III: 120. (18. tydzień leczenia, 15. doba cyklu)
Trójlekowe *i.t.*[###] (MTX/Ara-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	Raz w trakcie cyklu (nie wcześniej niż 7 dni po MTX, czyli w 12. i 17. tygodniu leczenia)
Leczenie podtrzymujące remisję (14 kursów w odstępach 6-tygodniowych)		
Prednizon *p.o.*	40 mg/m^2	1.–7.
Rytuksymab *i.v.*[##] 6–7 podań łącznie	375 mg/m^2 w 1. roku leczenia (co 6 tygodni)	1. — przed podażą cytostatyku (premedykacja: steroid, NLPZ i lek przeciwhistaminowy)
Winkrystyna *i.v.*	2 mg	1.
Merkaptopuryna *p.o.*[++]	90 mg/m^2	Od 8. dnia
Metotreksat *p.o.*[++]	15 mg/m^2	Od 8. dnia, raz w tygodniu

*Stosować 5 dni z wyjątkiem następujących sytuacji: w przypadku braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach — przerwać oraz w przypadku zmniejszenia liczby białych krwinek (WBC, *white blood count*) < 1,0 G/l — przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach; **dotyczy wyłącznie chorych na T-komórkową ostrą białaczkę limfoblastyczną (T-ALL, *T-cell lymphoblastic leukemia*); ***przed rozpoczęciem leczenia zaleca się zastosowanie premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwgorączkowym oraz lekiem przeciwhistaminowym; #pobranie surowicy w dniach 20., 27. i 34. w celu oznaczenia aktywności asparaginazy (Asp) i anty-Asp; ##dotyczy chorych z ekspresją CD20 na ≥ 20% blastów; ###wykonanie punkcji lędźwiowej (PL) powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (płytki krwi [PLT, *platelets*]) i układu krzepnięcia (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji [APTT, *activated partial thromboplastin time*], międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, *international normalized ratio*], fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości < 40 G/l i/lub zaburzeń krzepnięcia chorego należy przygotować za pomocą substytucji koncentratu krwinek płytkowych (kkp), świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*) oraz stosowania leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie powyższych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe; $30-min. wlew co 12 h; $$45-min. wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu stosowania fludarabiny, następnie co 3 h; &leukoworyna (folinian wapnia) w dawce 50 mg *i.v.* jest podawana dobę po zakończeniu wlewu MTX, a następnie 15 mg *i.v.* co 6 h 8 razy lub do chwili obniżenia stężenia MTX < 0,1 μmol/l. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50–100 mg *i.v.* co 4–6 h, jeśli stężenie MTX wynosi ≥ 20 μmol w 0. godzinie; nie mniej niż 1 μmol/l w 24. godzinie; co najmniej 0,1 μmol/l w 48. godzinie po zakończeniu wlewu MTX. Alkalizacja dożylna w celu przyspieszenia wydalania MTX (pH moczu utrzymywane < 7,0); +10% dawki w 30-min. wlewie *i.v.*, a następnie 90% dawki w 23,5-godz. wlewie *i.v.*; ++w przypadku wystąpienia obniżonych wartości wskaźników hematologicznych we krwi obwodowej przewiduje się zmniejszenie dawek cytostatyków, a przy leukopenii < 2 G/l i/lub małopłytkowości mniejszej niż 50 G/l — przerwę w leczeniu; DEX — *dexamethasone*; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *i.t.* (*intrathecal*) — dokanałowo; *c.i.* (*continous infusion*) — wlew ciągły; B-ALL (*B-cell lymphoblastic leukemia*) — B-komórkowa ostra białaczka limfoblastyczna; p.c. — powierzchnia ciała; CR (*complete remission*) — remisja całkowita; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; PEG-Asp — pegylowana asparaginaza

stan remisji hematologicznej i MRD. Chorzy, którzy znajdują się w fazie CR, przechodzą do fazy konsolidacji remisji lub transplantacji komórek krwiotwórczych.

U pacjentów w wieku powyżej 55 lat kryterium kwalifikacji do leczenia według protokołu PALG ALL7 jest dobry stan biologiczny, który pozwala na zastosowanie intensywnej chemioterapii. Ocenę stanu chorego pozostawia się lekarzowi prowadzącemu. U wszystkich pacjentów stosuje się ten sam program terapii obejmujący przedleczenie oraz indukcję remisji. U osób, u których stwierdza się obecność antygenu CD20 na co najmniej 20% komórek blastycznych w wyjściowym badaniu immunofenotypowym, należy zastosować równolegle do chemioterapii rytuksymab, podobnie jak w grupie młodszych chorych. Przerwa w leczeniu między kolejnymi cyklami chemioterapii nie powinna być dłuższa niż 6 tygodni, o ile stan pacjenta pozwala na kontynuację leczenia. W tej grupie chorych monitorowanie MRD nie wpływa na decyzje terapeutyczne, rekomenduje się jednak wykonywanie tego badania w celu szybkiego rozpoznania zagrażającej wznowy. Stosowanie wymienionych protokołów pozwala na uzyskanie całkowitej remisji u 85–95% dorosłych chorych na ALL Ph(–).

2.4.5.1.2. Konsolidacja remisji

Celem leczenia konsolidującego remisję jest pogłębienie odpowiedzi na leczenie — podtrzymanie CR i dalsza redukcja MRD. Leczenie obejmuje zwykle 6–8 bloków chemioterapii opartych na dużych dawkach cytostatyków, przede wszystkim metotreksatu, cytarabiny i cyklofosfamidu. Zastosowanie metotreksatu i cytarabiny w dużych dawkach zapewnia ich penetrację do OUN i zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby w tej lokalizacji. W tej fazie stosuje się również kortykosteroidy i L-asparaginazę.

Leczenie konsolidujące według PALG stosowane u chorych na ALL Ph(–) w wieku do 55 lat przedstawiono w tabeli 2.4.1, a u chorych powyżej 55 lat — w tabeli 2.4.2.

Według protokołu PALG ALL7 u pacjentów w wieku do 55 lat, którzy otrzymali tylko jeden cykl indukujący remisję, należy zastosować dwa cykle konsolidacji. Po każdym z nich następuje ocena stanu remisji i MRD. Po drugim cyklu konsolidacji następuje stratyfikacja do grup ryzyka na podstawie oceny stanu MRD na poszczególnych etapach leczenia, wyjściowego zajęcia OUN, wyjściowej leukocytozy oraz obecności t(4;11). U chorych zakwalifikowanych do grupy ryzyka standardowego, u których nie będzie stosowane allo-HSCT, należy podać trzeci cykl konsolidacji.

U osób w wieku powyżej 55 lat stosuje się dwa lub trzy cykle konsolidujące remisję o zredukowanej intensywności dawki w porównaniu z chorymi młodszymi.

2.4.5.1.3. Leczenie podtrzymujące

Celem tej fazy leczenia jest zapobieganie nawrotowi choroby. Nie stosuje się jej u chorych, u których przeprowadzono allo-HSCT. Leczenie podtrzymujące opiera się na codziennym doustnym podawaniu merkaptopuryny i raz w tygodniu metotreksatu. Dodatkowo cyklicznie podaje się kortykosteroid, winkrystynę i antracyklinę. Antracyklinę stosuje się do czasu osiągnięcia maksymalnych dozwolonych dawek sumarycznych. Leczenie podtrzymujące prowadzi się przez 2 lata.

Leczenie podtrzymujące remisję według PALG stosowane u chorych na ALL Ph(–) w wieku do 55 lat przedstawiono w tabeli 2.4.1, a u chorych powyżej 55 lat — w tabeli 2.4.2.

2.4.5.1.4. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Wskazaniem do allo-HSCT jest zakwalifikowanie chorego na ALL Ph(–) do grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby. Skuteczność allo-HSCT w zapobieganiu wznowie ALL wynika ze skuteczności mieloablacyjnej radioterapii i/lub chemioterapii stosowanej w kondycjonowaniu przed transplantacją oraz z korzyści wynikających z potencjalnej reakcji przeszczep przeciw białaczce (GvL, *graft-versus-leukemia*) zależnej od limfocytów T dawcy.

Eksperci grupy roboczej ds. ostrych białaczek *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) opublikowali stanowisko w sprawie wskazań do allo-HSCT u chorych w pierwszej remisji ALL bez obecności genu *BCR-ABL1*. Najważniejsze ustalenia tej grupy są następujące:

— monitorowanie MRD metodą MFC lub metodami molekularnymi jest konieczne u wszystkich chorych na ALL po uzyskaniu CR. Procedurę allo-HSCT rekomenduje się u wszystkich chorych z obecnością MRD na poziomie równym lub wyższym od 10^{-3} po leczeniu indukującym oraz w przypadku wykrycia MRD niezależnie od jej poziomu w późniejszym etapie leczenia (IIA);
— inne wyjściowe czynniki ryzyka, niezależne od odpowiedzi na leczenie, takie jak wysoka leukocytoza, niekorzystne zaburzenia genetyczne lub niekorzystny immunofenotyp blastów, mogą być uznane za wskazanie do allo-HSCT zgodnie z doświadczeniem i praktyką ośrodków leczących i/lub grup badawczych (IIB);
— allo-HSCT w pierwszej CR może nie być konieczne u chorych leczonych intensywnie na podstawie programów chemioterapii zbliżonych do protokołów pediatrycznych, u których nie wykrywa się MRD, nawet jeśli stwierdzono obecność innych niekorzystnych czynników prognostycznych (IA).

Czynniki ryzyka według protokołu PALG ALL7, których obecność stanowi wskazanie do przeprowadzenia allo-HSCT w CR1 omówiono w części 2.4.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne.

Eksperci EBMT opublikowali również ustalenia dotyczące ogólnych zasad przeprowadzania allo-HSCT u chorych na ALL [7]. Posumowanie rekomendacji *Acute Leukaemia Working Party* (ALWP) EBMT, które są w pełni zgodne ze stanowiskiem Grupy Roboczej PALG ds. ALL, jest następujące:

— optymalnym dawcą allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych jest dawca rodzinny lub niespokrewniony w pełni zgodny w układzie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*). U chorych obciążonych wysokim ryzykiem wznowy uzasadniona jest akceptacja niezgodnego dawcy rodzinnego, w tym dawcy haploidentycznego, a także dawcy niespokrewnionego z jedną niezgodnością antygenową lub allelliczną w układzie HLA (IIA);
— u młodych chorych preferowane jest zastosowanie mieloablacyjnego kondycjonowania przed allo-HSCT, które jest oparte na napromienianiu całego ciała (TBI, *total body irradiation*). Metoda TBI może być skojarzona z podaniem cyklofosfamidu lub etopozydu (IIA). W ośrodkach transplantacyjnych, w których nie ma możliwości przeprowadzenia TBI, można rozważyć kondycjonowanie oparte na busulfanie lub tiotepie podawanymi dożylnie. U starszych chorych lub u osób z istotnymi chorobami

współistniejącymi rekomenduje się zastosowanie kondycjonowania o zredukowanej intensywności;

— źródłem komórek krwiotwórczych może być zarówno szpik, jak i krew obwodowa. Jeżeli przeszczepiane są komórki krwiotwórcze pozyskane z krwi obwodowej, to należy rozważyć przeprowadzenie deplecji limfocytów T *in vivo* w celu zmniejszenia ryzyka przewlekłej reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*) (IIA).

Transplantację autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych według protokołu PALG należy rozważyć jako opcję terapeutyczną u chorych w wieku do 55 lat, u których poziom MRD wynosił poniżej 0,1% po indukcji oraz poniżej 0,01% po konsolidacji I i konsolidacji II, a jednocześnie nie stwierdzano obecności innych czynników ryzyka (część 2.4.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne). U tych chorych stosuje się dodatkowy cykl konsolidacji III, a następnie leczenie podtrzymujące remisję lub auto-HSCT, zależnie od preferencji ośrodka leczącego (IIIB).

2.4.5.1.5. Profilaktyka i postępowanie w przypadku zajęcia OUN

Zajęcie OUN rozpoznaje się wyjściowo u 5–6% chorych na ALL/LBL. Bez właściwej profilaktyki odsetek chorych z cechami zajęcia OUN może wzrosnąć do 30% w dalszym przebiegu choroby. W profilaktyce zajęcia OUN równolegle do leczenia systemowego należy stosować leczenie dokanałowe. Standardowo stosuje się potrójną terapię dokanałową, obejmującą podanie metotreksatu, cytarabiny i kortykosteroidu (IIA) [3, 15]. W leczeniu systemowym w profilaktyce wykorzystuje się cytostatyki przenikające przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy (wysokodawkowany arabinozyd cytozyny, wysokodawkowany metotreksat, 6-merkaptopuryna, L-asparaginaza) [3, 15].

Zgodnie z protokołem PALG ALL7 u chorych otrzymujących tylko jedną indukcję w okresie indukcji–konsolidacji wykonuje się łącznie siedem punkcji lędźwiowych. U pacjentów, u których stosuje się dwa cykle indukujące, w czasie leczenia indukująco-konsolidującego wskazane jest wykonanie dziewięciu punkcji lędźwiowych. Nie należy podawać leków dokanałowo w trakcie leczenia blinatumumabem lub nelarabiną (z powodu możliwej kumulacji neurotoksyczności leków). U chorych zakwalifikowanych do leczenia nelarabiną profilaktyka zajęcia OUN jest ograniczona do dwóch leków podawanych dokanałowo — metotreksatu i deksametazonu. Punkcję lędźwiową należy wykonać nie później niż 48 godzin przed podaniem nelarabiny.

W fazie leczenia podtrzymującego remisję punkcję lędźwiową wykonuje się co 3 miesiące w pierwszym roku i co 6 miesięcy w drugim roku.

W przypadku stwierdzenia zajęcia OUN w leczeniu systemowym stosuje się większe dawki metotreksatu. Punkcje lędźwiowe z podaniem metotreksatu w dawce 15 mg, arabinozydu cytozyny w dawce 40 mg i deksametazonu w dawce 4 mg wykonuje się 2 razy w tygodniu do uzyskania ujemnego wyniku płynu mózgowo-rdzeniowego w 2 kolejnych punkcjach. Następnie kontynuuje się leczenie tak jak w profilaktyce. W przypadku oporności lub obecności zmian miąższowych należy przeprowadzić napromienianie OUN.

2.4.5.1.6. Leczenie wspomagające

Leczenie wspomagające polega na:

— podawaniu G-CSF w celu zapobiegania gorączce neutropenicznej i utrzymania zaplanowanej gęstości dawki chemioterapii [16];
— przetaczaniu preparatów składników krwi (koncentrat krwinek czerwonych, koncentrat płytek krwi i świeżo mrożone osocze) w celu utrzymania odpowiednio stężenia hemoglobiny powyżej 8 g/dl, liczby płytek krwi powyżej 10 G/l i stężenia fibrynogenu powyżej 150 mg/dl;
— leczeniu przeciwwymiotnym obejmującym podawanie antagonistów receptora serotoniny i glikokortykosteroidów oraz opcjonalnie antagonistów receptora neurokininy 1;
— u wybranych chorych z zaburzeniami przyjmowania pokarmów — żywieniu parenteralnym;
— profilaktyce, monitorowaniu i leczeniu reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem L-asparaginazy, tj. przede wszystkim powikłań zakrzepowych i krwotocznych, zapalenia trzustki i objawów hepatotoksycznych;
— skutecznych metodach zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia;
— profilaktyce infekcji bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych.

2.4.5.2. Choroba oporna i nawrotowa

Rokowanie u chorych z postacią oporną na leczenie lub nawrotem ALL jest niepomyślne. Leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii, immunoterapii lub leczeniu skojarzonym pozwala uzyskać CR u nie więcej niż 30–50% chorych, a czas odpowiedzi nie przekracza zwykle 5–6 miesięcy. Bezpośrednio po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię i/lub immunoterapię ratunkową powinno się jak najszybciej przeprowadzić allo-HSCT u wszystkich chorych, u których nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji (IIA). Podejmując decyzję dotyczącą wyboru terapii ratunkowej, należy uwzględnić: rodzaj i uzyskaną odpowiedź na wcześniej stosowane leczenie, czas trwania odpowiedzi, wiek chorego i podtyp choroby, a także dostęp do nowych terapii i badań klinicznych (IIA).

W leczeniu ratunkowym oporności i nawrotów B-ALL należy rozważyć zastosowanie przeciwciał monoklonalnych. W przypadku ekspresji antygenu CD20 na powierzchni limfoblastów w terapii można zastosować rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią ratunkową. Najczęściej stosowanymi programami chemioterapii ratunkowej są hyper-CVAD, FLAM i FLAG-Ida (IIA) [3, 17]. Do przeciwciał monoklonalnych, które zostały zarejestrowane w leczeniu opornej i nawrotowej B-ALL, należą inotuzumab ozogamycyny — przeciwciało anty-CD22 związane z kalicheamycyną — oraz blinatumumab — przeciwciało bispecyficzne skierowane przeciw antygenowi CD19 i CD3, które angażuje limfocyty T w niszczenie komórek z ekspresją CD19. Rekomendacje dotyczące prowadzenia leczenia ratunkowego z użyciem jednego z tych przeciwciał są oparte na prospektywnych, randomizowanych badaniach, w których udokumentowano wyższą skuteczność zarówno inotuzumabu ozogamycyny, jak i blinatumumabu w porównaniu z powszechnie stosowanymi programami chemioterapii ratunkowej (IA) [18, 19]. W postaciach opornych na leczenia oraz nawrotowych T-ALL w leczeniu można zastosować nelarabinę, która jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny (IIA) [20].

Zgodnie z protokołem PALG ALL7 u chorych z postaciami opornymi i nawrotowymi ALL leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allo-HSCT po uzyskaniu remisji, o ile nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji. Leczenie chorych na B-ALL zależy od wieku chorego, schematów indukcji wcześniej stosowanych w terapii, ekspresji antygenów mających znaczenie w immunoterapii, czyli CD20 i CD22, możliwości przeprowadzenia allo-HSCT oraz dostępności nowych leków. W terapii należy rozważyć jako opcję leczenie blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny (u chorych z ekspresją CD22 na ≥ 1% limfoblastów). U chorych leczonych inotuzumabem ozogamycyny, u których planowana jest allo-HSCT, należy mieć na uwadze zwiększone ryzyko zespołu niedrożności zatokowej wątroby (SOS, *sinusoidal obstruction syndrome*) (inaczej choroby wenookluzyjnej wątroby [VOD, *veno-occlusive disease*]) i nie planować u tych chorych kondycjonowania opartego na dwóch lekach alkilujących (np. BuCy [busulfan, cyklofosfamid]). W trakcie leczenia inotuzumabem wskazane jest profilaktyczne podawanie kwasu ursodeoksycholowego w celu zmniejszenia ryzyka powikłań wątrobowych. U chorych na B-ALL w leczeniu można również zastosować chemioterapię FLAM lub mini-FLAM (odpowiednio: u chorych w wieku do 40 lat i powyżej), o ile ten program nie był wcześniej stosowany jako indukcja II w okresie leczenia pierwszej linii. Dodatkowo u pacjentów, u których w nawrocie stwierdza się ekspresję antygenu CD20 na ponad 20% blastów, leczenie według programu FLAM lub mini-FLAM powinno być skojarzone z immunoterapią rytuksymabem. U osób, które wcześniej były już leczone chemioterapią FLAM lub mini-FLAM, można zastosować program hyper-CVAD, a jeśli stwierdza się ekspresję antygenu CD20 na ponad 20% blastów — dodatkowo rytuksymab. Wszyscy chorzy na postać oporną na leczenie lub nawrotową T-ALL zgodnie z protokołem PALG ALL7 powinni być leczeni nelarabiną.

2.4.6. Kryteria odpowiedzi

Całkowitą remisję ALL można rozpoznać, jeśli są spełnione następujące kryteria:

— odsetek komórek blastycznych w szpiku poniżej 5% i brak blastów we krwi obwodowej;
— cechy regeneracji krwiotworzenia: liczba płytek powyżej 100 G/l i liczba granulocytów wyższa niż 1 G/l;
— brak cech nacieków narządowych w badaniu przedmiotowym i badaniach obrazowych.

Całkowitą remisję bez pełnej regeneracji krwiotworzenia rozpoznaje się, jeśli spełnione są kryteria CR, ale utrzymuje się małopłytkowość poniżej 100 G/l lub neutropenia mniejsza niż 1,0 G/l.

U chorych, którzy uzyskali CR, należy ocenić obecność MRD metodami MFC i/lub technikami biologii molekularnej (IIA). Metoda MFC pozwala wykrywać komórki białaczkowe ze względu na ich nieprawidłowy immunofenotyp, natomiast zastosowanie technik biologii molekularnej umożliwia wykrywanie charakterystycznych dla nowotworu genów fuzyjnych lub klonalnych rearanżacji genów łańcuchów immunoglobulin lub TCR. Czułość metody FC sięga 10^{-4}, a technik biologii molekularnej jest równa 10^{-6}. Wykrywanie klonalnych rearanżacji Ig lub TCR jest bardzo trudne metodycznie i powinno być wykonywane w laboratoriach mających duże doświadczenie badawcze i systemy kontroli jakości.

Zgodnie z protokołem PALG ALL7 podstawową metodą monitorowania MRD w szpiku jest MFC.

Dla LBL stosuje się kryteria odpowiedzi przyjęte dla innych chłoniaków. U chorych z zajęciem szpiku w przebiegu LBL ocena odpowiedzi na leczenie nie odbiega od oceny w ALL.

2.4.7. Szczególne postaci ALL/LBL

2.4.7.1. B-ALL/LBL z obecnością t(9;22)(q34;q11.2)

Chromosom Ph, do którego powstania dochodzi w wyniku translokacji (9;22), wykrywa się w 20–35% ALL rozpoznawanych u osób dorosłych i jest najczęstszym zaburzeniem cytogenetycznym wykrywanym w tej chorobie. Częstość występowania chromosomu Ph wzrasta z wiekiem chorych na ALL i wynosi 5–15% w populacji osób w wieku 15–25 lat, 25–30% wśród chorych w wieku 25–35 lat oraz przekracza 35–40% w grupie powyżej 35. roku życia. Chromosom Ph powstaje w wyniku przeniesienia genu *ABL1* z chromosomu 9. w rejon złamania klastrów (BCR, *breakpoint cluster region*) na ramieniu długim chromosomu 22. U około 2/3 chorych do translokacji dochodzi w wyniku przełamania genu *BCR* w regionie *minor*, co prowadzi do powstania białka fuzyjnego p190 o masie 190 kDa, a u 1/3 chorych przełamanie następuje w regionie *major*, podobnie jak u chorych na przewlekłą białaczką szpikową, w konsekwencji produkowane jest białko p210 o masie 210 kDa. Białko będące produktem genu fuzyjnego *BCR-ABL1* wykazuje aktywność kinazy tyrozynowej. Historyczne wyniki leczenia ALL z obecnością chromosomu Ph były złe, a rokowanie bardzo niepomyślne. Wprowadzenie do terapii TKI zmieniło strategię leczenia ALL z obecnością chromosomu Ph/genu fuzyjnego *BCR-ABL1* i poprawiło rokowanie w tej chorobie. Współcześnie strategia ta opiera się na skojarzeniu chemioterapii o zredukowanej intensywności z TKI w indukcji i konsolidacji (IIA) [3, 12–14]. W przypadku wystąpienia toksyczności leczenia redukcja i opóźnienie podania dawek powinny dotyczyć cytostatyków, a nie TKI (IIA) [3]. U chorych, u których stwierdza się ekspresję CD20 na co najmniej 20% blastów, równolegle do leczenia TKI i chemioterapii w trakcie indukcji stosuje się również rytuksymab (IIA) [10]. Taka strategia postępowania umożliwia uzyskanie CR u ponad 90% chorych. Po uzyskaniu CR powinno się jak najszybciej przeprowadzić allo-HSCT od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego dobranego w zakresie HLA (IIA) [3]. U pacjentów z ujemną MRD, dla których nie można dobrać zgodnego w zakresie HLA dawcy, można rozważyć transplantację auto-HSCT (IIIB) z leczeniem TKI po transplantacji [3, 21]. U chorych, u których stwierdza się obecność *BCR-ABL1* po allo-HSCT, należy rozpocząć leczenie TKI w celu eradykacji MRD (IIA) [3, 11, 22]. U pozostałych osób, u których nie wykrywa się *BCR-ABL1* po transplantacji, rekomendowane jest ścisłe monitorowanie MRD z oznaczeniem *BCR-ABL1* co 4–6 tygodni. W przypadku stwierdzenia transkryptu *BCR-ABL1* należy bezzwłocznie włączyć wyprzedzające leczenie TKI (IIA). Alternatywnie można prowadzić leczenie podtrzymujące remisję za pomocą TKI u wszystkich chorych po allo-HSCT. Kompleksowa terapia oparta na chemioterapii, TKI oraz transplantacji komórek krwiotwórczych połączona ze ścisłym molekularnym monitorowaniem MRD na wszystkich etapach leczenia pozwala na uzyskanie odległego przeżycia u 40–55% chorych. Rokowanie w ALL Ph(+) stało się zatem nie gorsze niż w ALL bez obecności chromosomu Ph. Mimo uzyskanej poprawy wyników leczenia ograniczeniem

obecnej strategii postępowania jest oporność rozwijająca się w trakcie stosowania TKI, wynikająca przede wszystkim z pojawiania się mutacji sekwencji kodującej domenę kinazową genu *BCR-ABL1* [23]. U chorych, u których stwierdza się oporność lub utrzymuje się obecność transkryptu *BCR-ABL1*, należy wykonać oznaczenia mutacji *BCR-ABL1*, jeżeli jest to organizacyjnie możliwe, i zmienić imatynib na TKI II i III generacji [3, 24]. W przypadku wykrycia takiej mutacji wybór TKI w dalszym leczeniu powinien być podyktowany jego aktywnością wobec stwierdzonego wariantu kinazy tyrozyny (IIA) [3]. U pacjentów z zajęciem OUN w przebiegu choroby preferowane jest zastosowanie dazatynibu, który przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego (IIA) [11].

Protokół PALG u osób w wieku do 55 lat przewiduje stosowanie imatynibu i pominięcie podania antracykliny i pegylowanej asparaginazy w indukcji. Równolegle do leczenia TKI stosuje się deksametazon i winkrystynę, a u chorych, u których stwierdza się ekspresję CD20 na co najmniej 20% blastów, podaje się również rytuksymab.

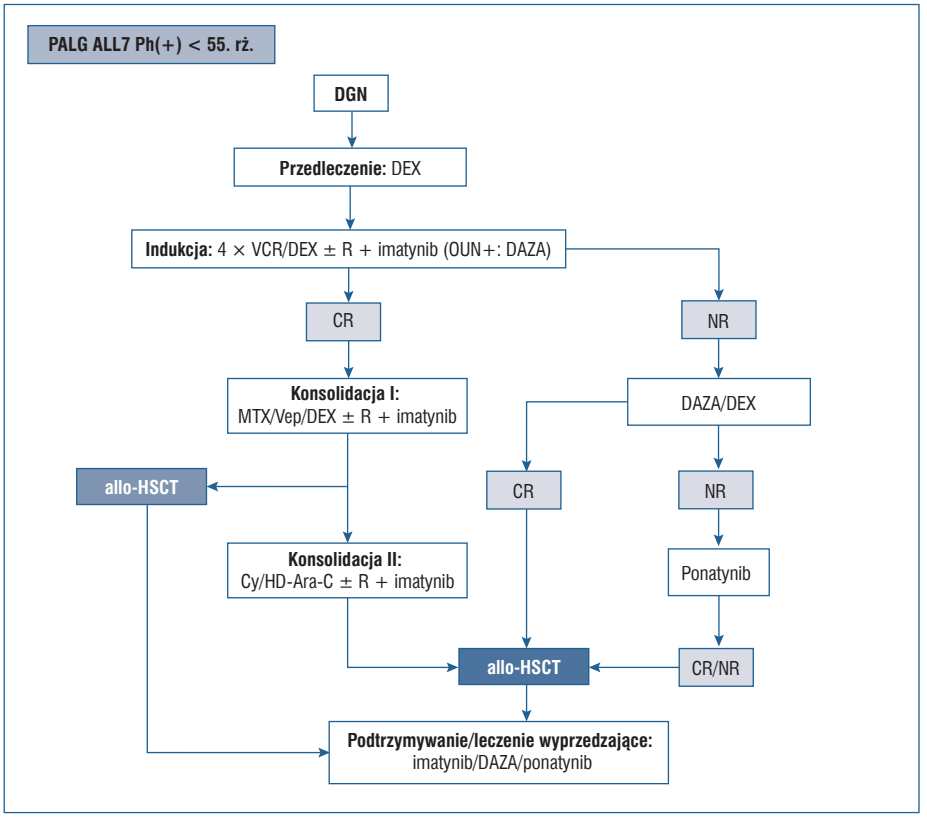
Po zakończeniu indukcji następuje ocena stanu remisji i MRD. W przypadku oporności lub utrzymywania się MRD przewiduje się wykonanie badania mutacji *BCR-ABL1*.

Jeśli po indukcji chory nie uzyskał remisji hematologicznej, to w dalszym leczeniu otrzymuje dazatynib w dawce 140 mg/dobę. Również u pacjentów, u których po konsolidacji I nie można przeprowadzić allo-HSCT, a jednocześnie stwierdza się obecność MRD, należy zmienić imatynib na dazatynib. W czasie pierwszych 4 tygodni zaleca się równoległe podawanie deksametazonu, podobnie jak w protokole indukcji. Jeśli po 4 tygodniach leczenia dazatynibem w skojarzeniu z deksametazonem chory nadal nie uzyskał CR, to zaleca się zastosowanie ponatynibu. Podobnie w przypadku wykazania mutacji *T315I* zaleca się zastosowanie ponatynibu. Po uzyskaniu CR powinno się jak najszybciej przeprowadzić allo-HSCT. U pacjentów leczonych ponatynibem należy rozważyć allo-HSCT, nawet gdy nie uzyskano CR. W przypadku braku remisji hematologicznej po leczeniu TKI II/III generacji trzeba brać pod uwagę możliwość zastosowania immunoterapii. Pozostali chorzy, którzy uzyskali CR po indukcji imatynibem, przechodzą bezpośrednio do fazy konsolidacji I, podczas której stosuje się metotreksat, etopozyd i deksametazon. U chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów podaje się również rytuksymab w czasie konsolidacji. Po uzyskaniu CR zaleca się jak najszybsze przeprowadzenie allo-HSCT. Jeśli leczenie z zastosowaniem allo-HSCT nie jest możliwe, to pacjent otrzymuje II konsolidację, podczas której stosuje się cyklofosfamid i cytarabinę. U chorych z ekspresją CD20 na co najmniej 20% blastów ponownie podaje się rytuksymab. Po zakończeniu II konsolidacji przeprowadza się kolejną ocenę CR i MRD oraz jak najszybszą kwalifikację do allo-HSCT.

W trakcie leczenia allo-HSCT i po nim należy często monitorować MRD metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*), optymalnie co 4–6 tygodni. Pierwsze oznaczenie MRD po allo-HSCT powinno być przeprowadzone już po 4 tygodniach. U chorych, u których przed allo-HSCT lub po nim stwierdza się obecność transkryptu *BCR-ABL1*, należy przeprowadzić badanie mutacji *BCR-ABL1*, w szczególności badanie na obecność mutacji *T315I*.

U pacjentów, u których na jakimkolwiek etapie leczenia stwierdza się zajęcie OUN, należy zmienić TKI na dazatynib, który penetruje do OUN.

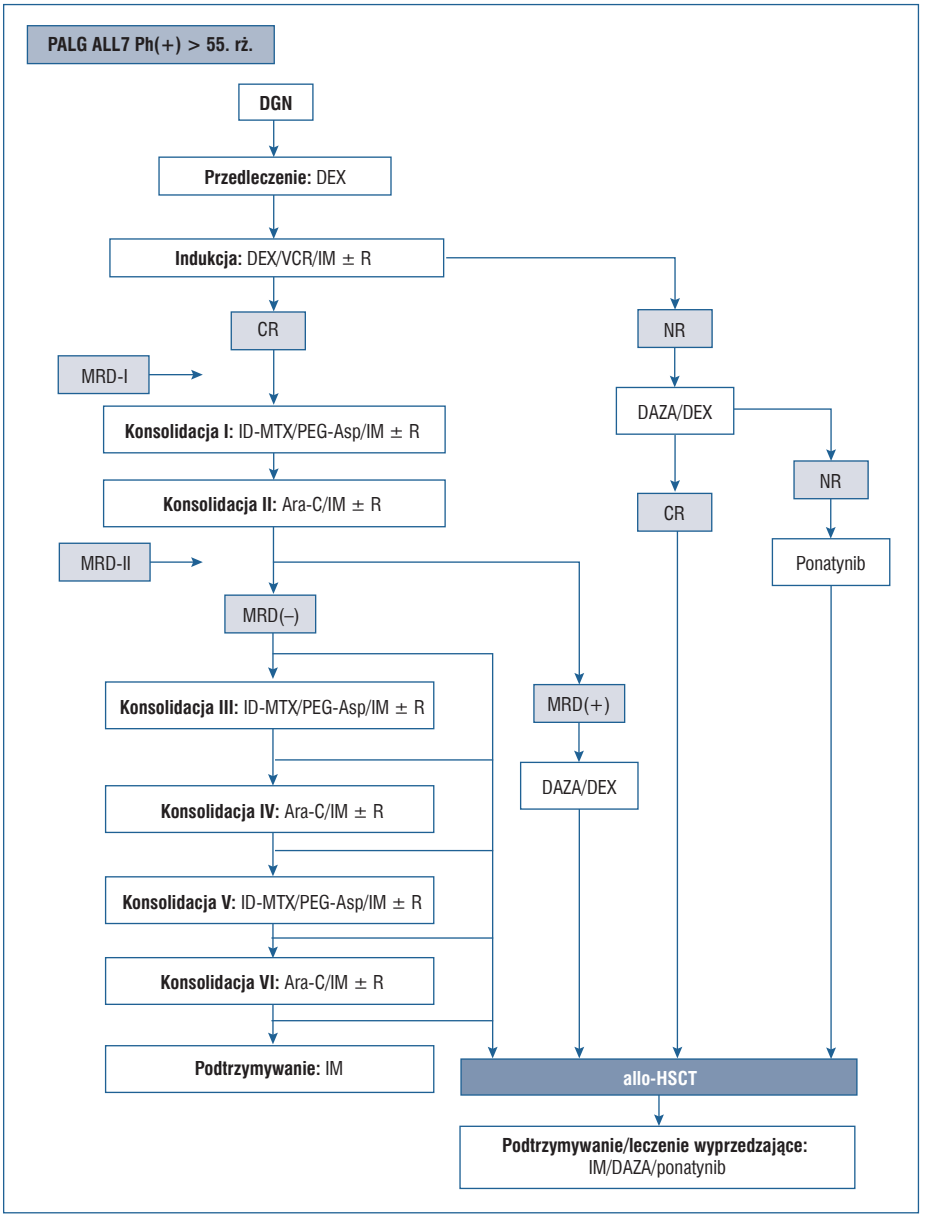
U osób w wieku powyżej 55 lat protokół PALG — podobnie jak w młodszej grupie — przewiduje stosowanie imatynibu. W przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności na



Rycina 2.4.3. Schemat ideowy leczenia osób w wieku do 55 lat chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) z obecnością translokacji (9;22)/*BCR-ABL1*; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; OUN+ — zajęcie ośrodkowego układu nerwowego; CR (*complete remission*) — remisja całkowita; Cy — cytarabina; DAZA — dazatynib; DEX (*dexamethasone*) — deksametazon; DGN (*diagnosis*) — rozpoznanie; HD-Ara-C (*high-dose arabinoside cytosine*) — duże dawki arabinozydu cytozyny; MTX (*methotrexate*) — metotreksat; NR (*no response*) — brak odpowiedzi; PALG (*Polish Adult Leukemia Group*) — Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych; Ph (*Philadelphia*) — chromosom Filadelfia; R — rytuksymab; VCR — winkrystyna; Vep — wepezid

imatynib wskazane jest podanie dazatynibu. W przypadku oporności na dazatynib lub obecności mutacji *T315I* należy rozważyć zastosowanie ponatynibu. Celowe jest również rozważenie u każdego chorego allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem. Po konsolidacjach następuje leczenie podtrzymujące z zastosowaniem TKI w monoterapii do czasu progresji lub do allo-HSCT. Transplantacja może być przeprowadzona wcześniej, po indukcji, po II lub IV kursie konsolidacji.

Schemat ideowy leczenia według protokołu PALG stosowany u chorych na ALL Ph(+) w wieku do 55 lat przedstawiono na rycinie 2.4.3, a u chorych powyżej 55 lat — na rycinie 2.4.4 oraz odpowiednio w tabelach 2.4.6 i 2.4.7.



Rycina 2.4.4. Schemat ideowy leczenia osób w wieku powyżej 55 lat chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) z obecnością translokacji (9;22)/ /*BCR-ABL1*; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; CR (*complete remission*) — remisja całkowita; DAZA — dazatynib; DEX (*dexamethasone*) — deksametazon; DGN (*diagnosis*) — rozpoznanie; ID-MTX (*intermediate-dose methotrexate*) — pośrednie dawki metotreksatu; IM — imatynib; MRD (*minimal residual disease*) — minimalna choroba resztkowa; NR (*no response*) — brak odpowiedzi; PALG (*Polish Adult Leukemia Group*) — Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych; PEG-Asp — pegylowana asparaginaza; Ph (*Philadelphia*) — chromosom Filadelfia; R — rytuksymab; VCR — winkrystyna

Tabela 2.4.6. Fazy przedleczenia, indukcji i konsolidacji u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) Filadelfia-dodatnią (Ph+, *Philadelphia-positive*) w wieku do 55 lat

Lek	Dawka	Dni
Faza przedleczenia		
Deksametazon (DEX) *p.o.*	12 mg/m^2	–5. do –1.*
Metotreksat (MTX)/DEX *i.t.*	15 mg/4 mg	Między –5. a –1.
Indukcja I		
DEX *p.o./i.v.*	40 mg	1.–2., 8.–9., 15.–16., 22.–23.
Rytuksymab#	375 mg/m^2	1., 8. (po podaniu DEX, przed cytostatykami, premedykacja NLPZ, lek przeciwhistaminowy)
Winkrystyna *i.v.*	2 mg	1., 8., 15., 22.
Imatynib *mesylate p.o.*	600 mg	*Á la longue* od 1. dnia
Trójlekowe *i.t.* (MTX/arabinozyd cytozyny [Ara-C]/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	10., 24.
Konsolidacja I		
MTX *i.v.*	1500 mg/m$^{2\&}$	36., 43. (6.–7. tydzień leczenia: 1. oraz 8. doba)
DEX *i.v.*	12 mg/m^2	36.–39., 43.–46. (6.–7. tydzień leczenia: 1.–4. doba oraz 8.–11. doba)
Rytuksymab#	375 mg/m^2	35., 42. (dzień przed rozpoczęciem 6. i 7. tygodnia chemioterapii) Premedykacja: steroid, NLPZ, lek przeciwhistaminowy
Etopozyd *i.v.*	100 mg/m^2	36., 43. (6.–7. tydzień leczenia: 1. oraz 8. doba)
Imatynib *mesylate p.o.*	600 mg	*Á* la longue
Konsolidacja II		
Cyklofosfamid *i.v.*	1000 mg/m^2	57., 74. (czyli 9.–11. tydzień leczenia: doby 1. oraz 18.)
Cytarabina *i.v.*$^{\$}$	2 × 2 g/m^2	58., 59., 75., 76. (czyli 9.–11. tydzień leczenia: doby 2.–3. oraz 19.–20.)

→

Tabela 2.4.6. cd. Fazy przedleczenia, indukcji i konsolidacji u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) Filadelfia-dodatnią (Ph+, *Philadelphia-positive*) w wieku do 55 lat

Lek	Dawka	Dni
Konsolidacja II		
Rytuksymab#	375 mg/m^2	57., 74. (czyli 9.–11. tydzień leczenia: doby 1. oraz 18.) Premedykacja: steroid, NLPZ i lek przeciwhistaminowy
Imatynib *mesylate p.o.*	600 mg	*Á la longue*
Trójlekowe *i.t.*## (MTX/Ara-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	Raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po cytarabinie (czyli w 12. tygodniu leczenia)

*Stosować 5 dni z wyjątkiem następujących sytuacji: w przypadku braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach — przerwać oraz w przypadku zmniejszenia liczby białych krwinek (WBC, *white blood count*) < 1,0 G/l — przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach; #dotyczy chorych z ekspresją CD20 na ≥ 20% blastów; ##wykonanie punkcji lędźwiowej (PL) powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (płytki krwi [PLT, *platelets*]) i układu krzepnięcia (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji [APTT, *activated partial thromboplastin time*], międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, *international normalized ratio*], fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości < 40 G/l i/lub zaburzeń krzepnięcia chorego należy przygotować za pomocą substytucji krwinek płytkowych (kkp), świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*) oraz stosowania leków przeciwkrwotocznych. Wystąpienie tych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe; $3-godz. wlew w odstępach 12 h; &leukoworynę (folinian wapnia) w dawce 50 mg *i.v.* podaje się dobę po zakończeniu wlewu MTX (*methotrexate*), a następnie 15 mg *i.v.* co 6 h 8 razy lub do chwili obniżenia stężenia MTX < 0,1 μmol/l. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny w dawce 50–100 mg *i.v.* co 4–6 h, jeżeli stężenie MTX wynosi ≥ 20 μmol w 0. godzinie; ≥ 1 μmol/l w 24. godzinie; ≥ 0,1 μmol/l w 48. godzinie po zakończeniu wlewu MTX. Alkalizacja dożylna w celu przyspieszenia wydalania MTX (pH moczu utrzymywane < 7,0); DEX — *dexamethasone*; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *i.t.* (*intrathecal*) — dokanałowo; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; NLPZ — niesteroidowy lek przeciwzapalny

Tabela 2.4.7. Fazy przedleczenia, indukcji i konsolidacji u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) Filadelfia-dodatnią (Ph+, *Philadelphia-positive*) w wieku powyżej 55 lat

Lek	Dawka	Dni
Faza przedleczenia		
Deksametazon (DEX) *i.v./p.o.*	10 mg/m^2	–5. do –1.*
MTX/DEX *i.t.*	15 mg/4 mg	Między –5. a –1.
Indukcja I		
DEX *p.o./i.v.*	40 mg (20 mg > 70. rż.)	1.–2., 8.–9., 15.–16., 22.–23.
Winkrystyna *i.v.*	1 mg	1., 8., 15., 22.
Rytuksymab#	375 mg/m^2	1., 8.
Imatynib *mesylate p.o.*	600 mg	1. — *á la longue*
Trójlekowe *i.t.*## (MTX/arabinozyd cytozyny [Ara-C]/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	10., 24.

→

Tabela 2.4.7. cd. Fazy przedleczenia, indukcji i konsolidacji u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) Filadelfia-dodatnią (Ph+, *Philadelphia-positive*) w wieku powyżej 55 lat

Lek	Dawka	Dni
Konsolidacja I, III, IV		
MTX[&] *i.v.*	1500 mg/m^2 500 mg/m^2 > 70. rż.	36./99./169. (1. dzień tygodni 6., 15., 25.)
PEG-Asp *i.v.*[###]	1000 jm./m^2	37./100./170. (2. dzień tygodni 6., 15., 25.)
Rytuksymab[#]	375 mg/m^2	35./98./168. (1. dzień przed podaniem MTX)
Imatynib *mesylate p.o.*	600 mg	*Á la longue* (wyjątek: nie podawać w dniach stosowania PEG-Asp)
Trójlekowe *i.t.*[##] (MTX/Ara-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	Raz w trakcie cyklu (nie wcześniej niż tydzień po MTX)
Konsolidacja II, IV, VI		
Ara-C *i.v.*	1000 mg/m^2 500 mg/m^2 > 70. rż.	57., 59., 61./127., 129., 131./197., 199., 201. (dni 1., 3., 5. tygodni 9., 19., 29.)
Rytuksymab[#]	375 mg/m^2	56./126./196. (1. dzień przed podaniem cytarabiny)
Imatynib *mesylate p.o.*	600 mg	*Á la longue*
Trójlekowe *i.t.* (MTX/Ara-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	Raz w trakcie cyklu, nie wcześniej niż tydzień po cytarabinie
Leczenie podtrzymujące remisję		
Imatynib *mesylate p.o.*[&&]	600 mg	*Á la longue*
Trójlekowe *i.t.* [##] (MTX/Ara-C/DEX)	15 mg/40 mg/4 mg	Co 3 miesiące w pierwszym roku: łącznie 4 dawki

*Stosować 5 dni z wyjątkiem następujących sytuacji: w przypadku braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach — przerwać oraz w przypadku obniżenia liczby białych krwinek (WBC, *white blood count*) < 1,0 G/l — przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach; [#]dotyczy chorych z ekspresją CD20 na ≥ 20% blastów; przed rozpoczęciem leczenia zaleca się zastosowanie premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwgorączkowym oraz lekiem przeciwhistaminowym; [##]wykonanie punkcji lędźwiowej (PL) powinno być poprzedzone badaniem morfologii krwi (płytki krwi [PLT, *platelets*]) i układu krzepnięcia (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji [APTT, *activated partial thromboplastin time*], międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, *international normalized ratio*], fibrynogen, D-dimery). W przypadku małopłytkowości < 40 G/l i/lub zaburzeń krzepnięcia chorego należy przygotować, stosując substytucję koncentratu krwinek płytkowych (kkp), świeżo mrożone osocze (FFP, *fresh frozen plasma*) oraz leki przeciwkrwotoczne. Wystąpienie tych nieprawidłowości nie zwalnia z konieczności wykonania PL na poszczególnych etapach leczenia. Może spowodować jedynie przesunięcie czasowe; [###]pobranie surowicy w dniach 20., 27. i 34. w celu oznaczenia aktywności asparaginazy (Asp) i anty-Asp; [&]metatreksat (MTX, *methotrexate*) w dawce 1,5 g/m^2 stosowany w 24-godz. wlewie (10% dawki w 30-min. wlewie, następnie 90% dawki w 23,5-godz. wlewie *i.v.*). Dwie godziny przed rozpoczęciem wlewu MTX należy rozpocząć nawadnianie 200 ml/h i alkalizację dwuwęglanami o stężeniu 40–60 mEq/l w celu uzyskania pH moczu > 7,5. Leukoworynę (folinian wapnia) w dawce 50 mg *i.v.* podaje się dobę po zakończeniu wlewu MTX, a następnie 15 mg *i.v.* co 6 h 8 razy lub do chwili obniżenia stężenia MTX < 0,1 μmol/l. Dodatkowe podanie ratunkowe leukoworyny 50–100 mg *i.v.* co 4–6 h, jeśli stężenie MTX wynosi ≥ 20 μmol w 0. godzinie; ≥ 1 μmol/l w 24. godzinie; ≥ 0,1 μmol/l w 48. godzinie po zakończeniu wlewu MTX. Alkalizacja dożylna w celu przyspieszenia wydalania MTX (pH moczu utrzymywać < 7,0); [&&]modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności, w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego; DEX — *dexamethasone*; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *i.t.* (*intrathecal*) — dokanałowo; PEG-Asp — asparaginaza pegylowana

2.4.7.2. B-ALL/LBL z translokacją t(v;11q23); rearanżacją *KMT2A* (dawniej *MLL*)

Rearanżacja *KMT2A* (inaczej *MLL*) najczęściej występuje u dzieci poniżej 1. roku życia. Częstość tego podtypu maleje z wiekiem. Partnerami fuzyjnymi dla genu *MLL* na chromosomie 11q23 są najczęściej geny *AF4* na chromosomie 4., *ENL* na chromosomie 19p13 i *AF9* na chromosomie 9p22. U chorych z obecnością *MLL* dość często obserwuje się nadekspresję kinazy FLT-3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*). Obecność rearanżacji *MLL* wiąże się z wysokim ryzykiem wznowy i niepomyślnym rokowaniem. Do charakterystycznych cech tego podtypu ALL należy wysoka leukocytoza w chwili rozpoznania, zwykle powyżej 100 G/l. Ponadto dość często obserwuje się wyjściowe zajęcie OUN oraz pozaszpikowe nacieki narządowe. Zgodnie z kryteriami stratyfikacji ryzyka w ALL według PALG obecność rearanżacji *MLL* jest wskazaniem do przeprowadzenia allo-HSCT w pierwszej remisji choroby.

2.4.7.3. B-ALL/LBL z t(12;21)(p13;q22.1); *TEL-AML1* (*ETV6-RUNX1*)

Ten podtyp rozpoznaje się sporadycznie u dorosłych chorych. U dzieci natomiast stanowi około 25% ALL/BLL i w tej populacji zawsze powinno się wykonać badania FISH lub reakcji łańcuchowej polimerazy poprzedzonej odwrotną transkrypcją (RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) w celu wykrycia lub wykluczenia obecności tego zaburzenia, podobnie jak badania *BCR-ABL1* u dorosłych. Translokacja (12;21)(p13;22) prowadzi do powstania genu fuzyjnego *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*, który koduje białka fuzyjne o charakterze inhibitora czynnika traskrypcyjnego RUNX1. Immunofenotyp jest podobny do innych B-ALL (CD19+, CD10+, CD34+), często z ekspresją CD13. Leczenie jest typowe, podobne do terapii chorych na ALL/LBL Ph(–) NOS. Rearanżacja *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)* wiąże się z pomyślnym rokowaniem. U ponad 90% dzieci z tym podtypem B-ALL uzyskuje się trwałe wyleczenie.

2.4.7.4. B-ALL/LBL z hiperdiploidią

Ten podtyp jest definiowany jako obecność więcej niż 50 chromosomów w komórkach białaczkowych, zwykle bez innych cytogenetycznych zaburzeń strukturalnych. Często jest stwierdzany u dzieci, u dorosłych znacznie rzadziej (< 10% B-ALL/LBL). Hieperdiploidia u dzieci wiąże się z pomyślnym rokowaniem, znaczenie rokownicze u dorosłych nie jest wystarczająco zbadane.

2.4.7.5. B-ALL/LBL z hipodiploidią

Hipodiploidię w B-ALL definiuje się jako obecność mniej niż 46 chromosomów w limfoblastach. Występuje w około 5% wszystkich B-ALL. Ten podtyp dzieli się na 4 kategorie: prawie haploidię (23–29 chromosomów), niską hipodiploidię (33–39 chromosomów), wysoką hipodiploidię (40–43 chromosomów) i prawie diploidię (44–45 chromosomów). Najgorsze rokowanie wiąże się z prawie haploidią, która występuje niemal wyłącznie u dzieci i często towarzyszą jej mutacje *RAS* i genu dla receptora kinazy tyrozynowej (RTK,

receptor tyrosine kinase). Niska hipodiploidia zwykle wiąże się z mutacjami prowadzącymi do utraty funkcji białka TP53. Podtyp B-ALL z hipodiploidią leczy się podobnie jak inne podtypy B-ALL. Według rekomendacji niektórych grup badawczych to zaburzenie jest wskazaniem do przeprowadzenia allo-HSCT w pierwszej remisji choroby (IIIA).

2.4.7.6. B-ALL/LBL z translokacją (5;14)(q31.1;q32.3); *IL3-IGH*

Rearanżacja IL3-IGH będąca wynikiem t(5;14) to bardzo rzadkie zaburzenie, które występuje w mniej niż 1% B-ALL/LBL. Często towarzyszy mu reaktywna ezynofilia, której obecność we krwi obwodowej powinna nasuwać podejrzenie rearanżacji *IL3-IGH*. U części chorych odsetek blastów w szpiku jest niski. W takiej sytuacji wykrycie t(5;14)(q31;q32*; IL3-IGH* jest wystarczające do potwierdzenia rozpoznania B-ALL/LBL. Leczenie i rokowanie nie wyróżniają tej białaczki spośród innych podtypów B-ALL/LBL.

2.4.7.7. B-ALL z translokacją (1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*

Ten podtyp B-ALL stanowi około 6% B-ALL, choć wydaje się rzadziej występować u dorosłych niż u dzieci. Obejmuje również alternatywną translokację (17;19); *TCF3-HLF*. Historycznie obecność t(1;19) wiązano z niepomyślnym rokowaniem i zwiększonym ryzykiem zajęcia OUN. Wydaje się jednak, że wprowadzenie intensywnych programów chemioterapii zniosło niekorzystne rokowanie związane z tym zaburzeniem. Immunofenotypowo B-ALL z rearanżacją *TCF3-PBX1* charakteryzują nieobecność CD34 i silna ekspresja CD9 oraz w większości przypadków — ekspresja *BCL6*. Obecność rearanżacji *TCF3-HLF* wiąże się z niepomyślnym rokowaniem. Leczenie tej białaczki jest typowe, takie jak w innych podtypach B-ALL.

2.4.7.8. B-ALL typu *BCR-ABL1-like*

Ten podtyp występuje jako nowa tymczasowa jednostka w klasyfikacji WHO. Jest to grupa B-ALL charakteryzująca się profilem ekspresji genów zbliżonym do B-ALL z obecnością chromosomu Ph, w których nie stwierdza się jednak obecności t(9;22)/*BCR-ABL1*. Ten podtyp stanowi 10–25% B-ALL, jest rzadszy u dzieci z B-ALL standardowego ryzyka, a częstszy u młodzieży i dorosłych. Ryzyko jego wystąpienia jest również większe u chorych z zespołem Downa.

W B-ALL *BCR-ABL1-like* najczęściej występują translokacja *CRLF2*, którą wykrywa się w około połowie przypadków. Produkt białkowy translokacji *CRFL2* (TSLPR) ulega silnej ekspresji na komórkach białaczkowych i można go wykryć metodą MFC. Rzadziej występują rearanżacje prowadzące do zaburzeń i aktywacji receptora dla erytropoetyny (EPOR, *erythropoietin receptor*). W około połowie przypadków z translokacją *CRLF2* stwierdza się również mutacje *JAK2* lub *JAK1*. Inne częste mutacje dotyczą genów *IKZF1* i *CDKN2A/B*. Często stwierdza się również translokacje prowadzące do przeniesienia genu *ABL1* w rejon genów *ABL2, ABL2, PDGFRB, NTRK3, TYK2, CSF1R i JAK2*. U dzieci z rearanżacją *EBF1-PDGFRB* opornych na chemioterapię indukującą remisję opisywano spektakularne odpowiedzi na leczenie imatynibem i dazatynibem.

Rokowanie w B-ALL *BCR-ABL1-like* jest niepomyślne. Trwają badania nad możliwością poprawy wyników leczenia tego podtypu ALL za pomocą leczenia celowanego, przede wszystkim inhibitorów kinaz.

2.4.7.9. B-ALL z wewnątrzchromosomową amplifikacją chromosomu 21. (iAMP21)

Ten nowy tymczasowy podtyp białaczki charakteryzuje się amplifikacją części chromosomu 21. W badaniu FISH z użyciem sondy dla genu *RUNX1* wykrywa się 5 lub więcej kopii tego genu. Występuje u około 2% starszych dzieci, u dorosłych jest rzadko opisywany. Występowanie tego zaburzenia genetycznego jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, jednak intensywna chemioterapia pozwala na poprawę rokowania.

2.4.7.10. ALL/LBL u kobiet w ciąży

Zachorowania na ALL/LBL w okresie ciąży są rzadkie i dotyczą około 1 na 75––100 tys. ciąż. Leczenie ALL/LBL w okresie ciąży jest poważnym problemem medycznym i etycznym. Postępowania w tej sytuacji klinicznej jest oparte na wiedzy pochodzącej z retrospektywnych analiz, opisów przypadków i doświadczeniu ośrodka leczącego.

Opieka nad chorymi powinna być prowadzona wspólnie z ginekologami. W I trymestrze cytostatyki mogą wywołać efekt teratogenny, o czym chora powinna zostać szczegółowo poinformowana w celu podjęcia decyzji dotyczącej dalszego postępowania dotyczącego ciąży i leczenia. Szczególnie działanie toksyczne na płód charakteryzuje metotreksat i L-asparaginazę. Metotreksat wywiera silny wpływ na organogenezę i nie powinien być podawany przed 20. tygodniem ciąży. L-asparaginaza dodatkowo zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leki z grupy TKI, które powinny być stosowane w ALL z obecnością Ph, są również teratogenne. Najmniejsze ryzyko działania teratogennego cechuje kortykosteroidy i alkaloidy *vinca*. W II trymestrze leczenie zwykle prowadzi się w sposób standardowy. W III trymestrze należy rozważyć wcześniejsze zakończenie ciąży i następnie włączenie leczenia po urodzeniu dziecka. Kobiety w trakcie chemioterapii nie mogą karmić piersią z powodu przenikania cytostatyków do mleka.

2.4.7.11. ALL/LBL u chorych z zespołem Downa

Występowanie ALL/LBL u chorych z zespołem Downa dotyczy głównie dzieci. W tej grupie pacjentów stwierdza się zwiększone ryzyko wystąpienia podtypu B-ALL *BCR-ABL1-like*. Leczenie jest typowe, tak jak w innych podtypach ALL/LBL Ph(–). Rokowanie w tej grupie chorych jest niepomyślne z powodu wysokiej częstości nawrotów i wysokiej śmiertelności związanej z ryzykiem ciężkich powikłań infekcyjnych w trakcie chemioterapii.

2.4.7.12. ALL z wczesnych prekursorów limfocytów T

Ten nowy, tymczasowy podtyp — ALL z wczesnych prekursorów limfocytów T (ETP-ALL, *early T-cell precursor ALL*) — stanowi 10–13% T-ALL u dzieci i 5–10% u dorosłych. Komórki nowotworowe cechują: ekspresja CD7, brak ekspresji CD1a i CD5 oraz dodatkowo ekspresja przynajmniej jednego antygenu charakterystycznego dla komórek mieloidalnych i komórek macierzystych, do których zalicza się CD34, CD117, HLADR, CD13, CD33, CD11b, lub CD65. W ETP-ALL występują mutacje, które częściej stwierdza się w białaczkach mieloidalnymi niż limfoidalnych, takie jak mutacje genów *FLT3, DNMT3A, IDH1, IDH2* oraz genów rodziny Ras. Ten podtyp początkowo wydawał się wiązać z niepomyślnym rokowaniem, jednak w badaniach obejmujących większe grupy chorych, w których stosowano protokoły intensywnej chemioterapii, różnice w wynikach leczenia ETP-ALL i innych podtypów ALL nie były znamienne statystycznie.

Piśmiennictwo

1. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. i wsp. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391–405.
2. Swerdlow S., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition. IARC, 2017.
3. Hoelzer D., Bassan R., Dombret H. i wsp.; ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2016; 27 (supl. 5): v69–v82.
4. Sant M., Allemani C., Tereanu C. i wsp.; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010; 116: 3724–3734.
5. Béné M.C., Nebe T., Bettelheim P. i wsp. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. Leukemia 2011; 25: 567–574.
6. Bassan R., Spinelli O., Oldani E. i wsp. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood 2009; 113: 4153–4162.
7. Giebel S., Marks D.I., Boissel N. i wsp. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2019; 54: 798–809.
8. Holowiecki J., Krawczyk-Kulis M., Giebel S. i wsp. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. Br. J. Haematol. 2008; 142: 227–237.
9. Thomas D.A., O'Brien S., Faderl S. i wsp. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 3880–3889.
10. Maury S., Chevret S., Thomas X. i wsp.; for GRAALL. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. N. Engl. J. Med. 2016; 375: 1044–1053.
11. Giebel S., Czyz A., Ottmann O. i wsp. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Cancer 2016; 122: 2941–2951.
12. Chalandon Y., Thomas X., Hayette S. i wsp.; Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015; 125: 3711–3719.

13. Chiaretti S., Vitale A., Vignetti M. i wsp. A sequential approach with imatinib, chemotherapy and transplant for adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia: final results of the GIMEMA LAL 0904 study. Haematologica 2016; 101: 1544–1552.
14. Vignetti M., Fazi P., Cimino G. i wsp. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. Blood 2007; 109: 3676–3678.
15. Giebel S., Krawczyk-Kuliś M., Adamczyk-Cioch M. i wsp.; Polish Adult Leukemia Group. Prophylaxis and therapy of central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. Pol. Arch. Med. Wewn. 2008; 118: 356–361.
16. Giebel S., Thomas X., Hallbook H. i wsp. The prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukaemia: a joint analysis of five randomised trials on behalf of the EWALL. Eur. J. Cancer 2012; 48: 360–367.
17. Giebel S., Krawczyk-Kulis M., Adamczyk-Cioch M. i wsp.; Polish Adult Leukemia Group. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). Ann. Hematol. 2006; 85: 717–722.
18. Kantarjian H., Stein A., Gökbuget N. i wsp. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N. Engl. J. Med. 2017; 376: 836–847.
19. Kantarjian H.M., DeAngelo D.J., Stelljes M. i wsp. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N. Engl. J. Med. 2016; 375: 740–753.
20. Gökbuget N., Basara N., Baurmann H. i wsp. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. Blood 2011; 118: 3504–3511.
21. Giebel S., Labopin M., Potter M. i wsp. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: an analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Eur. J. Cancer 2018; 96: 73–81.
22. Pfeifer H., Wassmann B., Bethge W. i wsp.; GMALL Study Group. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2013; 27: 1254–1262.
23. Pfeifer H., Lange T., Wystub S. i wsp. Prevalence and dynamics of bcr-abl kinase domain mutations during imatinib treatment differ in patients with newly diagnosed and recurrent bcr-abl positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2012; 26: 1475–1481.
24. Ottmann O., Dombret H., Martinelli G. i wsp. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. Blood 2007; 110: 2309–2315.

2.5. Przewlekła białaczka limfocytowa

Iwona Hus, Dariusz Wołowiec

2.5.1. Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest nowotworem układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej — pozalimfatycznych. Według obowiązującej obecnie klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku CLL należy do nowotworów układu chłonnego wywodzących się obwodowych limfocytów B.

2.5.2. Epidemiologia

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą białaczką u osób dorosłych w krajach półkuli zachodniej i stanowi 30–40% wszystkich białaczek w tej populacji. Zachorowalność na CLL wynosi 4,2/100 000 osób rocznie i jest większa u osób rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mężczyźni chorują prawie 2-krotnie częściej niż kobiety; CLL jest chorobą osób starszych, mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 67–72 lata. Osoby w wieku powyżej 65. roku życia stanowią ponad 70% chorych na CLL, a 10–15% pacjentów ma mniej niż 50 lat. Opisano rodzinne występowanie CLL — ryzyko zachorowania wśród krewnych pierwszej linii jest 2,5–8,5-krotnie większe w porównaniu z osobami bez wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby.

2.5.3. Patogeneza

Patogeneza CLL jest bardzo złożona i nadal nie została w pełni wyjaśniona. Komórki białaczkowe odpowiadają subpopulacji immunoniekompetentnych limfocytów B i cechują się charakterystycznym wzorem ekspresji antygenów powierzchniowych ze współwystępowaniem markerów linii B (CD19, CD20 i CD23) i antygenu CD5. Wykazano, że 99% komórek białaczkowych krwi obwodowej zatrzymanych jest w fazie G0/G1 cyklu komórkowego i wykazuje wydłużenie czasu przeżycia. Wynika to z zahamowania apoptozy związanego ze zwiększoną ekspresją białek antyapoptotycznych, przede wszystkim z rodzin BCL2 i IAP, i zmniejszoną ekspresją proapoptotycznych białek z rodzin BAX i BAK.

Wcześniej CLL uważano za chorobę związaną przede wszystkim z akumulacją komórek białaczkowych, obecnie wiadomo jednak, że limfocyty białaczkowe proliferują głównie w węzłach chłonnych, w mniejszym stopniu w szpiku. Wzrost i proliferacja są w bardzo dużym stopniu zależne od mikrośrodowiska w układzie chłonnym, które dostarcza sygnałów sprzyjających klonalnej ekspansji i rozwojowi oporności na leczenie. Są one przekazywane przez receptor limfocytu B (BCR, *B-cell receptor*) — prowadzą do aktywacji dróg sygnałowych, zwłaszcza kinazy 3-fosfatydyloinozytolu/kinazy serynowo-treoninowej (PI3K/AKT, *phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase*), aktywatora kinazy ERK/kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (MEK/ERK, *ERK activator kinase/extracellular signal-regulated kinase*) i jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (NF-κB, *nuclear factor κB*), ważnych dla przeżycia i/lub proliferacji komórek białaczkowych.

Uważa się, że jednym z kluczowych zjawisk w rozwoju CLL jest przewlekła aktywacja BCR. Nie wyjaśniono, czy ma ona charakter autonomiczny, związany z wewnętrzną mutacją w obrębie receptora, czy jest wywołana przez antygeny endogenne lub egzogenne. Poznanie roli, jaką zaburzenia apoptozy oraz sygnały przekazywane z mikrośrodowiska przez BCR odgrywają w patogenezie CLL, przyczyniło się do opracowania nowych strategii terapii celowanych w postaci antagonistów BCL2 i inhibitorów kinazy tyrozynowej blokujących przewodnictwo przez BCR.

2.5.4. Diagnostyka

2.5.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Początek choroby jest zwykle bezobjawowy, stwierdza się jedynie nieprawidłowości w morfologii krwi w postaci leukocytozy z limfocytozą. W bardziej zaawansowanych stadiach klinicznych obserwuje się: limfadenopatię, hepatomegalię i splenomegalię, nawracające zakażenia związane z upośledzeniem odporności typu komórkowego i humoralnego, osłabienie, bladość powłok, skazę krwotoczną. Niekiedy występują objawy ogólne: utrata masy ciała, nocne poty, gorączka i osłabienie.

2.5.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

W morfologii krwi u chorych na CLL stwierdza się leukocytozę z limfocytozą. U części pacjentów występują również niedokrwistość i/lub małopłytkowość, które mogą wynikać z nacieczenia szpiku komórkami nowotworowymi lub ze zjawisk autoimmunizacyjnych. Limfocyty białaczkowe przypominają morfologią prawidłowe, dojrzałe limfocyty B. Są to

małe komórki o wąskim rąbku cytoplazmy, zbitym jądrze z brakiem wyraźnego jąderka i zagęszczoną chromatyną. Oprócz nich można również znaleźć większe atypowe limfocyty lub prolimfocyty, ich odsetek nie może jednak przekraczać 55%, ponieważ wówczas rozpoznaje się przewlekłą białaczkę prolimfocytową.

W rozmazie krwi typowe dla CLL są fragmenty rozpadłych komórek, tak zwane cienie Gumprechta. U chorych z niedokrwistością hemolityczną stwierdza się zwiększoną liczbę retikulocytów, wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego (BTA) — odczynu Coombsa — zwykle jest dodatni. U chorych na CLL często występuje hipogammaglobulinemia, która może dotyczyć wszystkich klas immunoglobulin (Ig). Niekiedy zwiększają się: aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i stężenie β_2-mikroglobuliny, co jest rokowniczo niekorzystne. W badaniach obrazowych można stwierdzić miejscową lub uogólnioną limfadenopatię i/lub hepatosplenomegalię.

2.5.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

W badaniu cytologicznym szpiku obserwuje się zwiększony odsetek limfocytów, przekraczający zwykle 30%. W zaawansowanych stadiach klinicznych prawidłowy układ krwiotwórczy jest wyparty przez klon białaczkowy. W trepanobiopsji naciekanie szpiku przez komórki nowotworowe może mieć charakter guzkowy, śródmiąższowy lub rozlany, co ma znaczenie rokownicze. W ocenie patomorfologicznej węzła chłonnego stwierdza się rozlane nacieki z małych limfocytów B, obraz zaś odpowiada chłoniakowi z małych limfocytów B (SLL, *small lymphocytic lymphoma*).

W ostatnich latach ustalono czynniki rokownicze, które stały się podstawą opracowania nowych strategii terapeutycznych. Należą do nich: markery immunofenotypowe (ZAP-70 i CD38), oceniane za pomocą cytometrii przepływowej, stan hipermutacji somatycznej *IgHV* (*immunoglobulin heavy chain variable*) i aberracje cytogenetyczne w komórkach białaczkowych. Zaburzenia cytogenetyczne występują u ponad 80% chorych przy rozpoznaniu CLL [1]. Najczęstsza z nich jest delecja 13q14, występująca u około 55% pacjentów, głównie ze zmutowaną konfiguracją *IgHV*. Rzadziej obserwuje się delecję 11q (ok. 18%), której obecność koreluje z masywną limfadenopatią, młodszym wiekiem i krótszym czasem przeżycia. Trisomia chromosomu 12., o pośrednim znaczeniu rokowniczym, występuje u około 16% chorych. Najrzadziej, u około 7% pacjentów (zwykle z postacią niezmutowaną IGVH), przy rozpoznaniu choroby występuje delecja 17p (del17p), w której przebiegu dochodzi do mono- lub biallelicznej utraty *TP53* i oporności na chemioterapię (leki alkilujące i analogi nukleozydów puryn). Częstość występowania delecji 17p zwiększa się do 30–40% wraz z progresją CLL.

2.5.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Podstawowym kryterium diagnostycznym CLL jest stwierdzenie we krwi obwodowej monoklonalnych limfocytów B w liczbie co najmniej 5 G/l [2]. Klonalność limfocytów białaczkowych powinna być potwierdzona za pomocą oznaczenia łańcuchów lekkich kappa i lambda metodą cytometrii przepływowej. Komórki białaczkowe cechują się koekspresją antygenów CD5, CD19 i CD23 oraz brakiem lub małą ekspresją CD22, CD79b i FMC7. Ekspresja powierzchniowych Ig oraz antygenów CD20 i CD79b na komórkach CLL jest

mniejsza niż na prawidłowych limfocytach B. W przypadku stwierdzenia we krwi obwodowej klonalnych limfocytów o fenotypie CLL w liczbie poniżej 5 G/l przy równoczesnej limfadenopatii i/lub hepatosplenomegalii należy rozpoznać SLL [2]. Rozpoznanie powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym węzła chłonnego lub innej zajętej tkanki. W diagnostyce różnicowej należy przede wszystkim brać pod uwagę: białaczkę prolimfocytową B-komórkową (B-PLL, *B-cell prolymphocytic leukemia*), chłoniaka z komórek płaszcza (MCL, *mantle cell lymphoma*), chłoniaka z komórek strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), a także białaczkę włochatokomórkową (HCL, *hairy cell leukemia*) i chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*). W przypadkach wątpliwych pomocne są badania histopatologiczne i cytogenetyczne, na przykład w kierunku translokacji t(11;14), typowej dla MCL.

Badanie szpiku (biopsja aspiracyjna, trepanobiopsja) nie jest wymagane do rozpoznania CLL. Trepanobiopsja jest zalecana w celu zróżnicowania cytopenii autoimmunizacyjnej i związanej z wyparciem prawidłowego utkania szpiku przez komórki białaczkowe. Wykonanie trepanobiopsji w celu stwierdzenia całkowitej remisji (CR, *complete remission*) zaleca się jedynie w badaniach klinicznych, natomiast nie zawsze jest konieczne w praktyce. Biopsja węzła chłonnego wskazana jest tylko w sytuacji podejrzenia transformacji CLL w bardziej agresywną postać chłoniaka (zespół Richtera [RS, *Richter's syndrome*]).

Wstępna ocena kliniczna i laboratoryjna przy rozpoznaniu CLL powinna obejmować [3]:

— wywiad, badanie przedmiotowe, ocenę stanu wydolności fizycznej;
— morfologię krwi ze wzorem odsetkowym i oceną retikulocytów;
— immunofenotyp limfocytów krwi obwodowej;
— bezpośredni test antyglobulinowy (BTA);
— rutynowe badania biochemiczne z oceną aktywności LDH, bilirubiny i stężenia Ig (IgG, IgA, IgM).

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania cytogenetyczne w kierunku delecji 17p (metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* [FISH, *fluorescent in situ hybridization*]), a w razie jej nieobecności — mutacji genu *TP53* (metodami biologii molekularnej). Badania w kierunku delecji 17p/mutacji *TP53* są również zalecane przed każdą kolejną linią leczenia (1A) [4]. Przed zastosowaniem immunochemioterapii zaleca się dodatkowo badania wirusologiczne w kierunku: wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*): HBsAg, przeciwciała anty-HBc, oraz typu C (HCV, *hepatitis C virus*), przeciwciała anty-HCV, cytomegalowirusa (CMV, *cytomegalovirus*) i ludzkiego wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) [3].

W praktyce klinicznej zazwyczaj nie ma potrzeby wykonywania tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) w celu ustalenia stadium klinicznego ani odpowiedzi na leczenie [5]. Jest ona zwykle niezbędna w badaniach klinicznych. W praktyce klinicznej w większości przypadków wystarczy wykonać radiogram klatki piersiowej i badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) nie ma zastosowania u chorych na CLL, z wyjątkiem przypadków transformacji Richtera lub jej podejrzenia.

2.5.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Podstawą oceny stanu zaawansowania CLL jest wprowadzona w 1975 roku klasyfikacja Raia [6] oraz przedstawiona w 1981 roku klasyfikacja Bineta [7]. Obie opracowano na podstawie wyników morfologii krwi i badania fizykalnego. Ostatnio coraz częściej stosuje się uproszczoną trzystopniową klasyfikację Raia (tab. 2.5.1).

Opisano wiele parametrów klinicznych i laboratoryjnych, które korelują z niekorzystnym rokowaniem chorych na CLL. Najważniejszym z nich pozostaje stadium zaawansowania klinicznego według Raia lub Bineta. Obie klasyfikacje nie dostarczają jednak informacji odnośnie do ryzyka progresji u chorych we wczesnych stadiach klinicznych, którzy stanowią obecnie większość przypadków nowo rozpoznanej CLL, ani nie mają znaczenia predykcyjnego co do wrażliwości na chemioterapię. Istotne znaczenie rokownicze w CLL mają ponadto parametry kliniczne (wiek, płeć, choroby współistniejące) oraz laboratoryjne (β_2-mikroglobulina, LDH, kinaza tymidynowa, rozpuszczalny receptor CD23, czas podwojenia limfocytów, typ naciekania szpiku przez białaczkowe limfocyty).

Obecnie za jeden z czynników o największym znaczeniu rokowniczym w CLL uważa się stan mutacyjny genów *IgVH*. Nieobecność mutacji jest związana z krótkim przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) oraz całkowitym przeżyciem

Tabela 2.5.1. Stopień zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej według klasyfikacji Raia i Bineta (źródła [6, 7])

Parametr	Stopień zaawansowania
Klasyfikacja Raia	
Limfocytoza bezwzględna ≥ 5,0 G/l	0
Limfocytoza bezwzględna ≥ 5,0 G/l i limfadenopatia	I
Limfocytoza bezwzględna ≥ 5,0 G/l i spleno- i/lub hepatomegalia	II
Limfocytoza bezwzględna ≥ 5,0 G/l i hemoglobina < 11 g/dl*	III
Limfocytoza bezwzględna ≥ 5,0 G/l i małopłytkowość < 100 G/l*	IV
Klasyfikacja Bineta	
Zajęcie ≤ 2 obszarów narządów chłonnych**	A
Zajęcie > 2 obszarów narządów chłonnych**	B
Hemoglobina < 10 g/dl i/lub małopłytkowość < 100 G/l*	C
Uproszczona klasyfikacja Raia	
Limfocytoza bezwzględna ≥ 5,0 G/l	Niskie ryzyko
Limfocytoza bezwzględna ≥ 5,0 G/l i limfadenopatia i/lub hepatosplenomegalia	Pośrednie ryzyko
Limfocytoza bezwzględna ≥ 5,0 G/l i hemoglobina < 11 g/dl i/lub małopłytkowość (< 100 G/l)*	Wysokie ryzyko

*Z wyjątkiem niedokrwistości i małopłytkowości o podłożu autoimmunizacyjnym i/lub zależnych od innych przyczyn, niezwiązanych z przewlekłą białaczką limfocytową; **jako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się jedną grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę i wątrobę

(OS, *overall survival*) [8]. Izolacja DNA oraz określenie sekwencji *IgVH* to trudna, pracochłonna i kosztowna technika, z tego powodu jest trudno dostępna w codziennej praktyce klinicznej w polskich warunkach. Niezależne znaczenie prognostyczne w CLL mają również: ekspresja białka ZAP-70 w komórkach białaczkowych oraz antygenu CD38 na ich powierzchni. Oba parametry są oceniane metodą cytometrii przepływowej, ich zastosowanie w praktyce klinicznej nie jest jednak zalecane z powodu braku standaryzacji metod wykonywania.

Spośród wszystkich czynników prognostycznych największe znaczenie praktyczne, wpływające na wybór opcji terapeutycznej u chorych na CLL, mają zaburzenia cytogenetyczne o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym: delecja 11q, a przede wszystkim delecja 17p. Wprowadzenie rytuksymabu do leczenia CLL istotnie przyczyniło się do poprawy rokowania u chorych z del11p. W wynikach badania CLL8 wykazano, że dołączenie rytuksymabu do schematu fludarabina + cyklofosfamid (FCR) sprawia, że rokowanie u osób z del11q staje się takie samo jak u chorych bez tej anomalii cytogenetycznej [9]. Grupę o najgorszym rokowaniu nadal stanowią pacjenci z delecją 17p/mutacją *TP53*, choć wprowadzenie do leczenia inhibitorów BCR przyczyniło się do istotnego wydłużenia ich przeżycia.

W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach wykazano niekorzystne znaczenie rokownicze złożonego kariotypu (≥ 3 niezależne aberracje cytogentyczne) [10, 11]. Nowoczesne metody biologii molekularnej, między innymi sekwencjonowanie następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*), umożliwiły określenie nowych zaburzeń związanych z niekorzystnym rokowaniem, takich jak mutacje genów *NOTCH1*, *MYD88, SF3B1* i *BIRC3*. Ocena klinicznego znaczenia tych mutacji jest nadal przedmiotem badań i ich oznaczanie nie jest obecnie zalecane w praktyce klinicznej.

2.5.5. Leczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa jest w zdecydowanej większości przypadków chorobą nieuleczalną, a celem terapii — podobnie jak w innych indolentnych nowotworach układu chłonnego — są kontrola progresji choroby, przedłużenie życia i poprawa jego jakości. Dlatego pacjenci ze stabilną, bezobjawową chorobą i z małą masą nowotworu wymagają jedynie obserwacji (strategia *wait & watch*) (1A) [2]. Wskazania do rozpoczęcia leczenia chorych na CLL [2] przedstawiono w tabeli 2.5.2.

Trzeba pamiętać, że liczba limfocytów nieraz wykazuje znaczne wahania, na przykład w odpowiedzi na infekcję lub też bez uchwytnych przyczyn. Dlatego wykazanie istotnego podwyższenia limfocytozy zawsze wymaga kontroli w celu upewnienia się, że jest to wyraz stałej tendencji do progresywnego zwiększania się liczby limfocytów, a nie zjawisko jednorazowe.

Postęp, jaki się dokonał w ostatnich latach w poznaniu biologii CLL, przyczynił się do wprowadzenia nowych leków do terapii tej choroby, co wpłynęło na zmianę obowiązujących standardów leczenia. W tabeli 2.5.3 przedstawiono wybrane badania kliniczne III fazy dotyczące leczenia CLL [9, 12–19], a w tabeli 2.5.4 — wybrane schematy zalecane w leczeniu CLL [9, 13–27].

Tabela 2.5.2. Wskazania do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej według *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL) (IA) (źródło [2])

Postępująca niewydolność krwiotwórcza szpiku objawiająca się niedokrwistością (stężenie Hb < 10 g/dl) i/lub małopłytkowością (liczba PLT < 100 G/l)*
Znaczne (≥ 6 cm poniżej łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony
Znaczne (≥ 10 cm w najdłuższym wymiarze), postępujące lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych
Progresja limfocytozy krwi obwodowej (zwiększenie liczby limfocytów o ≥ 50% w ciągu 2 miesięcy lub ich podwojenie się w ciągu < 6 miesięcy)
Niedokrwistość lub małopłytkowość autoimmunizacyjna niedostatecznie kontrolowane kortykosteroidoterapią
Wystąpienie ≥ 1 z objawów systemowych:
— niezamierzone zmniejszenie masy ciała o ≥ 10% w ciągu poprzedzających 6 miesięcy
— znaczne osłabienie (wskaźnik wydolności ≥ 2 wg ECOG)
— gorączka > 38°C niespowodowana infekcją i trwająca ≥ 2 tygodnie
— nocne poty niespowodowane infekcją i trwające co najmniej miesiąc
Objawowe lub czynnościowe zajęcie narządów pozawęzłowych

*Można odstąpić od leczenia w przypadku, gdy liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) wynosząca < 100 G/l utrzymuje się na stabilnym poziomie przez długi okres; Hb — hemoglobina; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*

2.5.5.1. Leczenie pierwszej linii

Wybór schematu leczenia zależy od:

— stanu wydolności fizycznej pacjenta;
— czynników predykcyjnych odpowiedzi na leki alkilkujące i analogi puryn (del17p/mutacja *TP53*);
— czynników predykcyjnych odpowiedzi na immunochemioterapię (stan mutacji genów *IGVH*).

Uwzględniając, że najlepsze wyniki uzyskuje się schematami zawierającymi analogi puryn, należy wyodrębnić chorych, którzy mogą otrzymać leki z tej grupy w pełnych dawkach, a więc względnie młodych, w dobrym stanie ogólnym, bez niewydolności nerek ani poważnych chorób współistniejących (*fit*). Drugą grupę stanowią osoby, u których chemioterapia musi być zredukowana ze względu na choroby współistniejące, upośledzenie funkcji nerek lub podeszły wiek (*unfit*). U niektórych pacjentów stan ogólny nie pozwala na zastosowanie jakiejkolwiek chemioterapii (*frail*).

Zaliczenie chorego do grupy *fit* opiera się w praktyce klinicznej na nieobecności przeciwwskazań do podania mu analogu puryn w pełnej dawce. Ogólnie przyjęte przeciwwskazania opracowane przez grupę niemiecką (GCLLSG, *German CLL Study Group*) to [28]: klirens kreatyniny poniżej 70 ml/min i/lub brak istotnych chorób współistniejących, liczba punktów w skali CIRS (*Cumulative Index Rating Scale*) powyżej 6 [28, 29]. Zalecenia dotyczące leczenia pierwszej linii CLL przedstawiono na rycinie 5.1.

2.5.5.1.1. Chorzy bez delecji 17p/mutacji *TP53*

Pacjenci bez innych chorób współistniejących (*fit*)

Za „złoty standard" leczenia w tej grupie chorych uważa się immunochemioterapię według schematu FCR (IA) [3, 30], który pozwala uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wynoszący około 90%, w tym odsetek CR powyżej 40%, jak również dłuższe przeżycie wolne od wznowy w stosunku do schematu FC (tab. 2.5.3). Grupą o szczególnie dobrym rokowaniu są chorzy z obecnością mutacji genów dla

Tabela 2.5.3. Wyniki wybranych badań klinicznych III fazy dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*)

Badanie	Protokół	Liczba chorych	Mediana wieku	ORR (%)	CR (%)	PFS	OS	Piśmiennictwo
Pierwsza linia leczenia								
CLL8 Hallek (2010)	FC FCR	409 408	61 61	80 90*	22 44*	33 miesiące 52 miesiące * (mediana obserwacji 59 miesięcy)	86 miesięcy nie osiągnięto*	[9, 12]
CLL10 Eichhorst (2016)	FCR BR	282 279	62 61	95 96	40 31* Brak różnicy u chorych > 65. rż.	55,2 41,7* Brak różnicy u chorych > 65. rż.	91% po 3 latach 92% po 3 latach	[13]
CLL11 Goede (2014)	Chl R+Chl G+Chl	118 233 238	72 73 74	31,4 65,7 77,7	0 7,3 22,3	11,1 miesiąca 16,3 miesiąca 26,7 miesiąca	Nie osiągnięto Nie osiągnięto Nie osiągnięto	[14]
COMPLEMENT-1 Hillmen (2015)	Chl Ofa+Chl	226 221	69 70	69 82	1 14	13,1 miesiąca 22,4 miesiąca	BD BD	[15]
RESONATE-2 Burger (2015)	Chl Ibrutynib	133 136	73 72	35 86	2 4	18,9 miesiąca Nie osiągnięto	85% (po 24 miesiącach) 98% (po 24 miesiącach)	[16]
Leczenie opornej/nawrotowej CLL								
NCT01539512 Furman 2014	Rytuksymab Idelalizyb + rytuksymab	110 110	71 71	13 81	0 0	5,5 Nie osiągnięto (po 24 tygodniach)	80 92 (po 12 miesiącach)	[17]
RESONATE (Byrd 2014)	Ofa Ibrutynib	196 195	67 67	4 63	0 0	8,1 Nie osiągnięto (mediana obserwacji 9,4 miesiąca)	81 90 (po 12 miesiącach)	[18]
MURANO	BR Wenetoklaks + rytuksymab	195 194	66 64,5	67,7 93,3	8,2 26,8	17 miesięcy Nieosiągnięty	86,6 91,9 (po 24 miesiącach)	[19]

*Różnica istotna statystycznie; ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi; CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; OS (*overall survival*) — całkowite przeżycie; Chl — chlorambucyl; F — fludarabina; C — cyklofosfamid; R — rytuksymab; B — bendamustyna; G — obinutuzumab; Ofa — ofatumumab; BD — brak danych

Tabela 2.5.4. Wybrane schematy stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Schemat/ leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi	Piśmiennictwo
Chlorambucyl	0,1 mg/kg mc. 0,4–0,8 mg/mc. 10 mg/m^2 40 mg/m^2	*p.o.*	Leczenie ciągłe 1. i 15. 1.–7. 1.	 Cykle 28 dni Cykle 28 dni Cykle 28 dni	[21]
FCR F C R	 25/40 mg/m^2 250 mg/m^2 375 mg/m^2 (cykl 1.) 500 mg/m^2 (cykle 2.–6.)	 *i.v./p.o.* *i.v., p.o* *i.v.*	 1.–3. 1.–3. 1. 1.	Cykle 28 dni	[9]
CCR Cl C R	 0,12 mg/kg mc. 650 mg/m^2 375 mg/m^2 (cykl 1.) 500 mg/m^2 (cykle 2.–6.)	 *p.o.* *p.o.* *i.v.*		Cykle 28 dni	[21]
BR B R	 90 mg/m^2* (70 mg/m^2**) 375 mg/m^2 (cykl 1.) 500 mg/m^2 (cykle 2.–6.)	 *i.v.* *i.v.*	 1.–2. 1. 1.	Cykle 28 dni	[13, 22]
Alemtuzumab	30 mg	*i.v.*	3 × w tygodniu	Do 12 tygodni	[23]
Alemtuzumab + MP	30 mg 1 g/m^2	*i.v.* *i.v.*	3 × w tygodniach 1.–5.	Do 16 tygodni co 28 dni	[24]
Chlorambucyl + rytuksymab	0,5 mg/kg mc. 375 mg/m^2 (cykl 1.) 500 mg/m^2 (cykle 2.–6.)	*p.o.* *i.v.*	1., 15. 1.	Cykle 28 dni, do 6 cykli	[14]
Chlorambucyl + obinutuzumab	0,5 mg/kg mc. 1000 mg	*p.o.* *i.v.*	1., 15. 1., 8., 15. (1. cykl) 1. (cykle 2.–6.)	Cykle 28 dni, do 6 cykli 1. wlew rozłożony na 2 dni	[14]
Chlorambucyl + ofatumumab	10 mg/m^2 300 mg 1000 mg 1000 mg	*p.o.* *i.v.*	1.–7. Dzień 1., cykl 1. Dzień 8., cykl 1. Dzień 1., cykle 2.–12.	Cykle 28 dni, 3–12 cykli lub do najlepszej odpowiedzi	[15]
Ibrutynib	420 mg/d.	p.o.	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	[18]

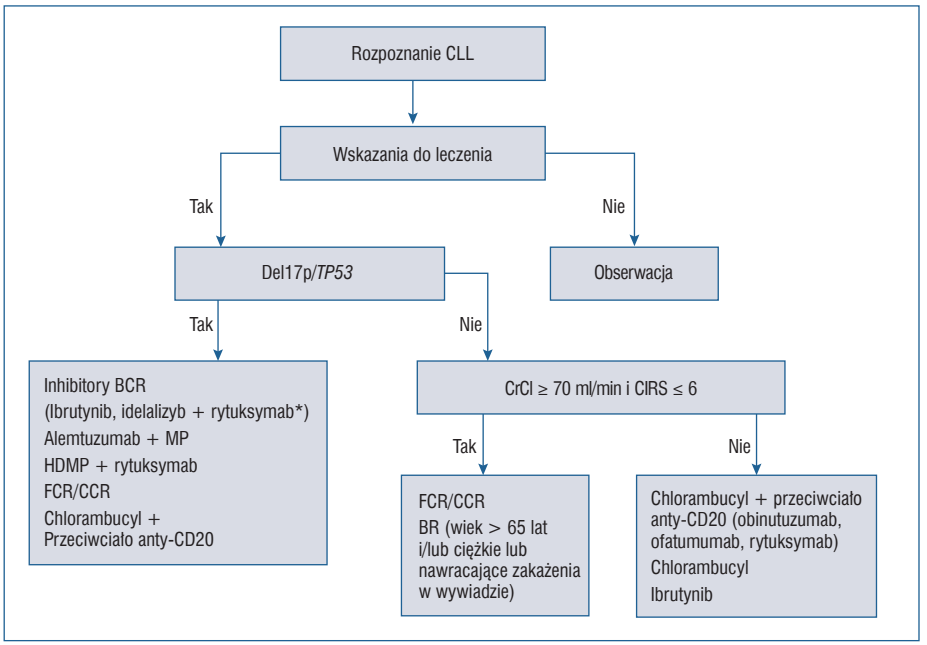
→

Tabela 2.5.4. cd. Wybrane schematy stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej

Schemat/ leki	Dawka	Droga podania	Dni	Uwagi	Piśmiennictwo
Idelalyzib + rytuksymab	2 × 150 mg 375 mg/m^2 (1. dawka) 500 mg/m^2 (kolejne dawki)	*p.o.* *i.v.*	Leczenie ciągłe 5 dawek co 2 tygodnie, następnie 3 dawki co 4 tygodnie (do 8 dawek łącznie)	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	[17]
HDMP + rytuksymab	1 g/m^2 375 mg/m^2 500 mg/m^2	*i.v.* *i.v.*	Dni 1.–5. Cykl 1., dzień 1. Cykl 1., dzień 5. Cykl 2., dni: 1. i 5. Cykle 3.–6., dzień 1	Cykle 28 dni	[25]
RCD Rytuksymab Cyklofosfamid Deksametazon	 375 mg/m^2 750–1000 mg/m^2 12 mg	 *i.v.* *i.v.* *p.o.*	 Dzień 1. Dzień 2. Dni 1.–7.	Cykle 21 dni	[26]
Wenetoklaks	400 mg	*p.o.*	Leczenie ciągłe	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności	[27]
VR Wenetoklaks + rytuksymab	 400 mg (po stopniowej eskalacji dawki od 20 do 400 mg w ciągu 5 tygodni jej zwiększania) 375 mg/m^2 500 mg/m^2	*p.o.* *i.v.* *i.v.*	24 miesiące Cykl 1., dzień 1. Cykle 2.–6., dzień 1.	Do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności Cykle po 28 dni	[19]

*Pierwsza linia leczenia; **kolejna linia leczenia; F — fludarabina; FC — fludarabina, cyklofosfamid; C — kladrybina; P — prednizon; CC — kladrybina, cyklofosfamid; CMC — kladrybina, mitoksantron; Cy — cyklofosfamid, cyklofosfamid; A — alemtuzumab; B — bendamustyna; FCR — fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; BR — bendamustyna, rytuksymab; MP — metylprednizolon; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie

IGVH [12], natomiast rokowanie u chorych z niezmutowanym stanem genów *IGVH* jest znacznie gorsze — z tego względu należy u nich rozważyć zastosowanie w pierwszej linii nowych terapii celowanych. Zamiast schematu FCR można stosować schematy na bazie kladrybiny, na przykład CCR (kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) (IIB) [3, 31]. Zaleca się podanie 6 cykli leczenia — zwiększa to prawdopodobieństwo uzyskania eradykacji minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*), która stanowi niezależ-



Rycina 2.5.1. Zalecenia dotyczące leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*); *chorzy, dla których nie ma innych alternatywnych opcji leczenia; CrCl (*creatinine clearance*) — klirens kreatyniny; CIRS — *Cumulative Index Rating Scale*; MP — metylprednizolon; HDMP (*high-dose methylprednisolone*) — duże dawki metylprednizolonu; BCR (*B-cell receptor*) — receptor limfocytu B; FCR — fludarabina; cyklofosfamid, rytuksymab; CCR — kladrybina, cyklofosfamin, rytuksymab; BR — bendamustyna, rytuksymab

ny czynnik predykcyjny dłuższych PFS i OS [32]. Warunkiem podania pełnego zaplanowanego leczenia jest jego dobra tolerancja. Do najczęstszych i najpoważniejszych działań niepożądanych należy zaliczyć mielotoksyczność (granulocytopenię, małopłytkowość) oraz immunosupresję, prowadzące do zwiększonej skłonności do infekcji. U chorych spełniających kryteria kwalifikacji do intensywnej immunochemioterapii w wieku powyżej 65 lat i/lub z zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR) (IB) [3, 13]. W wynikach badania CLL10 wykazano, że u chorych powyżej 65. roku życia skuteczność schematu BR jest porównywalna do FCR w odniesieniu do CR i PFS przy istotnie mniejszej toksyczności (ciężka neutropenia i zakażenia) [13] (tab. 2.5.2).

Pacjenci ze współistniejącymi innymi chorobami (*unfit*)

Do niedawna z powodu braku randomizowanych badań klinicznych nie było jednolitych zaleceń dotyczących zasad leczenia chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii z analogami puryn, a najczęściej stosowanym lekiem był chlorambucyl. Obecnie również w tej grupie pacjentów zalecanym standardem leczenia stała się immunochemioterapia w postaci chlorambucylu w skojarzeniu z przeciwciałem

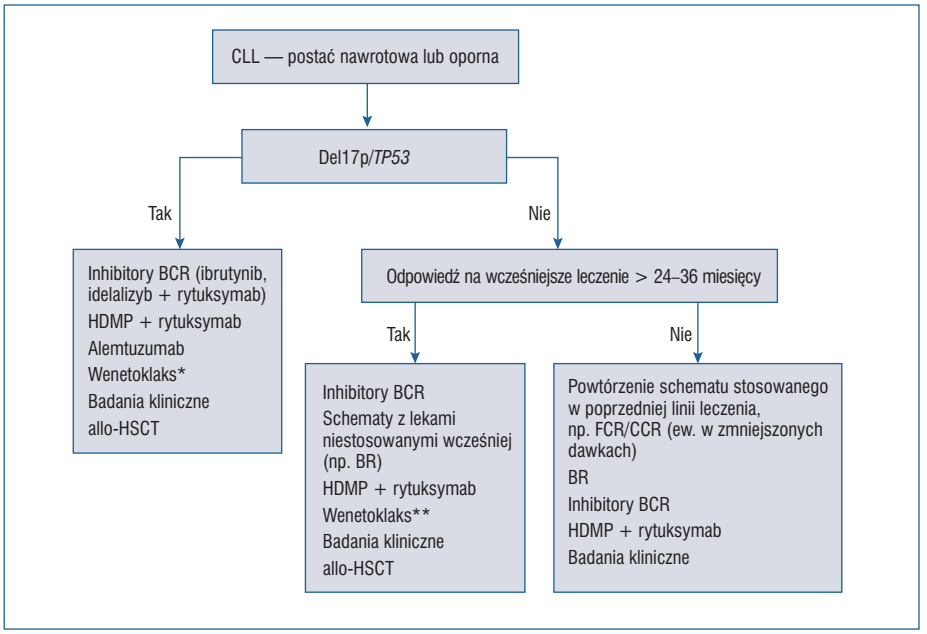
anty-CD20 (ofatumumab, rytuksymab) (IA) [3, 30, 33]. W badaniu CLL11 prowadzonym przez niemiecką grupę wykazano, że immunochemioterapia zarówno z obinutuzumabem, jak i z rytuksymabem wydłuża OS w porównaniu z monoterapią chlorambucylem. Obinutuzumab był skuteczniejszy niż rytuksymab w odniesieniu do odsetków odpowiedzi (ORR, CR), PFS oraz eradykacji MRD, przy czym uzyskanie eradykacji MRD korelowało z dłuższym PFS [14]. Istotne zwiększenie odsetków odpowiedzi oraz wydłużenie PFS dzięki immunochemioterapii obserwowano również w badaniu COMPLEMENT-1 (*Clinical Trial of Ofatumumab in Patients with CLL as Initial Treatment*), w którym dokonano porównania schematu chlorambucyl i ofatumumab z monoterapią chlorambucylem [15]. W 2016 roku opublikowano wyniki badania RESONATE-2, w którym w pierwszej linii leczenia CLL zastosowano ibrutynib, wykazując jego istotnie większą skuteczność w odniesieniu do ORR, CR, PFS, OS w porównaniu z chlorambucylem [16]. Na podstawie wyników tego badania ibrutynib można obecnie rozważyć jako opcję terapeutyczną u chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii (IC) [34].

2.5.5.1.2. Chorzy z delecją 17p/mutacją *TP53*

Wprowadzenie do leczenia CLL leków hamujących przekazywanie sygnałów z receptora limfocytu B wpłynęło na zmianę standarów leczenia chorych na CLL z delecją 17p/ /mutacją *TP53*. Wcześniej jako najskuteczniejszą opcję terapeutyczną dla chorych z zaburzeniami w obrębie genu *TP53* w wyniku jego mutacji lub delecji 17p uważano alemtuzumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko antygenowi CD52 [24]. Odpowiedź na leczenie alemtuzumabem u chorych z delecją 17p/mutacją *TP53* jest jednak krótka, ponadto obecnie lek ten nie jest zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej w CLL i dostępny jedynie (nieodpłatnie) w ramach programu prowadzonego przez producenta leku, firmę Genzyme (*Campath Distribution Program*).

Zalecaną aktualnie opcją terapeutyczną dla chorych z delecją 17p/mutacją *TP53* są inhibitory szlaku przewodzenia sygnału z receptora BCR: ibrutynib i idelalyzib (IIA) [3, 30, 33], przy czym w pierwszej linii leczenia chorych na CLL z del17p/mutacją *TP53* idelalyzib może być zastosowany wówczas, gdy nie ma innych alternatywnych opcji leczenia [34]. Leki te działają wybiórczo na limfocyty B. Łączą się one kowalentnie z odpowiednimi kinazami, hamują je i kierują komórki docelowe na drogę apoptozy niezależnej od genu *TP53*, dzięki czemu są skuteczne u chorych z jego inaktywacją. Ibrutynib stosowany jest jako monoterapia, idelalyzib podaje się w połączeniu z rytuksymabem. Inhibitory BCR cechują się istotnie większą skutecznością u chorych z del17p/mutacją *TP53* w porównaniu z innymi sosowanymi wcześniej metodami leczenia [17, 18, 35–37]. W badaniu II fazy, RESONATE-17, w którym uczestniczyło 144 chorych na oporną/nawrotową CLL z del17p, odpowiedź uzyskano u 64% badanych. Po 24 miesiącach PFS wynosił 63%, a OS — 75% [37]. Do najważniejszych klinicznie działań niepożądanych ibrutynibu należą: migotanie przedsionków i powikłania krwotoczne, idelalyzibu zaś — zapalenie jelit oraz zapalenie płuc (prawdopodobnie o charakterze autoimmunizacyjnym), zwiększenie aktywności aminotranseraz i powikłania infekcyjne (zwłaszcza *Pneumocystis jiroveci* i reaktywacja zakażenia CMV).

W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR do innych opcji terapeutycznych należą (IVC): alemtuzumab w połączeniu z metylprednizolonem, duże dawki kortykosteroidów



Rycina 2.5.2. Zalecenia dotyczące leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*); *chorzy na CLL z delecją 17p/mutacją *TP53*, u których leczenie inhibitorami receptora limfocytu B (BCR, *B-cell receptor*) jest nieodpowiednie lub się nie powiodło; **chorzy bez delecji 17p/mutacji *TP53* po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inhibitorem BCR; MP — metylprednizolon; HDMP (*high-dose methylprednisolone*) — duże dawki metylprednizolonu; FCR — fludarabina; cyklofosfamid, rytuksymab; CCR — kladrybina, cyklofosfamin, rytuksymab; BR — bendamustyna, rytuksymab; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)* — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

(metylprednizolonu) i/lub rytuksymab, schematy FCR/CCR, przeciwciała anty-CD20 w połączeniu z chlorambucylem [30, 33].

2.5.5.2. Choroba oporna i nawrotowa

Wybór schematu leczenia u chorych ze wznową CLL zależy przede wszystkim od obecności del17p/mutacji *TP53* oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. Istotne znaczenie — podobnie jak przy leczeniu pierwszej linii — mają również stan wydolności fizycznej i choroby współistniejące. Zalecenia dotyczące leczenia nawrotowej/ /opornej CLL przedstawiono na rycinie 2.5.2. U chorych bez delecji 17p/mutacji *TP53* można powtórzyć schemat stosowany w pierwszej linii, jeśli czas trwania odpowiedzi był dłuższy niż 24–36 miesięcy (IIB) [3]. Jeśli czas trwania odpowiedzi był krótszy lub wystąpiła oporność na immunochemioterapię (brak odpowiedzi lub wznowa po okresie krótszym niż 6 miesięcy), należy podać niestosowane wcześniej schematy (IIB) (ryc. 2.5.2). W badaniach klinicznych opisano wysoką skuteczność inhibitorów BCR u chorych

z nawrotową/oporną postacią CLL [17, 18, 35, 36]. U osób, u których nie można zastosować mielosupresyjnej chemioterapii, można rozważyć: podawanie kortykosteroidów w dużych dawkach (HDMP, *high-dose methylprednisolone*) i/lub rytuksymab [25] lub schemat RCD (cyklofosfamid, rytuksymab, deksametazon), zalecany zwłaszcza u pacjentów z cytopeniami autoimmunizacynymi (IVC) [26].

U chorych, u których stwierdzono delecję 17p/mutację TP53, zalecaną opcją terapeutyczną (niezależnie od czasu trwania odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) są inhibitory BCR (ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab) [3, 30, 33] (IIA). Nową opcją leczenia opornej/nawrotowej CLL jest antagonista BCL2 — wenetoklaks (IIB) [3], którego mechanizm działania polega na indukcji apoptozy w komórkach białaczkowych. Lek został dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej w grudniu 2016 roku w leczeniu chorych na CLL z delecją 17p/mutacją *TP53*, u których leczenie inhibitorami BCR jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, oraz u chorych bez delecji 17p/mutacji *TP53* po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inhibitorem BCR. Podstawą rejestracji były wyniki badania I/II fazy, w którym uczestniczyło 116 chorych na oporną/nawrotową CLL. Odpowiedź uzyskano u 80% badanych, w tym u 20% CR (eradykacja MRD u 5%). Leczenie było skuteczne u chorych z del17p (ORR było równe 71%, CR — 16%) oraz opornością na fludarabinę (ORR wynosiło 79%, CR — 16%) [27]. Wenetoklaks pozwala uzyskać odpowiedź u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami BCR. We wrześniu 2018 roku rejestrację Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) uzyskał nowy schemat — połączenie wenetoklaksu z rytuksymabem w grupie chorych na oporną/nawrotową CLL po co najmniej jednej linii leczenia. Terapia ta, w przeciwieństwie do nowych terapii celowanych zalecanych jak leczenia ciągłe, stosowana przez określony czas 24 miesięcy, pozwala uzyskać wysokie odsetki odpowiedzi klinicznej oraz eliminacji MRD [19].

W razie braku dostępności do nowych metod leczenia inne opcje terapeutyczne obejmują alemtuzumab, duże dawki kortykosteroidów i/lub rytuksymab (IVC) [33].

Wprowadzenie nowych leków przyczyniło się do przesunięcia procedury przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) do późniejszych etapów leczenia CLL. W 2016 roku opublikowano zalecenia ekspertów dotyczące nowych wskazań do allo-HSCT u chorych na CLL [38]. Obecnie u pacjentów grupy standardowego ryzyka (brak delecji 17p/mutacji *TP53*, złożonego kariotypu, delecji 11q) procedura ta jest zalecana przy braku odpowiedzi lub progresji po leczeniu inhibitorami BCR (IVB). U osób z grupy wysokiego ryzyka (obecność delecji 17p/mutacji *TP53* i/lub złożonego kariotypu) allo-HSCT jest zalecana po niepowodzeniu dwóch linii terapii i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie inhibitorem BCR lub lekiem w badaniu klinicznym. Należy również ją stosować u chorych z opornością lub progresją po leczeniu inhibitorami BCR, którzy otrzymali leczenie w postaci antagonisty BCL2, niezależnie od tego, czy uzyskano obiektywną odpowiedź (IVB). U chorych na CLL poddawanych allo-HSCT kondycjonowanie powinno mieć zmniejszoną intensywność.

2.5.5.3. Ocena odpowiedzi na leczenie

Ocena odpowiedzi na leczenie u chorych na CLL powinna być przeprowadzona zgodnie z kryteriami IWCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) opu-

blikowanymi w 2018 roku, które uwzględniają różnice w ocenie odpowiedzi w praktyce klinicznej i badaniach klinicznych [2]. Wprowadzenie do leczenia CLL inhibitorów BCR wymagało opracowania nowej kategorii odpowiedzi: odpowiedź częściowa z limfocytozą (PR-L, *partial response with lymphocytosis*) [39]. U chorych leczonych inhibitorami BCR obserwuje się przejściowe zwiększenie liczby limfocytów krwi obwodowej związane z ich redystrybucją z węzłów chłonnych, co wynika z mechanizmu działania leków. U większości pacjentów leczonych ibrutynibem limfocytoza ustępuje w ciągu 8 miesięcy, ale u niektórych może się utrzymywać ponad 12 miesięcy, co nie wpływa na zwiększenie ryzyka nawrotu. Odpowiedź PR-L stwierdza się u chorych z odpowiedzią kliniczną (zmniejszenie limfadenopatii i organomegalii) z utrzymującą się limfocytozą (w przypadku nieobecności innych wykładników progresji choroby). Kryteria odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 2.5.5 [2, 39].

Istotnym wskaźnikiem skuteczności leczenia CLL jest negatywizacja minimalnej choroby resztkowej. W badaniach III fazy grupy niemieckiej GCLLSG wykazano, że uzyskanie eradykacji MRD koreluje z istotnie dłuższym PFS i OS [14, 32]. W ocenie MRD wykorzystuje się ilościową reakcję polimerazy łańcuchowej w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) i wielokolorową cytometrię przepływową — obie metody są standaryzowane. Ocena MRD jest aktualnie zalecana w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie w badaniach klinicznych (w zależności od rodzaju leku) (IB) [4], nie jest natomiast zalecana w praktyce klinicznej, z wyjątkiem monitorowania po allo-HSCT.

2.5.6. Obserwacja po leczeniu

Po uzyskaniu odpowiedzi będącej podstawą decyzji o przerwie w leczeniu pacjent powinien pozostać pod kontrolą lekarską. Wskazania do jego wznowienia są takie same jak do podjęcia leczenia pierwszej linii.

2.5.7. Rokowanie

Przewlekła białaczka limfocytowa cechuje się bardzo heterogennym przebiegiem klinicznym. Czas przeżycia chorych waha się między mniej niż rok czy 2 lata do ponad 15 lat, a leczenie — z wyjątkiem allo-HSCT — nie prowadzi do jej wyleczenia. Chorobowość i śmiertelność z powodu CLL nie wynikają jedynie z samej choroby, ale również jej powikłań, przede wszystkim zakażeń, powikłań autoimmunizacyjnych i wtórnych nowotworów. Częstość występowania nowotworów narządowych u chorych na CLL jest około 2-krotnie większa niż w ogólnej populacji i cechuje je bardziej agresywny przebieg.

Do najczęściej występujących nowotworów należą: rak skóry, płuca, jelita grubego, nerki i gruczołu krokowego. Ich leczenie ich jest takie samo jak w przypadku guzów pierwotnych. Nie ma określonych zasad prowadzenia badań przesiewowych w celu wczesnego wykrycia wtórnych nowotworów u chorych na CLL, ale ważna jest świadomość zarówno hematologów/onkologów, jak i lekarzy pierwszego kontaktu oraz samych pacjentów w zakresie czynników ryzyka i wagi odpowiedniej profilaktyki.

Tabela 2.5.5. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) (na podstawie [2, 39])

Parametr	CR	PR	SD	PD
Grupa A*				
Wymiary węzłów chłonnych	Wszystkie < 1,5 cm	Zmniejszenie o ≥ 50%	Zmiana w zakresie od –49% do +49%	Zwiększenie o ≥ 50%
Wymiary wątroby i/lub śledziony	Wątroba w/n, śledziona < 13 cm	Zmniejszenie o ≥ 50%	Zmiana w zakresie od –49% do +49%	Zwiększenie o ≥ 50%
Objawy systemowe	Nieobecne	≥ 1	≥ 1	≥ 1
Limfocytoza we krwi obwodowej	w/n	Zmniejszenie o ≥ 50%	Zmiana w zakresie od –49% do +49%	Zwiększenie o ≥ 50%
Grupa B**				
Liczba płytek krwi	≥ 100 G/l	≥ 100 G/l lub zwiększenie ≥ 50% od wartości wyjściowej	Zmiana w zakresie od –49% do +49%	Zmniejszenie ≥ 50% od wartości wyjściowej wtórnie do CLL
Stężenie hemoglobiny	≥ 11 g/dl (bez transfuzji ani erytropoetyny)	≥ 11 g/dl lub zwiększenie ≥ 50% od wartości wyjściowej	Zwiększenie do < 11 g/dl lub < 50% powyżej wartości wyjściowej lub zmniejszenie o < 2 g/dl	Wtórnie do CLL zmniejszenie o ≥ 2 g/dl od wartości wyjściowej
Szpik kostny	Normokomórkowy, nieobecność komórek białaczkowych i grudek z komórek limfoidalnych B	Obecność komórek białaczkowych lub grudek z komórek limfoidalnych B albo badanie niewykonane	Bez zmian w stopniu nacieczenia szpiku	Zwiększenie odsetka komórek CLL o ≥ 50% w kolejnych badaniach

*Kryteria grupy A określają masę guza; **kryteria grupy B określają wydolność szpiku; CR (*complete remission*) — remisja całkowita: muszą być spełnione wszystkie kryteria; PD (*progressive disease*) — choroba progresywna: musi być spełnione ≥ 1 kryterium grupy A lub grupy B; PR (*partial remission*) — remisja częściowa: wymagana poprawa ≥ 2 spośród wyjściowo nieprawidłowych parametrów z grupy A i jednego z grupy B; jeśli przed leczeniem nieprawidłowy jest jeden parametr z obu grup A i B, to wymagana jest poprawa tylko jednego; SD (*stable disease*) — choroba stabilna: wszystkie kryteria muszą być spełnione, izolowane objawy systemowe nie wystarczają do rozpoznania PD; w/n — w normie

2.5.8. Szczególne sytuacje kliniczne

2.5.8.1. Powikłania autoimmunizacyjne

Najczęstszym powikłaniem autoimmunizacyjnym w przebiegu CLL jest niedokrwistość autoimmunohemolityczna (AIHA, *acquired autoimmunohemolytic anemia*) spowodowana obecnością autoprzeciwciał o swoistości przeciwerytrocytarnej, najczęściej typu ciepłego klasy IgG; częstość jej występowania ocenia się na 5–10%. Czynnikiem sprzyjającym jej pojawieniu się jest obecność autoprzeciwciał, które wykrywa się bezpośrednim testem antyglobulinowym. Dodatni wynik testu nie przesądza jednak o wystąpieniu AIHA, podobnie jak ujemny jej nie wyklucza. Leczeniem pierwszej linii u chorych z obecnością przeciwciał typu ciepłego są kortykosteroidy (IIIB) — prednizon w dawce 1 mg/ /kg mc./dobę przez 3–4 tygodnie (następnie stopniowe zmniejszenie i odstawienie po 1–2 miesiącach), wysokodawkowany metyloprednizolon lub deksametazon. Odpowiedź można uzyskać u około 2/3 pacjentów. W razie konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi (masywna hemoliza) można zastosować dożylne Ig (1 g/kg mc. przez 2 dni) [40]. W przypadku braku skuteczności kortykosteroidów należy rozważyć inne leki immunosupresyjne: cyklofosfamid, azatioprynę, cyklosporynę, mykofenolan mofetylu (IVB). W przypadkach opornych można zastosować rytuksymab (4 cotygodniowe podania w dawce 375 mg/m^2) (IIIB) lub schemat RCD [40, 41]. Nieskuteczność wymienionych metod jest wskazaniem do splenektomii. U pacjentów z przeciwciałami typu zimnego kortykosteroidy są mało skuteczne (odpowiedź jedynie u ok. 15% chorych), rytuksymab jest wówczas zalecany jako pierwsza linia leczenia [41].

Małopłytkowość immunologiczna (IT, *immune trombocytopenia*) jest rozpoznawana rzadziej niż AIHA — u 1–5% pacjentów. W praktyce klinicznej nie istnieją wystarczająco czułe metody wykrywania przeciwciał przeciwpłytkowych, dlatego diagnoza IT jest najczęściej rozpoznaniem z wykluczenia. Zaproponowano następujące kryteria diagnostyczne IT: szybkie (< 2 tygodni) i znaczne obniżenie się liczby płytek krwi (< 100 G/l oraz co najmniej połowa wyjściowej wartości), prawidłowa lub wzmożona megakariopoeza w szpiku, nieobecność splenomegalii oraz niepoddanie pacjenta leczeniu cytostatycznemu w poprzedzającym miesiącu. Leczenie jest podobne jak w samoistnej małopłytkowości autoimmunologicznej oraz AIHA i obejmuje: kortykosteroidy, rytuksymab, immunoglobuliny, a w razie nieskuteczności leczenia zachowawczego — splenektomię [40, 41]. U chorych na CLL z oporną IT wykazano skuteczność agonistów receptora trombopoetyny (romiplostym, eltrombopag) (IVC) [42, 43].

Rzadko występującymi powikłaniami autoimmunizacyjnymi są aplazja czystoczerwonokrwinkowa (PRCA, *pure red cells aplasia*) oraz neutropenia immunologiczna (IN, *immune neutropenia*). Ich rozpoznanie jest trudne i wymaga oceny trepanobioptatu szpiku, a także wykluczenia infekcji wirusowych i neutropenii polekowej. W leczeniu proponuje się kortykosteroidy, leki immunosupresyjne i rytuksymab ewentualnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat RCD). Nie ma jednoznacznie ustalonego sposobu postępowania w IN.

2.5.8.2. Powikłania infekcyjne

Nawracające zakażenia obserwuje się u około 50% chorych na CLL i stanowią najczęstszą przyczynę zgonu pacjentów. Przyczynami są zaburzenia odporności związane nie tylko z białaczką, ale również z wiekiem, współistniejącymi chorobami (np. cukrzyca, niewydolność nerek) i leczeniem przeciwnowotworowym. Zaburzenia odporności występują u większości chorych na CLL. Dotyczą zarówno odporności humoralnej (zahamowanie proliferacji limfocytów B, zaburzenia odpowiedzi na bodźce antygenowe, zmniejszone wytwarzanie przeciwciał — hipogammaglobulinemia), jak i komórkowej (nieprawidłowa liczba i funkcja limfocytów T i komórek naturalnej cytotoksyczności [NK, *natural killer*], zaburzenia funkcji fagocytarnej, chemotaktycznej i bakteriobójczej oraz zmniejszona liczba neutrofilów, zmniejszone wytwarzanie enzymów: lizozymu, mieloperoksydazy i β-glukuronidazy przez monocyty) oraz układu dopełniacza (zaburzenia funkcji, zmniejszenia stężenia jego składowych) [44]. Zaburzenia w układzie odporności wpływają nie tylko na zwiększoną częstość zakażeń i osłabioną odpowiedź na szczepienia ochronne, ale również na rozwój powikłań autoimmunizacyjnych i wtórnych nowotworów.

Spektrum zakażeń zależy od etapu klinicznego choroby. U pacjentów nieleczonych lub otrzymujących leki alkilujące dominują przede wszystkim zakażenia bakteryjne dolnych dróg oddechowych wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i *Haemophilus influenzae*. Stosunkowo częsta jest reaktywacja zakażeń wirusami *Herpes*, najczęściej *H. zoster*. Analogi puryn istotnie zwiększają ryzyko zakażeń bakteryjnych, grzybiczych (*Candida, Aspergillus*), wirusowych (*Herpes*), *Pneumocystis jiroveci*, *Listeria monocytogenes*. Bendamustyna w mniejszym stopniu wpływa na zwiększenie ryzyka infekcji niż analogi puryn, ale powikłaniem leczenia mogą być również zakażenia bakteryjne, wirusowe i oportunistyczne, szczególnie u wcześniej leczonych chorych. Przeciwciała monoklonalne anty-CD20 zwiększają ryzyko reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, *progressive multifocal leucoencephalopathy*) wywołanej wirusem JC (Johna Cunninghama). Leczenie idelalyzibem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poważnych zakażeń, zwłaszcza pneumocystydozy i reaktywacji zakażenia CMV. W trakcie leczenia alemtuzumabem i po jego zakończeniu istnieje zwiększone ryzyko zakażenia wirusami CMV, *Herpes*, grzybami (*Candida, Aspergillus*) oraz *Pneumocystis jiroveci*.

Chorych na CLL należy zaszczepić przeciw *Streptococcus pneumoniae* (szczepionka skoniugowana + nieskoniugowana) i *Haemophilus influenzae* typu B jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania, nie krócej niż 2 tygodnie przed leczeniem rytuksymabem i po 6 miesiącach po zakończeniu terapii. Szczepienie przeciw grypie należy stosować raz w roku, przy czym u chorych nieodpowiadających zalecane są dwie dawki [5]. U chorych na PBL należy unikać szczepień żywymi szczepionkami, takimi jak przeciw polio, przeciwko wirusowi półpaśca i żółtej febry [5].

U chorych leczonych schematami zawierającymi fludarabinę i cyklofosfamid (FC, FCR), schematem BR (zwłaszcza w kolejnej linii leczenia) oraz alemtuzumabem należy stosować profilaktykę przeciw wirusom *Herpe*s (acyklowir 400–1600 mg/d.) oraz profilaktykę przeciw *Pneumocystis jiroveci* (kotrimoksazol 960 mg 2 ×/d.; 3 dni w tygodniu) (IIIB) [3]. Czas trwania profilaktyki po zakończeniu leczenia nie jest określony, uważa się, że powinien wynosić od minimum 2 miesięcy do 6 miesięcy lub do momentu zwiększenia

liczby limfocytów CD4+ do wartości powyżej 0,2 G/l. U chorych leczonych alemtuzumabem raz w tygodniu wymagane jest badanie w kierunku reaktywacji zakażenia wirusem CMV, najlepiej ilościowe, metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*), lub za pomocą oceny antygenemii pp65.

Ze względu na zwiększone ryzyko poważnych powikłań infekcyjnych związanych z leczeniem idelalyzibem w trakcie leczenia oraz w ciągu 2–6 miesięcy po jego zakończeniu niezbędne jest stosowanie profilaktyki przeciw *Pneumocystis jiroveci* (trimetoprim), monitorowanie reaktywacji zakażenia CMV oraz liczby neutrofilów [45].

U osób z nawracającymi zakażeniami i wartością IgG poniżej 500 mg/dl można rozważyć profilaktyczne zastosowanie Ig podawanych dożylnie (IA) [46, 47] lub podskórnie.

2.5.8.3. Zespół (transformacja) Richtera

Transformacja CLL do chłoniaka o wyższym stopniu złośliwości, chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) lub chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) występuje u 2–15% chorych [3]. Transformacja do HL jest obecnie uznawana za odrębną jednostkę chorobową, u części pacjentów obserwuje się długotrwałe remisje po leczeniu konwencjonalnymi schematami chemioterapii stosowanymi w HL. Termin „zespół Richtera" oznacza transformację do DLBCL, która wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem — czas przeżycia chorych wynosi zwykle 6–18 miesięcy. W większości przypadków do rozwoju RS dochodzi w wyniku transformacji klonu białaczkowego, ale u części pacjentów agresywny chłoniak jest innym niezależnym nowotworem, rokowanie jest wówczas lepsze [48].

Do objawów klinicznych należą: szybko postępujące, miejscowe lub uogólnione powiększenie węzłów chłonnych lub rzadziej — zmiany pozawęzłowe oraz gwałtowne pogorszenie stanu ogólnego pacjenta. Często występują objawy ogólne: utrata masy ciała, gorączka, nocne poty. Rozpoznanie RS wymaga oceny histopatologicznej węzła chłonnego lub zmiany pozawęzłowej. Przy wyborze zmiany wezłowej do oceny histopatologicznej pomocne jest badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography–computed tomography*). Ze względu na małą częstość występowania nie ma standardów leczenia; zazwyczaj stosuje się schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), u młodszych chorych, w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć przeprowadzenie allo-HSCT [3, 48].

2.5.8.4. Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa

Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa jest rzadkim nowotworem wywodzącym się z dojrzałych limfocytów B. Stanowi około 1% białaczek limfoidalnych, zachorowalność wynosi 0,3/100 tys. [49]. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (1,6:1). Podobnie jak CLL, jest to choroba najczęściej występująca ludzi starszych, mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 69 lat. W momencie rozpoznania choroba jest często zaawansowana, w obrazie klinicznym dominuje splenomegalia, limfadenopatię (zwykle nieznaczną) obserwuje się u około 30% chorych, u 50% zaś występują: wysoka limfocytoza, niedokrwistość, małopłytkowość; często stwierdza się objawy ogólne [49, 50].

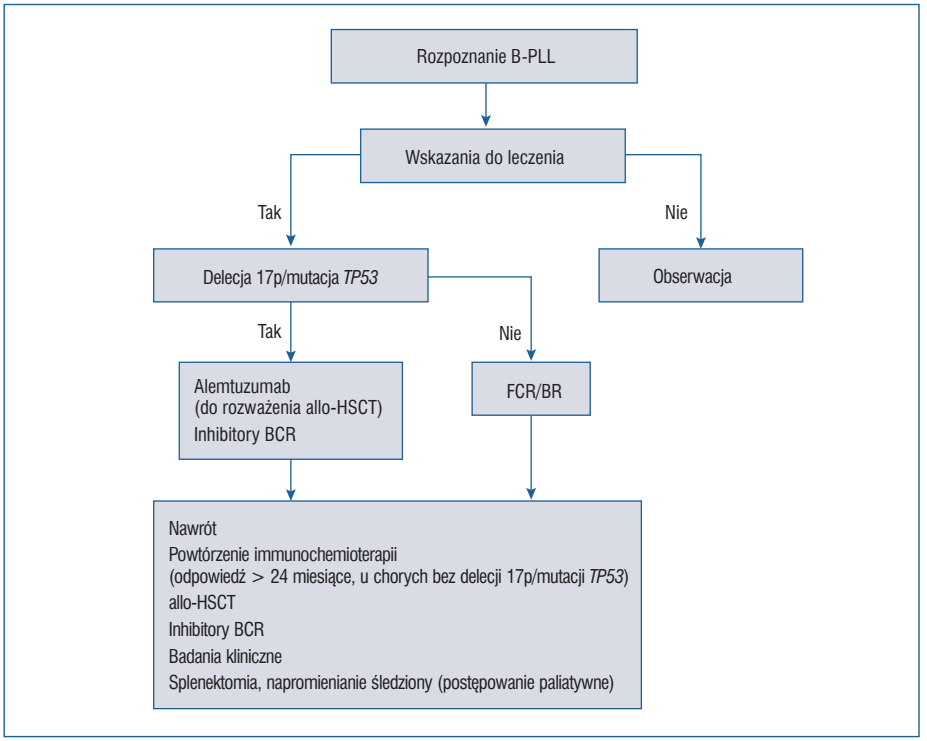
Panel badań diagnostycznych niezbędnych do ustalenia rozpoznania PLL obejmuje ocenę morfologii i immunofenotypu limfocytów krwi obwodowej, badania cytogenetyczne i molekularne. Trepanobiopsja nie jest wymagana do diagnozy. Podstawowym kryterium rozpoznania jest odsetek prolimfocytów we krwi obwodowej przekraczający 55% [2, 49, 50]. Prolimfocyty B są komórkami znacznie większymi niż limfocyty CLL, z zasadochłonną cytoplazmą i wyraźnie widocznym jąderkiem. Należy potwierdzić klonalność rozrostu przez wykazanie restrykcji łańcuchów lekkich (kappa lub lambda) Komórki białaczkowe cechują się silną ekspresją antygenów CD20, CD22, CD24, CD79b i FMC7. Ekspresja powierzchniowym immunoglobulin (IgM lub IgM/IgD) jest znacznie większa niż w CLL. Nie stwierdza się ekspresji CD23, w większości przypadków ekspresja CD5 jest ujemna, ale występuje u części chorych (< 30%) — przypadki te należy różnicować z białaczkową postacią chłoniaka z komórek płaszcza [50]. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić CLL ze zwiększonym odsetkiem prolimfocytów, wariant przewlekłej białaczki limfocytowej (HCL-v, *hairy cell leukemia variant*), śledzionowgo chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*) i białaczkę prolimfocytową T-komórkową (T-PLL, *T-cell prolymphocytic leukemia*).

Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa cechuje się agresywnym przebiegiem klinicznym, opornością na chemioterapię i medianą całkowitego przeżycia wynoszącą około 3 lat. Czynnikiem złego rokowania jest obecność delecji/mutacji *TP53*. Leczenie nie jest zalecane we wczesnych bezobjawowych fazach choroby, przy czym indolentny przebieg B-PLL obserwuje się rzadko, jedynie u 10–15% pacjentów. Brakuje randomizowanych badań klinicznych w B-PLL ze względu na rzadkie jej występowanie. Większość informacji dotyczących wyników leczenia B-PLL pochodzi z badań obejmujących bardzo małe grupy chorych lub opisy przypadków. W leczeniu B-PLL stosuje się schematy podobne jak w innych częściej występujących nowotworach wywodzących się z dojrzałych limfocytów B, zwłaszcza CLL (IVB) [50]. Należy jednak pamiętać, że rokowanie u chorych na B-PLL jest znacznie gorsze niż w CLL. Leki alkilujące cechują się bardzo małą skutecznością w B-PLL. Zasady leczenia B-PLL przedstawiono na rycinie 2.5.3. Wstępne obserwacje wskazują na skuteczność inhibitorów BCR u chorych na B-PLL [51, 52].

2.5.8.5. Monoklonalna limfocytoza B-komórkowa

Monoklonalna limfocytoza B-komórkowa (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*) definiowana jest jako występowanie we krwi obwodowej klonalnych limfocytów B w liczbie mniejszej niż 5 G/l u osób bez objawów chorób limfoproproliferacych i autoimmunizacyjnych [2]. Określenie „limfocytoza" i powyższe liczbowe kryterium rozpoznania odnosi się wyłącznie do klonalnych limfocytów B, w związku z czym u części osób z MBL ogólna liczba limfocytów we krwi obwodowej jest zwiększona, ale u części pozostaje ona w granicach normy. Dzięki wprowadzeniu bardziej czułych technik cytometrii przepływowej (cztero-, pięcio-, ośmiokolorowej) stwierdzono, że występowanie MBL w ogólnej populacji jest częstsze, niż wcześniej sądzono (odpowiednio: 3,5%, 6,7%, 12%) [53]. Częstość występowania MBL jest większa u osób starszych (zwłaszcza po 65. rż.), u mężczyzn oraz u krewnych pierwszej linii chorych na CLL.

Na podstawie immunofenotypu wyodrębniono trzy podtypy MBL (tab. 2.5.6). W większości przypadków (75%) występuje fenotyp CLL podobny [53].



Rycina 2.5.3. Zasady leczenia białaczki prolimfocytowej B-komórkowej (B-PLL, *B-cell prolymphocytic leukemia*) (na podstawie [49]); allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; FCR — fludarabina; cyklofosfamid, rytuksymab; BR — bendamustyna, rytuksymab; BCR (*B-cell receptor*) — receptor limfocytu B

Tabela 2.5.6. Podtypy monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*) w zależności od cech immunofenotypowych (źródło [53])

Podtyp MBL	Immunofenotyp limfocytów
CLL-*like*	CD5+CD23+, $CD20^{dim}$
Atypical CLL	CD5+, $CD20^{bright}$
CD5-negative	CD5–

CLL (*chronic lymphocytic leukemia*) — przewlekła białaczka limfocytowa

W zależności od liczby limfocytów B (< lub ≥ 0,5 G/l) wyodrębnia się MBL z małą (LC-MBL, *low count MBL*) i dużą liczbą (HC-MBL, *high count MBL*) klonalnych limfocytów B. Oba podtypy różnią się od siebie cechami biologicznymi i genetycznymi [53]. Pod względem repertuaru genów dla Ig i stereotypii BCR HC-MBL przypomina CLL, jest uważana za stan przednowotworowy, a częstość progresji do CLL wymagającej leczenia wynosi

1–2% rocznie. Dotychczas nie określono czynników ryzyka progresji. Podobnie jak u chorych na CLL, u osób z HC-MBL obserwuje się zwiększone ryzyko zakażeń oraz wtórnych nowotworów. Z kolei LC-MBL uważana jest raczej za zjawisko związane ze starzeniem się organizmu i/lub przewlekłą stymulacją antygenową. Progresja do CLL u osób z LC-MBL występuje bardzo rzadko.

Piśmiennictwo

1. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A. i wsp. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1910–1916.
2. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. i wsp. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018; 131: 2745–2760.
3. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E. i wsp. ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis., treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2015; 26 (supl. 5): 78–84.
4. Ladetto M., Buske C., Hutchings M. i wsp. the ESMO Lymphoma Consensus Conference Panel Members. ESMO consensus conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for prognostic tools in mature B-cell lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia. Ann. Oncol. 2016; 27: 2149–2160.
5. Robak T., Hus I., Błoński Z. i wsp. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. — raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG-CLL. Acta Hematol. Pol. 2014; 45: 221–239.
6. Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P. i wsp. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975; 46: 219–234.
7. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. i wsp. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981; 48: 198–206.
8. Hamblin T., Davis Z., Gardiner A., Oscier D., Stevenson F. Unmutated Ig V genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999; 94: 1848–1854.
9. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. i wsp. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010; 376: 1164–1174.
10. Le Bris Y., Struski S., Guiéze R. i wsp. Major prognostic value of complex karyotype in addition to TP53 and IGHV mutational status in first-line chronic lymphocytic leukemia. Hematol. Oncol. 2017; 35: 664–670.
11. Blanco G., Puiggros A., Baliakas P. i wsp. Karyotypic complexity rather than chromosome 8 abnormalities aggravates the outcome of chronic lymphocytic leukemia patients with TP53 aberrations. Oncotarget 2016; 7: 80916–80924.
12. Fischer K., Bahlo J., Fink A.M. i wsp. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood 2016; 127: 208–215.
13. Eichhorst B., Fink A.M., Bahlo J. i wsp. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 928–942.
14. Goede V., Fischer K., Busch R. i wsp. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N. Engl. J. Med. 2014; 370: 1101–1110.
15. Hillmen P., Robak T., Janssens A. i wsp. for the COMPLEMENT1 Study Investigators. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet 2015; 385: 1873–1883.
16. Burger J.A., Tedeschi A., Barr P.M. i wsp. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 2425–2437.
17. Furman R.R., Sharman J.P., Coutre S.E. i wsp. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med. 2014; 370: 997–1007.

18. Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S. i wsp. RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N. Engl. J. Med. 2014; 371: 213–223.
19. Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B. i wsp. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med. 2018; 378: 1107–1120.
20. Catovsky D., Else M., Richards S. Chlorambucil — still not bad: a reappraisal. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2011; 11 (supl. 1): S2–S6.
21. Robak T., Blonski J.Z., Jamroziak K. i wsp. A randomized, multicenter study (PALGCLL4/ML21283) of maintenance treatment with rituximab versus observation after induction treatment with rituximab, cladribine, and cyclophosphamide (RCC) regimen in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia: interim analysis. Blood 2013; 122: 1640.
22. Fischer K., Cramer P., Busch R. i wsp. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 3559–3566.
23. Hillmen P., Skotnicki A.B., Robak T. i wsp. Alemtuzumab compared with chlorambucil as rst-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 5616–5623.
24. Pettitt A.R., Jackson R., Carruthers S. i wsp. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: nal results of the national cancer research institute CLL206 trial. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 1647–1655.
25. Pileckyte R., Jurgutis M., Valceckiene V. i wsp. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. Leuk. Lymphoma 2011; 52: 1055–1065.
26. Kaufman M., Limaye S.A., Driscoll N. i wsp. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. Leuk. Lymphoma 2009; 50: 892–899.
27. Roberts A.W., Davids M.S., Pagel J.M. i wsp. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med. 2016; 374: 311–322.
28. Salvi F., Miller M.D., Grilli A. i wsp. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J. Am. Geriatr. Soc. 2008; 56: 1926–1931.
29. Hallek M. Therapy of chronic lymphocytic leukaemia. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2010; 23: 85–96.
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Chronic Lymphocytic Leukemia/ /Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2017 — September 28, 2016. NCCN.org.
31. Robak T., Jamroziak K., Gora-Tybor J. i wsp. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). J. Clin. Oncol. 2010; 28: 1863–1869.
32. Böttcher S., Ritgen M., Fischer K. i wsp. Minimal residual disease quanti cation is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 980–988.
33. Robak T., Hus I., Giannopoulos K. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r. — Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. Acta Haematol. Pol. 2016; 47: 169–183.
34. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E. i wsp.; ESMO Guidelines Committee. Appendix 6: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate September 2016. Ann. Oncol. 2016; 27 (supl. 5): v143–v144. http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological–Malignancies.
35. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E. i wsp. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 32–42.
36. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E. i wsp. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood 2015; 125: 2497–2506.

37. O'Brien S., Jones J.A., Coutre S.E. i wsp. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 2016; 17: 1409–1418.
38. Kharfan-Dabaja M.A., Kumar A., Hamadani M. i wsp. Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 2117–2125.
39. Cheson B.D., Byrd J.C., Rai K.R. i wsp. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 2820–2822.
40. Visco C., Barcellini W., Maura F., Neri A., Cortelezzi A., Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. Am. J. Hematol. 2014; 89: 1055–1062.
41. Rogers K.A., Woyach J.A. Secondary AUTOIMMUNE cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. Semin. Oncol. 2016; 43: 300–310.
42. Chang H., Shih L.Y. Chronic lymphocytic leukemia-associated refractory immune thrombocytopenia successfully treated with eltrombopag. Tumori 2015; 101: e49–e50.
43. Jolliffe E., Romeril K. Eltrombopag for resistant immune thrombocytopenia secondary to chronic lymphocytic leukaemia. Intern. Med. J. 2014; 44: 697–699.
44. Dasanu C.A. Intrinsic and treatment-related immune alterations in chronic lymphocytic leukaemia and their impact for clinical practice. Expert Opin. Pharmacother. 2008; 9: 1481–1494.
45. Cheah C.Y., Fowler N.H. Idelalisib in the management of lymphoma. Blood 2016; 128: 331–336.
46. Gale R.P., Chapel H.M., Bunch C. i wsp. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. N. Engl. J. Med. 1988; 319: 902–907.
47. Raanani P., Gafter-Gvili A., Paul M. i wsp. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. Leuk. Lymphoma 2009; 50: 764–772.
48. Jamroziak K., Tadmor T., Robak T., Polliack A. Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia: updates on biology, clinical features and therapy. Leuk. Lymphoma 2015; 56: 1949–1945.
49. Robak T. Białaczka prolifmocytowa B-komórkowa. W: Robak R., Warzocha K. (red.). Hematologia. Via Medica, Gdańsk 2016: 1031–1033.
50. Dearden C. Management of prolymphocytic leukemia. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2015; 2015: 361–367.
51. Gordon M.J., Raess P.W., Young K., Spurgeon S.E., Danilov A.V. Ibrutinib is an effective treatment for B-cell prolymphocytic leukaemia. Br. J. Haematol. 2017; 179: 501–503.
52. Eyre T.A., Fox C.P., Shankara P., Went R., Schuh A.H. Idelalisib-Rituximab induces clinical remissions in patients with TP53 disrupted B cell prolymphocytic leukaemia. Br. J. Haematol. 2017; 177: 486–491.
53. Scarfò L., Ghia P. What does it mean I have a monoclonal B-cell lymphocytosis? Recent insights and new challenges. Semin. Oncol. 2016; 43: 201–208.

2.6. Białaczka włochatokomórkowa

Dariusz Wołowiec

2.6.1. Definicja choroby

Białaczka włochatokomórkowa (HCL, *hairy cells leukemia*) należy do nowotworów limfoidalnych wywodzących się z dojrzałych komórek B. Charakteryzuje się rozrostem komórek o typowej morfologii, zwanych komórkami włochatymi (*hairy cells*), będącymi dojrzałymi komórkami limfoidalnymi wywodzącymi się z linii B o charakterystycznej morfologii (postrzępiony obrys, nerkowate lub owalne jądro, bazofilna cytoplazma, niższy niż w typowych limfocytach B stosunek jądrowo-cytoplazmatyczny). Gromadzą się one w szpiku kostnym, krwi obwodowej i innych narządach limfatycznych, przede wszystkim w śledzionie, która ulega nieraz znacznemu powiększeniu. Odmianą choroby jest postać zwana wariantem białaczki włochatokomórkowej (HCL-v, *hairy cells leukemia variant*).

2.6.2. Występowanie

Stanowi ona 2–3% wszystkich białaczek u osób dorosłych, zachorowalność jest oceniana na 0,3 przypadki na 100 000 osób/rok. Występuje około 4-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet, średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 52 lata [1, 2].

Etiologia choroby jest nieznana. Sugeruje się rolę narażenia na promieniowanie jonizujące i rozpuszczalniki organiczne i zakażenie wirusem Epsteina-Barr. U wszystkich pacjentów z klasyczną postacią choroby występuje mutacja genu V600E *BRAF*, co sugeruje jej rolę w patogenezie HCL [3, 4].

2.6.3. Diagnostyka

2.6.3.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Około 25% pacjentów w chwili rozpoznania nie skarży się na żadne dolegliwości. U pozostałych występują objawy systemowe (osłabienie, ubytek masy ciała, zwyżki ciepłoty), objawy wynikające z powiększenia śledziony (ból, uczucie pełności w jamie brzusznej) i z cytopenii (objawy niedokrwistości, skaza krwotoczna, nawracające infekcje). W badaniu fizykalnym najbardziej stałym objawem, bo występującym u około 90% pacjentów, jest powiększenie śledziony. Niekiedy stwierdza się też powiększenie węzłów chłonnych, wątroby lub nacieczenie innych narządów [5, 6].

2.6.3.2. Badania laboratoryjne

Najważniejszym objawem laboratoryjnym decydującym o rozpoznaniu jest obecność we krwi obwodowej i szpiku kostnym komórek włochatych, o opisanych już cechach morfologicznych i charakterystycznych cechach immunofenotypowych. Komórek tych poszukuje się w rozmazie krwi obwodowej oraz w mielogramie, który jest często trudny do uzyskania ze względu na zwłókniały szpik i dlatego powinien być uzupełniony badaniem histopatologicznym szpiku pobranego drogą trepanobiopsji. W preparatach histologicznych barwionych hematoksyliną-eozyną komórki włochate mają charakterystyczny wygląd, określany jako jaja sadzone (*fried eggs*) ze względu na okołojądrowe przejaśnienie cytoplazmy. Dlatego też kluczowa dla prawidłowego rozpoznania jest współpraca z doświadczonym cytomorfologiem oraz hematopatologiem. U zdecydowanej większości pacjentów stwierdza się niedokrwistość, leukopenię i małopłytkowość oraz bardzo typową dla tej choroby monocytopenię. Liczba leukocytów jest niekiedy podwyższona, szczególnie w postaci HCL-v.

2.6.4. Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania jest — jak już wspomniano — wykrycie we krwi obwodowej i/ /lub w szpiku kostnym komórek włochatych. Ich ocena morfologiczna w rozmazie krwi obwodowej oraz w aspiracie szpiku kostnego powinna być uzupełniona cytofluorometrycznym wykazaniem klonalności (restrykcja ekspresji łańcuchów lekkich kappa lub lambda) oraz koekspresji antygenów CD19, CD20, CD11c, CD25, CD103, CD123 oraz CD200. Ekspresja CD5, CD23, CD10, CD79b i CD27 jest niewykrywalna lub słaba [7–13]. Badanie histopatologiczne szpiku powinno się zawsze wykonywać, ponieważ pozwala ustalić stopień zajęcia szpiku przez komórki włochate oraz stopień zwłóknienia szpiku, a także wykryć ewentualne upośledzenie prawidłowej hematopoezy, które obserwuje się u około 10% pacjentów. Komórki włochate wykazują pozytywną reakcję z przeciwciałem przeciwko CD20, CD72 (DBA44), CD11c, CD25, CD103, anneksynie-1 [14], oraz VE1 reagujące z białkiem BRAF kodowanym przez gen z mutacją V600E [15, 16] (IIA). Bezpośrednie wykrywanie mutacji V600E genu *BRAF* nie jest obecnie jeszcze stosowane w praktyce klinicznej, natomiast zaleca się je w przypadkach sprawiających trudności diagnostyczne, u chorych opornych na standardowe leczenie lub u których występują częste wznowy. W tych przypadkach należy stosować metody molekularne o wysokiej czułości, takie jak

allelospecyficzna reakcja łańcuchowa polimerazy lub sekwencjonowanie nowej generacji, szczególnie gdy uzyskanie materiału o odpowiedniej zawartości komórek włochatych napotyka trudności [8, 17] (IVA). W badaniach immunocytochemicznych typowa dla komórek włochatych jest reakcja na aktywność fosfatazy kwaśnej opornej na winian (TRAP, *tartrate-resistant acid phosphatase*).

Po ustaleniu rozpoznania należy wykonać badania mające na celu ocenę istotnych życiowo narządów, szczególnie pod względem ich zajęcia przez białaczkę (aktywność dehydrogenazy mleczanowej, wskaźniki funkcji wątroby i nerek). Oprócz ewentualnego wykrywania mutacji V600F genu *BRAF* za pomocą metod bezpośrednich lub barwienia immunohistochemicznego można opcjonalnie wykonać badania cytogenetyczne w kierunku klonalnych aberracji chromosomowych (stosunkowo najczęściej dotyczą one chromosomu 5, dotychczas nie wykazano jednoznacznie ich znaczenia rokowniczego) oraz określić stan mutacyjnego genów *TP53* i *IGVH* oraz typu jego rearanżacji (niekorzystne znaczenie rokownicze VH4-34) [18, 19].

Badania obrazowe nie są wymagane do dokonania wstępnej oceny stanu pacjenta w typowych sytuacjach. W szczególności palpacyjna ocena wielkości śledziony oraz ewentualnie wątroby i węzłów chłonnych jest uważana za wystarczającą do stwierdzenia ich powiększenia.

2.6.5. Diagnostyka różnicowa

W rozpoznaniu różnicowym należy przede wszystkim uwzględnić inne rozrosty limfoidalne z małych komórek B z zajęciem szpiku kostnego i krwi obwodowej oraz z powiększeniem śledziony, takie jak HCL-v, chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*), śledzionowy chłoniak/białaczka z komórek B, nieklasyfikowany (*splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable*), chłoniak rozlany z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony (*splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*), przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) i chłoniak z komórek płaszcza (MCL, *mantle cell lymphoma*). O rozpoznaniu decydują immunofenotypowe cechy komórek białaczkowych, w wątpliwych sytuacjach pomocne jest badanie w kierunku mutacji V600E genu *BRAF*.

2.6.6. Ocena zaawansowania choroby

Dotychczas nie opracowano systemów oceniania stopnia zaawansowania choroby mających zastosowanie w praktyce klinicznej ani nie stworzono opartej na nich klasyfikacji, mogącej służyć do wyboru strategii leczenia.

2.6.7. Leczenie

2.6.7.1. Leczenie pierwszej linii

Jak w każdym przewlekłym nowotworze limfoproliferacyjnym wskazaniem do leczenia jest choroba progresywna i objawowa, natomiast postacie stabilne i bezobjawowe pozostawia się pod obserwacją (strategia *wait & watch*). Celem leczenia nie jest trwała

eradykacja klonu nowotworowego (wyleczenie), ale uzyskanie całkowitej lub co najmniej częściowej remisji choroby. Dlatego też pacjenci z bezobjawową chorobą nie powinni być leczeni, lecz obserwowani — zaleca się kontrolę lekarską co 3–6 miesięcy [7, 8] (IIA).

Zgodnie z rekomendacjami większości międzynarodowych zespołów eksperckich wskazaniem do leczenia są objawy systemowe choroby lub masywna i objawowa splenomegalia lub objawowa cytopenia (IIA). Opublikowane w ubiegłym roku rekomendacje międzynarodowego zespołu ekspertów jako wskazania do leczenia wymieniają wystąpienie jednego z następujących objawów hematologicznych związanych z chorobą: stężenie hemoglobiny (Hb) poniżej 11 g/dl, liczba płytek krwi poniżej 100 G/l, liczba granulocytów obojętnochłonnych mniejsza niż 1 G/l. Eksperci zwracają przy tym uwagę, że oczekiwanie na większy spadek parametrów krwi może pociągnąć za sobą ryzyko pogłębienia się cytopenii pod wpływem leczenia do wartości mogących stwarzać dla pacjenta zagrożenie życia [8].

Obecnie powszechnie przyjętą metodą leczenia pierwszej linii są analogi puryn: kladrybina i pentostatyna podawane w monoterapii. Brakuje badań porównujących bezpośrednio skuteczność obu tych leków, jednak dotychczasowe obserwacje i porównanie otrzymanych wyników badań wskazują, że oba pozwalają uzyskać odsetek odpowiedzi powyżej 90%, a odsetek całkowitych remisji powyżej 70%. W polskich warunkach stosuje się najczęściej kladrybinę 0,14 mg/kg/dobę w 2-godzinnym wlewie przez 5 dni lub 0,1 mg/dobę we wlewie ciągłym przez 7 dni lub 0,1–0,14 mg/kg podskórnie przez 5 dni lub 0,1–0,14 mg/dobę w 2-godzinnym wlewie raz w tygodniu przez 6 tygodni. Nie wykazano przewagi żadnego z tych schematów nad pozostałymi co do skuteczności ani toksyczności [20–27]. Pentostatynę podaje się dożylnie 4 mg/m^2 co 2 tygodnie przez 6 miesięcy (lub do uzyskania optymalnej odpowiedzi albo wyczerpania skuteczności). Istotnymi zaletami tego leku są możliwość podawania go podczas aktywnej infekcji oraz możliwa adaptacja dawki w trakcie trwania kuracji [28, 29] (IA).

Leki te są mielo- i immunosupresyjne, dlatego też do czasu rekonstytucji hematopoezy należy liczyć się z przejściowym pogłębieniem cytopenii i nasileniem skłonności do infekcji. Nie ma ogólnie przyjętych rekomendacji co do zapobiegawczego przyjmowania leków przeciwinfekcyjnych lub krwiotwórczych czynników wzrostu, niektórzy eksperci zalecają profilaktyczne podawanie kotrimoksazolu i acyklowiru [7, 30] (IVB). W praktyce klinicznej niekiedy stosuje się analogi puryn w skojarzeniu z rytuksymabem, lecz jak dotychczas nie udowodniono przewagi skuteczności tego skojarzenia nad analogami puryn w monoterapii.

2.6.7.2. Ocena odpowiedzi na leczenie

Jak wspomniano, celem leczenia jest uzyskanie całkowitej remisji choroby, która wiąże się z długim przeżyciem wolnym od wznowy. Ze względu na długi okres rekonstytucji hematopoezy po leczeniu kladrybiną badanie kontrolne szpiku w celu oceny wyników leczenia należy wykonać po upływie 4–6 miesięcy od jego zakończenia. U chorych leczonych pentostatyną można dokonać takiej oceny dopiero po uzyskaniu całkowitej lub prawie całkowitej normalizacji obrazu krwi obwodowej i ustąpieniu splenomegalii w badaniu fizykalnym.

Remisję całkowitą definiuje się jako: ustąpienie splenomegalii ocenianej palpacyjnie, nieobecność komórek włochatych we krwi obwodowej i w trepanobiopsji po zabarwieniu hematoksyliną-eozyną oraz uzyskanie następujących wskaźników krwi obwodowej: stężenie Hb powyżej 11 g/dl bez przetoczeń krwi, liczba granulocytów obojętnochłonnych większa niż 1,5 G/l oraz liczba płytek krwi powyżej 100 G/l. Należy zwrócić uwagę, że nie jest wymagana całkowita normalizacja morfologii krwi ze względu na długi okres rekonstytucji prawidłowej hematopoezy po leczeniu analogami puryn.

Obecnie definiuje się pojęcie całkowitej remisji z minimalną chorobą resztkową (MRD, *minimal residual disease*) lub bez niej, określanej jako obecność w szpiku kostnym komórek włochatych uwidocznionych barwieniami immunocytochemicznymi. Szczególnie przydatne są przeciwciała wykrywające zmutowaną formę BRAF, natomiast przeciwciała przeciwko anneksynie A1 mogą dawać wyniki fałszywie dodatnie z powodu ich powinowactwa również do komórek linii mieloidalnej [7]. Remisja częściowa oznacza uzyskanie obrazu krwi obwodowej jak w remisji całkowitej oraz redukcję organomegalii i nacieku szpiku kostnego przez komórki włochate o co najmniej 50%. Progresja choroby jest definiowana jako nasilenie się objawów zależnych od choroby lub zwiększenie się organomegalii o 25% bądź niezwiązane z mielosupresyjnym działaniem leków pogorszenie się wskaźników hematologicznych o 25%.

Chorobę stabilną rozpoznaje się u pacjentów niespełniających kryteriów żadnej z wymienionych kategorii. Wynika z tego, że do rozpoznania remisji całkowitej niezbędny jest wynik trepanobiopsji szpiku — wykonanie tego badania jest zalecane przez międzynarodowe gremia eksperckie u każdego chorego po zakończeniu leczenia. Może ono być zaniechane tylko w przypadkach, gdy wyniki innych, mniej inwazyjnych metod diagnostycznych pozwalają na niebudzącą wątpliwości decyzję co do dalszego postępowania (IA).

Istnieje zgodność wśród ekspertów, że pacjent po uzyskaniu remisji wymaga jedynie obserwacji do wznowy choroby bez potrzeby leczenia konsolidacyjnego lub podtrzymującego. Zalecenia *European Society for Medical Oncology* (ESMO) rekomendują — na podstawie badania Dearden i wsp. [27] i danych dotyczących związku jakości odpowiedzi z długością przeżycia wolnego od progresji — podanie pacjentom w remisji częściowej reindukującego kursu kladrybiny z rytuksymabem lub bez niego co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszej linii. Nie ma jednak dowodów na odległą skuteczność takiego postępowania, a zwłaszcza na to, że ryzyko związane z podaniem drugiego kursu analogu puryn jest zrównoważone korzyścią z uzyskania remisji całkowitej. Dlatego też decyzja o leczeniu reindukcyjnym u pacjentów, którzy uzyskali remisję częściową, powinna być podjęta indywidualnie (IIB).

2.6.7.3. Inne metody leczenia pierwszej linii

Interferon alfa, który w przeszłości należał do metod leczniczych z wyboru, może być użyteczny w leczeniu HCL u kobiet w ciąży [31] (IVB), u osób z aktywną infekcją, gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania kladrybiny lub u pacjentów z bardzo głęboką neutropenią (< 0,2 G/l) jako próba jej poprawy przed leczeniem analogiem puryn [32, 33] (IIC). Splenektomia, w przeszłości również należąca do arsenału rutynowych metod leczniczych, może być obecnie rozważana w przypadkach znacznej i objawowej splenomegalii, gdy istnieją przeciwwskazania do podania analogu puryn, szczególnie u pacjen-

tów z niewielkim zajęciem szpiku kostnego, a także u kobiet w ciąży wymagających leczenia [7, 33] (IIC).

2.6.7.4. Leczenie nawrotu choroby

Nawrót choroby może mieć charakter wznowy morfologicznej, polegającej na izolowanym pojawieniu się komórek włochatych we krwi obwodowej i/lub w szpiku kostnym, lub wznowy hematologicznej. Wznowa hematologiczna cechuje się, oprócz pojawienia się komórek włochatych we krwi i/lub w szpiku, także nawrotem cytopenii i/lub splenomegalii, i/lub objawów systemowych choroby. Wznowa morfologiczna choroby nie jest wskazaniem do ponownego wdrożenia chemioterapii, natomiast kryteria rozpoczęcia leczenia wznowy hematologicznej są takie same jak kryteria leczenia pierwszej linii [7, 8] (IVA).

Strategia leczenia nawrotu choroby zależy od długości utrzymywania się remisji choroby. Wznowy po upływie 24 miesięcy trwania remisji mogą być leczone analogiem puryn stosowanym w poprzedniej linii z dodatkiem rytuksymabu (375 mg/m^2 do 8 podań co tydzień) [8, 34–36] (II/IIIB). Leczenie wznowy po upływie 60 miesięcy może być identyczne jak w poprzedniej linii. Pacjentom z wczesnymi nawrotami lub chorobą oporną należy proponować udział w badaniach klinicznych. Obecnie badaniami objęte są między innymi bendamustyna, inhibitory BRAF (wemurafenib, dabrafenib), ibrutinib i koniugaty immunotoksyn (moksetumomab pasudotoks). Pacjenci ci mogą też odnieść korzyść ze stosowania interferonu alfa, czterech 28-dniowych cykli fludarabiny 40 mg/m^2 przez 5 dni w skojarzeniu z rytuksymabem 375 mg/m^2 w pierwszym dniu oraz bendamustyny 70–90 mg/m^2 również w skojarzeniu z rytuksymabem [37–40] (II/IIIB). U młodszych chorych opornych na analogi puryn można rozważyć allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych [41, 42] (IVC).

2.6.8. Wariant białaczki włochatokomórkowej

Wariant białaczki włochatokomórkowej (HCL-v) różni się od postaci klasycznej HCL: cechami morfologicznymi komórek włochatych, ich immunofenotypem, obrazem kliniczno-hematologicznym i przebiegiem klinicznym. Stosunek jądrowo-cytoplazmatyczny komórek HCL-v jest wyższy niż w typowej postaci HCL, ich bazofilna cytoplazma tworzy wypustki w postaci kosmków, jądro jest położone centralnie i zawiera wyraźne jąderko. Reakcja TRAP jest zazwyczaj ujemna i nie występuje mutacja V600F genu *BRAF*. Badanie cytofluorometryczne nie wykrywa ekspresji CD25 ani aneksyny A1, natomiast CD11c, CD103 i HC2 mogą być niekiedy dodatnie. W obrazie klinicznym charakterystyczne są splenomegalia i wysoka limfocytoza (niekiedy przekraczająca 100 G/l), nie stwierdza się monocytopenii, natomiast szpik kostny jest łatwy do aspiracji i bogatokomórkowy.

Wskazania do leczenia są podobne jak w postaci klasycznej. Ze względu na małą skuteczność analogu puryn w monoterapii w leczeniu pierwszej linii proponuje się kladrybinę 0,15 mg/kg w dniach 1.–5. oraz rytuksymab w 8 cotygodniowych podaniach po 375 mg/m^2 począwszy od pierwszego dnia [35, 43, 44] (IIB).

Piśmiennictwo

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. i wsp. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur. J. Cancer 2013; 49: 1374–1403.
2. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S. i wsp. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. Blood 2006; 107: 265–276.
3. Tiacci E., Trifonov V., Schiavoni G. i wsp. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. N. Engl. J. Med. 2011; 364: 2305–2315.
4. Pettirossi V., Santi A., Imperi E. i wsp. BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity. Blood 2015; 125: 1207–1216.
5. Frassoldati A., Lamparelli T., Federico M. i wsp. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 725 cases of the Italian Cooperative Group (ICGHCL). Italian Cooperative Group for Hairy Cell Leukemia. Leuk. Lymphoma. 1994; 13: 307–316.
6. Kraut E. Infectious complications in hairy cell leukemia. Leuk. Lymphoma. 2011; 52 (supl. 2): 50–52.
7. Robak T., Matutes E., Catovsky D., Zinzani P.L., Buske C. Hairy cell leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis., treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2015; 26 (supl. 5): v100–v107.
8. Grever M.R., Abdel-Wahab O., Andritsos L.A. i wsp. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. Blood 2017; 129: 553–560.
9. Venkataraman G., Aguhar C., Kreitman R.J., Yuan C.M., Stetler-Stevenson M. Characteristic CD103 and CD123 expression pattern defines hairy cell leukemia: usefulness of CD123 and CD103 in the diagnosis of mature B-cell lymphoproliferative disorders. Am. J. Clin. Pathol. 2011; 136: 625–630.
10. Sandes A.F., de Lourdes Chauffaille M., Oliveira C.R. i wsp. CD200 has an important role in the differential diagnosis of mature B-cell neoplasms by multiparameter flow cytometry. Cytometry B Clin. Cytom. 2014; 86: 98–105.
11. Pillai V., Pozdnyakova O., Charest K. i wsp. CD200 flow cytometric assessment and semiquantitative immunohistochemical staining distinguishes hairy cell leukemia from hairy cell leukemia–variant and other B-cell lymphoproliferative disorders. Am. J. Clin. Pathol. 2013; 140: 536–543.
12. Del Giudice I., Matutes E., Morilla R. i wsp. The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. Haematologica 2004; 89: 303–308.
13. Matutes E. Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2006; 20: 1051–1063.
14. Falini B., Tiacci E., Liso A. i wsp. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). Lancet 2004; 363: 1869–1870.
15. Uppal G., Ly V., Wang Z.X. i wsp. The utility of BRAF V600E mutation-specific antibody VE1 for the diagnosis of hairy cell leukemia. Am. J. Clin. Pathol. 2015; 143: 120–125.
16. Andrulis M., Penzel R., Weichert W., von Deimling A., Capper D. Application of a BRAF V600E mutation-specific antibody for the diagnosis of hairy cell leukemia. Am. J. Surg. Pathol. 2012; 36: 1796–1800.
17. Tiacci E., Schiavoni G., Forconi F. i wsp. Simple genetic diagnosis of hairy cell leukemia by sensitive detection of the BRAF-V600E mutation. Blood 2012; 119: 192–195.
18. Forconi F., Sozzi E., Cencini E. i wsp. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behaviour. Blood 2009; 114: 4696–4702.
19. Arons E., Suntum T., Stetler-Stevenson M., Kreitman R.J. VH4-34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. Blood 2009; 114: 4687–4695.
20. Saven A., Burian C., Koziol J.A., Piro L.D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998; 92: 1918–1926.
21. Cheson B.D., Sorensen J.M., Vena D.A. i wsp. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 979 patients. J. Clin. Oncol. 1998; 16: 3007–3015.
22. Robak T., Blasińska-Morawiec M., Krykowski E. i wsp. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. Leuk. Lymphoma 1996; 22: 107–111.

23. Robak T., Jamroziak K., Gora-Tybor J. i wsp. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood 2007; 109: 3672–3675.
24. Zenhäusern R., Schmitz S.F., Solenthaler M. i wsp. Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). Leuk. Lymphoma 2009; 50: 1501–1511.
25. von Rohr A., Schmitz S.F., Tichelli A. i wsp. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. Ann. Oncol. 2002; 13: 1641––1649.
26. Lauria F., Cencini E., Forconi F. Alternative methods of cladribine administration. Leuk. Lymphoma 2011; 52 (supl. 2): 34–37.
27. Dearden C.E., Else M., Catovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. Leuk. Lymphoma. 2011; 52 (supl. 2): 21–24.
28. Grever M., Kopecky K., Foucar M.K. i wsp. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. J. Clin. Oncol. 1995; 13: 974–982.
29. Andritsos L.A., Dunavin N., Lozanski G. i wsp. Reduced dose pentostatin for initial management of hairy cell leukemia patients who have active infection or risk of hemorrhage is safe and effective. Haematologica 2015; 100: e18–e20.
30. Cornet E., Delmer A., Feugier P. i wsp. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. Ann. Hematol. 2014; 93: 1977–1983.
31. Baer M.R., Ozer H., Foon K.A. Interferon-alpha therapy during pregnancy in chronic myelogenous leukaemia and hairy cell leukaemia. Br. J. Haematol. 1992; 81: 167–169.
32. Habermann T.M., Andersen J.W., Cassileth P.A., Bennett J.M., Oken M.M. Sequential administration of recombinant interferon alpha and deoxycoformycin in the treatment of hairy cell leukaemia. Br. J. Haematol. 1992; 80: 466–471.
33. Habermann T.M., Rai K. Historical treatments of in hairy cell leukemia, splenectomy and interferon: past and current uses. Leuk. Lymphoma 2011; 52 (supl. 2): 18–20.
34. Else M., Dearden C.E., Matutes E. i wsp. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. Leuk. Lymphoma 2011; 52 (supl. 2): 75–78.
35. Ravandi F., O'Brien S., Jorgensen J. i wsp. Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. Blood 2011; 118: 3818–3823.
36. Else M., Osuji N., Forconi F. i wsp. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. Cancer 2007; 110: 2240–2247.
37. Seymour J.F., Estey E.H., Keating M.J., Kurzrock R. Response to interferon-alpha in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. Leukemia 1995; 9: 929–932.
38. Hoffman M.A. Interferon-alpha is a very effective salvage therapy for patients with hairy cell leukemia relapsing after cladribine: a report of three cases. Med. Oncol. 2011; 28: 1537–1541.
39. Gerrie A.S., Zypchen L.N., Connors J.M. Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia. Blood 2012; 119: 1988–1991.
40. Burotto M., Stetler-Stevenson M., Arons E. i wsp. Bendamustine and rituximab in relapsed and refractory hairy cell leukemia. Clin. Cancer Res. 2013; 19: 6313–6321.
41. Zinzani P.L., Bonifazi F., Pellegrini C. i wsp. Hairy cell leukemia: allogeneic transplantation could be an optimal option in selected patients. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2012; 12: 287–289.
42. Kiyasu J., Shiratsuchi M., Ohtsuka R. i wsp. Achievement of complete remission of refractory hairy cell leukemia by rituximab progressing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int. J. Hematol. 2009; 89: 403–405.
43. Robak T. Management of hairy cell leukemia variant. Leuk. Lymphoma. 2011; 52 (supl. 2): 53–56.
44. Kreitman R.J., Wilson W., Calvo K.R. i wsp. Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy cell leukemia. Clin. Cancer Res. 2013; 19: 6873–6881.

2.7. Chłoniaki strefy brzeżnej

Ewa Kalinka

2.7.1. Wprowadzenie

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*) należą do chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) wywodzących się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej otaczającej ośrodki rozmnażania grudek chłonnych. Różnorodność cech biologicznych i klinicznych stała się podstawą do ich podziału na jednostki histokliniczne, do których należą: śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*), węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, *nodal marginal zone lymphoma*), pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*), dziecięcy węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (*pediatric nodal marginal zone lymphoma*) [1–3].

Zaobserwowano związek epidemiologiczny między występowaniem MZL a:

— przewlekłymi infekcjami (poszczególne patogeny opisano w dalszej części rozdziału);
— chorobami autoimmunizacyjnymi — reumatoidalnym zapaleniem stawów, zespołem Sjögrena, układowym toczniem rumieniowatym czy ziarniniakiem Wegenera. Uważa się, że początkowo hiperplazja chłonna zostaje wywołana przewlekłą długotrwałą stymulacją antygenową, natomiast powstanie chłoniaka jest skutkiem aktywacji szlaków sygnałowych spowodowanej zdarzeniem onkogennym (w tym powstaniem onkogennej translokacji) [3, 4].

Ze względu na rzadkie występowanie poszczególnych podtypów MZL przeprowadzono jedynie kilka wieloośrodkowych badań randomizowanych tylko w tej grupie chorych. Dlatego diagnostyka i leczenie chorych na MZL opiera się często na wynikach badań retrospektywnych.

2.7.2. Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej

Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej jest indolentnym NHL wywodzącym się z dojrzałych małych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej grudek chłonnych śledziony.

2.7.2.1. Epidemiologia

Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej jest rzadko występującym nowotworem i odpowiada za nie więcej niż 2% zachorowań na chłoniaki. Najczęściej występuje w 6.–7. dekadzie życia, podobnie często u kobiet i mężczyzn.

2.7.2.2. Patogeneza

Podobnie jak w innych MZL etiologia SMZL wiąże się u części chorych z infekcją — w przypadku tego chłoniaka patogenem jest wirus zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*). Mechanizm onkogenezy chłoniakowej w przebiegu infekcji HCV nie został do końca poznany. Wirus zapalenia wątroby typu C jest wirusem kwasu rybonukleinowego (RNA, *ribonucleic acid*) pozbawionym odwrotnej transkryptazy, co powoduje, że wbudowanie genomu wirusa w genom gospodarza jest niemożliwe i dlatego nie skutkuje wbudowaniem onkogenów w zainfekowanych komórkach. Jednak białka produkowane przez HCV mogą wpływać na transdukcję sygnałów, regulację wzrostu komórek oraz apoptozę. Przewlekła infekcja może indukować oligoklonalną proliferację limfocytów B z wytworzeniem zmian genetycznych, które w wyniku wieloetapowego procesu mogą powodować powstanie chłoniaka. Aktywacja poliklonalna limfocytów B jest także skutkiem interakcji białka E2 wirusa z receptorem CD81. Zakłada się, że następująca aktywacja przetwornika sygnału i aktywatora transkrypcji 3 (STAT3, *signal transducer and activator of transcription 3*) może sprzyjać modyfikacjom w aktywowanych komórkach B. U chorych z przewlekłą infekcją HCV bez rozpoznanego chłoniaka stwierdza się nadekspresję antyapoptotycznego białka BCL2 w krążących limfocytach. Ocenia się, że czas od zainfekowania HCV do rozpoznania SMZL wynosi około 15 lat. W ostatnich latach infekcję HCV uznano za przyczynę powstawania chłoniaków, analogicznie do raka wątrobowokomórkowego [5–8].

2.7.2.3. Diagnostyka

2.7.2.3.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Do typowego obrazu klinicznego należą dyskomfort, a nawet dolegliwości bólowe w lewej okolicy podżebrowej, związane z typową dla przebiegu klinicznego splenomegalią.

2.7.2.3.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

U chorych na SMZL najczęstszym odchyleniem od normy jest splenomegalia, której mogą towarzyszyć małopłytkowość i niedokrwistość, nierzadko o charakterze autoimmunizacyjnym, a także zajęcie szpiku kostnego i obecność komórek chłoniakowych we krwi obwodowej. U części chorych stwierdza się obecność białka monoklonalnego, lecz rzadko towarzyszą temu objawy nadlepkości. W badaniach obrazowych poza splenomegalią nie wykazuje się na ogół nieprawidłowości; limfadenopatia brzuszna występuje

u niewielkiej części chorych (zwykle w okolicy wnęki śledziony), a zajęcie innych grup węzłów chłonnych i narządów pozawęzłowych należy do rzadkości. Szpik kostny jest często również zajęty przez komórki chłoniakowe; można je także stwierdzić we krwi obwodowej pod postacią limfocytów z charakterystycznymi wypustkami (*villous lymphocytes*) [2, 8].

2.7.2.3.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Podstawą rozpoznania SMZL jest badanie histopatologiczne usuniętej śledziony lub rzadziej zmiany węzłowej, rozszerzonym o badania immunohistochemiczne. W wyjątkowych przypadkach, gdy usunięcie śledziony nie jest możliwe lub dostęp do węzła chłonnego jest utrudniony, można rozpoznać SMZL na podstawie trepanobiopsji szpiku, ale tylko w połączeniu z badaniami immunofenotypowymi i obrazem klinicznym choroby (*patrz* rozdz. 2.2).

W obrazie histologicznym są obecne małe limfocyty, które otaczają i wypierają grudki chłonne miazgi białej śledziony, zacierają strefę płaszcza grudki, zlewając się ze strefą obwodową (czyli brzeżną) złożoną z większych komórek, w tym rozproszonych transformowanych blastów. Nacieki mniejszych i większych komórek stwierdza się także w miazdze czerwonej.

2.7.2.3.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Typowe cechy immunofenotypowe SMZL to: ekspresja immunoglobuliny M (IgM) na powierzchni komórek (rzadziej IgD), CD20+, CD79a+, CD5–, CD10–, CD23–, CD43–, anneksyna A1–, CD103–, cyklina D1–. Do częstych zaburzeń genetycznych należy rearanżacja genów dla łańcuchów ciężkich i lekkich immunoglobulin z hipermutacją somatyczną u około połowy chorych. U około 40% chorych stwierdza się utratę alleli chromosomu 7q31-32, a u mniejszej liczby pacjentów — trisomię 3q. Delecja 7q, niezmutowane geny dla łańcuchów ciężkich, a zwłaszcza mutacje genu *TP53* występują częściej u chorych na SMZL o agresywnym przebiegu klinicznym [8–10].

Ze względu na obraz kliniczny (splenomegalia, zajęcie szpiku kostnego, komórki chłoniakowe we krwi obwodowej) SMZL wymaga różnicowania z chłoniakami o podobnym przebiegu klinicznym. Należą do nich przede wszystkim: białaczka włochatokomórkowa (HCL, *hairy cell leukemia*) i jej wariant (HCL-v, *hairy cell leukemia-variant*), śledzionowy chłoniak/białaczka z komórek B, nieklasyfikowalne (*splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable*), chłoniak rozlany z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony (*splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*), przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) i chłoniak z komórek płaszcza (MCL, *mantle cell lymphoma*). W diagnostyce różnicowej decydujące są cechy immunofenotypowe: ujemny odczyn CD5 pozwala na odróżnienie SMZL od CLL i MCL, ujemny odczyn cykliny D1 pozwala na dodatkowe odróżnienie SMZL od MCL, a brak anneksyny A1 wyklucza HCL. W przypadku różnicowania SMZL z innymi postaciami MZL należy pamiętać, że translokacja t(11;18), często występująca w pozawęzłowych chłoniakach typu MALT, nie jest charakterystyczna dla SMZL. W różnicowaniu z makroglobulinemią Waldenströma (MW)/chłoniakiem limfoplazmocytowym (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) można ocenić mutacje *MYD88*, które występują u około 2/3 chorych na MW/LPL, a jedynie u pojedynczych chorych na

SMZL. W przypadku różnicowania z HCL wartościowe jest oznaczenie mutacji genu *BRAF*, która występuje u niemal 100% chorych na HCL, a nie stwierdza się jej w MZL [8–10].

2.7.2.3.5. Określenie stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne SMZL powinno być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (*patrz* tab. 2.3.2 w rozdz. 2.3) i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Index*). W tym celu u każdego chorego z rozpoznaniem SMZL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe.

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny, wyjściowe badania diagnostyczne powinny obejmować: ocenę histopatologiczną tkanki nowotworowej, ocenę morfologii krwi obwodowej, odczyny Coombsa, typowy panel biochemiczny określający sprawność narządową, aktywność dehydrogenazy mleczanowej, diagnostykę w kierunku infekcji HCV (co najmniej przeciwciała anty-HCV w surowicy), tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, ocenę szpiku kostnego. U chorych na SMZL należy ponadto wykonać proteinogram w celu wykluczenia gammapatii monoklonalej. Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (PET/CT, *positron emission tomography/computed tomography*) ma ograniczoną wartość u chorych na MZL z powodu niskiej awidności tego podtypu NHL.

Ze względu na zależność epidemiologiczną i patogenetyczną występowania SMZL od zakażenia HCV w każdym przypadku należy przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzić ocenę wirusologiczną. W razie stwierdzenia przeciwciał anty-HCV chory powinien być skierowany do pogłębienia diagnostyki wirusologicznej, w tym oceny wiremii i ewentualnych cech uszkodzenia wątroby. W ostatnich latach do leczenia infekcji HCV wprowadzono wiele nowych leków o bezpośrednim mechanizmie przeciwwirusowym I, choć można oczekiwać ich skuteczności u chorych z SMZL, to dotychczas nie opublikowano jeszcze danych potwierdzających przeciwchłoniakową wartość takiej terapii [2, 8].

W przypadku nieprawidłowości w biochemicznej ocenie czynności wątroby zaleca się biopsję gruboigłową tego narządu w celu określenia stopnia zaburzeń, w tym marskości. Jest to szczególnie ważne u chorych, u których planuje się immunochemioterapię. W tym przypadku należy także pamiętać o przeprowadzeniu oceny statusu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), czyli zbadać antygen powierzchniowy zapalenia wątroby typu B (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*) i przeciwciała przeciw rdzeniowi zapalenia wątroby typu B (HBcAb, *hepatitis B core antibody*). U chorych z pozytywnymi wynikami należy włączyć profilaktykę przeciwwirusową oraz rutynowo monitorować stan wiremii.

Natomiast jeśli planuje się podanie leków kardiotoksycznych (przede wszystkim antracyklin czy mitoksantronu), konieczna jest ocena elektrokardiogramu i frakcji wyrzutowej lewej komory.

2.7.2.3.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Przebieg kliniczny SMZL jest u większości chorych indolentny, jednak część z nich ma znacznie gorsze rokowanie. Badania grupy włoskiej doprowadziły do stworzenia indeksu rokowniczego dla SMZL na podstawie 3 czynników:

— osoczowego stężenia albumin < lub ≥ 3,5 g/dl;
— stężenia hemoglobiny < lub ≥ 12 g/dl;
— aktywności osoczowej dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) ≥ górnej granicy normy.

Niestwierdzenie żadnego obciążającego czynnika rokowniczego kwalifikuje chorego do grupy niskiego ryzyka (5-letnie przeżycie swoiste dla chłoniaka wynosi 88%). Natomiast obecność jednego czynnika wiąże się z rokowaniem pośrednim (5-letnie przeżycie swoiste dla chłoniaka 73%), a występowanie 2 lub 3 czynników ryzyka oznacza wysokie ryzyko (5-letnie przeżycie swoiste dla chłoniaka wynosi 50%).

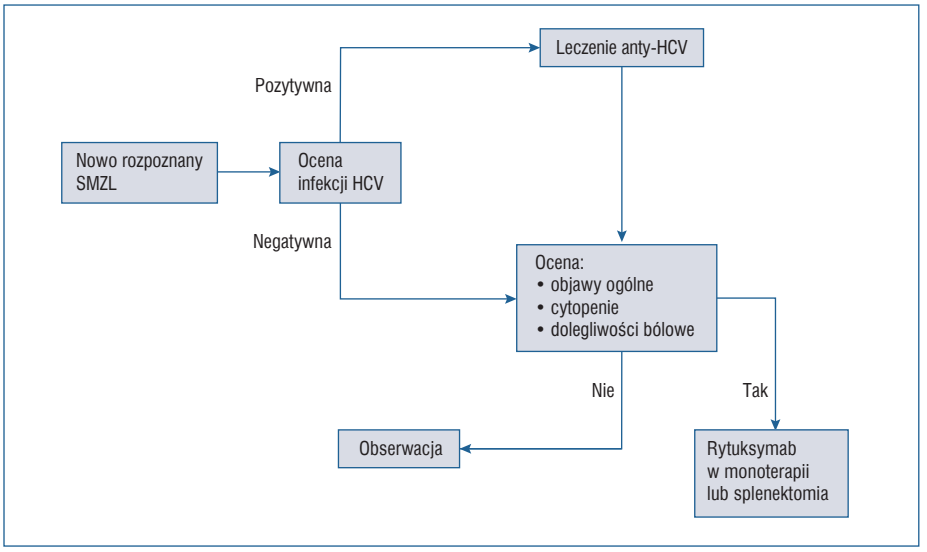
W opublikowanej w 2012 roku analizie retrospektywnej 593 chorych na SMZL analizowano czynniki determinujące rozpoczęcie leczenia i przeżycie swoiste dla chłoniaka. Wyodrębniono 3 grupy ryzyka, a następnie zwalidowano ten wskaźnik, porównując go z wyżej opisanym. Stwierdzono, że czynnikami związanymi niezależnie z rozpoczęciem terapii były: stężenie hemoglobiny, limfadenopatia poza wnęką śledziony i status infekcji HCV. Natomiast niezależny wpływ na przeżycie swoiste dla chłoniaka potwierdzono dla stężenia hemoglobiny, liczby płytek krwi, limfadenopatii poza wnęką śledziony i podwyższoną aktywnością LDH — nowo powstały wskaźnik ryzyka nazwano HPLL (*hemoglobin, platelets, lymphodenopathy, LDH*). Pozwoliło to na identyfikację 3 grup ryzyka o istotnie różnym 5-letnim przeżyciu swoistym dla chłoniaka (odpowiednio 94%, 78% i 69%).

2.7.2.4. Leczenie

Podobnie jak u innych chorych z chłoniakami indolentnymi leczenie należy rozpocząć w przypadku objawów SMZL, w tym dolegliwości bólowych wynikających ze splenomegalii lub cytopenii we krwi obwodowej lub objawów ogólnych. Przed podjęciem decyzji o pierwszej linii leczenia kluczową rolę odgrywa stwierdzenie lub wykluczenie infekcji HCV. U chorych z infekcją HCV należy rozpocząć terapię od leczenia przeciwwirusowego, co pozwala w wielu przypadkach osiągnąć wieloletnie remisje SMZL bez potrzeby innego leczenia. Za optymalny schemat dotychczas uważano interferon (najskuteczniejszy w postaci pegylowanej) z ribawiryną, lecz postęp w zakresie skuteczności i profilu bezpieczeństwa nowych zarejestrowanych leków przeciwwirusowych dostępnych także w Polsce (telaprewir, boceprewir, symeprwir, sofosbuwir, ledipaswir) sprawił, że obecnie terapię tymi lekami zaleca się jako postępowanie z wyboru u chorych z SMZL z infekcją HCV (rekomendacja B) [2, 8].

2.7.2.4.1. Leczenie pierwszej linii

U chorych bez infekcji HCV lub nieodpowiadających na leczenie przeciwwirusowe istnieje kilka opcji terapeutycznych: splenektomia, immunochemioterapia lub immunoterapia z wykorzystaniem rytuksymabu. Splenektomia jako wyłączne leczenie pozwala osiągnąć wieloletnie remisje. Podanie leczenia systemowego jako uzupełnienia po splenektomii nie poprawia istotnie parametrów przeżycia i opcję tę należy rozważyć jedynie



Rycina 2.7.1. Schemat postępowania w śledzionowych chłoniakach strefy brzeżnej (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*); HCV (*hepatitis C virus*) — zapalenie wątroby typu C

w razie znacznego nacieczenia szpiku kostnego lub nawrotu chłoniaka (rekomendacja B). Po uzyskaniu całkowitej remisji (CR) nie ma zaleceń do stosowania leczenia podtrzymującego. Równoważną dla splenektomii opcją leczenia pierwszej linii rytuksymabem w monoterapii, zgodnie ze schematem ustalonym w badaniach, jest 6 cotygodniowych podań w dawce 375 mg/m^2, a u chorych osiągających co najmniej częściową odpowiedź (PR, *partial response*) — leczenie podtrzymujące w tej samej dawce co 2 miesiące przez 2 lata (rekomendacja B; ryc. 2.7.1) [2, 8].

2.7.2.4.2. Choroba oporna i nowotworowa

Wskazania do leczenia nawrotu lub progresji SMZL są takie same jak do leczenia pierwszej linii. Nawrót chłoniaka powinien być udokumentowany histologicznie, żeby wykluczyć transformację w agresywnego chłoniaka, szczególnie jeśli obserwuje się podwyższoną aktywność LDH, nieproporcjonalne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji, pojawienie się pozawęzłowych ognisk chłoniaka lub objawy ogólne. Obecnie immunochemioterapia jest opcją terapeutyczną u chorych, u których doszło do objawowego nawrotu SMZL po leczeniu anty-HCV, splenektomii i monoterapii rytuksymabem. Ze względu na rzadkość rozpoznania nie ustalono optymalnego schematu immunochemioterapii, choć zwykle są to schematy stosowane w innych indolentnych NHL: R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid), R-B (rytuksymab, bendamustyna) (rekomendacja B). Dotychczas nie wykazano przewagi żadnego rodzaju terapii. W leczeniu SMZL nie stosuje się wysokodawkowanego leczenia wspomaganego przeszczepieniem autologicznych

krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [2, 8].

2.7.2.4.3. Kryteria odpowiedzi

W celu oceny skuteczności leczenia u chorych na SMZL wykorzystuje się kryteria zaproponowane przez Międzynarodową Grupę Roboczą z Lugano dla chłoniaków FDG (*fluorodeoxyglucose*)-nieawidnych. Opierają się one na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz pomiarach rozmiarów węzłów chłonnych za pomocą CT i zajęcia szpiku kostnego w trepanobiopsji (*patrz* tab. 2.3.3 w rozdz. 2.3).

2.7.2.5. Obserwacja po leczeniu

Obserwację po leczeniu pierwszej linii należy przeprowadzać co 3–6 miesięcy za pomocą badania przedmiotowego i podmiotowego, oceny morfologii krwi obwodowej i podstawowych badań obrazowych (np. ultrasonografia jamy brzusznej i miednicy, badanie radiologiczne klatki piersiowej) w razie klinicznego podejrzenia progresji. Od kilku lat nasila się tendencja do ograniczania radiodiagnostyki kontrolnej za pomocą CT. Wskazania do tego badania powinny się ograniczać do: ustalenia zaawansowania przed planowanym ponownym leczeniem i oceny skuteczności po jego zakończeniu.

2.7.2.6. Rokowanie

Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej należy do chłoniaków indolentnych, często o wieloletnim przebiegu klinicznym. W przypadku przeprowadzenia splenektomii obserwuje się poprawę parametrów hematologicznych i wieloletnie remisje. W badaniach retrospektywnych mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosi 9–11 lat i w przypadku zachorowania u osób w starszym wieku nie musi oznaczać skrócenia przewidywanego czasu przeżycia dla ogólnej populacji. W analizie przeprowadzonej w bazie SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) wykazano, że 5-letnie OS chorych na SMZL wynosi 80%.

2.7.3. Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej

Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej jest indolentnym NHL wywodzącym się z dojrzałych małych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej grudek chłonnych węzłów chłonnych.

2.7.3.1. Epidemiologia

Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej jest rzadko występującym nowotworem i odpowiada za nie więcej niż 2% zachorowań na chłoniaki. Najczęściej występuje około 60. roku życia, podobnie często u kobiet i mężczyzn. Prowizoryczną kategorią w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku jest dziecięcy węzłowy chłoniak strefy brzeżnej, który należy do wyjątkowo rzadko występujących chłoniaków w tej grupie wiekowej [8].

2.7.3.2. Patogeneza

Czynniki etiopatogenetyczne NMZL nie zostały ustalone, choć u około 1/5 chorych stwierdza się infekcję HCV.

2.7.3.3. Diagnostyka

2.7.3.3.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy przedmiotowe i podmiotowe są analogiczne do występujących u chorych na chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) (*patrz* rozdz. 2.11).

2.7.3.3.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

U chorych na NMZL najczęściej stwierdza się uogólnioną limfadenopatię, której jedynie u niewielkiej części towarzyszy zajęcie szpiku kostnego czy obecność komórek chłoniakowych we krwi obwodowej. Zajęcie narządów pozawęzłowych należy do rzadkości. U ponad połowy chorych stwierdza się zaawansowanie NMZL III lub IV stopnia w chwili rozpoznania.

2.7.3.3.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Rozpoznanie NMZL opiera się na badaniu histopatologicznym węzła chłonnego rozszerzonym o badania immunohistochemiczne. Cechy immunofenotypowe nie różnią się od SMZL. W badaniach cytogenetycznych obserwuje się często trisomie chromosomów 3, 18 i 7 [8–11].

2.7.3.3.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

W pierwszej kolejności należy różnicować NMZL z innymi postaciami MZL — z SMZL przebiegającym z wtórnym zajęciem węzłów chłonnych oraz z pozawęzłowymi postaciami MZL typu MALT. W tym ostatnim przypadku różnicująca może być obecność typowej translokacji t(11;14), która nie występuje w innych postaciach MZL.

Przebieg kliniczny NMZL może sugerować rozpoznanie FL, jednak różnice w obrazie histopatologicznym, immunofenotypowym (CD10) i cytogenetycznym [t(14;18)] na ogół pozwalają na różnicowanie tych jednostek. W przypadku różnicowania z MCL pomocne są zwłaszcza różnice immunofenotypowe w zakresie antygenów CD23 i cykliny D1 (*patrz* rozdz. 2.2) [8–11].

2.7.3.3.5. Określenie stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne NMZL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (*patrz* tab. 2.3.2 w rozdz. 2.3).

2.7.3.4. Leczenie

Leczenie jest analogiczne jak u chorych na FL o podobnym zaawansowaniu (*patrz* rozdz. 2.11). Stosuje się te same kryteria odpowiedzi na leczenie jak w przypadku chłoniaków FDG-nieawidnych (rekomendacja B) [8, 11].

2.7.3.5. Obserwacja po leczeniu

Zasady obserwacji po leczeniu są podobne jak w SMZL (*patrz* podrozdz. 2.7.2.5).

2.7.3.6. Rokowanie

Uważa się, że NMZL rokuje podobnie do FL. Analiza przeprowadzona w bazie SEER wykazała, że 5-letnie OS chorych na NMZL wynosi 76,5%.

2.7.4. Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT

Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT jest indolentnym NHL wywodzącym się z dojrzałych małych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej grudek chłonnych zlokalizowanych w obrębie błon śluzowych.

2.7.4.1. Epidemiologia

Chłoniaki MALT są rozpoznawane u około 8% chorych na B-komórkowe NHL. W przypadku rozpoznania pierwotnego chłoniaka żołądka chłoniaki MALT stwierdza się u około 50% pacjentów. Podobnie jak w innych chłoniakach indoletnych mediana wieku rozpoznania chłoniaków MALT przypada około 60. roku życia; występują one podobnie często u kobiet i mężczyzn [2, 8–10].

2.7.4.2. Patogeneza

Przyjmuje się, że etiologia chłoniaków MALT jest ściśle związana z przewlekłym stanem zapalnym, najczęściej pochodzenia infekcyjnego. Pierwszym chłoniakiem MALT o udowodnionym związku z przewlekłą infekcją jest chłoniak MALT żołądka w przebiegu infekcji *Helicobacter (H.) pylori*. Poza związkiem zachorowania na chłoniaka MALT z infekcją *H. pylori* stwierdzono także remisje nowotworu pod wpływem skutecznej eradykacji. Innymi przykładami etiologii infekcyjnej chłoniaków MALT są: związek chłoniaka MALT przydatków oka z infekcją *Chlamydia psittaci*, choroby immunoproliferacyjnej jelita cienkiego (IPSID, *immunoproliferative small intestine disease*) z infekcją *Campylobacter jejuni* czy skórnego chłoniaka MALT z zakażeniem *Borrelia burgdorferi*.

Innym czynnikiem etiologicznym chłoniaków MALT wtórnych do przewlekłego zapalenia są zjawiska autoimmunizacji. Opisano, że chłoniaka MALT ślinianki często poprzedza zespół Sjögrena, a chłoniaka MALT gruczołu tarczowego — choroba Hashimoto.

U chorych z zespołem Sjögrena ryzyko zachorowania na chłoniaka MALT ślinianki jest 44-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej, a ryzyko zachorowania na chłoniaka MALT tarczycy u osób z chorobą Hashimoto jest podwyższone 70-krotnie. W około 30% chłoniaków MALT stwierdza się infekcję HCV.

2.7.4.3. Diagnostyka

2.7.4.3.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Chłoniaki MALT w połowie przypadków występują w przewodzie pokarmowym, wśród nich 85% stanowią pierwotne chłoniaki MALT żołądka. Inne lokalizacje obejmują: śli-

nianki, płuca, głowę i szyję, przydatki oka, skórę, gruczoł tarczowy i pierś. W przypadku chłoniaków MALT żołądka część chorych skarży się na objawy dyspeptyczne, dolegliwości bólowe, nudności, wymioty, jadłowstręt oraz utratę masy ciała [4, 12].

2.7.4.3.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

W badaniach endoskopowych żołądka u chorych na chłoniaki MALT stwierdza się często nadżerki lub owrzodzenia. Dlatego każdorazowo należy przeprowadzić test w kierunku infekcji *H. pylori* oraz pobrać wycinki tkankowe na tyle liczne, by móc przeprowadzić całą diagnostykę immunofenotypową i ewentualnie molekularną. Materiał cytologiczny pobrany do rozpoznania czy monitorowania leczenia chłoniaka MALT żołądka jest niewystarczający. Infekcji *H. pylori* nie rozpoznaje się u zaledwie kilku procent chorych, choć w takich przypadkach należy rozważyć pogłębienie diagnostyki o badania serologiczne kału lub wydychanego powietrza wykrywające antygen bakteryjny. Chłoniaki MALT w chwili rozpoznania najczęściej są zlokalizowane, co odpowiada I–II stopniowi zaawansowania według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor.

Zajęcie szpiku występuje u zaledwie kilku do kilkunastu procent chorych, a rzadko stwierdza się limfadenopatię obejmującą liczne grupy węzłowe. Zaburzenia morfologii krwi obwodowej nie należą do typowego obrazu choroby. U chorych z cechami różnicowania plazmatycznokomórkowego może występować paraproteinemia, a u chorych z IPSID do typowego obrazu należy obecność nieprawidłowych łańcuchów ciężkich alfa we krwi.

2.7.4.3.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Cechy immunofenotypowe nie różnią się od innych postaci MZL, czyli obejmują antygeny pan-B (CD20+, CD79a+), markery strefy brzeżnej (CD21+ i CD35+) oraz brak antygenów CD5, CD10, CD23. Charakterystyczne aberracje chromosomów dla chłoniaków MALT to translokacje: 1) t(11;18)(q21;q21) występujące najczęściej w chłoniakach płuca, żołądka i jelita; 2) t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(p14.1;q32) stwierdzane najczęściej w chłoniakach przydatków oka i ślinianki; 3) t(3;14)(p14.1;q32) przypisywane głównie do chłoniaków tarczycy, przydatków oka i skóry [8–10, 13].

2.7.4.3.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Podstawą rozpoznania chłoniaków MALT jest badanie histopatologiczne wycinka błony śluzowej lub biopsja chirurgiczna zajętego narządu, rozszerzone o badania immunohistochemiczne. Na obraz histopatologiczny składają się nacieki niejednorodnych morfologicznie małych komórek B zawierających komórki strefy brzeżnej (podobne do centrocytów), komórki podobne do monocytoidalnych, małe limfocyty i rozproszone immunoblasty i komórki podobne do centroblastów. W części przypadków stwierdza się cechy różnicowania plazmatyczno-komórkowego. Naciek występuje w strefie brzeżnej grudek chłonnych i rozciąga się pomiędzy grudkami. W tkankach pochodzenia nabłonkowego komórki chłoniakowe charakterystycznie naciekają nabłonek, tworząc struktury limfoepitelialne. Pozawęzłowe chłoniaki strefy brzeżnej MALT należy w pierwszej kolejności różnicować z reakcją odczynową na obecność patogenów lub reakcją autoimmunizacyjną w tkance pozalimfatycznej. Podobnie jak w przypadku różnicowania z innymi chłoniakami o lokalizacji pozawęzłowej — przede wszystkim chłoniaka rozlanego z dużych komórek B

Tabela 2.7.1. Ocena zaawansowania pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) w żołądku (wg klasyfikacji z Lugano i zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor)

Lugano Staging System	Cecha	Zmodyfikowana w Lugano klasyfikacja z Ann Arbor
I_{E1}	Naciek błony śluzowej i podśluzowej żołądka	I_E
I_{E2}	Naciek warstwy mięśniowej właściwej i surowiczej żołądka	I_E
II_{E1}	Zajęcie lokoregionalnych węzłów chłonnych	II_E
II_{E2}	Zajęcie innych węzłów chłonnych jamy brzusznej	II_E
II_E	Naciekanie sąsiednich narządów przez ciągłość	II_E
IV	Rozległe zajęcie struktur pozawęzłowych lub węzłów chłonnych ponadprzeponowych	III_E
IV	Zajęcie lokalizacji odległych (np. szpiku kostnego)	IV

(DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), MCL i FL — decydująca jest ocena histopatologiczna i immunofenotypowa.

Rzadziej diagnostykę różnicową uzupełnia się badaniami cytogenetycznymi i molekularnymi, które pozwalają na ocenę klonalności komórek limfoidalnych oraz identyfikację charakterystycznych zaburzeń genetycznych dla danego podtypu chłoniaka. Molekularne badania klonalności ogranicza się do trudnych diagnostycznie przypadków różnicowania zmian chłoniakowych i odczynowych.

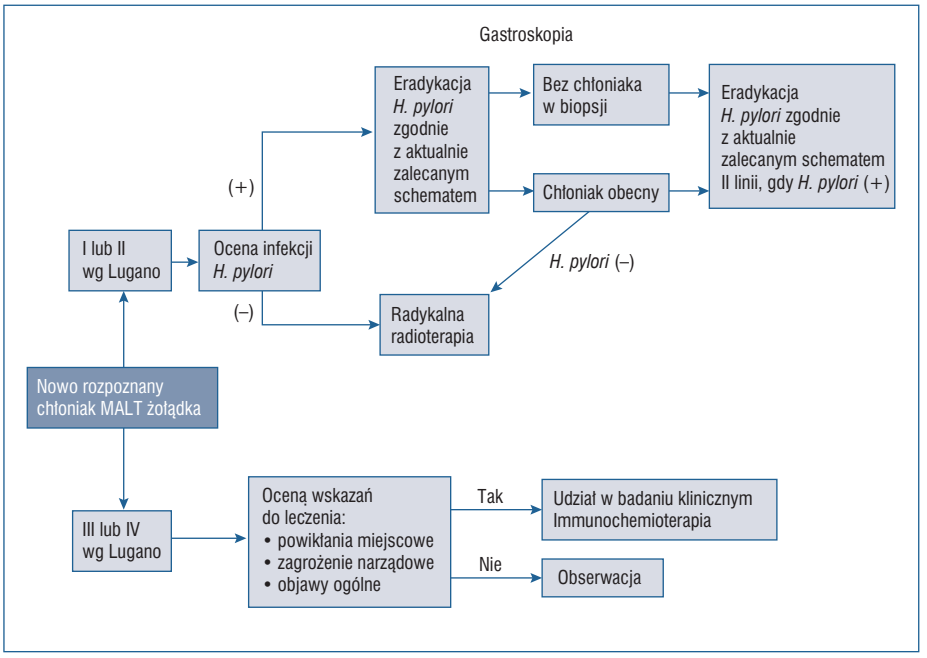
2.7.4.3.5. Określenie stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka MALT musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor. Dla chłoniaka MALT żołądka częściej stosuje się odrębną klasyfikację z Lugano (tab 2.7.1). W każdym przypadku należy ocenić czynniki rokownicze wchodzące w zakres IPI.

Diagnostyka obrazowa i laboratoryjna powinna być planowana w taki sam sposób jak opisana wcześniej dla SMZL, dodatkowa ocena zaś zależy od lokalizacji pierwotnej: w MALT żołądka konieczna jest ocena endoskopowa, a w przypadku MALT oczodołu czy ślinianki należy wykonać rezonans magnetyczny tej okolicy (ryc. 2.7.2) [8].

2.7.4.3.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Ze względu na możliwy patogenetyczny związek chłoniaka MALT z czynnikami infekcyjnymi lub chorobami autoimmunizacyjnymi w każdym przypadku należy przed rozpoczęciem leczenia cytoredukcyjnego przeprowadzić badania diagnostyczne w tym kierunku (np. test urazowy w przypadku chłoniaka MALT żołądka). Informacje te są ważne dla



Rycina 2.7.2. Schemat postępowania w pozawęzłowych chłoniakach strefy brzeżnej (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) żołądka; *H. pylori* — *Helicobacter pylori*

wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po jego zakończeniu pozwala także określić skuteczność terapii.

2.7.4.4. Leczenie

2.7.4.4.1. Leczenie pierwszej linii

Rodzaj leczenia w dużej mierze zależy od lokalizacji chłoniaka MALT, czynnika etiologicznego i zaawansowania choroby. W przypadku chłoniaka MALT w żołądku o potwierdzonej etiologii infekcyjnej należy rozpocząć leczenie od próby eradykacji drobnoustroju w celu przerwania stymulacji antygenowej. Pierwotne chłoniaki żołądka wymagają eradykacji *H. pylori* w jednym ze standardowych schematów (kategoria II). Skuteczna eradykacja *H. pylori* prowadzi do CR u nawet 95% chorych z postacią zlokalizowaną, co zostało potwierdzone w badaniach retrospektywnych i prospektywnych. Niepewna jest wartość eradykacji *H. pylori* w przypadku stwierdzenia translokacji t(11;18)(q21;q21), która pojawia się na późniejszym etapie rozwoju chłoniaka, w którym staje się niezależny od stymulacji antygenowej. Zaleca się badanie endoskopowe 3 miesiące po eradykacji z oceną statusu infekcji i pobraniem wycinków do oceny histopatologicznej. Jeśli endoskopia wskazuje na skuteczną eradykację i remisję chłoniaka, proponuje się kontrolną ocenę co około 6 miesięcy do roku, każdorazowo z oceną statusu infekcji i wycinków tkankowych. W okresach remisji chorzy nie wymagają leczenia. W przypadku nieskuteczności eradykacji (ocena endoskopowa zalecana po 3 miesiącach), braku cech infekcji *H. pylori* czy

stwierdzonej translokacji t(11;18)(q21;q21) należy przeprowadzić radykalną radioterapię (IF-RT, *involved-field radiotherapy*). Endoskopową ocenę po IF-RT wykonuje się po 3––6 miesiącach. Jeśli doszło do regresji chłoniaka i przetrwałej infekcji *H. pylori*, zaleca się kolejną próbę eradykacji. Natomiast w przypadku braku regresji lub nawrotu chłoniaka po IF-RT należy wdrożyć postępowanie takie jak w FL, zwłaszcza u chorych objawowych. Jeśli endoskopia wskazuje na skuteczną eradykację i remisję chłoniaka, proponuje się kontrolną ocenę co około 6 miesięcy do roku — każdorazowo z oceną statusu infekcji i wycinków tkankowych. W okresach remisji chorzy nie wymagają leczenia [4, 12, 14, 15].

W przypadku pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej MALT o lokalizacji pozażołądkowej często pierwszym etapem diagnostycznym jest resekcja chirurgiczna zmian (oczodół, płuco, pierś, jelito, tarczyca). Przy radykalnym usunięciu jedynego ogniska chłoniaka zaleca się dalszą obserwację bez leczenia, natomiast nieradykalna resekcja chirurgiczna u chorego na chłoniaka MALT o lokalizacji pozażołądkowej wymaga rozważenia wskazań do do radioterapii. Biorąc pod uwagę etiologię chłoniaków MALT przydatków oka czy skóry, w pierwszej linii leczenia dopuszczalna jest antybiotykoterapia doksycykliną ($\geq 2 \times 100$ mg doustnie przez ≥ 3 tyg.) (kategoria III) W chłoniaku powstałym na tle IPSID opisywano remisje po zastosowaniu antybiotykoterapii szerokowidmowej (kategoria IV) U chorych na chłoniaka MALT skóry leczeniem systemowym z wyboru jest monoterapia rytuksymabem. W leczeniu uzupełniającym standardem postępowania pozostaje IF-RT w dawce 30 Gy (w chłoniakach przydatków oka < 24 Gy). Kolejną opcją terapeutyczną leczenia choroby o zaawansowaniu lokoregionalnym jest zastosowanie rytuksymabu w monoterapii. U chorych z zaawansowaniem chłoniaka w stopniu uniemożliwiającym radykalne leczenie miejscowe (III i IV wg Ann Arbor), zaleca się postępowanie analogiczne jak w leczeniu zaawansowanego FL. W przypadku uzyskania remisji chorzy nie wymagają dalszego leczenia (kategoria II) [16].

Jedno z większych badań retrospektywnych (kategoria III) oceniających wartość radioterapii w MZL przeprowadzili Teckie i wsp. Ocenili oni rolę radioterapii u 320 chorych leczonych w jednej instytucji w latach 1992–2012 (72% w I–II stopniu i 28% w III––IV stopniu). Pierwotne lokalizacje obejmowały: płuco — 20%, żołądek — 19%, oczodół — 15%, skórę — 8%, śliniankę — 6%, pierś — 5% i inne. U 46% chorych w stadiach wczesnych pierwszym leczeniem była radioterapia w dawkach 4–45 Gy (mediana 30 Gy). Tylko u 4% chorych poddanych radioterapii w stadium I–II stwierdzono nawrót w polu napromienianym; OS po 5 latach wyniosło 88%, a po 10 latach — 71%, natomiast mediana przeżycia wolnego od nawrotu była równa 4,9 roku. U chorych w stadiach III––IV radioterapia (mediana 30 Gy) stanowiła pierwotne leczenie u 15% osób; u jedynie 6,7% napromienianych pacjentów doszło do nawrotu w polu. Przeżycie całkowite po 5 latach wyniosło 82%, natomiast mediana przeżycia wolnego od nawrotu wyniosła 3,2 roku. Na tej podstawie badacze wnioskują, że zarówno we wczesnych, jak i w zaawansowanych stadiach MZL radioterapia umożliwia bardzo dobrą kontrolę miejscową z niskim odsetkiem wznów w polu napromienianym [17].

W chłoniaku MALT o lokalizacji pozażołądkowej w stadium III–IV i w przypadku nawrotów postępowanie jest analogiczne jak u chorych z zaawansowanym indolentnym NHL. Gdy choroba jest bezobjawowa, zaleca się strategię *watch and wait*. W przypadku wystąpienia objawów ogólnych lub specyficznych dla lokalizacji (krwawienie z przewodu

pokarmowego) proponuje się immunochemioterapię. Ze względu na rzadkość rozpoznania nie ustalono optymalnego schematu immunochemioterapii, choć zwykle są to: R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub schematy oparte na analogach puryn (rekomendacja B) [15, 17–21].

Ze względu na dosyć rzadkie występowanie MZL badania ukierunkowane jedynie na tę grupę chorych są nieliczne, natomiast często pacjenci z MZL włączani są do badań nad chłoniakami indoletnymi. Przykładem takiego badania jest PLRG-4 (*Polish Lymphoma Research Group*) — randomizowane badanie III fazy, którego wstępne wyniki przedstawiono w 2013 roku. W badaniu porównywano skuteczność schematów R-CHOP i R-CVP w pierwszej linii leczenia chłoniaków indolentnych. Wszyscy chorzy uzyskujący odpowiedź byli następnie poddawani 2-letniej terapii podtrzymującej rytuksymabem. Spośród 250 włączonych do badania osób, u 91 rozpoznano MZL, a pacjentów stratyfikowano do ramion badania także pod względem typu histopatologicznego chłoniaka. Po obserwacji o medianie 38 miesięcy nie stwierdzono różnic w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń ani OS. Uzyskane wyniki częściowo potwierdzają to, że rola antracyklin w pierwszej linii leczenia chłoniaków indolentnych, w tym MZL, pozostaje niepewna. W badaniu chorzy odpowiadający na immunochemioterapię otrzymywali leczenie podtrzymujące rytuksymabem, co być może pozwala na osiągnięcie podobnych wyników w długim czasie obserwacji u osób leczonych R-CVP i R-CHOP.

W 2013 roku opublikowano wyniki pierwszego ukończonego badania randomizowanego przeprowadzonego w grupie chorych na chłoniaki MALT o różnorodnej lokalizacji pierwotnej (żołądek, gardło, oczodół, ślinianka, płuco, skóra, jelito, pierś, wątroba, układ moczowy, pierścień Waldeyera i inne) ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia systemowego. Opisywane badanie przeprowadzone we współpracy międzynarodowej w ramach IESLG (*International Extranodal Lymphoma Study Group*) zakładało porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chlorambucylem w monoterapii i w skojarzeniu z rytuksymabem. W trakcie trwania badania dołączono jeszcze trzecie ramię, w którym chorzy byli leczeni rytuksymabem w monoterapii. Wybór chlorambucylu jako komparatora wynika z niewielkiej ilości dostępnych danych dotyczących skuteczności cytostatyków w tej grupie pacjentów; jednak podczas planowania badania chlorambucyl był uznanym standardem. Dostępne obecnie wyniki obejmują porównanie 2 pierwotnych ramion badania. Stwierdzono w nim, że chorzy leczeni chlorambucylem w skojarzeniu z rytuksymabem osiągają wyższe odsetki CR (odpowiednio 78% *v.* 65%; p = 0,025) i wyższe prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń (odpowiednio 68% *v.* 50%; p = 0,002) (główny punkt końcowy) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi chlorambucyl w monoterapii. Nie stwierdzono natomiast różnic w zakresie 5-letniego OS (89% w obu grupach) (kategoria II) [19].

W badaniu II fazy hiszpańskiej grupy GELTAMO (*Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea*) oceniono wyniki leczenia bendamustyną (90 mg/m^2 w dniach 1.–2.) z rytuksymabem (375 mg/m^2 1. dnia) w cyklach podawanych co 28 dni u 60 chorych na chłoniaki MALT ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia systemowego. Podanie już 3 cykli leczenia pozwoliło osiągnąć 100-procentowy odsetek odpowiedzi, w tym u 75% chorych stwierdzono CR (90% w chłoniakach żołądka, 64% w chłoniakach

pozażołądkowych i 83% w chłoniakach wieloogniskowych). Nie odnotowano istotnych toksyczności leczenia [12].

W 2014 roku przedstawiono analizę 247 chorych z chłoniakiem MALT ślinianki leczonych w latach 1983–2012. U 41% pacjentów wcześniej zdiagnozowano zespół Sjögrena. W analizie wykazano, że leczenie miejscowe (resekcja i/lub radioterapia — 57% chorych) nie przyniosło lepszych wyników niż leczenie systemowe (monoterapia rytuksymabem, chemioterapia lub leczenie skojarzone — 37%), także u chorych we wczesnych stadiach choroby (I–II). Mediana OS wyniosła 18 lat. Stwierdzono, że występowanie zespołu Sjögrena prawdopodobnie wiąże się z lepszym rokowaniem w zakresie OS [4].

2.7.4.4.2. Choroba oporna i nawrotowa

W przypadku uzyskania CR po pierwszej linii leczenia chłoniaka MALT nie ma zaleceń do stosowania terapii podtrzymującej. Nawrót chłoniaka powinien być udokumentowany histologicznie, żeby wykluczyć transformację w agresywną postać choroby, szczególnie gdy obserwuje się podwyższoną aktywność LDH, nieproporcjonalne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji lub objawy ogólne. W przypadku transformacji do chłoniaka z dużych komórek, należy postepować jak w pierwotnym DLBCL wysokiego ryzyka. Dotychczas nie wykazano przewagi któregokolwiek rodzaju terapii w leczeniu nawrotów chłoniaków MALT. Przyjmuje się jednak, że wystąpienie nawrotu/progresji przed upływem roku od zakończenia leczenia pierwszej linii wymaga zastosowania leczenia alternatywnego, podczas gdy późniejszy nawrót lub progresja choroby dopuszczają możliwość ponownego zastosowania leczenia pierwszego rzutu. U chorych w młodszym wieku można rozważyć wysokodawkowane leczenie wspomagane auto-HSCT [8].

2.7.4.4.3. Kryteria odpowiedzi

W celu oceny skuteczności terapii pozawęzłowych chłoniaków strefy brzeżnej MALT stosuje się kryteria zaproponowane przez Grupę Roboczą z Lugano dla chłoniaków FDG-nieawidnych (*patrz* tab. 2.3.3 w rozdz. 2.3).

2.7.4.5. Obserwacja po leczeniu

W przypadku postaci ograniczonych chłoniaków MALT po radykalnym leczeniu miejscowym badania oceniające remisję należy wykonywać co 3–6 miesięcy przez 2–3 lata, a następnie raz do roku. W przypadku chłoniaków MALT żołądka podstawową metodą oceny jest gastroskopia z każdorazową oceną statusu infekcji *H. pylori* i diagnostycznym pobraniem wycinków w celu oceny histopatologicznej. U chorych z pozażołądkowym MALT w podobnych odstępach czasowych należy wykonywać badania obrazowe specyficzne dla lokalizacji. U pacjentów w zaawansowanych stadiach po leczeniu powinno się zaplanować badania kontrolne tak jak w schemacie opisanym dla SMZL [8].

2.7.4.6. Rokowanie

Przebieg kliniczny chłoniaków typu MALT jest indolentny, a przedstawione podejście terapeutyczne pozwala na wieloletnie przeżycie (mediana ok. 10 lat), a nawet wyleczenie w stopniu zaawansowania I–II. U pozostałych pacjentów rokowanie jest podobne jak FL.

W analizie przeprowadzonej na podstawie SEER wykazano, że 5-letnie OS chorych na chłoniaki MALT wynosi 89%.

W przebiegu chłoniaków MALT rzadko dochodzi do uogólnienia, choć nawroty mogą obejmować inne lokalizacje pozawęzłowe niż pierwotna. Niekorzystnie na rokowanie wpływa stwierdzenie transformacji do DLBCL. W przypadku transformacji zaleca się postępowanie jak w DLBCL.

Piśmiennictwo

1. Arcani L., Lazzarino M., Colombo N. i wsp. Splenic marginal lymphoma: a prognostic model for clinical use. Blood 2006; 107: 4643–4649.
2. Cavalli F., Isaacson P.G., Gascoyne R.D. i wsp. MALT lymphomas. W: Hematology. American Society of Hematology Education Program 2001: 241–258.
3. Howell J., Auer-Grzesiak I., Urbanski S. Extranodal lymphomas of the gastrointestinal tract. Hematologia 2010; 4: 280–287.
4. Jackson A.E., Mian M., Kalpadakis C.H. i wsp. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) of the salivary gland is associated with improved prognosis when arising in a background of Sjögren's Disease and may not benefit from local therapy. 56th Annual Meeting of American Society of Hematology, December 2014, San Francisco. Blood 2014; 124: abstrakt 1637.
5. Kahl B., Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic and MALT NHL. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2008: 359–364.
6. Kalinka-Warzocha E. Leczenie chorych z chłoniakami i współistniejącym zakażeniem wirusami HCV, HBV lub HIV. Hematologia 2010; 4: 296–305.
7. Montalbán C., Abraira V., Arcaini L. i wsp. Risk stratification for Splenic Marginal Zone Lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. Br. J. Haematol. 2012; 159: 164–171.
8. NCCN Guidelines. B-cell lymphomas. Version 1.2017.
9. Prochorec-Sobieszek M. Pułapki w diagnostyce chłoniaków z komórek B. Hematologia 2010; 4: 271–279.
10. Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja WHO 2008 chłoniaków z komórek B — podstawy i ważne zmiany. Hematologia 2010; 1: 1–14.
11. Traverse-Glehen A., Bertoni F., Thieblemont C. i wsp. Nodal marginal zone B-cell lymphoma: a diagnostic and therapeutic dilemma. Oncology 2012; 26: 92–99, 103–104.
12. Salar A., Domingo-Domenech E., Panizo C. Bendamustine plus rituximab in first line systemic treatment for extranodal MALT lymphoma: final results of phase II trial of the Spanish Lymphoma Study Group (GELTAMO). 12th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano. Hematol. Oncol. 2013: 31 (supl. I): 96–150, abstrakt 100.
13. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127: 2375–2390.
14. Teckie S., Lovie S., Navarett S. i wsp. Clinical outcomes and patterns of relapse in 320 patients with early and advanced-stage marginal zone lymphoma: the role of radiotherapy. 12th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano. Hematol. Oncol. 2013; 31 (supl. I): 96–150, abstrakt 101.
15. Walewski J., Szpila T., Jurczak J. i wsp. First-line R-CVP versus R-CHOP induction therapy and maintenance rituximab for indolent lyphoma. A multicenter phase III randomized study PLRG-4 by the Polish Lymphoma Research Group. 12th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano. Hematol. Oncol. 2013; 31 (supl. I): 96–150, abstrakt 88.
16. Wotherspoon A.C., Doglioni C., Diss T.C. i wsp. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993; 342: 575–577.

17. Wilcox R.A. Cutaneous B-cell lymphomas: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am. J. Hematol. 2013; 88: 73–76.
18. Zucca E., Bertoni F., Stathis A. i wsp. Marginal zone lymphomas. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2008; 22: 883–901.
19. Zucca E., Conconi A., Laszlo D. i wsp. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 565–572.
20. Zucca E., Conconi A., Pedrinis E. i wsp. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Blood 2003; 101: 2489–2495.
21. Zucca E., Gregorini A., Cavalli F. Management of non-Hodgkin lymphomas arising at extranodal sites. Ther. Umsch. 2010; 67: 517–525.

2.8. Makroglobulinemia Waldenströma/ /chłoniak limfoplazmocytowy

Ewa Lech-Marańda

2.8.1. Wprowadzenie

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2017 roku makroglobulinemię Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*) definiuje się jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytowego (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) zajmującego szpik kostny (BM, *bone marrow*) z gammapatią monoklonalną klasy IgM niezależnie od stężenia białka monoklonalnego [1, 2]. W klasyfikacja WHO z 2017 roku wyodrębniono, jako oddzielny podtyp, IgM monoklonalną gammapatię o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) [2].

Chłoniak limfoplazmocytowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych. Zwykle zajmuje on BM, czasami węzły chłonne i śledzionę, a jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytowym zróżnicowaniem komórkowym. Większość przypadków LPL przebiega z produkcją białka monoklonalnego klasy IgM (spełnione kryteria WM). Jedynie u poniżej 5% chorych na LPL stwierdza się białko monoklonalne klasy IgA, IgG lub typ niewydzielający LPL [1, 2].

2.8.2. Epidemiologia

Współczynnik zapadalności dostosowany do wieku wynosi 3,4 przypadku/1 mln mężczyzn i 1,7 przypadku/1 mln kobiet w Stanach Zjednoczonych. Zapadalność na WM

wzrasta wraz z wiekiem — u osób poniżej 45. roku życia jest szacowana na 0,1/mln, a już powyżej 75. roku życia wzrasta do 36,3/mln/rok. W populacji europejskiej zapadalność na WM u mężczyzn szacuje się na 7,3/mln, a u kobiet na 4,2/mln [3, 4].

2.8.3. Patogeneza

Analiza mutacji somatycznych w genach kodujących regiony zmienne łańcucha ciężkiego i lekkiego immunoglobulin (Ig) wskazuje, że WM wywodzi się z komórki B pamięci immunologicznej, wykazującej ekspresję IgM+ i/lub IgM+ IgD+, która w procesie różnicowania nie jest zdolna do wejścia w tak zwany etap zmiany klasy syntetyzowanych przeciwciał. U 40–50% chorych na WM wykazano obecność del 6q21–25. W regionie tym zidentyfikowano między innymi geny *BLIMP-1* (*B lymphocyte-induced maturation protein 1*; *PRDM1*) oraz *TNFAIP3* (*tumor necrosis factor* a-*induced protein 3*; *A20*). Gen *PRDM1* koduje czynnik transkrypcyjny hamujący aktywność genów zaangażowanych w proliferację komórkową. Z kolei *TNFAIP3* jest genem supresorowym, którego inaktywacja prowadzi do konstytutywnej aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (NF-κB, *nuclear factor kappa B*), odgrywającego kluczową rolę w patogenezie WM [5].

W ostatnich latach zidentyfikowano mutację pojedynczego nukleotydu w genie *MYD88* (*myeloid differentiation primary response*) zlokalizowanym na chromosomie 3p22.2. Mutacja *MYD88* L265P występuje u ponad 90% chorych na WM. Może ona sprzyjać rozwojowi chłoniaka poprzez stymulację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, w które zaangażowana jest kinaza Brutona (BTK, *Bruton's kinase inhibitor*), i konstytutywną aktywację NF-κB. Duża częstość występowania tej mutacji zarówno u chorych na inne typy chłoniaka nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), jak i u 50–80% pacjentów z MGUS IgM może świadczyć o tym, że mutacja *MYD88* L265P jest raczej jednym ze zdarzeń inicjujących, a nie zdarzeniem transformującym bezpośrednio związanym z rozwojem nowotworu. Mutacji *MYD88* L265P nie obserwowano u chorych na szpiczaka plazmocytowego (PCM, *plasma cell myeloma*), w tym na IgM PCM, stwierdzano ją natomiast u około 7% chorych na chłoniaka strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*). Ponadto niską ekspresję genu *MYD88* L265P wykazano u 14–29% pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (podtyp ABC [*activated B-cell*]), u 9% chorych na chłoniaka typu MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) oraz u 3% pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) [6]. U 1/3 chorych na WM zidentyfikowano dodatkowe mutacje w genie *CXCR4* dotyczące C-końcowego fragmentu receptora dla chemokiny CXC4. Wykazano, że rodzaj mutacji w genach *MYD88* i *CXCR4* może mieć również implikacje kliniczne i wpływać na odpowiedź na leczenie ibrutynibem. U pacjentów z obecnością mutacji *MYD88* L265P i mutacji nonsensownej w genie *CXCR4* częściej obserwowano zajęcie szpiku kostnego, wyższe stężenia IgM oraz objawy kliniczne WM, w tym zespół nadlepkości (HVS, *hyperviscosity syndrome*). Z kolei u chorych z *MYD88* L265P i mutacją typu *frameshift* (przesunięcie ramki odczytu) w genie *CXCR4* rzadziej stwierdza się limfadenopatię [6, 7].

Do innych kluczowych mechanizmów biorących udział w patogenezie WM zalicza się również zaburzenia szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, w które zaangażowane są kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinases*),

Tabela 2.8.1. Objawy kliniczne makroglobulinemii Waldenströma (na podstawie [8, 9])

Przyczyna	Objawy
Nacieczenie przez komórki chłoniaka	Cytopenie Objawy ogólne (gorączka, nocne poty, utrata masy ciała) Powiększenie węzłów chłonnych Powiększenie śledziony, wątroby
Białko monoklonalne IgM	Zespół nadlepkości Krioglobulinemia Choroba zimnych aglutynin Neuropatia Amyloidoza

kinaza mTOR *(mammalian target of rapamycin kinase),* JAK/STAT, jak również zaburzenia epigenetyczne oraz interakcje z elementami mikrośrodowiska szpiku kostnego [5, 6].

2.8.4. Diagnostyka

2.8.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy kliniczne WM mogą wynikać z nacieczenia BM i innych narządów przez komórki chłoniaka i/lub obecności białka monoklonalnego klasy IgM (tab. 2.8.1) [8, 9]. Cytopenie — w szczególności niedokrwistość — są jednymi z częstszych objawów WM; powiększenie śledziony i/lub wątroby oraz limfadenopatię stwierdza się u około 20% chorych. Pacjenci ze stężeniem IgM powyżej 50 g/l należą do grupy wysokiego ryzyka rozwinięcia się zespołu nadlepkości (HVS, *hyperviscosity syndrome*). U części chorych na WM obecność białka monoklonalnego IgM może się manifestować jako neuropatia, krioglobulinemia, wysypka skórna (zespół Schnitzlera), choroba zimnych aglutynin (CHAD, *cold hemagglutinin disease*) czy amyloidoza [8, 9].

W bardzo rzadkich przypadkach WM obserwuje się nacieki komórek chłoniakowych w płucach (rozlane lub guzkowe nacieki, płyn w jamie opłucnowej, kaszel, duszność, bóle w klatce piersiowej), jelitach (zespół złego wchłaniania, biegunki, krwawienia) czy w ośrodkowym układzie nerwowym pod postacią zespołu Binga-Neela. Zespół ten charakteryzuje się bólami i zawrotami głowy, splątaniem, ataksją i podwójnym widzeniem, aż do wystąpienia śpiączki włącznie. Zwykle jest on spowodowany długo trwającym HVS, w którego przebiegu dochodzi do wzrostu przepuszczalności ściany naczyń, co ułatwia powstawanie okołonaczyniowych nacieków z komórek chłoniakowych [8, 9].

2.8.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

Zalecane badania podstawowe i uzupełniające u chorych na WM/LPL przedstawiono w tabeli 2.8.2 [4, 8–10].

Tabela 2.8.2. Badania podstawowe i uzupełniające niezbędne do rozpoznania makroglobulinemii Waldenströma (WM, *Waldenström macroglobulinemia*) [4, 8–10])

Badania konieczne do rozpoznania
— Elektroforeza i immunofiksacja surowicy krwi: potwierdzenie obecności białka monoklonalnego klasy IgM — Trepanobiopsja szpiku kostnego: naciek szpiku kostnego przez małe limfocyty B z limfoplazmocytowym i/lub plazmatycznym różnicowaniem o charakterystycznym immunofenotypie: sIgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+ (na limfocytach) i CD38+ (na plazmocytach), typowo komórki nie wykazują ekspresji CD5, CD10, CD11c, CD23 i CD103, ale u 10–20% chorych stwierdza się antygen CD23+, CD10+ lub CD5+
Badania rekomendowane
— Morfologia z rozmazem krwinek białych — Aktywność enzymów wątrobowych, stężenia mocznika i kreatyniny — Stężenia β_2-mikroglobuliny i albumin (znaczenie prognostyczne) — Badanie dna oka (w przypadku podejrzenia zespołu nadlepkości) — Badanie molekularne metodą ASO-PCR: potwierdzenie obecności mutacji genu *MYD88* L265P (chromosomy 3p22.2) w materiale ze szpiku kostnego — Stężenia IgA i IgG (obniżone wartości predysponują do zwiększonej podatności na infekcje górnych dróg oddechowych) — Tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy — jeśli są wskazania kliniczne i u wszystkich pacjentów kwalifikowanych do leczenia — Badania wirusologiczne w kierunku HBV, HCV i HIV. U chorych na WM, w szczególności z towarzyszącą krioglobulinemią, może współistnieć zakażenie HCV. Z kolei u pacjentów, u których planuje się zastosowanie immunochemioterapii, należy ocenić status zakażenia HBV, tj. HBsAg i HbcAb. U chorych z pozytywnymi wynikami należy włączyć profilaktykę przeciwwirusową oraz rutynowo monitorować stan wiremii
Badania dodatkowe (jeśli są wskazania kliniczne)
— Aktywność LDH, liczba retikulocytów, obecność zimnych aglutynin, odczyny Coombsa (niedokrwistość autoimmunohemolityczna z ciepłymi lub zimnymi przeciwciałami) — Badania w kierunku krioglobulinemii — SV w przypadku podejrzenia zespołu nadlepkości — Badanie neurologiczne w kierunku obecności obwodowych neuropatii (dotyczy 20–25% chorych na WM) — Elektromiografia (neuropatia demielinizacyjna), anty-MAG, anty-GM1 — Badania w kierunku nabytego zespołu von Willebranda — Badania w kierunku amyloidozy (biopsja tkanki tłuszczowej i trepanobiopsja szpiku z barwieniem czerwienią Kongo) — Stężenie NT-proBNP, aktywności troponin sercowych — Ilość białka w 24-godzinnej zbiórce moczu — Stężenie łańcuchów lekkich w surowicy (badanie nie jest rekomendowane w ramach rutynowej diagnostyki, jego rola wymaga dalszych badań) — Badanie cytogenetyczne techniką FISH: obecność del 6q21–25 (ok. 40% chorych); z różną częstością mogą występować inne aberracje cytogenetyczne, takie jak trisomia chromosomu 18 (15%), delecja 13q14 (13%), a u < 10% pacjentów trisomia chromosomu 4 lub 12, delecja 17p13 (gen *TP53*), delecja 11q22 (gen *ATM*). Badanie cytogenetyczne nie jest rekomendowane jako rutynowe z wyjątkiem przypadków do różnicowania ze szpiczakiem plazmocytowym IgM, w którym zwykle stwierdza się rearanżacje IgH (translokacje 14q32) nieobecne w przypadku WM

IgM — immunoglobulina typu M; ASO-PCR (*allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy z allelo-specyficznymi oligonukleotydami; IgA — immunoglobulina typu A; i IgG — immunoglobulina typu G; HBV (*hepatitis B virus*) — wirus zapalenia wątroby typu B; HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C; HIV (*human immonodeficiency virus*) — ludzki wirus nabytego niedoboru odporności; LDH (lactate dehydrogenase) — dehydrogenaza mleczanowa; SV (*serum viscosity*) — lepkość surowicy; anty-MAG (*myelin-associated glycoprotein*) — przeciwciała przeciwko glikoproteinie związanej z mieliną; anty-GM1 — przeciwciała przeciwko gangliozydowi M1; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznegoi typu B; FISH (*fluorescence in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; IgH — immunoglobulina typu H

2.8.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

W biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku stwierdza się nacieczenie przez komórki LPL, tj. małe, pleomorficzne limfocyty B z limfoplazmocytowym/plazmatycznym różnicowaniem. Naciek może być rozlany, śródmiąższowy lub guzkowy, przeważnie międzybeleczkowy. Charakterystyczny jest również zwiększony odsetek komórek tucznych, zlokalizowanych zwykle wokół nacieków z limfocytów (pomocne w różnicowaniu z innymi nowotworami B-komórkowymi) [1, 2].

W badaniach cytogenetycznych wykonywanych techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) u 40–50% chorych stwierdza się obecność del 6q21–25 (*BLIMP-1*). Ponadto obserwuje się z różną częstością inne aberracje cytogenetyczne, takie jak trisomia chromosomu 18 (15%) czy delecja 13q14 (13%), a u mniej niż 10% pacjentów występują trisomia chromosomu 4 lub 12, delecja 17p13 (gen *TP53*), delecja 11q22 (gen *ATM*) [5].

Badanie cytogenetyczne nie jest rekomendowane jako rutynowe, z wyjątkiem przypadków różnicowania z PCM klasy IgM, w którym zwykle stwierdza się rearanżacje w genie kodującym łańcuch ciężki Ig (*IgH*) (translokacje 14q32), nieobecne w WM. Mutacja *MYD88* L265P występuje u ponad 90% chorych na WM, natomiast nie obserwuje się jej u chorych na PCM [5, 6].

2.8.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Do rozpoznania WM niezbędne jest stwierdzenie obecności białka monoklonalnego klasy IgM w elektroforezie surowicy krwi lub immunofiksacji, niezależnie od jego stężenia oraz nacieku LPL w BM [1, 2]. Przy oznaczaniu stężenia IgM należy pamiętać, że na jego wielkość może wpływać obecność w surowicy chorego zimnych aglutynin czy krioglobulin, dlatego też badania w tym kierunku powinno się wykonywać już przy rozpoznaniu. Jeśli obecne są zimne aglutyniny/krioglobuliny, należy ponownie oznaczyć stężenie IgM po ogrzaniu surowicy do temperatury 37°C [4, 9].

Biorąc pod uwagę obecność określonych objawów klinicznych, stężenie białka monoklonalnego IgM oraz stopień nacieczenia szpiku kostnego, wyróżnia się objawową WM, bezobjawową WM, MGUS oraz zespoły chorobowe zależne od białka IgM (*IgM-related disorders*) (tab. 2.8.3) [11, 12]. Gammapatie IgM o nieustalonym znaczeniu są rozpoznawane u bezobjawowych chorych, u których stwierdza się białko IgM poniżej 3 g/dl, naciek LPL oceniony w trepanobiopsji szpiku poniżej 10% oraz prawidłowe stężenie hemoglobiny i prawidłową liczbę płytek krwi. Za bezobjawową WM uznaje się obecność co najmniej 10% nacieku LPL stwierdzanego w trepanobiopsji szpiku i/lub obecność białka monoklonalnego IgM w stężeniu co najmniej 3 g/dl, ale bez współistnienia objawów klinicznych i cech uszkodzenia narządów charakterystycznych dla WM. Niektórzy chorzy mogą mieć objawy kliniczne wynikające z obecności nieprawidłowego białka IgM i jego biologicznych właściwości, a nie stwierdza się u nich innych objawów związanych z nacieczeniem narządów przez komórki chłoniakowe. U takich osób rozpoznaje się tak zwane choroby związane z obecnością monoklonalnego białka IgM, które najczęściej manifestują się jako obwodowe neuropatie, krioglobulinemia, CHAD lub pierwotna amyloidoza. Białko

Tabela 2.8.3. Klasyfikacja makroglobulinemii Waldenströma i chorób związanych z obecnością białka monoklonalnego IgM (na podstawie [11, 12])

Kryteria	MGUS IgM	Bezobjawowa WM	Objawowa WM	Zespoły chorobowe zależne od IgM
Białko monoklonalne IgM	< 3 g/dl	≥ 3 g/dl	+	+
Nacieczenie szpiku	< 10%	≥ 10%	≥ 10%	±*
Objawy związane z naciekami chłoniaka	–	–	+	–
Objawy związane z IgM	–	–	±	+

*Klon limfocytów B wykrywany metodami cytometrii przepływowej lub reakcji łańcuchowej polimerazy przy braku morfologicznych cech nacieczenia szpiku przez komórki chłoniaka; MGUS IgM (*monoclonal gammapathy of undetermined significance*) — gammapatia IgM o nieustalonym znaczeniu; WM (*Waldenström macroglobulinemia*) — makroglobulinemia Waldenströma

IgM występuje u tych pacjentów zwykle w niskim stężeniu i jest produkowane przez mały klon limfocytów B, niekiedy niewykrywalny w badaniu morfologicznym szpiku [11, 12].

W diagnostyce różnicowej WM należy uwzględnić PCM klasy IgM, MZL, MCL oraz inne chłoniaki B-komórkowe wytwarzające monoklonalne białko IgM. W PCM klasy IgM stwierdza się nacieczenie BM przez patologiczne plazmocyty, obecność zmian osteolitycznych w kościach oraz niewydolność nerek. Tę ostatnią obserwuje się bardzo rzadko u chorych na WM, głównie w przypadku dominującego wytwarzania łańcuchów lekkich, amyloidozy czy krioglobulinemii. Przy różnicowaniu pomocne może być badanie cytogenetyczne metodą FISH, w którym u chorych na PCM stwierdza się zwykle obecność del 13q, t(11;14) lub t(4;14). Za rozpoznaniem PCM przemawia również obecność klonalnych rearanżacji *IgH*, które są nieobecne w WM. Różnicowanie między PCM klasy IgM a WM może być jednak trudne, szczególnie u chorych bez zmian osteolitycznych czy bez obecności t(11;14), ale z cechami immunofenotypowymi komórek nowotworowych w szpiku wskazującymi na rozpoznanie PCM. Należy pamiętać, że bardzo rzadko zmiany osteolityczne opisuje się także u chorych na WM. W takich przypadkach pomocne bywa określenie mutacji *MYD88* L265P, która występuje u chorych na WM, ale nie stwierdza się jej w PCM [8–12].

Różnicowanie między MZL, w szczególności śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej (SMZL, *splenic B-cell marginal zone lymphoma*), a WM/LPL może być kłopotliwe. W SMZL dominuje splenomegalia, rzadko dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych czy tkanki pozawęzłowej. W badaniu immunofenotypowym komórki SMZL, podobnie jak WM/LPL, wykazują ekspresję antygenów pan-B (CD19+, CD20+, CD22+ i powierzchniowe Ig), ale w SMZL obserwuje się nadekspresję antygenów CD22+ i CD11c+, a w WM częściej stwierdzana jest ekspresja CD25+ (88% *v.* 44%). Antygen CD103 jest zawsze ujemny w przypadku WM, a dodatni u około 40% chorych na SMZL. Różnica w ekspresji antygenów CD22 i CD25 może ułatwić ustalenie rozpoznania (*patrz* rozdz. 2.2). Wykazano ponadto, że stosunek łańcuchów lekkich kappa/lambda (k/l) wynosi 1,2:1 w SMZL i 4,5:1 w WM. Głównym markerem cytogenetycznym w WM jest del6q, a w SMZL stwier-

dza się del7q, +3q czy +5q. Mutacja *MYD88* L265P występuje u większości pacjentów z WM, a tylko u 10% chorych na SMZL [8–12].

W MCL obserwuje się nacieczenie szpiku przez monomorficzne komórki, powiększenie węzłów chłonnych i śledziony oraz nacieki w narządach pozawęzłowych, najczęściej w przewodzie pokarmowym. U większości chorych na MCL występuje t(11;14).

Chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*) charakteryzuje się naciekiem szpiku przez małe monomorficzne limfocyty B z wpuklonym jądrem, a u 70–90% chorych stwierdza się klonalne rearanżacje genu *BCL2* [8–12].

2.8.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Nie stosuje się odrębnych klasyfikacji oceniających stopień zaawansowania WM. W przypadkach LPL ocena stopnia zaawansowania jest podobna jak w innych chłoniakach (*patrz* tab. 2.3.2 w rozdz. 2.3).

2.8.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Uznanym wskaźnikiem prognostycznym jest Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla WM (IPSSWM, *International Prognostic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia*), który obejmuje pięć niekorzystnych czynników ryzyka: wiek powyżej 65 lat, stężenie hemoglobiny mniejsze lub równe 11,5 g/dl, liczba płytek mniejsza lub równa 100 G/l, stężenie β_2-mikroglobuliny w surowicy powyżej 3 mg/l oraz stężenie białka monoklonalnego IgM powyżej 7 g/dl. W zależności od liczby wyżej wymienionych czynników wyodrębniono grupy chorych niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka oraz oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) [13] (IIA). Wskaźnik IPSSWM nie powinien służyć do podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia systemowego.

2.8.5. Leczenie

Wskazania do rozpoczęcia leczenia przedstawiono w tabeli 2.8.4. Jeśli chory nie spełnia powyższych kryteriów, a jedynie wyniki badań laboratoryjnych wskazują na nieznaczne odchylenia (takie jak nieznaczne zmniejszenie stężenia Hb, ale > 10 g/dl, lub umiarkowany wzrost stężenia IgM), to zaleca się regularną obserwację [11, 12]. Należy podkreślić, że we wcześniejszych rekomendacjach stężenie IgM, jeśli nie wiązało się z objawami klinicznymi, nie było wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Według zaleceń ESMO (*European School of Medical Oncology*) z 2019 roku stężenie IgM powyżej 60 g/l koreluje z ryzykiem szybkiego rozwoju zespołu nadlepkości (HVS, *hyperviscosity syndrome*), dlatego zostało uznane za wystarczający parametr do wdrożenia terapii [4].

Chorzy z bezobjawową WM powinni być obserwowani co 2–3 miesiące przez 1. rok od rozpoznania w celu ustalenia dynamiki choroby, a później, jeśli choroba jest stabilna, odstępy między wizytami kontrolnymi mogą być dłuższe [4, 10, 11].

Tabela 2.8.4. Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na makroglobulinemię Waldenströma (źródła [4, 11])

Wskazania kliniczne
Objawy ogólne związane z chorobą, w tym trwająca > 2 tygodni gorączka > 38°C bez uchwytnej przyczyny i/lub poty nocne, i/lub chudnięcie, tj. utrata co najmniej 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy, i/lub osłabienie (*fatigue*) Objawy zespołu nadlepkości Objawowe lub znaczne powiększenie węzłów chłonnych (najdłuższy wymiar ≥ 5 cm) Objawowa hepatomegalia i/lub splenomegalia Objawowa organomegalia i/lub objawowe nacieczenie narządu lub tkanki Objawowa neuropatia spowodowana WM
Wskazania laboratoryjne
Objawowa krioglobulinemia Choroba zimnych aglutynin Immunologiczna niedokrwistość hemolityczna i/lub immunologiczna małopłytkowość Nefropatia związana z WM Amyloidoza związana z WM Stężenie Hb ≤ 10 g/dl Liczba PLT < 100 G/l Stężenie IgM > 60 g/l

WM (*Waldenström macroglobulinemia*) — makroglobulinemia Waldenströma; Hb — hemoglobina; PLT (*platelets*) — płytki krwi

2.8.5.1. Leczenie pierwszej linii

Wybór pierwszej linii leczenia zależy od tego, czy chory jest kandydatem do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) oraz czy w obrazie klinicznym dominują objawy cytopenii, czy też objawy związane z obecnością białka IgM. U chorych, u których planowane jest w przyszłości auto-HSCT, nie zaleca się stosowania analogów zasad purynowych czy chlorambucylu *á la long* ze względu na potencjalne trudności w późniejszym kolekcjonowaniu komórek macierzystych. Z kolei u pacjentów niebędących kandydatami do auto-HSCT wybór terapii zależy nie tylko od obecności cytopenii czy stężenia IgM, lecz także od występowania chorób towarzyszących [4, 10–12, 14]. Rekomendacje dla poszczególnych grup chorych przedstawiono w tabeli 2.8.5.

Według IWWM-7 (*7th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*), IWWM-8 oraz ESMO w pierwszej linii leczenia u chorych *fit* kwalifikujących się do auto-HSCT może być stosowany schemat RCD (rytuksymab, deksametazon, cyklofosfamid), R-Bor ± D (rytuksymab, bortezomib ± deksametazon) lub R-B (rytuksymab, bendamustyna). Nie zaleca się już schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winktystyna, prednizon) jako leczenia pierwszego wyboru [4, 11, 14].

Powyższe rekomendacje dotyczące przewagi immunochemioterapii RB nad R-CHOP opierają się na wynikach prospektywnego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania (StiL, *Study group indolent Lymphomas*) opublikowanego w 2013 roku, w którym porównywano oba schematy u chorych na chłoniaki indolentne i MCL [15]. Do bada-

Tabela 2.8.5. Rekomendacje dotyczące pierwszej linii leczenia wykazujących objawy chorych na makroglobulinemię Waldenströma według IWWM-7 (*7th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*), IWWM-8 oraz ESMO (*European School of Medical Oncology*) (na podstawie [4, 11, 14])

Chorzy *fit*, kwalifikujący się do auto-HSCT	
Chorzy z małą masą guza (bez ciężkich cytopenii, HVS i organomegalii)	RCD (6 cykli) RB[a] (4–6 cykli) R-Bor-D (5 cykli) R-Bor (6 cykli) Ibrutynib[c] (420 mg/d.)
Chorzy z dużą masą guza (ciężka cytopenia, HVS lub organomegalia)	RB[a] (4–6 cykli) R-Bor-D (5 cykli) Ibrutynib[c] (420 mg/d.)
Chorzy *unfit*	
Chorzy z małą masą guza (bez ciężkiej cytopenii, HVS i organomegalii)	Fludarabina *p.o.* (6 cykli) RCD (6 cykli) Rytuksymab[b] (8 cykli) Ibrutynib[b, c] (420 mg/d.) Chlorambucyl (12 cykli)
Chorzy z dużą masą guza (ciężka cytopenia, HVS lub organomegalia)	Ibrutynib[b, c] (420 mg/d.) RB[a, d] (4 cykle)

[a]Bendamustyna jest refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w leczeniu I linii tylko u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin; [b]chorzy starsi niekwalifikujący się do immunochemioterapii; [c]lek nierefundowany w Polsce; [d]chorzy *unfit* mogą wymagać zmniejszenia dawki bendamustyny, zastosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytow (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) i/lub profilaktyki przeciwbakteryjnej i przeciwwirusowej; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; HVS (*hyperviscosity syndrome*) — zespół nadlepkości; RCD — rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon; RB — rytuskymab, bendamustyna; R-Bor — rytuksymab, bortezomib; R-Bor-D — rytuksymab, bortezomib, deksametazon; *p.o.* (*per os*) — doustnie

nia włączono łącznie 549 chorych, w tym 41 chorych na WM/LPL (22 w grupie z RB i 19 z R-CHOP). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progession-free survival*) i wykazanie, że u chorych leczonych RB PFS nie jest krótsze o więcej niż 10% niż u pacjentów leczonych R-CHOP (badanie *non-inferiority*). Przy medianie obserwacji wynoszącej 45 miesięcy dla chorych na WM/LPL mediana PFS w grupie RB wynosiła 69,5 miesiąca, a w grupie R-CHOP — 28,1 miesiąca (p = 0,0033). Dla całej grupy 549 chorych nie było statystycznych różnic w zakresie OS między dwoma schematami leczenia, a mediany OS w żadnej z grup jeszcze nie osiągnięto [15] (IA). Należy jednak podkreślić, że bendamustyna w Polsce jest refundowana w leczeniu pierwszej linii tylko u chorych na WM z przeciwwskazaniami do stosowania schematów zawierających antracyklny. Immunochemioterapia RB jest dobrze tolerowana nawet przez starszych chorych, a mielosupresja i infekcje są rzadziej obserwowane niż w przypadku stosowaniu analogów puryn. U chorych starszych oraz pacjentów z niewydolnością nerek należy pamiętać o zmniejszeniu dawki bendamustyny [4, 14].

W pierwszej linii leczenia rekomenduje się również schemat R-Bor ± D, szczególnie u chorych z wysokim stężeniem IgM, z objawowym HVS, krioglobulinemią, CHAD, amyloidozą i niewydolnością nerek lub u chorych młodych, u których wskazane jest unikanie

analogów puryn i leków alkilujących [4, 11, 14]. Według rekomendacji IWWM-8 zaleca się stosowanie bortezomibu podskórnie, raz w tygodniu ze względu na istotnie mniejszą neurotoksyczność w porównaniu ze schematami, w których bortezomib stosowano 2 razy w tygodniu [14]. W badaniu II fazy 26 chorych na WM otrzymywało bortezomib w schemacie raz w tygodniu (dni 1., 8., 15.) w dawce 1,6 mg/m^2 *i.v.* przez 6 cykli co 28 dni w połączeniu z rytuksymabem w dawce 375 mg/m^2 *i.v.* co tydzień (dni 1., 8., 15. i 22.) w 1. i 4. cyklu. Odsetek odpowiedzi wynosił 88%, w tym 65% chorych uzyskało tak zwaną większą odpowiedź (MRR [CR + PR], *major response rate*) [16] (IIB). Prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) osiągnęło 79% chorych. Nie obserwowano neurotoksyczności w stopniu 3. lub 4. według WHO, a neutropenię 3.–4. stopnia według WHO odnotowano u 12% pacjentów [16]. W przypasku stosowaniu bortezomibu, podobnie jak w PCM, zaleca się profilaktykę przeciw infekcjom wywołanym prze *Herpes zoster* [11, 14]. Trwają dwa randomizowane badania służące porównaniu skuteczności R-Bor-C (rytuksymab, bortezomib, cyklofosfamid) odpowiednio z RFC (rytuskumab, fludarabina, cyklofosfamid) i RCD w pierwszej linii leczenia u chorych na WM [14].

Leczenie pierwszej linii według schematu RCD jest skuteczne oraz bezpieczne i może być również stosowane u pacjentów starszych z chorobami współistniejącymi, jeśli tylko kwalifikują się do immunochemioterapii [4, 11, 14]. Schemat RCD zaleca się w szczególności u pacjentów z cytopeniami towarzyszącymi WM, choć brakuje randomizowanych badań, w których porównano by RCD z innymi schematami immunochemioterapii. W badaniu opublikowanym w 2007 roku Dimopoulos i wsp. [16] (IIA) stosowali RCD u 72 dotychczas nieleczonych chorych na WM. Schemat RCD składał się z następujących leków: deksametazon 20 mg dożylnie (*i.v., intravenous*) (dzień 1.), następnie rytuksymabu w dawce 375 mg/m^2 *i.v.* (dzień 1.) oraz doustnego cyklofosfamidu w dawce 100 mg/m^2 2 razy/dobę w dniach 1.–5. (łączna dawka cyklofosfamidu wynosiła 1000 mg/m^2). Cykle powtarzano co 21 dni, maksymalnie do 6 cykli. Odpowiedź na leczenie obserwowano u 83% chorych, w tym u 7% uzyskano całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*), u 67% — częściową odpowiedź (PR, *partial response*), a u 9% minimalną odpowiedź (MR, *minimal response*). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 4,1 miesiąca, a 2-letnie PFS osiągnęło 80% chorych. Szacowane prawdopodobieństwo 2-letniego OS związanego z WM wynosiło 90%. Leczenie było dobrze tolerowane, jedynie u 9% pacjentów obserwowano neutropenię III–IV stopnia według klasyfikacji WHO [17].

Chemioterapia oparta na fludarabinie nie jest rekomendowana w leczeniu pierwszej linii u chorych kwalifikujących się do auto-HSCT, stanowi natomiast opcję leczenia dla pacjentów w dobrym stanie ogólnym z nawrotem czy opornością choroby [4, 11, 14]. W przypadku osób starszych będących kandydatami do monoterapii lekami doustnymi IWWM-7 i IWWM-8 podkreśla przewagę fludarabiny nad chlorambucylem [11, 14, 18]. W pierwszym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy porównywano monoterapię chlorambucylem z fludarabiną u 339 nieleczonych chorych na WM [18] (IA). Chlorambucyl stosowano doustnie w dawce 8 mg/m^2/dobę (u chorych > 75. rż. — 6 mg/m^2) przez 10 kolejnych dni, w cyklach 28-dniowych, maksymalnie do 12 cykli. Z kolei fludarabinę podawano doustnie w dawce 40 mg/m^2/dobę (u chorych > 75. rż. 30 mg/m^2) przez 5 kolejnych dni, w cyklach 28-dniowych, maksymalnie 6 cykli. Łączny odsetek odpowiedzi

wynosił 46% i 36% w grupach otrzymujących odpowiednio fludarabinę i chlorambucyl (p = 0,07), a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 38,5 miesiąca i 21 miesięcy (p = 0,0024). Przy medianie obserwacji trwającej 36 miesięcy mediana PFS u chorych leczonych fludarabiną lub chlorambucylem wynosiła odpowiednio 38 i 27 miesięcy (p = 0,015). Wśród pacjentów otrzymujących fludarabinę mediana OS nie została osiągnięta, a w grupie z chlorambucylem wynosiła 70 miesięcy (p = 0,014) [18].

Rytuksymab w monoterapii, w pierwszej linii leczenia, jest zalecany u pacjentów z tak zwanymi chorobami związanymi z obecnością IgM, w szczególności z neuropatią, a także u pacjentów starszych, z licznymi chorobami współistniejącymi, którzy nie kwalifikują się do immunochemioterapii [4, 11, 14].

Leczenie podtrzymujące rytuksymabem nie jest obecnie rekomendowane ani po zakończeniu leczenia pierwszej linii, ani kolejnej [4, 11, 14].

U wszystkich chorych z objawami HVS przed rozpoczęciem immunochemioterapii należy wykonać plazmaferezę [4, 10–12, 14]. Zaleca się również zabiegi plazmaferezy przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem, aby zapobiec wystąpieniu objawów zespołu *flare*, w szczególności u chorych ze stężeniem IgM powyżej 4 g/dl [11, 14].

W rekomendacjach ESMO z 2019 umieszczono ibrutynib, który jest zalecany w monoterapii w dawce 420 mg/dobę zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i w nawrocie lub oporności choroby [4, 7]. Ibrutynib uzyskał rejestrację EMA (*European Medicines Agency*) w pierwszej linii leczenia chorych na WM niekwalifikujących się do immunochemioterapii oraz u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Ibrutynib w tych wskazaniach nie jest jeszcze refundowany w Polsce.

W 2018 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania III fazy, w którym u 150 chorych na WM zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia stosowano rytuksymab w połączeniu z ibrutynibem lub z placebo [19] (IA). Wykazano, że u chorych dotychczas nieleczonych 2-letnie PFS osiągnęło 84% pacjentów leczonych rytuksymabem z ibrutynibem w porównaniu z 59% chorych otrzymujących rytuksymab z placebo [19].

Leczenie chorych na LPL wydzielającego inne białko monoklonalne niż IgM jest podobne jak dla WM, ale u takich pacjentów znacznie rzadziej obserwuje się HVS czy obwodowe neuropatie. Z kolei podejście terapeutyczne do LPL niewydzielającego powinno być takie jak w FL (*patrz* rozdz. 2.11).

2.8.5.2. Choroba oporna lub nawrotowa

W przypadku chorych z nawrotem lub opornością rekomenduje się kwalifikację do badań klinicznych z nowymi lekami [4, 11, 14]. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, czasu jej trwania, odpowiedzi na leczenie, stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących oraz planowanej procedury auto-HSCT. Według rekomendacji ESMO u chorych opornych na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab lub u pacjentów z nawrotem WM w czasie krótszym niż 1 rok rekomenduje się monoterapię ibrutynibem [20]. U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała od 1 roku do 3 lat, ESMO zaleca również ibrutynib lub schematy immunochemioterapii zawierające inne leki niż stosowane wcześniej. Z kolei u chorych, u których nawrót WM wystąpi po 3 latach, można powtórzyć stosowany wcześniej schemat immunochemioterapii lub zastosować schemat alternatywny albo ibrutynib [4].

Schematy immunochemioterapii, które zaleca się w kolejnych liniach leczenia, są takie, jak w pierwszej linii leczenia, a więc RCD, RB, R-Bor, R-Bor-D [4, 11, 14]. Na podstawie cytowanego wcześniej badania III fazy wysoką skuteczność u chorych z nawrotem WM wykazuje rytuksymab w połączeniu z ibrutynibem, obniża ryzyko progresji lub zgonu o 83% w porównaniu z pacjentami leczonymi rytuksymabem z placebo [19].

U chorych z nawrotem WM skuteczność wykazuje również rytuksymab w połaczeniu z fludarabiną ± cyklofosfamidem (FR, FCR), ale należy pamiętać o potencjalnej toksyczności takiego leczenia, głównie zwiększonego ryzyka cytopenii i infekcji [4, 11, 14]. Należy unikać podawania leków uszkadzających krwiotwórcze komórki macierzyste (HSC, *hematopoietic stem cells*), szczególnie u chorych, u których nie przeprowadzono wcześniejszej mobilizacji HSC. Wskazania do rozpoczęcia leczenia w nawrocie choroby są takie same jak te przy włączaniu leczenia pierwszej linii [4, 10, 12, 14]. Przed każdym leczeniem reindukującym zaleca się wykonanie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) oraz biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku. Pozwala to ocenić wielkość nacieku LPL i powtórnie potwierdzić ekspresję antygenu CD20 na komórkach chłoniaka, która może zostać utracona u chorych wcześniej leczonych rytuksymabem.

Dużą skuteczność w leczeniu nawrotowych lub opornych postaci WM obserwowano w badaniu, w którym 71 wcześniej leczonym chorym na WM podawano R-B [20] (IIA). Rytuksymab stosowano w dawce 375 mg/m^2 *i.v.* w dniu 1. lub 2., a bendamustynę w dawce od 50 do 90 mg/m^2 *i.v.* w dniach 1. i 2., maksymalnie do 6 cykli. Uzyskano MRR u 75% chorych, a mediana PFS nie została osiągnięta przy 19-miesięcznym okresie obserwacji. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym była neutropenia w stopniu 3. lub 4. według WHO, którą odnotowano u 13% chorych [21].

Leki immunomodulujące, takie jak talidomid i lenalidomid, w połączeniu z rytuksymabem oceniano w jednoośrodkowych badaniach II fazy u chorych na WM w leczeniu pierwszej linii lub kolejnej. Chociaż obserwowane MRR były wysokie — 64% dla schematu RT (rytuksymab, talidomid) i 25% dla RL (rytuksymab, lenalidomid) — odnotowano wysoką częstość neurotoksyczności w stopniu II lub wyższym według klasyfikacji WHO (44%) u chorych leczonych RT oraz niedokrwistość w stopniu II lub III według WHO u 56% chorych leczonych RL [10, 11, 14] (IIB).

Przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych jest opcją terapeutyczną u chorych z chemiowrażliwym nawrotem. Uważa się, że chorzy, którzy otrzymali więcej niż trzy linie leczenia, lub pacjenci z chemiooporną WM przed procedurą transplantacji nie odnoszą korzyści z auto-HSCT. Obecnie brakuje prospektywnych badań, które dokładnie definiowałyby grupę chorych mogących odnieść największe korzyści z wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT oraz określałyby miejsce takiej terapii w leczeniu chorych na WM, ale większość autorów rekomenduje wykonanie auto-HSCT w pierwszym nawrocie choroby [4, 10–12, 14]. Należy jednak podkreślić, że według rekomendacji IWWM-7 i IWWM-8 auto-HSCT można także rozważać jako konsolidację leczenia pierwszej linii u młodych chorych z wysokim ryzykiem według IPSSWM i podwyższoną aktywnością LDH [11, 14].

Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest procedurą obarczoną wysokim ryzykiem śmiertelności okołoprzeszczepowej i powinno być rozważane jedynie w kontek-

ście badań klinicznych. Procedura ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC-allo-HSCT, *reduced-intensity conditioning allo-HSCT*), podobnie jak auto-HSCT, może być brana pod uwagę u młodych chorych z agresywnym przebiegiem choroby (krótkie PFS, transformacja w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B), w kolejnym nawrocie lub z pierwotną opornością choroby [4, 10–12, 14].

2.8.5.3. Ocena odpowiedzi na leczenie

Obecnie obowiązujące kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na WM uwzględniają stężenie IgM w surowicy krwi, nacieczenie BM i innych narządów przez komórki chłoniakowe oraz związane z tym objawy kliniczne (tab. 2.8.6) [4, 10, 22]. Przy rozpoczynaniu leczenia przeciwciałami anty-CD20 obserwuje się paradoksalne zwiększenie stężenia IgM i wzrost lepkości surowicy (tzw. IgM *flare*), co może być przyczyną błędnie rozpoznanej

Tabela 2.8.6. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na makroglobulinemię Waldenströma (na podstawie *6th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia* [22])

Odpowiedź	Kryteria
CR*	Brak białka monoklonalnego IgM w immunofiksacji surowicy Prawidłowe stężenie IgM w surowicy Całkowite ustąpienie limfadenopatii i organomegalii Ustąpienie objawów związanych z WM Morfologicznie prawidłowy szpik w biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji
VGPR	Zmniejszenie o co najmniej 90% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego Całkowite ustąpienie limfadenopatii i organomegalii Brak nowych objawów związanych z aktywną WM
PR	Zmniejszenie o 50% lub więcej, ale mniej niż 90% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego Zmniejszenie limfadenopatii i organomegalii Brak nowych objawów związanych z aktywną WM
MR	Zmniejszenie o 25% lub więcej, ale mniej niż 50% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego Brak nowych objawów świadczących o aktywnej WM
SD	Zmniejszenie o mniej niż 25% lub zwiększenie o mniej niż 25% stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do stężenia wyjściowego Bez progresji limfadenopatii czy organomegalii Brak nowych objawów związanych z WM
PD	Zwiększenie o 25% lub więcej stężenia białka monoklonalnego IgM w surowicy w stosunku do najniższego stężenia uzyskanego po leczeniu** oraz potwierdzenie tego wyniku po upływie 3 tygodni i/lub Progresja klinicznych objawów związanych z WM

*Wszystkie kryteria muszą być spełnione i potwierdzone po upływie 6 tygodni; **w przypadku PD wymagany jest bezwzględny wzrost stężenia białka monoklonalnego IgM o więcej niż 0,5 g/dl, jeśli wzrost stężenia IgM jest jedynym kryterium PD; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź; WM (*Waldenström macroglobulinemia*) makroglobulinemia Waldenströma; VGPR (*very good partial response*) — bardzo dobra odpowiedź częściowa; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa; MR (*minor response*) — mniejsza odpowiedź; SD (*stable disease*) stabilizacja choroby; PD (*progressive disease*) — progresja choroby

progresji choroby. Należy również podkreślić, że u chorych na WM, szczególnie tych leczonych analogami zasad purynowych i rytuksymabem, występuje opóźniona odpowiedź na leczenie, a najlepsza odpowiedź może nie zostać osiągnięta przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia [10–12, 14, 22].

W przypadku LPL obowiązują te same kryteria, co w przypadku chłoniaków FDG (*fluorodeoxyglucose*)-nieawidnych (*patrz* tab. 2.3.3 w rozdz. 2.3).

2.8.6. Obserwacja po leczeniu

Nie ma odrębnych zaleceń dotyczących obserwacji chorych na WM/LPL po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie. Pacjenci powinni być obserwowani do kolejnego nawrotu/progresji choroby i oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne, badania obrazowe) w podobnych odstępach czasowych jak chorzy na FL (*patrz* rozdz. 2.11).

2.8.7. Rokowanie

Makroglobulinemia Waldenströma ma zwykle wieloletni i powolnie postępujący przebieg kliniczny, ale u części pacjentów przebiega gwałtownie i rokowanie jest złe. Zależy ono od grupy ryzyka według IPSSWM (tab. 2.8.7). Przy obecnie dostępnych metodach terapii WM jest uważana za chorobę nieuleczalną. Medianę OS liczoną od momentu rozpoznania WM oszacowano u młodych chorych na 10 lat, ale u starszych pacjentów jest krótsza, głównie z powodu powikłań chorób niezwiązanych z WM [23]. Ryzyko transformacji w chłoniaka agresywnego lub rozwinięcia się zespołu mielodysplastycznego nie jest wysokie i obserwuje się je odpowiednio u 2–6% oraz 1–6% chorych na WM. Natomiast wtórne nowotwory lite rozpoznaje się u 16–20% chorych, szczególnie w starszym wieku [24, 25].

2.8.8. Szczególne sytuacje kliniczne

2.8.8.1. Zespół nadlepkości

Zespół nadlepkości jest zagrażającym życiu powikłaniem występującym u 10–30% chorych na WM. Wywołuje go obecność białka monoklonalnego IgM o masie cząsteczkowej 925 kDa i budowie pentameru z tendencją do polimeryzacji. Objawy kliniczne HVS

Tabela 2.8.7. Stratyfikacja chorych według IPSSWM (*International Prognostic Staging System for Waldenström's Makroglobulinemia*) (źródło [13])

Grupa ryzyka	Czynniki ryzyka	Odsetek chorych z 5-letnim OS	Mediana OS (mies.)
Niskie	0–1 czynnik i wiek ≤ 65 lat	87%	142,5
Pośrednie	2 czynniki lub wiek > 65 lat	68%	98,6
Wysokie	3–5 czynników	36%	43,5

OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite

pojawiają się zwykle rzadko, jeśli stężenie IgM wynosi poniżej 40 g/l. Początkowo objawy mogą być niespecyficzne, takie jak uogólnione osłabienie i zawroty głowy. Następnie dołączają się zaburzenia widzenia (pogorszenie ostrości wzroku), bóle głowy, upośledzenie słuchu, krwawienia z jamy nosowo-gardłowej, zaburzenia równowagi i ataksja. W przypadkach ostrego HVS mogą występować zaburzenia świadomości, otępienie, encefalopatia, a nawet śpiączka. W klasycznym badaniu dna oka stwierdza się poszerzenie naczyń żylnych siatkówki (*sausaging*), wysięki i krwawienia do siatkówki oraz obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Pacjenci ze stężeniem IgM powyżej 50 g/l są w grupie wysokiego ryzyka rozwinięcia się HVS i powinni być dokładnie monitorowani pod kątem występowania wymienionych objawów. U takich chorych należy ponadto wykonać badanie dna oka oraz oznaczać lepkość surowicy (SV, *serum viscosity*). Co prawda, nie wykazano bezpośredniej i prostej korelacji między SV a objawami klinicznymi, jednak zaobserwowano, że u chorych z SV poniżej 4 mPa × s (norma ≤ 1,5 mPa × s) zwykle nie występują objawy HVS [8–12].

Najlepszym parametrem świadczącym o objawowym HVS, który stanowi wskazanie do rozpoczęcia plazmaferez, jest występowanie opisanych już zmian w siatkówce oka.

Zwykle 2–3 zabiegi plazmaferezy pozwalają na zmniejszenie stężenia białka IgM o 30–60%. Plazmaferezy prowadzą do wycofania się zmian o charakterze retinopatii towarzyszących HVS. Po uzyskaniu redukcji białka IgM i ustąpieniu objawów klinicznych przy użyciu plazmaferez należy rozpocząć leczenie pierwszej linii zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w tabeli 2.8.5 [4, 11, 14] (IIA). Trzeba jednak pamiętać, że zastosowanie w monoterapii rytuksymabu może spowodować u 30–70% chorych na WM przemijający wzrost stężenia IgM i tak zwane objawy zespołu *flare*. Jeśli planuje się leczenie rytuksymabem u chorych z SV powyżej 3,5 mPa × s lub stężeniem IgM 40 g/l albo większym, rekomenduje się wyprzedzające plazmaferezy, aby zapobiec objawom zespołu IgM *flare* [10–12, 14] (IIIA). Uważa się, że pojawienie się zespołu *flare* wynika z uwalniania interleukiny 6 (IL-6) z pobudzonych monocytów. Można zmniejszyć częstość występowania zespołu *flare* poprzez zastosowanie immunoterapii w połączeniu z chemioterapią podawaną przed rytuksymabem lub pominięcie rytuksymabu w pierwszym lub w pierwszym i drugim cyklu leczenia [10–12, 14].

2.8.8.2. Zespoły chorobowe zależne od IgM

Innego podejścia terapeutycznego wymagają także chorzy na WM z tak zwanymi zespołami chorobowymi związanymi z obecnością monoklonalnego białka IgM, takimi jak: obwodowe neuropatie, krioglobulinemia, CHAD lub pierwotna amyloidoza. W tych przypadkach białko IgM występuje zwykle w niskim stężeniu i jest produkowane przez mały klon limfocytów B, niewykrywalny w badaniu morfologicznym szpiku. Monoklonalne białko IgM ma wówczas właściwości autoprzeciwciała skierowanego przeciwko różnym antygenom wchodzącym w skład osłonek mielinowych nerwów, determinant immunoglobulin oraz antygenów zlokalizowanych na krwinkach czerwonych [8–12].

2.8.8.2.1. Neuropatie obwodowe

U 20–25% chorych na WM rozwija się obwodowa neuropatia związana z paraproteiną IgM, która wykazuje właściwości autoprzeciwciała skierowanego przeciwko różnym glikoproteinom lub glikolipidom wchodzącym w skład mieliny nerwów obwodowych. Najczęściej obserwuje się obwodową, dystalną i symetryczną neuropatię demielinizacyjną o charakterze czuciowo-ruchowym. Główne objawy to parestezje (mrowienia, drętwienia), ubytki czucia, bóle, zaburzenia równowagi, ataksja czy atrofia mięśni kończyn w zaawansowanych stadiach choroby [8–12].

W typowych przypadkach IgM jest skierowane przeciwko glikoproteinie związanej z mieliną (MAG, *myelin-associated glycoprotein*), ale może być również autoprzeciwciałem glikolipidów, takich jak sulfatydy czy gangliozyd M1 (GM1). Należy podkreślić, że wykrycie anty-MAG w surowicy krwi ma jedynie znaczenie diagnostyczne, do tej pory nie wykazano bowiem korelacji pomiędzy mianem przeciwciał anty-MAG a ciężkością neuropatii czy przewidywaną odpowiedzią na leczenie. Nie wszystkie obwodowe neuropatie występujące u chorych na WM są bezpośrednio wywołane paraproteiną IgM, a brak anty-MAG, anty-GM1 czy przeciwciał przeciwko sulfatydom też nie wyklucza rozpoznania neuropatii IgM. Inne rzadsze przyczyny neuropatii IgM występujące u chorych na WM to uszkodzenie nerwów obwodowych przez złogi amyloidu, krioglobuliny czy bezpośrednie naciekanie przez komórki chłoniakowe [8–12].

U pacjentów z ciężką lub szybko postępującą neuropatią leczenie należy rozpocząć od plazmaferez (co tydzień przez 2–3 miesiące), a następnie jako leczenie konsolidujące zaleca się włączenie immunochemioterapii opartej na rytuksymabie, w schematach takich, jak: RF (rytuksymab, fludarabina) — skuteczny, ale toksyczny, RCD — bezpieczny, ewentualnie R-B — pojedyncze badania u chorych z neuropatiami IgM [9, 11, 12] (IIIA). Wybór chemioterapii powinno się uzależniać od stanu ogólnego chorego, chorób towarzyszących i klirensu kreatyniny. U pacjentów z neuropatią IgM umiarkowaną do ciężkiej podkreśla się przewagę schematu RF nad samym rytuksymabem, ale u chorych z łagodną, powolnie postępującą neuropatią w pierwszej linii leczenia rekomenduje się monoterapię rytuksymabem [9, 11, 12] (IIIA). U chorych z neuropatią zalecane jest leczenie objawowe oparte na gabapentynie, pregabalinie czy duloksetynie [9, 12].

2.8.8.2.2. Krioglobulinemia

Krioglobuliny, czyli immunoglobuliny ulegające precypitacji pod wpływem zimna, występują u około 1% osób, u których stwierdza się obecność monoklonalnego białka w surowicy krwi. U chorych na WM monoklonalna IgM, najczęściej typu kappa, może działać jako autoprzeciwciało skierowane przeciwko fragmentom Fc poliklonalnych IgG (krioglobulinemia typu II). Powstają wówczas kompleksy immunologiczne IgM–IgG o aktywności czynnika reumatoidalnego, które z powodu swoich rozmiarów i ograniczonej rozpuszczalności ulegają krioprecypitacji. Kompleksy immunologiczne przylegają do ściany drobnych naczyń i aktywują układ dopełniacza. Skutkiem tych procesów może być zapalenie drobnych naczyń skóry, nerek, wątroby i nerwów obwodowych. Najczęstsze objawy krioglobulinemii obserwowane u pacjentów z WM to plamica, owrzodzenia skóry, zapalenie naczyń, zapalenia stawów, obwodowa neuropatia, krwiomocz i kłębuszkowe zapalenie nerek [8, 9, 11, 12, 26].

U chorych z ciężką krioglobulinemią zaleca się rozpoczęcie terapii od wykonania plazmaferez, a następnie kontynuowanie leczenia systemowego. Wcześniej w objawowej krioglobulinemii stosowano glikokortykosteroidy i/lub leki alkilujące [8, 9, 11, 26] (IIIA). W ostatnio opublikowanych wynikach prospektywnego wieloośrodkowego badania wykazano lepszą kontrolę choroby po podawaniu rytuksymabu w dawce 375 mg/m^2 *i.v.* co tydzień przez 4 tygodnie i glikokortykosteroidów. W przypadku krioglobulinemii towarzyszącej objawowej WM zaleca się immunochemioterapię zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w tabeli 2.8.5 [4, 11, 14] (IIIA). U części chorych krioglobulinemia typu II może się rozwijać na podłożu infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) i w takich przypadkach należy prowadzić leczenie przyczynowe interferonem a i rybawiryną.

2.8.8.2.3. Choroba zimnych aglutynin

Choroba zimnych aglutynin jest rzadko występującą postacią niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, w której autoprzeciwciała reagują z antygenem I/i krwinek czerwonych w temperaturze poniżej 37°C, prowadząc do ich aglutynacji i lizy. W CHAD hemoliza jest wewnątrznaczyniowa i zaostrza się po ekspozycji na zimno. Choroba zimnych aglutynin występuje u mniej niż 10% chorych na WM; w większości przypadków miano zimnych aglutynin przekracza wartość 1:1000. Monoklonalne białko IgM, zwykle zbudowane z łańcucha lekkiego kappa, reaguje z antygenami I/i, powodując aktywację dopełniacza, najczęściej do składnika C3b. W CHAD hemoliza jest zwykle przewlekła i umiarkowana, ale zaostrza się po ekspozycji na zimno. Rzadko stężenie hemoglobiny osiąga wartości poniżej 7 g/dl, rzadko też dochodzi do hemoglobinurii. Aglutynacja krwinek czerwonych w drobnych, obwodowych naczyniach prowadzi do akrocyjanozy, objawów zespołu Raynauda i siności siatkowatej (*livedo reticularis*) [8, 9, 11].

U chorych z ciężką krioglobulinemią czy ciężkimi cytopeniami wynikającymi z obecności zimnych aglutynin zaleca się rozpoczęcie terapii od wykonania plazmaferez, a następnie kontynuowanie leczenia systemowego zgodnie z rekomendacjami przedstawionymi w tabeli 2.8.5 [4, 11, 14] (IIA). U chorych z objawową CHAD i niedokrwistością zależną od przetoczeń należy włączyć leczenie systemowe Zaobserwowano, że wcześniej stosowane metody terapii, takie jak: glikokortykosteroidy, leki alkilujące, azatiopryna, interferon czy splenektomia, nie są skuteczne u pacjentów z CHAD [8, 9, 11]. W dwóch niezależnych badaniach wykazano natomiast, że monoterapia rytuksymabem (podawanym w dawce 375 mg/m^2 *i.v.* co tydzień przez 4 tyg.) umożliwia uzyskanie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi u 45–60% chorych, w tym głównie PR, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 11 miesięcy [8, 9, 11] (IIA).

W 2010 roku opublikowano wyniki prospektywnego, wieloośrodkowego badania, w którym 29 pacjentów z CHAD otrzymywało rytuksymab w dawce 375 mg/m^2 *i.v.* w dniach 1., 29., 57. i 85. oraz doustną fludarabinę w dawce 40 mg/m^2 w dniach 1.–5., 29.–34., 57.–61. i 85.–89. [27]. Łączny odsetek odpowiedzi wyniósł 76% (w tym 21% chorych uzyskało CR, a 55% — PR, mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 66 miesięcy). Dlatego też u pacjentów z CHAD, którzy wymagają leczenia, IWWM-7 rekomenduje schemat RF — ma on przewagę nad monoterapią rytuksymabem [11, 27] (IIA). Należy jednak wziąć pod uwagę potencjalną toksyczność schematu FR. W razie przeciwskazań

do leczenia fludarabiną można rozważyć włączenie innych schematów, takich jak RCD, R-Bor-D czy R-B [4, 12, 14].

2.8.8.2.4. Inne

W rzadkich przypadkach autoprzeciwciało IgM może być skierowane przeciwko antygenom błony podstawnej kłębuszków nerkowych, skóry czy siatkówki i prowadzić odpowiednio do kłębuszkowego zapalenia nerek, paranowotworowej pęcherzycy czy zapalenia siatkówki [8, 9, 11].

Piśmiennictwo

1. Swerdlow S., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2017.
3. Wang H., Chen Y., Li F. i wsp. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population based study. Cancer 2012; 118: 3793–3800.
4. Kastritis E., Leblond V., Dimopoulos M.A. i wsp. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2019; 30: 860–862.
5. Braggio E., Philipsborn C., Novak A. i wsp. Molecular pathogenesis of Waldenstrom's macroglobulinemia. Haematologica 2012; 97: 1281–1290.
6. Treon S.P., Xu L., Yang G. i wsp. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N. Engl. J. Med. 2012; 367: 826–833.
7. Treon S.P., Tripsas C.K., Meid K. i wsp. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 1430–1440.
8. Ghobrial I.M. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia? Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2012; 2012: 586–594.
9. D'Souza A., Ansell S., Reeder C., Gertz M.A. Waldenström macroglobulinaemia: the key questions. Br. J. Haematol. 2013; 162: 295–303.
10. Dostępne na: NCCN v.3 2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Data dostępu: 16.12.2019 r.
11. Dimopoulos M.A., Kastritis E., Owen R.G. i wsp. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. Blood 2014; 124: 1404–1411.
12. Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am. J. Hematol. 2019; 94: 266–276.
13. Morel P., Duhamel A., Gobbi P. i wsp. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood 2009; 113: 4163–4170.
14. Leblond V., Kastritis E., Advani R. i wsp. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Blood 2016; 128: 1321–1328.
15. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. i wsp. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 381: 1203–1210.
16. Ghobrial I.M., Xie W., Padmanabhan S. i wsp. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. Am. J. Hematol. 2010; 85: 670–674.
17. Dimopoulos M.A., Anagnostopoulos A., Kyrtsonis M.C. i wsp. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 3344–3349.

18. Leblond V., Johnson S., Chevret S. i wsp. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplas-macytic lymphoma. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 301–307.
19. Dimopoulos M.A., Tedeschi A., Trotman J. i wsp.; iNNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. N. Engl. J. Med. 2018; 378: 2399–2410.
20. Dimopoulos M.A., Trotman J., Tedeschi A. I wsp.; iNNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18: 241–250.
21. Tedeschi A., Picardi P., Ferrero S. i wsp. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia. Leuk. Lymphoma 2015; 56: 2637–2642.
22. Owen R.G., Kyle R.A., Stone M.J. i wsp. VIth International Workshop on Waldenström macroglobulinaemia. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. Br. J. Haematol. 2013; 160: 171–176.
23. Kastritis E., Kyrtsonis M.C., Morel P. i wsp. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. Haematologica 2015; 100: e446–e449.
24. Leleu X., Soumerai J., Roccaro A. i wsp. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 250–255.
25. Castillo J.J., Olszewski A.J., Hunter Z.R. i wsp. Incidence of secondary malignancies among patients with Waldenstrom macroglobulinemia: an analysis of the SEER database. Cancer 2015; 121: 2230–2236.
26. Terrier B., Krastinova E., Marie I. i wsp. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. Blood 21; 119: 5996–6004.
27. Berentsen S., Randen U., Vagan A.M. i wsp. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood 2010; 116: 3180–3184.

2.9. Szpiczak plazmocytowy

Krzysztof Jamroziak

2.9.1. Wprowadzenie

Szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych. Inne rzadsze choroby z tej grupy to: odosobniony guz plazmocytowy (*plasmocytoma*) kostny lub pozakostny, pierwotna białaczka plazmocytowa, układowa amyloidoza łańcuchów lekkich (amyloidoza AL [AL, *antibody light-chain*]) oraz zespół POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes* — polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko M, zmiany skórne) [1, 2]. Do bezobjawowych stadiów prekursorowych PCM należą gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammapathy of undermined significance*) oraz szpiczak tlący się (SMM, *smouldering multiple myeloma*) [2].

Główne objawy kliniczne PCM są konsekwencją naciekania szpiku kostnego lub innych tkanek przez klonalne plazmocyty, produkcji monoklonalnego białka immunoglobulinowego (tzw. białka M) oraz uwalniania cytokin stymulujących osteolizę [2]. Przebieg kliniczny PCM charakteryzuje się naprzemiennymi okresami remisji uzyskiwanymi za pomocą chemioterapii i nawrotów. Mimo wrażliwości klonalnych plazmocytów na wiele różnych leków cytotoksycznych uzyskiwane odpowiedzi mają charakter przejściowy i są coraz krótsze w kolejnych liniach leczenia. Z tego powodu PCM pozostaje nowotworem nieuleczalnym u znacznej większości chorych [2].

Ostatnio obserwuje się jednak szybką ewolucję diagnostyki i terapii PCM, która skutkuje systematyczną poprawą rokowania. Wprowadzenie nowych skutecznych metod leczenia spowodowało co najmniej 2-krotne przedłużenie całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*) chorych z tym rozpoznaniem w ostatniej dekadzie, a rejestracja 6 nowych leków stosowanych w terapii PCM w latach 2012–2016 (karfilzomib, pomalidomid,

iksazomib, panobinostat, elotuzumab, daratumumab) z dużym prawdopodobieństwem przyczyni się do dalszej poprawy. Szybki postęp wiedzy o biologii PCM i ewolucja metod diagnostycznych i leczniczych były powodem dokonania przez Miedzynarodową Grupę ds. Szpiczaka (IMWG, *International Myeloma Working Group*) w ostatnich kilku latach aktualizacji kryteriów diagnostycznych PCM [2], kryteriów oceny zaawansowania i rokowania [3] oraz wytycznych dotyczących oceny odpowiedzi na leczenie z uwzględnieniem minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) [4].

2.9.2. Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi około 1% wszystkich nowotworów występujących u ludzi oraz 10–15% nowotworów hematologicznych. Współczynnik zachorowalności na PCM w Europie wynosi 5,5/100 000 osób rocznie [1, 2]. W Polsce według danych rejestrowych stwierdza się ponad 1500 nowych zachorowań na PCM rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana. Choroba dotyczy głównie osób starszych z medianą wieku rozpoznania 65–70 lat. Zachorowania poniżej 50. roku życia stanowią mniej niż 10% wszystkich przypadków. Ryzyko wystąpienia PCM jest około 1,2–1,5-krotnie większe u mężczyzn [1, 2].

Szpiczak plazmocytowy obejmuje zdecydowaną większość zachorowań na nowotwory plazmocytowe. Pozostałe choroby z tej grupy są rzadsze, przy czym SMM stanowi 8–14% rozpoznań, odosobnione guzy plazmocytowe 3–5%, a pierwotna białaczka plazmocytowa 2–5%. Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu dotyczy około 3% osób powyżej 50. roku życia [1, 2].

2.9.3. Patogeneza

Etiopatogeneza PCM pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na PCM u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest prawie 4-krotnie wyższe [1, 2].

Typowy rozwój tego nowotworu polega na stopniowej ewolucji od wczesnego i bezobjawowego stadium MGUS, przez objawowego PCM, do końcowej, występującej tylko u części chorych fazy białaczki plazmocytowej [2, 5]. Wstępny etap patogenezy jest prawdopodobnie konsekwencją przewlekłej stymulacji antygenowej związanej z infekcjami, chorobami przewlekłymi lub narażeniem na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie i polega na powstaniu licznych łagodnych klonów plazmocytów. Następnie, przy udziale translokacji obejmujących różne onkogeny i sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgH), rozwija się MGUS. Drugą, alternatywną do translokacji z udziałem genów IgH drogą transformacji nowotworowej jest wytworzenie kariotypu hyperdiploidalnego; mechanizm transformacji nie jest w tym przypadku poznany. Prawdopodobnie MGUS poprzedza wystąpienie PCM u wszystkich chorych, jednak ze względu na brak objawów klinicznych najczęściej pozostaje nierozpoznana [2, 5].

Już w bardzo wczesnym stadium rozwoju nowotworu plazmocytowego obserwuje się zróżnicowanie na poziomie subklonalnym, któremu odpowiadają różnice w profilu mutacji somatycznych w poszczególnych populacjach komórek nowotworowych [6]. Analiza mutacji somatycznych występujących w różnych układach i z odmienną częstością u pacjentów z MGUS, SMM i PCM wskazuje, że w procesie rozwoju i progresji PCM dochodzi do zaburzeń na różnych poziomach, które jednak powodują deregulację wspólnych szlaków sygnałowych w komórce nowotworowej [5, 6]. Przykładem może być stwierdzanie częstych mutacji w obrębie genów uczestniczących w regulacji szlaku ERK (gen *NRAS* u 24% chorych, *KRAS* u 27% i *BRAF* u 4%) [7]. Poszczególne subklony różnią się agresywnością i podlegają konkurencji i selekcji w odpowiedzi na bodźce środowiskowe.

W kolejnym etapie u części chorych na MGUS (ok. 1%/rok) dochodzi do dalszej proliferacji i ekspansji klonu nowotworowego prowadzącej ostatecznie do rozwoju objawowego PCM, przy czym u części chorych występuje dodatkowy, bezobjawowy, etap pośredni SMM. Ryzyko progresji SMM do postaci objawowej PCM wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od momentu rozpoznania i następnie maleje [2]. Za procesy progresji odpowiadają niestabilność genetyczna i wtórne mutacje onkogenów i genów supresorowych oraz aberracje chromosomowe (np. del13, del17p), ale główną rolę wydaje się odgrywać bezpośrednia i pośrednia stymulacja klonu nowotworowego przez komórki mikrośrodowiska szpiku kostnego [5].

Objawy PCM wynikają przede wszystkim: ze stopniowego zastępowania prawidłowego utkania szpiku przez naciek patologicznych plazmocytów, co powoduje niewydolność hematopoezy, z produkcji przez komórki szpiczakowe białka M, co może prowadzić do niewydolności nerek i/lub zespołu nadlepkości, oraz z wydzielania przez nowotworowe plazmocyty cytokin prozapalnych stymulujących osteoklasty i aktywujących destrukcję kostną.

2.9.4. Diagnostyka

2.9.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Klinicznie najbardziej typową prezentację PCM stanowią bóle kostne, obecne u około 70% chorych w okresie rozpoznania. Są one spowodowane zmianami osteolitycznymi, które mogą prowadzić do złamań patologicznych, w tym stosunkowo często kompresyjnych złamań kręgów. Bóle kostne mogą dotyczyć każdej lokalizacji, ale dość często są umiejscowione w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania PCM w bardzo zaawansowanym stadium.

Z definicji MGUS i SMM charakteryzują się brakiem objawów podmiotowych i przedmiotowych [2].

2.9.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

Do najczęstszych odchyleń w badaniach dodatkowych u chorych na PCM należą: obecność białka M w surowicy i/lub moczu, niedokrwistość normocytowa i normobarwliwa, znacznie podwyższona wartość odczynu Biernackiego (OB), hiperkalcemia, hipoalbuminemia oraz radiologiczne cechy osteolizy [8, 9]. Z tego względu wstępna ambulatoryjna diagnostyka przesiewowa u chorego z podejrzeniem PCM, prowadzona na przykład przez lekarza rodzinnego, powinna obejmować przede wszystkim morfologię krwi obwodowej z rozmazem, stężenie kreatyniny, wapnia, dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) i albuminy w surowicy, OB, elektroforezę białek (proteinogram) surowicy i zagęszczonego moczu (z 24-godzinnej zbiórki), a w przypadku obecności zlokalizowanego bólu kostnego należy również wykonać badanie radiologiczne (RTG) zajętej okolicy (IVA).

W przypadku pełnej diagnostyki prowadzonej w ośrodku hematologicznym należy jednocześnie przeprowadzić bardziej czułe badania w kierunku obecności białka M i zmian kostnych oraz ocenę szpiku w kierunku występowania klonalnego nacieku plazmocytowego (IVA).

Zaleca się ilościową ocenę białka M w surowicy metodą densytometryczną, ponieważ może ono stanowić odniesienie do późniejszego monitorowania wyników leczenia. Ilościowa ocena białka monoklonalnego wydzielanego z moczem powinna być dokonana na podstawie analizy moczu z 24-godzinnej zbiórki. W celu potwierdzenia obecności białka M i określenia jego typu niezbędne jest wykonanie immunofiksacji surowicy i moczu. Przydatną metodą potwierdzenia lub wykluczenia nowotworu z plazmocytów jest badanie stosunku stężeń wolnych łańcuchów lekkich lambda i kappa w surowicy (sFLC, *serum free light chains*) metodą nefelometryczną. Znacznie odbiegający od normy stosunek FLC w surowicy (> 100 lub < 0,01) również zalicza się do objawów definiujących szpiczaka w kryteriach diagnostycznych IMWG [2]. W wariantach, takich jak choroba łańcuchów lekkich i szpiczak niewydzielający lub skąpowydzielający (oligosekrecyjny), oraz w amyloidozie AL ocenę sFLC również stosuje się do monitorowania choroby. Wskazane jest także wykonanie ilościowej oceny stężeń immunoglobulin klas G, A, D i M w surowicy [2, 8, 9] (IVA).

U wszystkich pacjentów z podejrzeniem PCM należy przeprowadzić ocenę radiologiczną kośćca pod kątem występowania zmian osteolitycznych i złamań patologicznych [2, 8, 9]. Zgodnie ze standardem zalecanym przez Europejską Sieć Szpiczaka (EMN, *European Myeloma Network*) optymalną metodą służącą do tego celu jest niskodawkowana tomografia komputerowa całego ciała (WBLD-CT, *whole body low dose computed tomography*) [7]. Metoda ta charakteryzuje się o około 30% większą czułością niż klasyczne badanie RTG, a także wykonuje się ją szybko i jest wygodna dla pacjenta [7]. Alternatywą dla WBLD-CT jest pozytonowa tomografia emisyjna–tomografia komputerowa (PET-CT, *positron emission tomography–computed tomography*), przy czym interpracja wyniku pod kątem wskazań do leczenia PCM powinna koncentrować się wokół obecności lub braku zmian osteolitycznych w części CT badania. W przypadku braku dostępności WBLD-CT i PET-CT należy wykonać klasyczną ocenę radiologiczną kości, przy czym minimalny zakres powinien obejmować zdjęcia RTG kręgosłupa szyjnego, piersiowego, lędźwiowego, kości udowych, ramiennych, czaszki oraz miednicy, a także zdjęcie prze-

glądowe klatki piersiowej (tylno-przednie i boczne) oraz miejsc, w których chory zgłasza dolegliwości (IVA).

Jeżeli u pacjenta z podejrzeniem PCM lub SMM wynik badania WBLD-CT, PET-CT lub RTG w kierunku zmian osteolitycznych jest ujemny, należy dodatkowo wykonać badanie całego ciała lub co najmniej kręgosłupa i miednicy metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). Zmiany ogniskowe kości widoczne w MRI poprzedzają rozwój zmian osteolitycznych. Według ostatnich kryteriów IMWG obecność u chorego co najmniej 2 takich zmian stanowi jeden z objawów definiujących szpiczaka [2]. Rezonans magnetyczny kręgosłupa jest również badaniem z wyboru przy podejrzeniu ucisku rdzenia kręgowego przez guz plazmocytowy, a także jest preferowaną techniką w ocenie zmian pozaszpikowych (IVA) (zalecane badania szpiku omówiono w podrozdziale 2.9.4.3). Algorytm zalecanego postępowania diagnostycznego przedstawiono na rycinie 2.9.1.

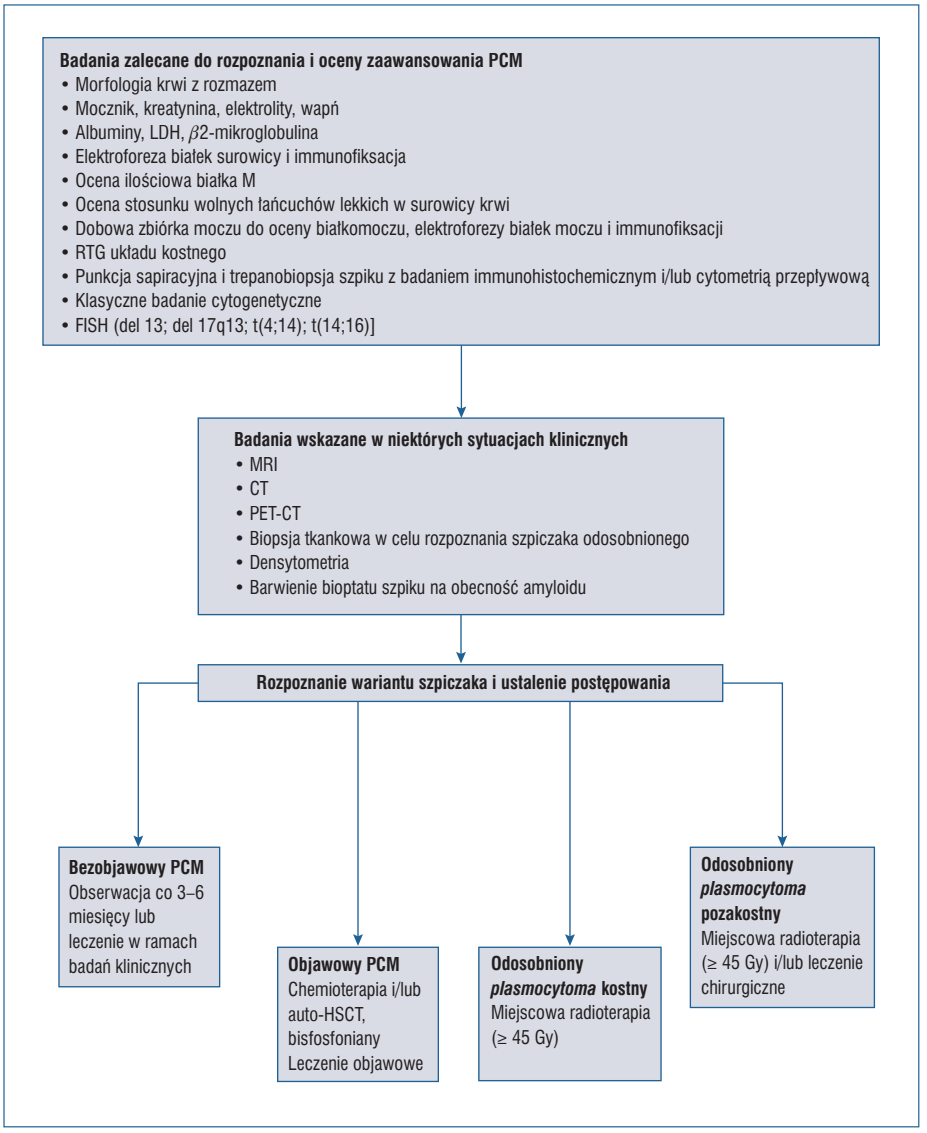
2.9.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Zgodnie z nowymi kryteriami diagnostycznymi IMWG do rozpoznania PCM konieczne jest stwierdzenie nacieku klonalnych plazmocytów stanowiącego co najmniej 10% komórek jądrowych szpiku. W celu potwierdzenia rozpoznania PCM należy wykonać biopsję aspiracyjną szpiku z oceną cytologiczną oraz trepanobiopsję szpiku z badaniem immunohistochemicznym, w tym oceną klonalności komórek wykazujących ekspresję CD138 (IVA). Klonalność plazmocytów może zostać również oceniona za pomocą immunofenotypowania materiału z biopsji aspiracyjnej. Stwierdzenie obecności klonalnych plazmocytów w materiale uzyskanym drogą biopsji chirurgicznej guza jest wymagane do rozpoznania odosobnionego guza plazmocytowego (IVA).

2.9.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Aktualne kryteria rozpoznania PCM, SMM, MGUS oraz pokrewnych nowotworów plazmocytowych według IMWG przedstawiono w tabelach 2.9.1 i 2.9.2. Rozpoznanie PCM opiera się na stwierdzeniu: 1. klonalnego nacieku patologicznych plazmocytów stanowiących co najmniej 10% komórek szpiku kostnego oraz 2. przynajmniej jednego z tak zwanych objawów definiujących szpiczaka, do których należą objawy zależne od uszkodzenia narządów (tzw. objawy CRAB: hyperkalcemia, niewydolność nerek, niedokrwistość i zmiany osteolityczne) i wybrane odchylenia w badaniach dodatkowych [2] (tab. 2.9.1). Zgodnie z ostatnią aktualizacją kryteriów IMWG definicja PCM została poszerzona o kategorie chorych bez objawów narządowych, u których stwierdza się naciek szpiku powyżej 60%, zmiany ogniskowe w MRI lub stosunek sFLC ponad 100 lub poniżej 0,01 (tab. 2.9.1) [2].

Należy podkreślić, że objawy narządowe (np. niedokrwistość) muszą wynikać z rozrostu nowotworowego plazmocytów, nie zaś z innych chorób towarzyszących. Osteoporoza lub osteoporotyczne złamania kompresyjne kręgów nie są obecnie uważane za objawy definiujące PCM, jeżeli nie towarzyszą im zmiany osteolityczne. Warto zauważyć, że aktualne kryteria IMWG nie wymagają obecności białka M do rozpoznania PCM; parametr ten, obserwowany u ponad 97% chorych, służy do podziału PCM na typ wydzielający i niewydzielający.



Rycina 2.9.1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z podejrzeniem szpiczaka plazmocytowego (PCM, *plasma cell myeloma*); auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; FISH (*fluorescence in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; PET-CT (*positron emission tomography–computed tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna–tomografia komputerowa; RTG — badanie radiologiczne

Tabela 2.9.1. Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytowego według klasyfikacji *International Myeloma Working Group* (IMWG) z 2014 roku

Choroba	Kryteria rozpoznania
Tlący się szpiczak plazmocytowy	Immunoglobulinowe białko monoklonalne klasy IgA lub IgG w surowicy w stężeniu ≥ 30 g/l lub w moczu w stężeniu > 500 mg/h i/lub Naciek klonalnych plazmocytów w szpiku stanowiący 10–60% komórek szpiku oraz Brak objawów definiujących szpiczaka wymienionych poniżej
Szpiczak plazmocytowy	Naciek klonalnych plazmocytów w szpiku > 10% lub klonalne plazmocyty w biopsji tkankowej oraz ≥ 1 z objawów definiujących szpiczaka: — hiperkalcemia (skorygowane stężenie wapnia w surowicy > 0,25 mmol/l powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub > 2,75 mmol/l (11 mg/dl) — niewydolność nerek: klirens kreatyniny < 40 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy > 173 µmol/l (2 mg/dl) — niedokrwistość: stężenie hemoglobiny > 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10 g/dl — zmiany osteolityczne w klasycznym RTG kości, CT lub PET-CT — naciek klonalnych plazmocytów stanowiący > 60% komórek szpiku — stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy > 100 lub < 0,01 — obecność ≥ 2 zmian ogniskowych w badaniu MRI

CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; Ig — immunoglobulina; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; RTG — badanie radiologiczne

Do rozpoznania odosobnionego guza plazmocytowego konieczne jest stwierdzenie nacieku plazmocytów w materiale uzyskanym za pomocą biopsji chirurgicznej guza. Wyróżniono również nową kategorię odosobnionego guza plazmocytowego z minimalnym zajęciem szpiku (< 10% klonalnych plazmocytów). Do rozpoznania białaczki plazmocytowej, zarówno w postaci pierwotnej, jak i wtórnej, wymagane jest stwierdzenie co najmniej 20% krążących plazmocytów we krwi obwodowej lub ich bezwzględnej liczby większej lub równej 2 G/l. Kryteria rozpoznania SMM, MGUS i POEMS przedstawiono w tabelach 2.9.1 i 2.9.2.

W różnicowaniu PCM należy uwzględnić przede wszystkim inne nowotwory wywodzące się z plazmocytów lub stadia prekursorowe, w tym szczególnie SMM i amyloidozę AL, a także chłoniaka limfoplazmocytowego. Ponadto trzeba wziąć pod uwagę inne nowotwory dające przerzuty do kości, w tym szczególnie raka płuc i gruczołu krokowego u mężczyzn oraz raka piersi u kobiet. Bardzo istotne jest precyzyjne różnicowanie między PCM, w którego przypadku należy niezwłocznie rozpocząć chemioterapię, a stadiami prekursorowymi MGUS i SMM, które wymagają jedynie obserwacji.

2.9.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Określenie stopnia zaawansowania i obecności niekorzystnych czynników prognostycznych w okresie rozpoznania PCM jest obecnie przydatne przede wszystkim do oceny rokowania PCM. Ostatnio parametry te bywają jednak coraz częściej podstawą modyfikacji

Tabela 2.9.2. Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammapathy of unknown significance*) i pokrewnych nowotworów plazmocytowych według klasyfikacji *International Myeloma Working Group* (IMWG) z 2014 roku

Choroba	Kryteria rozpoznania
MGUS IgM	Obecność białka monoklonalnego nie-IgM w surowicy w stężeniu < 30 g/l Klonalne plazmocyty stanowiące < 10% komórek szpiku Brak objawów definiujących szpiczaka i amyloidozy
MGUS nie-IgM	Obecność białka monoklonalnego klasy IgM w surowicy w stężeniu < 30 g/l Klonalne plazmocyty lub limfoplazmocyty stanowiące < 10% komórek szpiku Brak objawów definiujących szpiczaka i amyloidozy
MGUS łańcuchów lekkich	Nieprawidłowy stosunek sFLC Wzrost stężenia jednego z FLC Brak ekspresji łańcucha ciężkiego w immunofiksacji Klonalne plazmocyty lub limfoplazmocyty stanowiące < 10% komórek szpiku Brak objawów definiujących szpiczaka i amyloidozy Brak białka monoklonalnego w moczu w stężeniu > 500 mg/d.
Szpiczak odosobniony (*plasmocytoma solitare*)	Potwierdzony biopsyjnie izolowany naciek plazmocytowy kości lub tkanek miękkich Prawidłowy szpik kostny bez nacieku szpiczaka Prawidłowy wynik badania RTG układu kostnego oraz MRI lub CT kręgosłupa i miednicy (z wyjątkiem pojedynczego ogniska) Brak objawów definiujących szpiczaka i amyloidozy
Szpiczak odosobniony z minimalnym zajęciem szpiku	Potwierdzony biopsyjnie izolowany naciek plazmocytowy kości lub tkanek miękkich Obecność nacieku klonalnych plazmocytów w szpiku stanowiącego < 10% komórek szpiku Prawidłowy wynik badania RTG układu kostnego oraz MRI lub CT kręgosłupa i miednicy (z wyjątkiem pojedynczego ogniska) Brak objawów definiujących szpiczaka i amyloidozy
Zespół POEMS	Obecność białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu, najczęściej łańcuch lekki typu lambda Polineuropatia obwodowa Obecność ≥ 1 dużego kryterium: — zmiany osteosklerotyczne kości — choroba Castlemana — wysokie stężenie VEGF Obecność ≥ 1 małego kryterium: — powiększenie narządów wewnętrznych (wątroba, śledziona, węzły chłonne) — płyn w jamie opłucnej, wodobrzusze, obrzęki — zaburzenia wydzielania gruczołów dokrewnych (nadnercza, gruczoł tarczowy, przytarczyce, trzustka, gonady), z wykluczeniem cukrzycy lub niedoczynności tarczycy — zmiany skórne (nadmierna pigmentacja, nadmierne owłosienie, sinica obwodowa, nieprawidłowa budowa paznokci) — obrzęk tarczy nerwu wzrokowego — nadpłytkowość, czerwienica

→

Tabela 2.9.2 cd. Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammapathy of unknown significance*) i pokrewnych nowotworów plazmocytowych według klasyfikacji *International Myeloma Working Group* (IMWG) z 2014 roku

Choroba	Kryteria rozpoznania
Układowa amyloidoza AL	Konieczne spełnienie wszystkich następujących kryteriów: — układowy zespół objawów zależnych od odkładania się amyloidu w jednym lub większej liczbie narządów (najczęściej w sercu, nerkach, wątrobie, przewodzie pokarmowym lub nerwach obwodowych) — dodatni wynik barwienia amyloidu czerwienią Kongo w dowolnej tkance — wykazanie, że amyloid jest pochodną łańcuchów lekkich za pomocą typowania amyloidu metodą spektrometrii mas lub mikroskopii immunoelektronowej — obecność nowotworu plazmocytowego (białko monoklonalne, nieprawidłowy stosunek sFLC lub klonalne plazmocyty w szpiku)

CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; FLC (*free light chains*) — wolne łańcuchy lekkie; Ig — immunoglobulina; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes*) — polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko M, zmiany skórne; RTG — badanie radiologiczne; sFLC (*serum free light chains*) — wolne łańcuchy lekkie w surowicy; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego

Tabela 2.9.3. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ISS, *International Staging System*) szpiczaka plazmocytowego (źródło [11])

Stadium	Parametr
1	$Beta_2$-mikroglobulina < 3,5 mg/l Albumina ≥ 3,5 g/dl
2	$Beta_2$-mikroglobulina < 3,5 mg/l Albumina < 3,5 g/dl lub $Beta_2$-mikroglobulina 3,5–5,5 mg/l
3	$Beta_2$-mikroglobulina > 5,5 mg/l

postępowania terapeutycznego w poszczególnych kategoriach ryzyka [10]. Wyróżnia się 3 systemy służące ocenie stadium zaawansowania klinicznego PCM, w tym opracowaną najdawniej klasyfikację Duriego i Salmona, Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ISS, *International Staging System*) [11] (tab. 2.9.3) oraz najnowszy Zmodyfikowany Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (R-ISS, *Revised International Staging System*) [3] (tab. 2.9.4). Należy podkreślić, że szczególnie dwa ostatnie systemy — ISS i R-ISS — są tylko pośrednio związane z masą nowotworu, natomiast przede wszystkim definiują kategorie rokownicze.

We współczesnej praktyce klinicznej powinna być stosowana przede wszystkim klasyfikacja R-ISS [3] (IVA). System ten, łączący wpływ prognostyczny parametrów biochemicznych uwzględnionych w ISS (albumina, β_2-mikroglobulina) z wpływem najistotniejszych niekorzystnych aberracji cytogenetycznych del(17p), t(4;14) t(14;16) oraz podwyższonego stężenia LDH, zweryfikowano na podstawie analizy dużej grupy chorych leczonych w randomizowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem podstawowych nowoczesnych leków (bortezomib, talidomid, lenalidomid) [3]. W sytuacji gdy u pacjenta nie

Tabela 2.9.4. Zmodyfikowany Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (R-ISS, *Revised International Staging System*) szpiczaka plazmocytowego (źródło [3])

Stadium	Parametr	Odsetek 5-letnich przeżyć (%)
R-ISS 1	$Beta_2$-M < 3,5 mg/l Albumina > 3,5 g/dl Brak aberracji wysokiego ryzyka (*patrz* R-ISS 3) Stężenie LDH w normie	82
R-ISS 2	Niespełnione kryteria stadiów R-ISS 1 i R-ISS 3	62
R-ISS 3	$Beta_2$-M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16)], i/lub LDH powyżej normy	40

LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

określono cytogenetycznych czynników ryzyka, do oceny zaawansowania należy używać klasyfikacji ISS (IVA). Klasyfikacja Duriego i Salmona ma obecnie głównie znaczenie historyczne.

2.9.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

W PCM wyróżnia się wiele klinicznych i laboratoryjnych czynników rokowniczych. Można je zasadniczo podzielić na: zależne od pacjenta i zależne od biologii i masy nowotworu; podział ten jednak nie jest bezwzględny. Do najistotniejszych parametrów zależnych od chorego, które niekorzystnie wpływają na wynik terapii, należy zaliczyć: podeszły wiek (> 75 lat), zły stan ogólny (> 2 w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]) oraz stwierdzenie niewydolności nerek podczas rozpoznania. Bardzo istotnym czynnikiem, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, jest stan sprawności. W grupie starszych chorych powikłania chemioterapii są częstą przyczyną wczesnego zakończenia terapii lub konieczności znacznej redukcji dawek leków, co powoduje suboptymalną intensywność terapii i pogarsza rokowanie. Odpowiedni indeks geriatryczny dla PCM został ostatnio zaproponowany przez IMWG [11]. Dlatego zaleca się obecnie przeprowadzenie kompleksowej oceny geriartycznej, która umożliwi obiektywną kwalifikację chorego do leczenia o odpowiedniej intensywności (IVA).

Wśród najistotniejszych parametrów o niezależnym wpływie na rokowanie, na które wpływa biologia nowotworu, wyróżnia się charakterystyczne dla PCM anomalie cytogenetyczne. Aberracje te obecnie częściowo uwzględniono w klasyfikacji R-ISS [3]. Ze względu na rodzaj aberracji cytogenetycznych PCM dzieli się na 2 duże kategorie: typ hiperdiploidalny, o lepszym rokowaniu, w którym występują trisomie chromosomów nieparzystych, oraz typ niehiperdiploidalny, który charakteryzuje się obecnością translokacji genów immunoglobulinowych i ma agresywny przebieg kliniczny. Podczas progresji i kolejnych nawrotów w klonie nowotworowym pojawiają się wtórne aberracje, w tym związane ze złym rokowaniem: delecja 17p (*TP53*), delecje 13q, delecja 1p i amplifikacja 1q [5].

Tabela 2.9.5. Klasyfikacja mSMART 2.0 — podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytowego na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z *Mayo Clinic* (źródło [12])

Wysokie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
FISH: — del17p — t(14;16) — t(14;20) Profil ekspresji genów — niekorzystny	Del13 w badaniu metafazalnym Hipodiploidia t(4;14) metodą FISH Indeks znakowania plazmocytów > 3%	Pozostałe, w tym: — hiperdiploidia — t(11;14) — t(6;14)

FISH (*fluorescence in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*

Za najważniejsze aberracje cytogenetyczne, które wiążą się z niekorzystnym rokowaniem, uważa się obecnie t(4;14), t(14:16), t(14;20) oraz del 17p, oceniane metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*). Wśród tych aberracji t(4;14) i del 17p obserwuje się względnie często (łącznie u ok. 15–25% chorych w okresie rozpoznania), a ich negatywny wpływ na efekt terapii został dobrze udokumentowany w wielu badaniach prospektywnych. Te dwie aberracje wraz z rzadziej występującą translokacją t(14;16) stanowią istotny składnik klasyfikacji R-ISS i zasadniczo powinny być oceniane u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do leczenia chemioterapią (IVA). Rzadziej badane anomalie w obrębie chromosomu 1. (delecja 1p i amplifikacja 1q) również występują z dużą częstością i stanowią istotny czynnik niekorzystnego rokowania.

Oprócz ostatnio opracowanego R-ISS znane są również inne systemy prognostyczne, które mają dokonać całościowej analizy różnych parametrów prognostycznych, czyli morfologicznych, biochemicznych, cytogenetycznych i molekularnych. Wśród nich najbardziej kompletna jest klasyfikacja mSMART 2.0, opracowana przez badaczy z *Mayo Clinic*, która w opinii jej autorów może służyć do indywidualizacji terapii (tab. 2.9.5) [12]. Wyróżniana bywa również kategoria PCM bardzo wysokiego ryzyka (*ultra high-risk*), która dotyczy chorych z szacowanym czasem przeżycia poniżej 2 lat. Najczęściej do tej kategorii zalicza się pacjentów, u których stwierdzono jedną lub więcej z następujących niekorzystnych cech rokowniczych: stadium zaawansowania ISS III, obecność del 17p, obraz białaczki plazmocytowej, niekorzystny profil ekspresji genów i obecność choroby pozaszpikowej.

Należy podkreślić, że zastosowanie niektórych nowych leków, szczególnie z grupy inhibitorów proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), nowszych immunomodulatorów (lenalidomid, pomalidomid) i daratumumabu, a także wykorzystanie niektórych strategii terapeutycznych, na przykład tandemowej terapii dużymi dawkami melfalanu (HDMel, *high-dose melphalan*) wspartej przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), wpływają na poprawę wyników leczenia w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym. Z tych względów ocena cytogenetyczna metodą FISH w PCM ma również wartość predykcyjną. Opublikowane wyniki badań nie są całkowicie spójne, jednak wydaje się, że najlepsze wyniki w tej grupie chorych można osiągnąć, stosując w leczeniu indukującym schematy chemioterapii zawierające inhibitor proteasomu (bortezomib, karfilzomib lub iksazomib) w skojarzoniu z lenalidomidem oraz

wykonując konsolidację odpowiedzi za pomocą tandemowego auto-HSCT u pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do tej procedury [10].

2.9.5. Leczenie

Rozpoznanie objawowego PCM stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia chemioterapii [8, 9] (IVA). Wyjątkiem jest sytuacja, w której jedynym objawem definiującym szpiczaka jest pojedyncza zmiana osteolityczna — w takim przypadku dotychczas nie ustalono rutynowego postępowania, w większości przypadków jednak preferuje się radioterapię (IVB). U chorych z rozpoznaniem odosobnionego guza plazmocytowego kostnego leczeniem z wyboru jest miejscowa radioterapia (IVA). Pacjenci z odosobnionym guzem pozakostnym powinni być leczeni miejscową radioterapią lub chirurgiczną resekcją guza, w zależności od jego wielkości i umiejscowienia. Podobne postępowanie dotyczy nowej kategorii odosobnionego guza kostnego z minimalnym zajęciem szpiku [9] (IVB).

W terapii PCM wyróżnia się obecnie następujące fazy: leczenie indukujące, HDMel z auto-HSCT, konsolidację i leczenie podtrzymujące. Podstawową czynnością przed rozpoczęciem chemioterapii indukującej remisję jest kwalifikacja pacjentów do jednej z 2 kategorii: kandydatów HDMel z auto-HSCT lub osób niekwalifikujących się do tej procedury (IVB). Grupę kandydatów do HDMel z auto-HSCT stanowią przede wszystkim pacjenci w wieku poniżej 70 lat, bez poważnych chorób towarzyszących, które mogłyby negatywnie wpłynąć na bezpieczeństwo tej procedury lub czas życia chorego. Warunkiem kwalifikacji do HDMel z auto-HSCT w grupie wiekowej 65–70 lat jest dobry stan biologiczny; u tych chorych często stosuje się również zredukowaną dawkę melfalanu w terapii kondycjonującej. U wszystkich osób kwalifikujących się do HDMel z auto-HSCT należy przeprowadzić tę procedurę w ramach leczenia pierwszej linii, po zakończeniu leczenia indukującego remisję [13–15] (IA).

Po każdej fazie terapii należy dokonać oceny odpowiedzi, posługując się z kryteriami zaproponowanymi przez IMWG (tab. 2.9.6–2.9.8) [4] (IVA). Ocena odpowiedzi powinna uwzględniać odrębności niektórych podtypów PCM. U chorych z rozpoznaniem PCM oligosekrecyjnego, u których w okresie rozpoznania obserwowany jest wyłącznie lub głównie patologiczny stosunek sFLC, powinno się zastosować kryteria oceny przedstawione w tabeli 2.9.7 (IVA). W przypadku rzadko występującego PCM niewydzielającego jedynym sposobem oceny odpowiedzi jest monitorowanie wielkości nacieku plazmocytowego szpiku za pomocą aspiracji lub/i biopsji szpiku kostnego (IVA).

W związku ze znaczną poprawą głębokości uzyskiwanych odpowiedzi kryteria oceny odpowiedzi IMWG zostały ostatnio uzupełnione o wytyczne dotyczące oceny MRD (tab. 2.9.8) [4]. Minimalna choroba resztkowa w szpiku kostnym powinna być oceniana z minimalną czułością 1 na 10^5 komórek jadrowych za pomocą cytometrii przepływowej następnej generacji (NGF, *next generation flow*) i/lub sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generations sequencing*). Chorobę resztkową zlokalizowaną pozaszpikowo bada się za pomocą PET-CT. Chociaż miejsce oceny MRD w monitorowaniu terapii PCM jest szeroko dyskutowane, wydaje się, że podstawowym obecnie wskazaniem jest ocena odpowiedzi u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR) po HD-Mel i auto-HSCT (IVA).

Tabela 2.9.6. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na objawowego szpiczaka plazmocytowego według *International Myeloma Working Group* (IMWG) (źródło [4])

Rodzaj odpowiedzi	Opis
Odpowiedź całkowita (CR, *complete response*)	Ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 ×) Poniżej 5% plazmocytów w szpiku Całkowite zniknięcie guzów *plasmocytoma* w tkankach miękkich
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR, *stringent CR*)	Jak w CR oraz oba warunki: — prawidłowy współczynnik sFLC — nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek kappa [+]/lambda [+] > 4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytów)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, *very good partial response*)	Białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub > 90% redukcji białka M w surowicy Białko M w moczu < 100 mg/d.
Odpowiedź częściowa (PR, *partial response*)	50% redukcji białka M w surowicy Ponad 90% redukcji białka M w moczu w ciągu doby lub < 200 mg/d. Jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy *plasmocytoma* w tkankach miękkich, to dodatkowo do wymienionych kryteriów wymaga się > 50% redukcji ich rozmiaru
Stabilizacja choroby (SD, *stable disease*)	Niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby
Progresja choroby (PD, *progressive disease*)	Przynajmniej jeden z następujących warunków (w stosunku do najlepszej odpowiedzi): — 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem że absolutny wzrost wynosi ≥ 0,5 g/dl — jeżeli białko M nie spadło < 5 g/dl, PD definiuje wzrost o > 1 g/dl — > 25% wzrostu białka M w moczu dobowym, pod warunkiem że absolutny wzrost wynosi powyżej > 200 mg/d. — gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: > 25% wzrostu różnicy stężeń między klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum > 10 mg/dl) — > 25% wzrostu odsetka plazmocytów w szpiku (absolutny odsetek wzrostu > 10%) — nowe zmiany kostne lub *plasmocytoma* w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub nacieków tkanek miękkich — hiperkalcemia (skorygowany Ca^{2+} w surowicy > 11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją

sFLC (*serum free light chains*) — wolne łańcuchy lekkie w surowicy

Tabela 2.9.7 Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na objawowego szpiczaka plazmocytowego, u których wyjściowo stwierdzono wyłącznie nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich według *International Myeloma Working Group* (IMWG) (źródło [4])

Rodzaj odpowiedzi	Opis
Remisja całkowita (CR, *complete remission*)	Prawidłowy współczynnik FLC 0,26–1,65 Poniżej 5% plazmocytów w szpiku (biopsja 1 ×) Całkowite zniknięcie guzów *plasmocytoma* w tkankach miękkich
Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR, *very good partial remission*)	Ponad 90-procentowe zmniejszenie różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym Poniżej 5% plazmocytów w szpiku (biopsja 1 ×) Całkowite zniknięcie guzów *plasmocytoma* w tkankach miękkich
Remisja częściowa (PR, *partial remission*)	Co najmniej 50% zmniejszenie różnicy stężeń między klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym Redukcja ≥ 50% rozmiaru guzów *plasmocytoma*

FLC (*free light chains*) — wolne łańcuchy lekkie

Tabela 2.9.8. Kryteria oceny minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w szpiczaku plazmocytowym (PCM, *plasma cell myeloma*) według *International Myeloma Working Group* (IMWG) (źródło [4])

Ocena	Opis
Utrzymująca się ujemna MRD	Brak MRD w szpiku kostnym (potwierdzony za pomocą NGF, NGS lub obu metod) potwierdzony w kolejnym badaniu w odstępie co najmniej roku
Ujemna MRD badana za pomocą NGF	Brak obecności komórek plazmocytowych o aberrantnym immunofenotypie w aspiracie szpiku kostnego stwierdzony za pomocą NGF zgodnie ze standardową procedurą *EuroFlow* detekcji MRD w PCM (lub równoważną procedurą) z minimalną czułością 1 na 10^5 komórek jądrowych
Ujemna MRD badana za pomocą NGS	Brak obecności klonalnych komórek w aspiracie szpiku kostnego stwierdzony za pomocą NGS, przy czym obecność klonu jest definiowana jako obecność więcej niż 2 identycznych odczytów sekwencjonowania przeprowadzonego z wykorzystaniem platformy *LymphoSIGHT* (lub ekwiwalentnej procedury) z minimalną czułością 1 na 10^5 komórek jądrowych
Choroba wyjściowo pozytywna w badaniach obrazowych z ujemną MRD	Nieobecność MRD potwierdzona za pomocą NGF lub NGS oraz zniknięcie wszystkich obszarów z podwyższonym wychwytem znacznika obserwowanym wyjściowo lub podczas ostatniej oceny PET-CT lub obniżenie wychwytu poniżej wartości stwierdzonej w śródpiersiu lub otaczających tkankach

NGF (*next generation flow*) — cytometria przepływowa następnej generacji; NGS (*next generations sequencing*) — sekwencjonowanie następnej generacji; PET-CT (*positron emission tomography–computed tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna–tomografia komputerowa

2.9.5.1. Leczenie pierwszej linii

2.9.5.1.1. Leczenie indukujące u kandydatów do HDMel i auto-HSCT

Terapia indukująca w tej grupie chorych ma na celu zredukowanie masy nowotworu przed procedurą wysokodawkowanej chemioterapii. Stosuje się różne schematy chemioterapii, których podstawą jest inhibitor proteasomu (bortezomib lub karfilzomib), lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid) lub leki z obu tych grup, w skojarzeniu z glikokortykosteroidem i ewentualnie innymi konwencjonalnymi chemioterapeutykami [16–19]. Na podstawie wyników badań klinicznych za optymalne leczenie indukujące przed auto-HSCT uważa się obecnie trójlekowe schematy chemioterapii z bortezomibem [16–18] (IA). Trzy duże badania randomizowane, przeprowadzone niezależnie przez grupy badawcze: francuską *Intergroupe Francophone du Myélome* (IFM), włoską *Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto* (GIMEMA) i hiszpańską *Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas/Grupo Español de Mieloma* (PETHEMA/ /GEM), wykazały przewagę trójlekowego schematu VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) nad dwulekowymi schematami zawierającymi bortezomib (VD) lub talidomid (TD) pod względem odsetka i głębokości odpowiedzi czasu do progresji PCM [12]. Oprócz schematu VTD często stosuje się również schematy VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) i PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) [16–18, 20]. W prospektywnym badaniu IFM2013-04 wykazano przewagę schematu VTD pod względem odsetka odpowiedzi całkowitych i odpowiedzi głębokich (odpowiednio: 92,3% *v.* 83,4% i 66,3% *v.* 56,2%) nad VCD [16]. Schemat VTD powodował również mniej powikłań hematologicznych, wiązał się jednak z wyższym ryzykiem neurotoksyczności [16]. W innym badaniu randomizowanym grupy niemieckiej wykazano natomiast, że schemat VCD jest równie skuteczny jak schemat PAD, jednak powoduje mniej powikłań, między innymi neurologicznych i zakrzepowo-zatorowych [17]. Na podstawie tych danych najbardziej uzasadniony w leczeniu indukującym wydaje się wybór schematu VTD, a w drugiej kolejności VCD (IA). Sposób dawkowania leków w schematach VTD, VCD i PAD przedstawiono w tabeli 2.9.9.

Bardzo aktywnym schematem indukującym, często stosowanym w Stanach Zjednoczonych, jest schemat VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon [18]. Chociaż brakuje dotychczas bezpośredniego porównania, wydaje się, że VRD co najmniej odpowiada efektywnością VTD, a terapia taka wiąże się ze znacznie mniejszym ryzykiem polineuropatii [18]. Mimo to lenalidomid nie uzyskał dotychczas rejestracji w leczeniu indukującym u kandydatów do HDMel i auto-HSCT.

W związku z większą skutecznością schematów opartych na bortezomibie nie ma obecnie podstaw do stosowania w indukcji schematów pozbawionych tego leku, na przykład schematu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), oprócz sytuacji nadwrażliwości na bortezomib. Badania nad zastosowaniem schematów czterolekowych, początkowo łączących inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący, klasyczny lek cytotoksyczny i steroid, na przykład amerykańskie badanie drugiej fazy EVOLUTION (*Evaluation of VELCADE, dexamethasOne and Lenalidomide with or without cyclophosphamide Using Targeted Innovative ONcology strategies in the treatment of frontline MM*) oceniające schemat VRDC (bortezomib, deksametazon, cyklofosfamid i lenalidomid), nie wykazały ich przewagi w stosunku do schematów trójlekowych [19]. Jednak wstępne wyniki toczą-

Tabela 2.9.9. Podstawowe schematy trójlekowe stosowane w leczeniu indukującym chorych kwalifikujących się do transplantacji

Lek	Dawkowanie	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
VTD				
Bortezomib	1,3 mg/m^2	*s.c.* lub *i.v.*	1., 4., 8., 11.	Cykle powtarzane co 3 tygodnie
Talidomid	100 mg	p.o.	1.–21.	
Deksametazon	20–40 mg	p.o.	1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. lub 1.–4. i 8.–11.	
VCD				
Bortezomib	1,3 mg/m^2	*s.c.* lub *i.v.*	1., 4., 8., 11.	Cykle powtarzane co 3 tygodnie
Cyklofosfamid	300–500 mg/m^2	*p.o.* lub *i.v.*	1., 8.	
Deksametazon	20–40 mg	*p.o.*	1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12. lub 1.–4. i 8.–11.	
PAD				
Bortezomib	1,3 mg/m^2	*s.c.* lub *i.v.*	1., 4., 8., 11.	Cykle powtarzane co 4 tygodnie
Doksorubicyna	4,5–9 mg/m^2	i.v.	1.–4.	
Deksametazon	20 mg	p.o.	1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12., 17.–20. lub 1.–4. i 8.–11.	

s.c. (*subcutaneous*) — podskórnie; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie

cych się obecnie badań klinicznych nad dodaniem daratumumabu do klasycznych trójlekowych schematów indukujących, na przykład VTD lub RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon), wydają się bardzo obiecujące [20].

Celem leczenia indukującego jest uzyskanie maksymalnie głębokiej odpowiedzi przed etapem mobilizacji komórek krwiotwórczych, optymalnie o co najmniej bardzo dobrej częściowej remisji (VGPR, *very good partial remission*). Standardowo podaje się 3––6 cykli indukujących. W przypadku pogłębiającej się odpowiedzi i dobrej tolerancji można kontynuować leczenie, nie należy jednak przekraczać liczby 6 cykli indukujących (IA). Nie udowodniono korzyści ze zmiany schematu indukującego u chorych, którzy nie uzyskali przynajmniej odpowiedzi częściowej (PR, *partial response*) podczas terapii indukującej typu VTD, natomiast wykazano, że chory odnosi korzyść z terapii wysokodawkowanej nawet w przypadku osiągnięcia stabilizacji choroby (SD, *stable disease*). W tej sytuacji decyzja o dalszym postępowaniu w przypadku nieosiągnięcia PR podczas terapii VTD lub VCD powinna być podejmowana indywidualnie i podyktowana dostępnością nowszych leków, które mogą przełamać oporność na VTD (IVD). W sytuacji gdy takie leki nie są dostępne, a uzyskano kontrolę na chorobą (odpowiedź SD), podanie klasycznych cytostatyków wydaje się niecelowe i należy przejść do etapu HDMel–auto-HSCT.

W kolejnym etapie wykonuje się mobilizację i separację krwiotwórczych komórek macierzystych, przy czym zasadne jest uzyskanie liczby komórek wystarczającej na co najmniej 2 procedury auto-HSCT. Celem procedury mobilizację i separacji jest uzyskanie optymalnej liczby 4–6 × 10^6 komórek CD34+/kg masy ciała na jedno przeszczepienie (min. 2 × 10^6 kom. CD34+/kg mc.). Po uzyskaniu odpowiedniej liczby komórek macierzystych należy przeprowadzić procedurę HDMel i auto-HSCT (IA) [15, 21]. Jeżeli w okresie rozpoznania stwierdzono negatywne rokowniczo anomalie cytogenetyczne, a szczególnie t(4;14), t(14;16) lub del 17p lub inne cechy wysokiego ryzyka (stadium R-ISS3), oraz w sytuacji, gdy chory nie osiągnął CR po pierwszym auto-HSCT, powinno się rozważyć zabieg tandemowy, które polega na przeprowadzeniu dwóch terapii wysokimi dawkami melfalanu z auto-HSCT w odstępie kilku miesięcy (IVB) [15]. Za takim postępowaniem przemawiają wyniki dodatkowych analiz kilku ostatnich dużych badań klinicznych, w tym badania HOVON-65/GMMG-HD4 i badania EMN-2. Tandemowy HDMel z autoHSCT może być również stosowany u wszystkich chorych, co stanowi obecnie opcjonalny standard leczenia (IVB).

2.9.5.1.2. Leczenie indukujące u pacjentów niekwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT

Pacjenci niekwalifikujący się do HDMel z auto-HSCT są leczeni bardziej długotrwałą chemioterapią indukującą w dawkach konwencjonalnych (tab. 2.9.10). Według międzynarodowych standardów w leczeniu pierwszego rzutu u chorych niekwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT należy uwzględnić schematy cztero-, trój- lub dwulekowe zawierające inhibitor proteasomu lub lek immunomodulujący, najlepiej w skojarzeniu z daratumumabem. Leczenie indukujące prowadzi się w tej grupie chorych przez 6–12 cykli (jeżeli stosowane są schematy oparte na bortezomibie lub talidomidzie w skojarzeniu z lekami alkilującymi, np. melfalanem oraz glikosteroidami) lub do progresji choroby w przypadku schematów zawierających lenalidomid lub/i daratumumab [22, 23].

W związku z pozytywnymi wynikami kilku zakończonych niedawno dużych badań klinicznych w leczeniu pierwszej linii tej grupy pacjentów nastąpił ostatnio istotny postęp wyrażający się rejestracją nowych, bardzo aktywnych form leczenia. Na podstawie wyników badań ALKYONE i MAIA najskuteczniejszą obecnie opcją leczenia w tej grupie chorych są schematy łączące daratumumab z poprzednio stosowanymi schematami, odpowiednio, VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i Rd (lenalidomid, deksametazon) [24, 25]. Wyniki tych badań wskazują, że leczenie według schematów D-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalan, prednizon) i DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) powoduje dodatkowe obniżenie ryzyka progresji choroby o około 50% bez istotnego pogorszenie tolerancji leczenia. Kolejną pod kątem efektywności formą leczenia jest schemat VRD, w którym początkowa faza obejmuje podanie 8 cykli VRD, a następnie kontynuacji w postaci schematu Rd do progresji choroby. W badaniu SWOG0777 stwierdzono, że leczenie zgodnie z takim schematem powoduje obniżenie ryzyka progresji i zgonu o około 30% w porównaniu ze stosowaniem schematu Rd [26].

Do niedawna najlepszymi metodami leczenia w tej grupie pacjentów były schematy VMP i Rd, które nadal są powszechnie stosowane. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań randomizowanych III fazy najbardziej przemawiają za wyborem schematu VMP

Tabela 2.9.10. Wybrane schematy leczenia osób niekwalifikujących się do terapii dużymi dawkami melfalanu (HDMel, *high-dose melphalan*) i wspartej przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*)

Lek	Dawka	Droga podania	Dni podania	Uwagi
VMP				
Melfalan	9 mg/m^2	*p.o.*	1.–4.	Cykle 42-dniowe (6–12 cykli)
Prednizon	60 mg/m^2	*p.o.*	1.–4.	
Bortezomib	1,3 mg/m^2	*s.c.* lub *i.v.*	1., 4., 8., 11., 22., 25., 29., 32. (w cyklach 1.–4.)	
			1., 8., 22., 29. (w cyklach 5.–9.)	
MPT				
Melfalan	4 mg/m^2	*p.o.*	1.–7.	Cykle powtarzane co 4 tygodnie (6–12 cykli)
Prednizon	40 mg/m^2	*p.o.*	1.–7.	
Talidomid	100 mg/d.	*p.o.*	*Á la longue*	
Rd				
Lenalidomid	25 mg/d.	*p.o.*	1.–21.	Cykle 28-dniowe, do progresji choroby
Deksametazon	40 mg/d.	*p.o.*	1.–4. 9.–12. 17.–20.	W pierwszych 4 cyklach
Deksametazon	40 mg/d.	*p.o.*	1.–4. lub 1., 8., 15., 22.	W pozostałych cyklach

s.c. (*subcutaneous*) — podskórnie; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie

(melfalan, prednizon, bortezomib) lub nierefundowanego obecnie w Polsce schematu Ld podawanego do progresji choroby, brakuje jednak bezpośredniego porównania między tymi dwoma strategiami [22, 23] (IA).

Ze względu na większą skuteczność bortezomibu u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym schematy oparte na tym leku są preferowane u tych pacjentów (IVB). Długoterminowa ocena wyników dużego randomizowanego badania klinicznego *Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma: Assessment with Melphalan and Prednisone* (VISTA) wskazuje, że zastosowanie schematu VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) w pierwszej linii terapii wiąże się z: pogłębieniem odpowiedzi, przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby oraz wydłużeniem czasu OS chorych o ponad 13 miesięcy w porównaniu z dawniejszym leczeniem standardowym MP. Alternatywnie do VMP można zastosować schemat VCD, który wykazuje prawdopodobnie taką samą aktywność, jest jednak lepiej tolerowany w związku z niższym ryzykiem neutropenii (IVB).

Schemat Rd kontynuowany do progresji choroby jest bardzo aktywny i jednocześnie wygodny dla pacjenta ze względu na formę w pełni doustną. W dużym randomizowanym badaniu *Frontline Investigation Of Lenalidomide + Dexamethasone versus Standard Thalidomide* (FIRST) wykazano przewagę schematu Ld nad MPT pod kątem wszystkich analizowanych parametrów skuteczności, w tym OS [23]. W przypadku przeciwwskazań do schematów VMP lub MPT kolejnym wyborem powinien być schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid) (IIA). W wynikach 5 badań randomizowanych jednoznacznie wykazano większą skuteczność schematu MPT w stosunku do schematu MP [27]. Na podstawie metaanalizy tych badań stwierdzono, że zastosowanie schematu MPT prowadzi do przedłużenia mediany czasu przeżycia chorych o około 6 miesięcy [22]. W chwili oddania niniejszego opracowania do druku schematy D-VMP, DRd i Rd nie były refundowane w Polsce w omawianym wskazaniu terapeutycznym.

U pacjentów z zaawansowaną neuropatią w okresie rozpoznania, u których nie ma możliwości podania schematu Ld, należy rozważyć leczenie skojarzeniem bendamustyny z prednizonem (BP) [23] (IVB).

U osób niekwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT w dobrym stanie nie należy z założenia ograniczać intensywności terapii, bo może to obniżyć jej skuteczność. W celu obiektywnej oceny sprawności tych chorych należy zastosować indeks sprawności zaproponowany przez IMWG lub inny [28] (IVB). Jest to szczególnie ważne w grupie chorych po 75. roku życia oraz w wieku 65–75 lat, ale obciążonych licznymi chorobami towarzyszącymi. W tej grupie toksyczność standardowo dawkowanej terapii może przeważyć nad jej potencjalną skutecznością. Z tego względu zaleca się również modyfikację dawkowania leków zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabeli 2.9.11. U pacjentów w podeszłym wieku i/lub z poważnymi chorobami towarzyszącymi, u których istnieje duże ryzyko powikłań chemioterapii, można również rozważyć schemat melfalan, prednizon (MP) (IVB).

2.9.5.1.3. Leczenie konsolidujące i podtrzymujące

W leczeniu poremisyjnym u chorych na PCM wyróżnia się obecnie 2 dodatkowe fazy: 1. leczenie konsolidujące (krótkotrwałe, o większej intensywności); 2. leczenie podtrzymujące (przewlekłe, o małej intensywności) [29–34]. Leczenie konsolidujące dąży do dalszej redukcji masy nowotworu po terapii HDMel i auto-HSCT i najczęściej polega na podaniu kilku cykli chemioterapii podobnej do indukującej. Natomiast w celu długotrwałego leczenia podtrzymującego, które zwykle jest oparte na jednym leku (talidomid, lenalidomid lub bortezomib), jest zapobieganie progresji i może ono być stosowane w obu grupach wiekowych.

Przeprowadzono kilka badań randomizowanych, w których wykazano, że leczenie konsolidujące po HDMel i auto-HSCT umożliwia pogłębienie uzyskanej odpowiedzi klinicznej i przedłużenie czasu do nawrotu choroby, dotychczas nie udowodniono jednak wpływu na czas życia pacjentów [15]. W badaniu EMN02/HO95MM, prowadzonym przez *European Myeloma Network* w grupie 1510 chorych z nowo rozpoznanym PCM, zastosowano leczenie indukujące w postaci 4 kursów VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) i intensyfikację za pomocą 4 kursów VMP lub HDMel i auto-HSCT [15]. W kolejnym etapie wykonywano dodatkową randomizację do konsolidacji za pomocą dwóch kursów RVD lub obserwacji [15]. W końcowej fazie leczenia wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie

Tabela 2.9.11. Sugerowane redukcje dawek wybranych leków ze względu na zaawansowany wiek i choroby towarzyszące u pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytowego

Czynniki ryzyka Wiek > 75 lat Pacjent wymagający stałej opieki, niezdolny do wykonywania codziennych czynności Choroby towarzyszące: — niewydolność serca — niewydolność nerek — niewydolność wątroby — niewydolność oddechowa			
Lek	**Nieobecne czynniki ryzyka — poziom 0**	**Przynajmniej jeden czynnik ryzyka — poziom dawki –1**	**Przynajmniej jeden czynnik ryzyka + niehematologiczne działania niepożądane w stopniu 3.–4. — poziom dawki –2**
Deksametazon	40 mg/d., dni: 1., 8., 15., 22./ /4 tygodnie	20 mg/d., dni: 1., 8., 15., 22./4 tygodnie	10 mg/d., dni: 1., 8., 15., 22./4 tygodnie
Melfalan	0,25 mg/kg mc. lub 9 mg/m^2, dni 1.–4./4–6 tygodni	0,18 mg/kg mc. lub 9 mg/m^2, dni 1.–4./ /4–6 tygodni	0,13 mg/kg mc. lub 9 mg/ m^2, dni 1.–4./4–6 tygodni
Talidomid	100 mg/d.	50 mg/d.	50 mg co 2. dzień
Lenalidomid	25 mg/d., dni 1.–21. co 4 tygodnie	15 mg/d., dni 1.–21. co 4 tygodnie	10 mg/d., dni 1.–21. co 4 tygodnie
Bortezomib	1,3 mg/m^2, 2 razy w tygodniu, dni: 1., 4., 8., 11. co 3 tygodnie	1,3 mg/m^2, raz w tygodniu, dni: 1., 8., 15., 22. co 5 tygodni	1,0 mg/m^2, raz w tygodniu, dni: 1., 8., 15., 22. co 5 tygodni
Prednizon	60 mg/m^2, dni 1.–4. albo 50 mg co 2. dzień	30 mg/m^2, dni 1.–4. albo 25 mg co 2. dzień	15 mg/m^2, dni 1.–4. albo 12,5 mg co 2. dzień
Cyklofosfamid	100 mg/d., dni 1.–21 co 4 tygodnie albo 300 mg/m^2/d., dni: 1., 8., 15. co 4 tygodnie	50 mg/d., dni 1.–21 co 4 tygodnie albo 150 mg/m^2/d., dni: 1., 8., 15. co 4 tygodnie	50 mg/d. co 2. dzień, dni 1.–21. co 4 tygodnie albo 75 mg/m^2/d., dni: 1., 8., 15. co 4 tygodnie

podtrzymujące lenalidomidem. W analizie wyników tego badania wykazano między innymi, że leczenie konsolidujące powoduje istotne przedłużenie czasu PFS (iloraz hazardu 0,78). Leczenie konsolidujące stanowi obecnie opcję postępowania [15] (IVB).

Jedynym lekiem zarejestrowanym obecnie do leczenia podtrzymującego jest lenalidomid, który w Polsce nie jest refundowany w tym wskazaniu. Zastosowanie lenalidomidu wiąże się z około 50-procentową redukcją ryzyka progresji PCM, co udowodniono w kilku badaniach randomizowanych. W badaniu francuskiej grupy IFM (IFM 2005 02) oceniono 307 pacjentów otrzymujących lenalidomid w leczeniu podtrzymującym po auto-HSCT

i porównano z 307 chorymi przyjmującymi placebo [30]. Badanie to zostało przerwane ze względu na ewidentną przewagę lenalidomidu pod kątem PFS (mediana 42 *v.* 24 miesiące; $p < 10^{-8}$), jednak nie zaobserwowano różnic w OS [30]. Natomiast w podobnie skonstruowanym badaniu amerykańskim (CALGB 100104), do którego zakwalifikowano łącznie 460 chorych, uzyskano 61-procentową redukcję ryzyka progresji, a także istotne statystycznie przedłużenie OS [31]. W obu badaniach stwierdzono również wzrost częstości wtórnych pierwotnych nowotworów, ryzyko to jednak jest uważane za nieistotne klinicznie w porównaniu z ryzykiem zgonu z powodu PCM. Korzystny wpływ podtrzymywania lenalidomidem na czas przeżycia chorych z PCM udowodniono również w metaanalizie badań randomizowanych. Z tego względu terapia podtrzymująca lenalidomidem po HDMel–auto-HSCT należy obecnie do standardu leczenia PCM (IA).

Ostatnio, w dużym badaniu randomizowanym TOURMALINE-MM3, udowodniono również korzyść z zastosowania iksazomibu w leczeniu podtrzymującym po HDMel–auto-HSCT. Jednak efekt tego leku (obniżenie ryzyka progresji o 28% w porównaniu z placebo) wydaje się istotnie mniejszy w stosunku do lenalidomidu. Do innych niezarejestrowanych opcji leczenia podtrzymującego należy monoterapia talidomidem lub bortezomibem, jednak wiąże się ona z kumulatywnym ryzykiem neurotoksycznosci i nie udowodniono jednoznacznie jego wpływu na czas życia chorych [32, 33]. Dlatego leczenie podtrzymujące za pomocą tych leków powinno być rozważane indywidulanie (IVB).

2.9.5.2. Choroba oporna i nawrotowa

Nawroty PCM i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 60 dni) obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych leków. Optymalne planowanie leczenia w kolejnych nawrotach ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu przeżycia chorych i jego jakości [34, 35].

Rozpoznanie nawrotu powinno zostać ustalone dopiero wtedy, gdy zostaną spełnione kryteria progresji choroby według IMWG (tab. 2.9.12). Co istotne, rozpoznanie nawrotu PCM nie jest jednoznaczne ze wskazaniem do rozpoczęcia nowej linii chemioterapii, ponieważ u części chorych obserwuje się powolne bezobjawowe nawroty biochemiczne, pozwalające na odroczenie terapii nawet o kilka lat [34, 35].

Wskazanie do rozpoczęcia leczenia nawrotu stanowi obecnie rozponanie tak zwanego nawrotu klinicznego (*clinical relapse*) lub istotnego nawrotu biochemicznego (SPR, *significant paraprotein relapse*) zgodnie ze ściśle zdefiniowanymi kryteriami IMWG przedstawionymi w tabeli 2.9.12 [34] (IVA). W pewnych sytuacjach klinicznych, na przykład u osób z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, wywiadem groźnych powikłań przy rozpoznaniu choroby, między innymi ostrej niewydolności nerek, należy indywidualnie rozważyć wcześniejsze włączenie leczenia przed spełnieniem wymienionych kryteriów (IVD).

Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych oraz dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi schematami chemioterapii i ostatnio również immunochemioterapii, a także różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub oporności PCM. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny

Tabela 2.9.12. Wskazania do rozpoczęcia leczenia nawrotu szpiczaka plazmocytowego (PCM, *plasma cell myeloma*) według *International Myeloma Working Group* (IMWG) (źródło [34])

Wskazanie	Opis
Nawrót kliniczny	Nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytowe Znamienne powiększenie rozmiarów istniejących *plasmocytoma* lub zmian kostnych — powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian Hiperkalcemia > 11,5 mg/dl (2,65 mmol/l) Obniżenie hemoglobiny o > 2 g/dl (1,25 mmol/l) Zwiększenie kreatyniny o > 2 mg/dl (177 mmol/l) Zespół nadlepkości
Istotny nawrót biochemiczny u chorego bez nawrotu klinicznego	Podwojenie stężenia białka M w 2 kolejnych pomiarach w odstępie 2 miesięcy, jeżeli wartość wyjściowa wynosiła przynajmniej 5 g/l lub Wzrost w 2 kolejnych pomiarach w odstępie 2 miesięcy co najmniej jednego z parametrów: — wartości bezwzględnej białka M w surowicy o ≥ 10 g/l — białka M w moczu z 24-godzinnej zbiórki o ≥ 500 mg — stężenia klonalnego FLC w surowicy o ≥ 20 mg/dl (przy nieprawidłowym stosunku FLC) lub wzrost o 25%

FLC (*free light chains*) — wolne łańcuchy lekkie

chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii. W wielu krajach, w tym również w Polsce, istnieją ekonomiczne ograniczenia w dostępie do ostatnio zarejestrowanych leków, takich jak pomalidomid, karfilzomib, iksazomib, elotuzumab, panobinostat i daratumumab [36–43]. Ponieważ często refundacja takich leków obejmuje tylko wybrane sytuacje kliniczne (np. określone linie terapii lub terapie skojarzone), wpływa to istotnie na indywidualne decyzje terapeutyczne. W Polsce w 2019 roku spośród najnowszych terapii zarejestrowanych w PCM istniała możliwość refundacji terapii pomalidomidem, karfilzomibem oraz daratumumabem w odniesieniu do ściśle zdefiniowanych sytuacji klinicznych i skojarzeń lekowych.

Z tych względów strategia leczenia nawrotowego/opornego PCM powinna być ustalana indywidualnie na podstawie następujących możliwości (IVD):

1) badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem — zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38;
2) zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) — zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;

3) powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem — możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;
4) kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT — zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy;
5) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem — do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię;
6) postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) — zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/ /lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań.

Istotnym postępem w terapii nawrotowego/opornego PCM było wprowadzenie talidomidu, a następnie bortezomibu, pierwotnie w monoterapii, następnie w skojarzeniu z deksametazonem, w postaci schematu Vd, którego skuteczność została potwierdzona w badaniach drugiej fazy *Clinical Response and Efficacy Study of bortezomib in the Treatment of refractory myeloma* (CREST) i *Study of Uncontrolled Myeloma Management with proteasome Inhibition Therapy* (SUMMIT) [44], oraz później w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną [45]. W związku z udowodnioną większą aktywnością i akceptowalną toksycznością schematów trójlekowych, również w terapii nawrotowego PCM, obecnie stosuje się bortezomib w schematach trójlekowych typu VTD, VCD lub PAD. Następnie opracowano jeden z najbardziej skutecznych i przebadanych schematów w leczeniu PCM — skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (Ld). Schemat Ld wykazał przewagę w zakresie odsetka odpowiedzi, PFS i OS w stosunku do monoterapii deksametazonem w dwóch dużych badaniach randomizowanych trzeciej fazy 009 i 010 prowadzonych w Stanach Zjednoczonych i Europie [45, 46]. Schemat Ld jest dostępny w Polsce w postaci programu lekowego i do niedawna stanowił podstawę leczenia nawrotowego/ /opornego PCM. Wydaje się, że bardzo dobrą opcją zastosowania schematu Ld jest skojarzenie go z bortezomibem w postaci VRD [19].

W ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego PCM, opartych na nowych inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib), nowym leku immunomodulującym (pomalidomid), a także lekach z całkowicie nowych grup — przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab) i inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat) [36–43]. Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Ld lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Ld lub Vd. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) i ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego PCM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania [36–38, 41, 43] (IA). Bardzo aktywne, w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów, okazały się nowe kombinacje dwulekowe, takie jak skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem (Kd) lub pomalidomidu z deksametazonem (Pd) [39, 40]. Porównanie skuteczności tych schematów, jak również ustalenie optymalnej kolejności i miejsca (populacji) ich

stosowania wymagają dalszych badań klinicznych. Należy jednak szczególnie podkreślić doskonałą skuteczność immunochemioterapii z daratumumabem (schematy DRd i DVd) w badaniach III fazy POLLUX i CASTOR, w których stwierdzono redukcję względnego ryzyka progresji o ponad 60%, co jest najlepszym wynikiem w historii badań nad leczeniem nawrotowego/opornego PCM [36, 37]. W warunkach polskich w 2019 roku istniała możliwość refundowanego leczenia w ramach programu lekowego zgodnie ze schematami Pd, DVd oraz KRd w odniesieniu do określonych sytuacji klinicznych. Należy podkreślić, że te aktywne opcje leczenia powinny być wykorzystywane w jak najwcześniejszych liniach terapii, co pozwala na pełne wykorzystanie ich potencjału.

W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (schemat BP) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon) [47].

W pewnych sytuacjach klinicznych należy również rozważyć kwalifikacje chorego z nawrotem PCM do procedury allo-HSCT. Zasadniczo allo-HSCT jest nadal uważany za metodę eksperymentalną w PCM i optymalnie leczenie takie powinno być prowadzone w warunkach badania klinicznego. Wyniki amerykańskiego badania randomizowanego *Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 0102*, porównującego tandemowy auto-HSCT z kombinacją auto-HSCT–allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem, nie przemawiają za rutynowym stosowaniem allo-HSCT w pierwszej linii leczenia [48] (IA). Podczas analizy wyników leczenia ponad 700 włączonych do badania chorych stwierdzono, że allo-HSCT nie wiąże się z przedłużeniem PFS lub OS zarówno w grupie standardowego, jak i wysokiego ryzyka nawrotu. Ponadto obserwowano wyższą umieralność wczesną w grupie auto–allo-HSCT (12% *v.* 4%; $p < 0{,}001$). Natomiast kwalifikacja do allo-HSCT może być rozważona indywidualnie u młodszych chorych z nawrotem PCM bardzo wysokiego ryzyka, najlepiej we wczesnych etapach choroby, szczególnie przy pierwszym nawrocie PCM [8, 9, 48] (IVB). Późne wykonanie allo-HSCT znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania zadowalającej odpowiedzi i istotnie zwiększa ryzyko powikłań [48].

2.9.6. Obserwacja po leczeniu

Ze względu na bardzo wysokie prawdopodobieństwo nawrotu PCM oraz ryzyko innych powikłań po zakończeniu chemioterapii należy prowadzić regularną obserwację z częstotliwością wizyt kontrolnych co 2–3 miesiące (IVA). Podczas wizyty wskazane jest przeprowadzenie oceny podmiotowej i przedmiotowej pod kątem objawów klinicznych PCM, szczególnie postępującego osłabienia i bólów kostnych, oraz wykonanie badań laboratoryjnych. Minimalny panel zalecanych badań obejmuje ocenę: morfologii krwi obwodowej, stężeń kreatyniny i wapnia w surowicy oraz stężenia białka monoklonalnego w surowicy i moczu za pomocą elektroforezy (IVA). Monitorowanie stężenia sFLC należy przeprowadzić przede wszystkim u chorych, którzy nie wydzielają innego rodzaju białka monoklonalnego (szpiczak niewydzielający z sekrecją FLC, amyloidoza AL), ale jest również bardzo przydatne u pacjentów z chorobą łańcuchów lekkich (IVA).

Badania obrazowe, w tym RTG, CT lub MRI, są zalecane przede wszystkim w przypadku wystąpienia nowych objawów kostnych; można jednak rozważyć dodatkową ocenę

radiologiczną kośćca co 12 miesięcy (IVA). Badania szpiku kostnego powinny być przeprowadzone tylko w przypadku podejrzenia nawrotu PCM (IVA) [8, 9].

2.9.7. Rokowanie

Objawowy PCM jest obecnie nowotworem nieuleczalnym u większości chorych. Opracowanie procedury leczenia za pomocą HDMel wspomaganego auto-HSCT, a w jeszcze większym stopniu wprowadzenie do terapii nowych grup leków, w tym immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitorów proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), a ostanio przeciwciał monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab), umożliwiają znaczną i postępującą poprawę rokowania w objawowym PCM. W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat. Należy jednak wziąć pod uwagę, że poprawa rokowania dotyczy przede wszystkim pacjentów z grupy standardowego ryzyka.

Ryzyko ewolucji MGUS do PCM wynosi około 1% rocznie, co oznacza, że nowotwór ten nie rozwinie się u zdecydowanej większości osób z MGUS. W SMM ryzyko progresji do postaci objawowej jest wyższe i wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, następnie maleje jednak do wielkości takich jak w MGUS.

2.9.8. Szczególne sytuacje kliniczne i stany nagłe

2.9.8.1. Szpiczak plazmocytowy współistniejący z niewydolnością nerek

Niewydolność nerek dotyczy około 20% chorych z nowym rozpoznaniem PCM i około 50% pacjentów w ciągu całego przebiegu klinicznego choroby. Podstawowe znaczenie ma zapobieganie temu powikłaniu przez: 1) utrzymywanie dużej diurezy; 2) unikanie leków nefrotoksycznych; 3) zapobieganie i wyrównywanie hiperurykemii i dyselektrolitemii; 4) zapobieganie zakażeniom układu moczowego i ich leczenie [49] (IVA). U chorych na PCM z nowo zdiagnozowaną niewydolnością nerek, oprócz postępowania objawowego, kluczową rolę odgrywa szybkie włączenie chemioterapii, której celem jest zahamowanie produkcji wybitnie nefrotoksycznych FLC — może to ograniczyć postęp niewydolności i spowodować poprawę funkcji nerek. W terapii zawsze powinno się stosować duże dawki deksametazonu, a schematem, który dotychczas wykazuje najszybsze działanie i jest rekomendowany przez IMWG — a zatem powinien być traktowany jako leczenie z wyboru — jest skojarzenie deksametazonu z bortezomibem (VD) (IVA) [49]. Ze względu na potencjalnie większą skuteczność można stosować schematy trójlekowe zawierające jako podstawę bortezomib i deksametazon (VTD, VCD i PAD), ale konieczne może być dostosowanie dawki trzeciego leku do stopnia niewydolności nerek (IVB). Uważa się, że talidomid nie wymaga dostosowywania dawki, natomiast w przypadku doksorubicyny i cyklofosfamidu rekomenduje się redukcję dawki leku przy znacznym obniżeniu filtracji kłębkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) (< 10 ml/min).

Podczas leczenia tej grupy pacjentów równie istotne jest unikanie leków i procedur nefrotoksycznych, na przykład bisfosfonianów (przeciwwskazane u chorych ze wskaźnikiem GFR < 30 ml/min), oraz zachowanie odpowiedniej podaży płynów i diurezy.

2.9.8.2. Polineuropatia

Polineuropatia występuje u około 13% chorych w okresie rozpoznania PCM oraz u około 81% pacjentów z nawrotową/oporną postacią choroby. Obecnie największym problemem klinicznym jest polineuropatia polekowa, wywołana głównie stosowaniem talidomidu i bortezomibu. W postępowaniu najistotniejsze znaczenie ma profilaktyka, w tym unikanie leków charakteryzujących się neurotoksycznością (talidomid, bortezomib, winkrystyna) u chorych z polineuropatią w stopniu 2. i większym przy rozpoznaniu. W przypadku gdy objawy polineuropatii pojawiają się podczas terapii talidomidem lub bortezomibem, należy zmodyfikować dawkowanie zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, a gdy takie postępowanie nie przynosi efektu, powinno się odstawić lek. Leczeniem z wyboru opornego/nawrotowego PCM przebiegającego z istotną polineuropatią (stopień 3. lub 4.) jest skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (schemat Ld) (IVA). Alternatywą dla takiego leczenia są schematy zawierające bendamustynę.

Brakuje skutecznego leczenia bólu neuropatycznego polineuropatii. W terapii objawowej bólu neuropatycznego główną rolę odgrywają gabapentynoidy (pregabalina i gabapentyna); stosuje się również trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i adrenaliny, leki przeciwpadaczkowe i opioidy.

2.9.8.3. Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym zagrażającej życiu zatorowości płucnej, jest u chorych na PCM duże. Szczególnie istotne zagrożenie takimi powikłaniami dotyczy pacjentów leczonych talidomidem lub lenalidomidem, w przypadku gdy leki te są kojarzone ze steroidoterapią i/lub polichemioterapią. Powikłania zakrzepowo-zatorowe są najczęstsze w pierwszych miesiącach terapii PCM. W celu wyboru odpowiedniej metody profilaktyki przeciwzakrzepowej przed rozpoczęciem chemioterapii należy dokonać oceny współistniejących czynników ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, do których należą między innymi: zaawansowany wiek, otyłość, zakrzepica żylna w przeszłości, leczenie czynnikami stymulującymi erytropoezę, odwodnienie, niewydolność nerek, długotrwałe unieruchomienie, choroby towarzyszące (cukrzyca, infekcje, niewydolność serca) [50] (IVA). Następnie profilaktykę powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów leczonych skojarzoną terapią zawierającą lek immunomodulujący należy zastosować odpowiednio (IVA):

— u pacjentów z nie więcej niż 1 czynnikiem ryzyka — kwas acetylosalicylowy w dawce 75–150 mg/dobę doustnie;
— u pozostałych chorych — heparynę drobnocząsteczkową podskórnie w dawce odpowiadającej 40 mg/dobę enoksyparyny lub alternatywnie można podawać doustny antykoagulant w dawce terapeutycznej (docelowa wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego [INR, *international normalized ratio*] w granicach 2–3); ponieważ ryzyko incydentów zatorowo-zakrzepowych jest najwyższe podczas począt-

kowego okresu terapii, dopuszcza się zmianę terapii na kwas acetylosalicylowy po 4 miesiącach leczenia. Dotychczas u chorych na PCM nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających skuteczność nowych antykoagulantów, takich jak rywaroksaban i dabigatran;

— jeśli mimo profilaktyki u pacjenta z PCM wystąpi powikłanie zakrzepowo-zatorowe, jego leczenie należy prowadzić standardowo.

2.9.8.4. Powikłania kostne

Występowanie powikłań kostnych w przebiegu PCM wpływa negatywnie na jakość życia chorych. Możliwości leczenia są ograniczone. W przypadku złamań kompresyjnych kręgów należy rozważyć stabilizację, kyfoplastykę balonową lub wertebroplastykę po konsultacji neurochirurgicznej i ortopedycznej. Dodatkową opcją leczenia powikłań kostnych jest radioterapia, szczególnie zalecana w przypadku umiejscowionego bólu kostnego.

Największe znaczenie w zapobieganiu nowym powikłaniom kostnym ma odpowiednio szybkie rozpoczęcie skutecznej chemioterapii (IVA). Wszystkie stosowane leki przeciwnowotworowe pośrednio lub bezpośrednio hamują nadmierną aktywność osteoklastów w PCM, natomiast w przypadku bortezomibu wykazano dodatkowy efekt stymulacji osteoblastów. Oprócz chemioterapii w profilaktyce powikłań kostnych najlepiej udokumentowano działanie leków z grupy bisfosfonianów. Zaleca się rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami dożylnymi (kwas zolendronowy, pamidronat) u wszystkich chorych na PCM, u których stosuje się chemioterapię (IVA). Lekiem z wyboru powinien być kwas zolendronowy, ponieważ w badaniach klinicznych wykazano, że może on również niezależnie wydłużać czas życia chorych (IVA). Kwas klodronianowy powinien być stosowany tylko wtedy, gdy nie ma możliwości leczenia dożylnego. Podczas terapii bisfosfonianami dożylnymi zaleca się doustną substytucję wapnia i witaminy D, natomiast w przypadku kwasu klodronianowego takie postępowanie prawdopodobnie może zmniejszać wchłanianie leku.

W związku z możliwością wystąpienia powikłań, w tym szczególnie niewydolności nerek, hipokalcemii i martwicy kości szczękowej, w okresie leczenia bisfosfonianami wskazane jest: monitorowanie funkcji nerek i stężenia wapnia w surowicy, przestrzeganie higieny jamy ustnej oraz unikanie większych zabiegów dentystycznych (IVA). Jeżeli istnieje konieczność wykonania inwazyjnego zabiegu stomatologicznego, należy wstrzymać terapię bisfosfonianami na 2 miesiące przed taką procedurą i wdrożyć ponownie 2 miesiące po niej. Czas trwania leczenia bisfosfonianami nie jest dokładnie ustalony, ale najczęściej przyjmuje się 2 lub 3 lata z możliwością kontynuacji leczenia bezterminowo. W przypadku nawrotu PCM należy ponownie rozpocząć podawanie tych leków.

2.9.8.5. Hiperkalcemia

Ze względu na obecne u większości chorych cechy resorpcji kości PCM jest nowotworem o szczególnie dużym ryzyku hiperkalcemii, która może wystąpić aż u 20–40% osób. Z tego względu konieczne jest monitorowanie stężenia wapnia w surowicy, zwłaszcza podczas rozpoznania i kolejnych nawrotów, oraz zwrócenie uwagi na objawy mogące sugerować hiperkalcemię, na przykład pogorszenie kontaktu z chorym lub depresję. W leczeniu ostrej hiperkalcemii podstawowe znaczenie mają: nawodnienie chorego

i forsowanie diurezy za pomocą furosemidu; podawanie bisfosfonianów dożylnie (jeżeli nie występuje ciężka niewydolność nerek); stosowanie glikokortykosteroidów, ewentualnie dołączenie kalcytoniny (IVA). W przypadku braku skuteczności takiego postępowania należy zastosować dializoterapię.

2.9.8.6. Monoklonalna gammapatia IgG/IgA o nieokreślonym znaczeniu

Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu nie-IgM (IgG/IgA), stanowiąca stadium przednowotworowe PCM, występuje z dużą i narastającą z wiekiem częstością i dotyczy około 3% osób powyżej 50. roku życia [1–3]. Ryzyko progresji do PCM jest zbliżone do 1% rocznie i utrzymuje się przez całe życie.

Na etapie diagnostyki MGUS należy wykluczyć PCM i SMM, inne choroby limfoproliferacyjne, a także choroby autoimmunizacyjne i przewlekłe stany zapalne. Następnie, zgodnie z zaleceniami IMWG, pacjenci z rozpoznaniem MGUS wymagają monitorowania pod kątem progresji do PCM, przy czym intensywność obserwacji powinna zależeć od kategorii ryzyka progresji [51] (IVA). Monitorowanie chorego z MGUS powinno obejmować ocenę kliniczną i pomiar stężenia białka M, nie ma natomiast wskazań do systematycznego powtarzania biopsji szpiku i badań obrazowych kości u pacjentów bez objawów klinicznych (IVA).

W przypadku MGUS niskiego ryzyka, który charakteryzuje się: klasą IgG białka M, stężeniem białka M w surowicy poniżej 15 g/l oraz prawidłowym stosunkiem FLC w surowicy, zaleca się przeprowadzenie pierwszej wizyty kontrolnej po 6 miesiącach, a następnych co 2–3 lata lub w razie wystąpienia objawów klinicznych. Pozostali pacjenci, należący do pośredniej i wysokiej kategorii ryzyka progresji, powinni być ocenieni wstępnie po 6 miesiącach i monitorowani corocznie. Ze względu na znikome ryzyko progresji, a także wysoką częstość MGUS w populacji ogólnej obserwacja taka powinna być prowadzona przede wszystkim w poradni podstawowej opieki zdrowotnej. Nie zaleca się obecnie żadnej formy leczenia lub profilaktyki progresji MGUS [51] (IVB).

Piśmiennictwo

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 1272375–1272390.
2. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. i wsp. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014; 15: e538–e548.
3. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. i wsp. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: a report from International Myeloma Working Group. J. Clin. Oncol. 2015; 33: 2863–2869.
4. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. i wsp. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016; 17: e328–e346.
5. Bianchi G., Anderson K.C. Understanding biology to tackle the disease: multiple myeloma from bench to bedside, and back. C.A. Cancer J. Clin. 2014; 64: 422–444.
6. Brioli A., Melchor L., Cavo M., Morgan G.J. The impact of intra-clonal heterogeneity on the treatment of multiple myeloma. Br. J. Haematol. 2014 ; 165: 441–54.
7. Chapman M.A., Lawrence M.S., Keats J.J. i wsp. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. Nature 2011; 471: 467–472.

8. Dmoszyńska A., Walter-Croneck A., Pieńkowska-Grela B. i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2016. Acta Hematol. Pol. 2016; 47: 39–85.
9. National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma (Version 3.2017). Dostępne na: www.nccn.org (dostęp: 31.03.2017).
10. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S. i wsp. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood 2016; 127: 2955–2962.
11. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. i wsp. International staging system for multiple myeloma. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 3412–3420.
12. Kumar S.K., Mikhael J.R., Buadi F.K. i wsp. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. Mayo Clin. Proc. 2009; 84: 1095–1110.
13. Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. i wsp. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. N. Engl. J. Med. 1996; 335: 91–97.
14. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. i wsp. Autologous Transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a phase III study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (FM/DFCI 2009 Trial). Blood 2015; 126 (supl.): abstrakt 391.
15. Cavo M., Palumbo A., Zweegman S. i wsp. Upfront autologus stem cell transplantation (ASCT) versus novel agent-based therapy for multiple myeloma (MM): a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial). J. Clin. Oncol. 2016; 34 (supl.): abstrakt 8000.
16. Moreau P., Hulin C., Macro M. i wsp. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013–04 trial. Blood 2016; 127: 2569–2574.
17. Mai E., Bertsch U., Dürig J. i wsp. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. Leukemia 2015; 29: 1721–1729.
18. Richardson P.G., Weller E., Lonial S. i wsp. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2010; 116: 679–686.
19. Kumar S., Flinn I., Richardson P.G. i wsp. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. Blood 2012; 119: 4375–4382.
20. Avet-Loiseau H., Moreau P., Attal M. i wsp.; on behalf of IFM and HOVON. Efficacy of daratumumab (DARA) + bortezomib/thalidomide/dexamethasone (D-VTd) in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) based on minimal residual disease (MRD) status: analysis of the CASSIOPEIA trial. J. Clin. Oncol. 2019; 37 (supl.): abstrakt 8017.
21. Rosiñol L., Oriol A., Teruel A.-I. i wsp. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood 2012; 120: 1589–1596.
22. Mateos M.V., Richardson P.G., Schlag R. i wsp. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 2259–2266.
23. Benboubker L., Dimopoulos M.A., Dispenzieri A. i wsp. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N. Engl. J. Med. 2014; 371: 906–917.
24. Facon T., Kumar S., Plesner T. i wsp.; MAIA Trial Investigators. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. N. Engl. J. Med. 2019; 380: 2104–2115.
25. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. i wsp.; ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N. Engl. J. Med. 2018; 378: 518–528.
26. Durie B.G., Hoering A., Abidi M.H. i wsp. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 519–527.

27. Kapoor P., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. i wsp. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. Leukemia 2011; 25: 689–696.
28. Engelhardt M., Dold S.M., Ihorst G. i wsp. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. Haematologica 2016; 101: 1110–1119.
29. Cavo M., Pantani L., Petrucci M.T. i wsp. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2012; 120: 9–19.
30. Attal M., Lauwers-Cances V., Marit G. i wsp. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2012; 366: 1782–1791.
31. McCarthy P.L., Owzar K., Hofmeister C.C. i wsp. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2012; 366: 1770–1781.
32. Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G., van der Holt B. i wsp. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 2946–2955.
33. Stewart A.K., Trudel S., Bahlis N.J. i wsp. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. Blood 2013; 121: 1517–1523.
34. Sonneveld P., Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. Haematologica 2016; 101: 396–406.
35. Laubach J., Garderet L., Mahindra A. i wsp. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. Leukemia 2016; 30: 1005–1017.
36. Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H. i wsp. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2016; 375: 1319–1331.
37. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. i wsp. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2016; 375: 754–766.
38. Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. i wsp. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 142–152.
39. Dimopoulos M.A., Moreau P., Palumbo A. i wsp. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label,multicentre study. Lancet Oncol. 2016; 17: 27–38.
40. San Miguel J., Weisel K., Moreau P. i wsp. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14: 1055–1066.
41. Lonial S., Dimopoulos M., Palumbo A. i wsp. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 621–631.
42. San-Miguel J.F., Hungria V.T., Yoon S.S. i wsp. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2016; 3: e506–e515.
43. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. i wsp. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2016; 374: 1621–1634.
44. Jagannath S., Richardson P.G., Barlogie B. i wsp. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. Haematologica 2006; 91: 929–934.
45. Orlowski R., Nagler A., Sonneveld P. i wsp. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 3892–39029.
46. Weber D.M., Chen C., Niesvizky R. i wsp. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N. Engl. J. Med. 2007; 357: 2133–2142.

47. Ludwig H., Kasparu H., Leitgeb C. i wsp. Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Blood 2014; 123: 985–991.
48. Lokhorst H., Einsele H., Vesole D. i wsp. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 4521–4530.
49. Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N. i wsp. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. J. Clin. Oncol. 2016; 34: 1544–1557.
50. Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. i wsp. Prevention of thalidomideand lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia 2008; 22: 414–423.
51. Kyle R.A., Durie B.G., Rajkumar S.V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia 2010; 24: 1121–1127.

2.10. Choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin

Krzysztof Jamroziak, Anna Dmoszyńska

2.10.1. Wprowadzenie

Choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin są rzadko występującymi nowotworami układu chłonnego przebiegającymi z odkładaniem się pozakomórkowo w tkankach monoklonalnych immunoglobulin lub ich fragmentów, które są produkowane przez klon nowotworowych plazmocytów [1, 2]. Choroby te dzieli się na 2 podgrupy ze względu na zdolność depozytów białkowych do formowania regularnej struktury amyloidu: choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin amyloidowe i nieamyloidowe [1]. Do chorób depozytowych amyloidowych zalicza się przede wszystkim amyloidozę AL (od *amyloid light chain*), nazywaną dawniej pierwotną, w której amyloid zbudowany jest głównie z fragmentów wolnych łańcuchów lekkich immunoglobulin. Znacznie rzadziej występuje amyloidoza AH (od *amyloid heavy chain*), w której amyloid tworzony jest z udziałem fragmentów łańcuchów ciężkich immunoglobulin. Natomiast do chorób depozytowych nieamyloidowych należą niezbyt często spotykane choroby depozytowe: łańcuchów lekkich (LCDD, *light chain deposition disease*), łańcuchów lekkich i ciężkich (LHCDD, *light and heavy chain deposition disease*) oraz łańcuchów ciężkich (HCDD, *heavy chain deposition disease*) [1].

2.10.2. Amyloidoza AL

Amyloidoza AL charakteryzuje się objawami klinicznymi wynikającymi z produkcji przez patologiczne plazmocyty monoklonalnych immunoglobulin lub ich fragmentów, któ-

re odkładają się pozakomórkowo w tkankach w formie nieprawidłowo sfałdowanego, nierozpuszczalnego białka nazywanego amyloidem [3]. Złogi amyloidu powodują postępujące niewydolności różnych narządów i bezpośrednio lub pośrednio przyczyniają się do zgonu chorych z tym rozpoznaniem [3]. Klon plazmocytowy jest zazwyczaj niewielki, ale w części przypadków spełnia kryteria rozpoznania innego nowotworu plazmocytowego, najczęściej szpiczaka plazmocytowego (PCM, *plasma cell myeloma*) [4]. Taką postać amyloidozy określa się czasami jako amyloidozę AL współistniejącą z PCM lub amyloidozę AL towarzyszącą PCM. Natomiast określenie „amyloidoza wtórna" dotyczy amyloidoz towarzyszących innym chorobom, w których amyloid nie jest zbudowany z białek o charakterze immunoglobulin.

2.10.2.1. Epidemiologia

Zachorowalność na amyloidozę AL ocenia się na około 1 przypadek na 100 tys. osób rocznie, jednak prawdopodobnie jednostka ta pozostaje nierozpoznana u znacznej części chorych. Mediana wieku zachorowania wynosi 64 lata, przy czym tylko u 5% pacjentów choroba jest diagnozowana przed 40. rokiem życia. Mężczyźni chorują około 1,5- do 2-krotnie częściej niż kobiety [3].

2.10.2.2. Patogeneza

Podobnie jak w przypadku innych nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej, etiologia amyloidozy nie została wyjaśniona. W patogenezie rolę odgrywa rozrost klonalnych komórek plazmatycznych produkujących patologiczne białko monoklonalne (białko M) [3]. Z reguły klon plazmocytowy zajmuje mniej niż 10% komórek szpiku, nie upośledzając istotnie jego funkcji, ale amyloidozę AL można rozpoznać również u około 20% chorych spełniających kryteria rozpoznania PCM. Objawy choroby wynikają z odkładania się w tkankach amyloidu, który jest nierozpuszczalną strukturą białkową typu beta (struktura pofałdowanej kartki) uformowaną przez nierozgałęzione włókienka zbudowane z fragmentów monoklonalnych immunoglobulin wraz z niewłókienkową składową amyloidu P (SAP) i glikozaminoglikanami tkanki łącznej. Amyloid może być odkładany w sposób uogólniony (amyloidoza układowa) lub lokalnie (amyloidoza miejscowa) [3].

O zdolności do tworzenia amyloidu decydują prawdopodobnie właściwości fizykochemiczne określonych łańcuchów lekkich immunoglobulin zależne od ich sekwencji aminokwasowej. Świadczy o tym to, że amyloidoza spowodowana monoklonalnymi łańcuchami klasy lambda występuje około 3-krotnie częściej niż kappa, a ponadto znacznie częstszym prekursorem amyloidu są łańcuchy lekkie zawierające produkt genu V lambda 6 [5]. Włókna amyloidowe odkładają się pozakomórkowo w różnych tkankach, najczęściej w sercu, nerkach, wątrobie i śledzionie, przy czym obserwuje się znaczną heterogenność rodzaju zajętych narządów, zapewne zależną od indywidualnej struktury amyloidu u poszczególnych pacjentów [3, 5].

2.10.2.3. Diagnostyka

2.10.2.3.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Amyloidoza AL może dawać różne obrazy kliniczne, a dominujące objawy zależą od rodzaju zajętych narządów. Do najczęstszych objawów można zaliczyć: niewyjaśnioną utratę masy ciała i osłabienie, niedociśnienie ortostatyczne, zespół nerczycowy (28%), zespół cieśni nadgarstka (21%), wylewy okołooczodołowe (tzw. krwiaki okularowe; 15%), polineuropatię obwodową lub autonomiczną (17%), krwawienia (20%), objawy zastoinowej niewydolności serca, w tym obrzęki (17%), bóle kostne (5%), zespół złego wchłaniania (5%). W badaniu przedmiotowym dość często można stwierdzić hepatomegalię (28%) lub powiększenie języka (10%) [3, 6].

Często do właściwego rozpoznania dochodzi późno ze względu na nieswoistość i heterogenność objawów choroby. Podejrzenie amyloidozy AL należy brać pod uwagę w przypadku wystąpienia bez uchwytnej przyczyny takich stanów chorobowych, jak zespół nerczycowy, kardiomiopatia restrykcyjna, hepatomegalia czy polineuropatia, przy czym za amyloidozą AL, a nie innym typem amyloidozy, silnie przemawia obecność gammapatii monoklonalnej. O diagnostyce w kierunku amyloidozy nie należy również zapominać u chorych z rozpoznaniem PCM lub innej dyskrazji plazmocytów, u których występują nietypowe dla tych patologii objawy niewydolności narządowych [3, 4].

O zajęciu określonego narządu w przebiegu amyloidozy świadczy wynik badania histopatologicznego, a pośrednio obserwuje się typowe objawy i odchylenia w badaniach laboratoryjnych [7]. Według ostatnich analiz najczęściej zajętym narządem jest mięsień sercowy (ok. 75% chorych), jednak u większości pacjentów z tej grupy wyjściowo stwierdza się wczesne, bezobjawowe stadium amyloidozy serca [8]. Drugim pod względem częstości narządem objętym chorobą są nerki, przy czym na zajęcie nerek wskazują albuminuria i spadek filtracji kłębkowej, a kryterium diagnostycznym jest obecność nieselektywnego białkomoczu dobowego powyżej 0,5 g [3, 7]. Odkładanie amyloidu może jednak dotyczy właściwie każdego narządu.

2.10.2.3.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

W celu rozpoznania amyloidozy AL u chorego z objawami klinicznymi należy wykazać obecność amyloidu za pomocą barwienia materiału tkankowego czerwienią Kongo oraz potwierdzić, że złogi amyloidu składają się z fragmentów monoklonalnych łańcuchów lekkich immunoglobulin, czyli wykonać tzw. typowanie amyloidu [3, 6]. Badania te omówiono dokładnie w podrozdziale dotyczącym patologii i biologii molekularnej. Należy również przeprowadzić diagnostykę w kierunku występowania u pacjenta klonalnego rozrostu plazmocytowego, a więc badania pod kątem obecności białka M w surowicy i moczu oraz klonalnego nacieku plazmocytowego szpiku (biopsja aspiracyjna z badaniem immunofenotypowym i/lub trepanobiopsja szpiku z badaniem immunohistochemicznym) [3, 6]. W celu identyfikacji białka M konieczne jest wykonanie immunofiksacji surowicy i moczu, ponieważ elektroforeza (proteinogram) daje negatywne wyniki w prawie 50% przypadków. Najbardziej czułym narzędziem diagnostycznym w tej chorobie jest ocena stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (sFLC, *serum free light chains*), która pozwala na wykazanie nieprawidłowego stosunku sFLC kappa/lambda u ponad 99% chorych na amyloidozę AL [9]. Metoda ta jest również bardzo przydatna w monitorowaniu

odpowiedzi hematologicznej [9]. Należy zwrócić uwagę, że FLC są wydalane przez nerki, a więc w przypadku niewydolności tego narządu ich stężenia w surowicy są proporcjonalnie podwyższone.

Po potwierdzeniu rozpoznania należy wykonać badania laboratoryjne i obrazowe w celu identyfikacji zajętych narządów i stopnia ich niewydolności zgodnie z opublikowanymi zaleceniami [7, 8]. Rodzaj badań zależy od objawów klinicznych, ale zawsze obejmują one ocenę mięśnia sercowego. Do rekomendowanych badań oceniających zajęcie serca przez depozyty amyloidu należą: badanie echokardiograficzne (typowo obrazuje cechy kardiomiopatii restrykcyjnej), elektrokardiogram (typowo widoczny niski woltaż zespołów QRS) oraz badania biochemiczne, w tym ocena stężenia troponiny T lub I oraz N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) lub peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *pro-B-type natriuretic peptide*) [3, 8]. Przydatnym badaniem jest również rezonans magnetyczny serca. Kryteria biochemiczne zajęcia serca zdefiniowano jako:

— pogrubienie przegrody międzykomorowej powyżej 12 mm w badaniu echokardiograficznym, jeżeli nie występuje inna przyczyna tej patologii i/lub
— stężenie NT-proBNP powyżej 332 ng/l, pod warunkiem że nie stwierdza się niewydolności nerek lub migotania przedsionków, które mogą niezależnie powodować wzrost stężenia tego enzymu [3].

Należy pamiętać, że prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory może być zachowana nawet w zaawansowanej amyloidozie serca, a więc nie jest to dobry parametr do oceny zajęcia tego narządu.

2.10.2.3.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Podstawą rozpoznania amyloidozy jest stwierdzenie amyloidu w badaniu histopatologicznym materiału z biopsji tkankowej [3, 6]. Obecność amyloidu potwierdza barwienie preparatu czerwienią Kongo, które powinno wykazać charakterystyczną dwójłomność w świetle spolaryzowanym [3, 6]. Materiał do badań uzyskuje się za pomocą biopsji lub aspiracji tkanki zajętego narządu, podskórnej tkanki tłuszczowej jamy brzusznej lub biopsji gruczołów śluzowych jamy ustnej. Barwienie materiału z trepanobiopsji w kierunku amyloidozy, które również jest wykonywane, może być pomocne, ma jednak niską czułość (ok. 50%). Mimo że najbardziej wiarygodnym badaniem jest ocena histopatologiczna zajętego narządu, często biopsja narządowa jest trudna technicznie lub wiąże się z istotnym ryzykiem dla chorego. Dlatego pobiera się materiał z obwodowych tkanek, przy czym preferuje się aspirację lub biopsję podskórnej tkanki tłuszczowej jamy brzusznej. Jednak w przypadku uzasadnionego podejrzenia amyloidozy AL i negatywnych wyników badań tkanki tłuszczowej i błony śluzowej jamy ustnej należy wykonać biopsję zajętego narządu, czyli na przykład nerki lub serca [3].

Trzeba podkreślić, że dodatni wynik barwienia czerwienią Kongo potwierdza amyloidozę, nie pozwala jednak na różnicowanie jej typu [3]. Wykazanie amyloidu u chorego, u którego stwierdzono gammapatię monoklonalną, nie jest równoznaczne z rozpoznaniem amyloidozy AL, ponieważ możliwe jest współistnienie innego typu amyloidozy (dziedzicznej, wtórnej) i gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammapathy of undermined significance*), co zdarza się w około 10%

przypadków. Z tego względu konieczne jest typowanie amyloidu, czyli identyfikacja rodzaju białka włókienkowego budującego amyloid. Najbardziej dostępną metodą typowania amyloidu jest badanie immunohistochemiczne, w którym stosuje się panel przeciwciał skierowanych przeciwko białkom mogącym formować amyloid [3]. Minimalny panel diagnostyczny obejmuje przeciwciała przeciwko łańcuchom lekkim lambda i kappa, transtyretynie odkładanej w dziedzicznej amyloidozie transtyretynowej (ATTRm) i amyloidozie transtyretynowej, typ dziki (ATTRwt) oraz surowiczemu białku amyloidu A odkładanemu w amyloidozie AA (wtórnej). Typowanie amyloidu za pomocą immunohistochemii jest trudne i może dawać niejednoznaczne wyniki. Technikami referencyjnymi, dostępnymi jedynie w niewielu wyspecjalizowanych ośrodkach zajmujących się chorymi na amyloidozę, są laserowa mikrodyssekcja fragmentu bioptatu i analiza składu białka amyloidowego za pomocą spektrometrii mas oraz mikroskopia immunoelektronowa [3]. Dodatkowo do rozpoznania amyloidoz wrodzonych stosowane są badania genetyczne identyfikujące znane mutacje odpowiednich białek, szczególnie transtyretyny [3].

2.10.2.3.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Ustalenie rozpoznania amyloidozy AL wymaga spełnienia wszystkich z wymienionych 4 kryteriów:

1) obecność zależnych od odkładania amyloidu objawów klinicznych, na przykład zespołu nerczycowego, restrykcyjnej niewydolności serca, polineuropatii lub innych;
2) wykazanie amyloidu za pomocą barwienia dowolnego materiału tkankowego czerwienią Kongo;
3) udowodnienie, że amyloid jest zbudowany z fragmentów łańcuchów lekkich immunoglobulin za pomocą bezpośredniego typowania amyloidu;
4) wykazanie monoklonalnego rozrostu plazmocytowego na podstawie stwierdzenia białka M, dysproporcji sFLC i/lub obecności klonalnych plazmocytów w szpiku lub innych tkankach (należy jednak zaznaczyć, że w około 2–3% przypadków amyloidozy AL nie udaje się udowodnić występowania klonalnego rozrostu plazmocytów).

Głównymi stanami chorobowymi, z którymi należy różnicować amyloidozę AL, są inne typy amyloidoz. Układowa amyloidoza AL jest najczęstszą postacią amyloidozy i stanowi ponad 80% rozpoznań. Do najczęściej występujących innych amyloidoz należą amyloidozy transtyrertynowe, ATTRwt (od *amyloid transthyretine wild-type*) i ATTRm (od *amyloid transthyretine mutated*) oraz amyloidoza AA. Inne typy amyloidoz obserwuje się znacznie rzadziej. Oprócz różnych typów amyloidozy w rozpoznaniu różnicowym należy również wziąć pod uwagę nieamyloidowe choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin, jednak choroby te nie powinny powodować charakterystycznej dla amyloidozy dwójłomności w świetle spolaryzowanym po barwieniu czerwienią Kongo [3].

2.10.2.3.5. Określenie stopnia zaawansowania

Po potwierdzeniu rozpoznania amyloidozy AL należy przeprowadzić badania w celu oceny zajęcia poszczególnych narządów przez depozyty amyloidu zgodnie z opublikowanym wytycznymi [7, 8, 10]. Rodzaj i liczba zajętych narządów w chwili rozpoznania ma zasadnicze znaczenie rokownicze i wpływa na rodzaj leczenia, przy czym najistotniejszą wagę ma zajęcie mięśnia sercowego.

Tabela 2.10.1. Klasyfikacje zaawansowania klinicznego amyloidozy (*antibody light-chain*) według autorów z *Mayo Clinic* (na podstawie [11–13])

Skala	Markery oraz punkty odcięcia	Stadium zaawansowania
Klasyfikacja *Mayo Clinic* [11, 12]	NT-proBNP > 332 ng/l cTnT > 0,035 ng/ml (lub cTnI > 0,01 ng/ml)	I. Żaden z markerów powyżej normy II. Jeden marker powyżej normy IIIa. Oba markery powyżej normy i NT-proBNP < 8500 ng/l IIIb. oba markery powyżej normy i NT-proBNP ≥ 8500 ng/l
Zrewidowana klasyfikacja *Mayo Clinic* (*Revised Mayo Clinic* [13])	NT-proBNP > 1800 ng/l cTnT > 0,025 ng/ml dFLC > 180 mg/l	I. 0 markerów powyżej normy II. 1 marker powyżej normy III. 2 markery powyżej normy IV. 3 markery powyżej normy

cTn (*cardiac troponin*) — troponina sercowa; dFLC (*difference between involved and uninvolved light chain*) — różnica między zajętym i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

Stopień zaawansowania amyloidozy AL określa się obecnie najczęściej według skali zaproponowanej przez badaczy z *Mayo Clinic*, która uwzględnia stężenia enzymów sercowych [11, 12] lub według zrewidowanej wersji tej skali, w której uwzględniono również różnicę pomiędzy stężeniami FLC w surowicy (tab. 2.10.1) [13]. Stosowanie tej klasyfikacji jest jednak utrudnione u chorych z niewydolnością nerek, szczególnie ciężką, ponieważ stężenia wskaźników biochemicznych niewydolności serca w surowicy są wtedy zwiększone.

2.10.2.3.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Zajęcie mięśnia sercowego uważa się za najważniejszy czynnik złego rokowania, ponieważ niewydolność mięśnia sercowego i zaburzenia rytmu serca stanowią najczęstsze przyczyny zgonów chorych na amyloidozę AL [8]. Wprowadzono następujące grupy ryzyka u chorych na amyloidozę AL [13]:

— niskiego (ok. 20%): bardzo dobry stan sprawności (0–1 wg Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, *World Health Organization*]), prawidłowa czynność nerek, stężenie troponiny T poniżej 0,06 ng/ml i NT-proBNP mniejsze niż 5000 ng/l;
— pośredniego (ok. 60%): dobry stan sprawności (1–2 wg WHO), stężenie NT-proBNP poniżej 8500 ng/l;
— wysokiego (ok. 20%): stężenie NT-proBNP powyżej 8500 ng/l.

Klasyfikacja ta wraz z oceną dodatkowych czynników ryzyka, na przykład wieku pacjenta i chorób współistniejących, jest pomocna w kwalifikacji chorych do leczenia o odpowiedniej intensywności. Dodatkowych informacji prognostycznych mogą dostarczyć wyniki badań cytogenetycznych metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*), jednak istnieje na ten temat znacznie mniej danych niż w przypadku chorych na PCM. Zwykle ocenia się panel aberracji wysokiego ryzyka analogiczny do badanego u chorych na PCM, uwzględniając dodatkowo t(4;11), która wydaje się predysponować do gorszej odpowiedzi na bortezomib.

2.10.2.4. Leczenie

Aktualnym celem terapii amyloidozy AL jest możliwie szybkie ograniczenie produkcji amyloidogennych FLC, osiągane dzięki niszczeniu klonalnych plazmocytów za pomocą chemioterapii [6, 14]. W rzadkich przypadkach, gdy za układową amyloidozę AL odpowiada pojedynczy guz typu *plasmocytoma*, lub w przypadku amyloidozy zlokalizowanej stosuje się chirurgiczną resekcję zmiany lub miejscową radioterapię [6, 14]. Zmniejszenie stężenia amyloidogennych FLC ma za zadanie przede wszystkim zapobiegać progresji objawów choroby, jednak u części pacjentów może prowadzić do odpowiedzi narządowych. Obecnie trwają zaawansowane badania kliniczne nad terapiami opartymi na zastosowaniu przeciwciał rozpoznających amyloid, których celem jest redukcja już wytworzonych złogów amyloidu. Metody te nie są jeszcze dostępne w praktyce klinicznej, jednak w bliskiej przyszłości mogą stanowić przełom w leczeniu chorych z zaawansowaną amyloidozą AL, szczególnie z zajęciem serca [15].

Należy podkreślić, że w związku z niską częstością i złożonym charakterem amyloidozy AL najlepiej, by terapia była prowadzona w wyspecjalizowanym hematologicznym ośrodku referencyjnym. Ze względu na bardzo istotną rolę odpowiedniego postępowania wspomagającego leczenie wymaga udziału wielodyscyplinarnego zespołu obejmującego dodatkowo: kardiologa, nefrologa, neurologa i gastroenterologa lub dostęp do konsultantów tych specjalności powinien być ułatwiony.

2.10.2.4.1. Leczenie pierwszej linii

Zasadniczo stosuje się schematy chemioterapii identyczne lub podobne do opracowanych dla PCM, jednak u chorych na amyloidozę AL wiążą się one z większym ryzykiem powikłań. Z powodu braku wystarczających danych dotyczących wyboru optymalnego postępowania pierwszego rzutu zaleca się włączenie pacjenta do badania klinicznego (IV A). Standardowe strategie terapii pierwszej linii obejmowały przede wszystkim różne schematy chemioterapii zawierające melfalan, w tym wysoko dawkowany melfalan (HDMel, *high-dose melphalan*) w połączeniu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [16, 17]. Jednak ostatnio coraz częściej stosuje się w pierwszym rzucie kombinacje zawierające bortezomib, najczęściej CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) i BMDex (bortezomib, melfalan, deksametazon).

Decyzja o wyborze terapii pierwszej linii u danego chorego musi być poprzedzona szczegółową analizą ryzyka powikłań. Wybór terapii, w tym sposób dawkowania melfalanu, zależy od stanu klinicznego pacjenta i rodzaju oraz liczby zajętych narządów, a także innych czynników wpływających na ryzyko toksyczności (tab. 2.10.1 i 2.10.2) [18].

Preferowaną metodą leczenia u chorych z grupy niskiego ryzyka powikłań jest stosowanie HDMel + auto-HSCT, które prawdopodobnie pozwala na uzyskanie najwyższego odsetka odpowiedzi oraz najdłuższego czasu trwania remisji i czasu przeżycia chorych [17] (IIIB). Kwalifikację do terapii HDMel + auto-HSCT należy przeprowadzić na podstawie czynników wymienionych w tabeli 2.10.2. Uzasadnienie dla szczegółowej oceny zawansowania zajęcia przed rozważeniem HDMel + auto-HSCT stanowią niewielkie badania prospektywne oraz liczne analizy retrospektywne wskazujące na nieakceptowalną toksyczność wysokich dawek melfalanu u części chorych. Podstawą oceny ryzyka kardio-

Tabela 2.10.2. Kryteria kwalifikacji do terapii wysokimi dawkami melfalanu (HDMel, *high-dose melphalan*) z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) w pierwszej linii leczenia układowej amyloidozy AL (*antibody light-chain*) — wszystkie kryteria muszą być spełnione (źródło [18])

Kryteria kwalifikacyjne do HDMel + auto-HSCT	
1.	Wiek chorego < 65–70 lat
2.	Stan sprawności 0–2 według WHO
3.	Skurczowe ciśnienie tętnicze > 90 mm Hg
4.	Wydolność serca według NYHA I/II
5.	Frakcja wyrzutowa serca > 45%
6.	Stężenie troponiny T < 0,06 ng/ml
7.	Stężenie NT-proBNP < 5000 ng/l
8	Klirens kreatyniny > 50 ml/min (z wyłączeniem chorych leczonych nerkozastępczo)
9.	Pojemność dyfuzyjna dwutlenku węgla > 50%
10.	Zajęcie < 3 narządów

WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; NYHA — *New York Heart Association*; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

logicznego są wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego, w tym stężenia troponin T lub I oraz NT-proBNP. Jednak wpływ wysokich dawek melfalanu na czas przeżycia chorych z rozpoznaniem amyloidozy AL pozostaje niepewny. W dużej retrospektywnej analizie odpowiednio dobranych par pacjentów z *Mayo Clinic* stwierdzono znacznie wyższy odsetek przeżyć 4-letnich w grupie osób leczonych za pomocą HDMel + auto-HSCT w porównaniu z terapią konwencjonalną (71% *v.* 41%) [16]. Jednak jedyne dotychczas badanie randomizowane trzeciej fazy oceniające rolę HDMel + auto-HSCT w amyloidozie AL, przeprowadzone przez badaczy francuskich, wykazało przewagę standardowej chemioterapii [17]. Wyniki tego ostatniego badania są jednak podważane ze względu na bardzo wysoką (24%) śmiertelność zależną od HDMel + auto-HSCT i fakt, że ponad 30% włączonych do badania pacjentów charakteryzowało się zajęciem serca lub przynajmniej 3 narządów [17]. Badania te wyraźnie wskazują, że korzystny wpływ HDMel + auto-HSCT na czas przeżycia zależy od prawidłowej kwalifikacji chorych do tej procedury. Przykładowo w badaniu drugiej fazy amerykańskiej *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) z prawidłową kwalifikacją chorych obserwowano tylko 10-procentową śmiertelność zależną od HDMel + auto-HSCT, a mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta po ponad 30 miesiącach obserwacji [19]. Niektórzy eksperci sugerują jednak kwalifikację chorych do HD-Mel + auto-HSCT tylko w przypadku braku osiągnięcia przez nich całkowitej remisji za pomocą chemioterapii pierwszej linii lub w nawrocie choroby [14] (IIB). Procedurę HDMel + auto-HSCT w amyloidozie AL można przeprowadzić bez terapii indukującej remisję ze względu na zwykle niewielką masę guza, niektóre badania wskazują jednak na korzyść wstępnej redukcji klonu nowotworowego za pomocą chemioterapii. W wypadku stosowania terapii indukującej przed auto-HSCT nie powinna ona zawierać melfalanu.

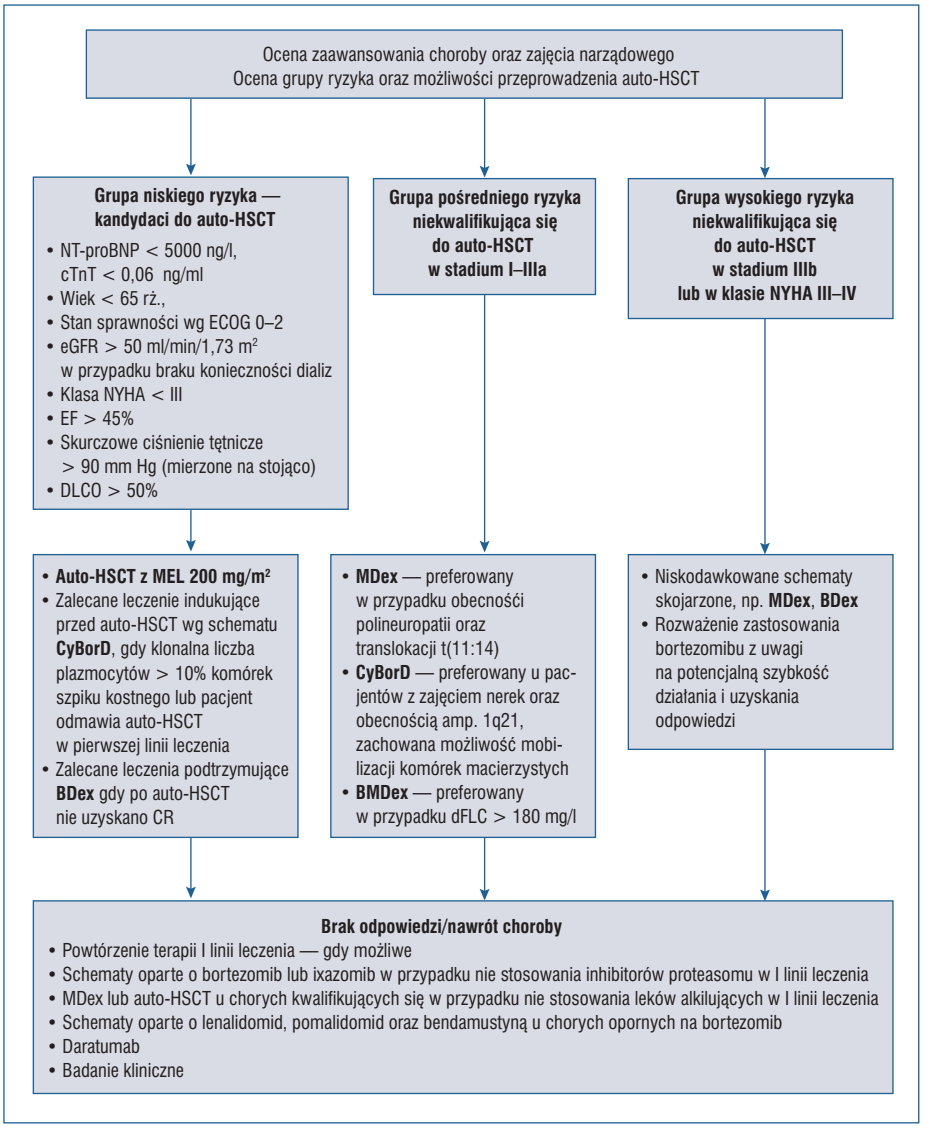
W grupie pośredniego ryzyka dotychczas za leczenie z wyboru uważano skojarzenie melfalanu z deksametazonem (Mel-dex) [17]. Dość często były też stosowane schematy z talidomidem, szczególnie CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), należy jednak pamiętać, że lek ten wiąże się z dużym ryzykiem toksyczności [20]. W ostatnich latach przeprowadzono obiecujące badania nad zastosowaniem u chorych na amyloidozę AL nowych leków, głównie bortezomibu i lenalidomidu [21, 22]. Z dotychczasowych analiz wynika, że bortezomib, skojarzony z deksametazonem (schemat VD, alternatywnie nazywany BDex) lub deksametazonem i cyklofosfamidem (schemat CyBorD, alternatywnie nazywany VCD) bądź melfalanem (schemat BMDex, alternatywnie nazywany VMD), wykazuje największą aktywność i szybkość działania [23]. W jednoośrodkowej analizie retrospektywnej u 43 pacjentów leczonych takim schematem zaobserwowano 81% odpowiedzi hematologicznych, a 67% chorych leczonych w pierwszej linii pozostawało wolnych od progresji po 2 latach obserwacji [23]. Wstępne wyniki trwającego badania randomizowanego trzeciej fazy, porównującego skojarzenie bortezomib, melfalan, deksametazon (BMDex) ze standardowym schematem MDex, wskazują na szybsze i głębsze oraz dłużej trwające odpowiedzi, ale również zwiększoną toksyczność w ramieniu z bortezomibem. Badania te sugerują, że u chorych bez istotnej polineuropatii obwodowej i zaawansowanego zajęcia serca schematy zawierające bortezomib, szczególnie schemat VCD, powinny być obecnie preferowaną opcją leczenia [6, 14] (IIIB).

Natomiast u chorych z grupy największego ryzyka toksyczności leczeniem z wyboru jest klasyczny schemat MP, ewentualnie zredukowane schematy Mel-dex, VD lub CTD [14] (III B). U pacjentów z zaawansowanym objawowym zajęciem wielu narządów i wysokim ryzykiem związanym z chemioterapią należy rozważyć postępowanie objawowe (ryc. 2.10.1) [6, 14]. Algorytm terapeutyczny proponowany przez badaczy z renomowanego Centrum Amyloidozy w Pavii we Włoszech przedstawiono na rycinie 2.10.1 [18].

Aktualnym celem chemioterapii amyloidozy pierwotnej jest osiągniecie co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR, *very good partial response*), co powinno zapewnić stopień redukcji sekrecji wolnych łańcuchów lekkich umożliwiający zatrzymanie progresji lub nawet częściową regresję zmian narządowych [14]. W nowszych badaniach wykazuje się jednak, że u części chorych, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka, nawet bardzo niskie stężenia amyloidogennych łańcuchów lekkich mogą być bardzo toksyczne. Dlatego też należy dążyć do uzyskania jak najgłębszej supresji klonu plazmocytowego, czyli odpowiedzi całkowitej (CR, *complete response*) lub nawet eradykacji minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). Nie ustalono dotychczas optymalnego okresu leczenia, przyjmuje się jednak, że należy podać dodatkowe 1–3 cykle chemioterapii po osiągnieciu maksymalnej odpowiedzi [14].

2.10.2.4.2. Choroba oporna lub nawrotowa

Dotychczas nie wypracowano standardowego postępowania u chorych z opornością na leczenie lub nawrotem amyloidozy AL. W przypadku uzyskania długotrwałej remisji po zastosowaniu określonego schematu leczenia należy rozważyć powtórzenie terapii (IIIB). Natomiast jeżeli obserwowano oporność lub wczesny nawrót choroby zasadne wydaje się wybranie schematów zawierających nowe leki (bortezomib, talidomid, lenalidomid), szczególnie jeśli pacjent nie otrzymał ich w pierwszej linii terapii [6, 14] (IIIA). Wstępne wyniki badań z najnowszymi zarejestrowanymi do terapii PCM lekami (karfilzomib, iksazo-



Rycina 2.10.1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na amyloidozę pierwotną; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; sFLC (*serum free light chains*) — wolne łańcuchy lekkie w surowicy; HDMel (*high-dose melphalan*) — duże dawki melfalanu; VCD — bortezomib, deksametazon, cyklofosfamid; VMD — bortezomib, deksametazon, melfalan; VD — bortezomib, deksametazon; Mel-dex — skojarzenie melfalanu z deksametazonem; proBNP (*pro-B-type natriuretic peptide*) — propeptyd natriuretyczny typu B, CR — całkowita remisja, VGPR (*very good partial response*) — bardzo dobra częściowa remisja

Tabela 2.10.3. Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na układową amyloidozę AL (*antibody light-chain*) (źródło [24])

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
Odpowiedź hematologiczna	
Całkowita odpowiedź (CR, *complete response*)	Negatywna immunofiksacja surowicy i moczu, FLC lambda/ /kappa w normie, szpik kostny w normie
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, *very good partial response*)	Różnica między klonalnym i prawidłowym sFLC (dFLC) < 40 mg/dl
Częściowa odpowiedź (PR, *partial response*)	dFLC obniżone o > 50%
Brak odpowiedzi	Inne
Progresja choroby (PD, *progressive disease*)	W przypadku uzyskania CR: stwierdzenie obecności białka M lub nieprawidłowy stosunek FLC (stężenie łańcucha lekkiego musi być podwojone) W przypadku uzyskania PR: co najmniej 50-proc. zwiększenie stężenia białka M w surowicy do > 0,5 g/dl lub 50-proc. zwiększenie stężenia białka M w moczu do > 200 mg/d. (widoczny pik białka M) Zwiększenie stężenia FLC o 50% i do > 100 mg/l
Odpowiedź narządowa	
Nerki	Zmniejszenie o 50% dobowego wydalania białka w moczu (≥ 0,5 g/d.), w przypadkach gdy przed leczeniem wydalanie białka w moczu było > 0,5 g/d. Stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny nie uległy pogorszeniu o więcej niż 25% w stosunku do wartości wyjściowych
Serce	Zmniejszenie stężenia NT-proBNP o > 30% i > 300 ng/l u chorych z wyjściowym stężeniem NT-proBNP > 650 ng/l lub poprawa kliniczna o 2 klasy NYHA u chorych z wyjściową klasą NYHA III lub IV
Wątroba	Zmniejszenie o 50% nieprawidłowego stężenia fosfatazy zasadowej Zmniejszenie wielkości wątroby w badaniu obrazowym o ≥ 2 cm

FLC (*free light chains*) — wolne łańcuchy lekkie; sFLC (*serum free light chains*) — wolne łańcuchy lekkie w surowicy; dFLC (*difference between involved and uninvolved free light chains*) — różnica między stężeniami wolnych łańcuchów lekkich w surowicy; NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) — N-końcowy propeptydu natriuretycznego typu B; NYHA — *New York Heart Association*

mib, daratumumab) u chorych na amyloidozę pierwotną są obiecujące, należy się jednak liczyć z poważniejszą toksycznością niż u pacjentów z rozpoznaniem PCM.

2.10.2.4.3. Ocena odpowiedzi na leczenie

Zgodnie z kryteriami zawartymi w tabeli 2.10.3 należy oceniać odpowiedź hematologiczną obrazującą stopień redukcji klonu plazmocytowego (ocena stężenia białka M i sFLC) oraz odpowiedzi narządowe świadczące o ewentualnej poprawie w zakresie wydol-

ności poszczególnych narządów [10, 24]. Ocena hematologiczna powinna być dokonywana zasadniczo po każdym cyklu chemioterapii, ale obowiązkowe jest jej przeprowadzenie po 3 cyklach leczenia, kiedy to należy podjąć decyzję o ewentualnej zmianie schematu w przypadku braku skuteczności [6, 14].

Ponieważ złogi amyloidu pozostają w dynamicznej równowadze między odkładaniem się nowego materiału a powolną resorpcją, chemioterapia powodująca supresję klonu plazmocytowego może prowadzić nie tylko do zahamowania dalszego postępu amyloidozy, ale niekiedy także do regresji zmian narządowych. Należy jednak pamiętać, że odpowiedzi narządowe mogą wystąpić nawet po wielu miesiącach od rozpoczęcia leczenia, a więc podstawowym parametrem świadczącym o skuteczności chemioterapii jest rodzaj uzyskanej odpowiedź hematologicznej [6, 14].

2.10.2.5. Obserwacja po leczeniu

Obserwacja po leczeniu prowadzona jest podobnie jak u chorych na PCM (*patrz* rozdz. 2.9). Podstawą monitorowania jest okresowa ocena stężenia sFLC i białka M, a także odpowiednich parametrów laboratoryjnych w zależności od zajętych narządów, w tym szczególnie serca (NT-proBNP) i nerek (kreatynina, białkomocz). Po uzyskaniu odpowiedzi typu VGPR lub głębszej parametry te należy monitorować co 1–3 miesiące [14].

2.10.2.6. Rokowanie

W historycznych badaniach mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w przypadku amyloidozy AL wynosiła około 2 lata od momentu rozpoznania. Obecnie, w dobie nowych leków i auto-HSCT, rokowanie znacznie się poprawiło i u właściwie leczonych pacjentów bez zajęcia serca jest nawet lepsze niż u chorych na PCM [14]. Należy jednak podkreślić, że rokowanie jest nadal złe u osób z zaawansowanym zajęciem serca, u których mediana OS w większości badań nadal nie przekracza kilkunastu miesięcy.

2.10.2.7. Szczególne sytuacje kliniczne

Miejscowe postaci amyloidozy AL najczęściej dotyczą dróg oddechowych, dróg moczowo-płciowych, przewodu pokarmowego lub skóry. Wydaje się, że ograniczone postaci rzadko ulegają progresji do formy układowej, dlatego systemowa chemioterapia nie jest wskazana. W sytuacji gdy udaje się zlokalizować nacieki plazmocytowe produkujące łańcuchy lekkie, można zastosować miejscową radioterapię. W przypadku amyloidozy dróg moczowo-płciowych należy rozważyć chirurgiczną resekcję złogów amyloidu, ponieważ wiążą się one z ryzykiem krwawień [12].

2.10.3. Nieamyloidowe choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin

Nieamyloidowe choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin są grupą chorób, w których dochodzi do pozakomórkowego odkładania w tkankach nieamyloidowych ziarnistych, amorficznych złogów powstających z fragmentów monoklonalnych immunoglobulin produkowanych przez niewielki rozrost plazmocytów. W zależności od rodzaju

odkładanego materiału wyróżnia się LCDD (chorobę Randalla) oraz bardzo rzadkie LHCDD i HCDD. Objawy tych chorób wynikają z upośledzenia przez złogi czynności różnych narządów, najczęściej nerek [25].

2.10.3.1. Epidemiologia

Nieamyloidowe choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin należą do bardzo rzadkich chorób, przy czym ze względu na brak precyzyjnych danych epidemiologicznych ich częstość występowania jest trudna do określenia. Dotyczą one zazwyczaj osób dorosłych. Najczęstszą chorobą z tej grupy jest LCDD. Na podstawie jednego z badań stwierdzono, że LCDD występuje u około 5% pacjentów z rozpoznaniem PCM. W innym badaniu wykazano, że LCDD może stanowić podłoże idiopatycznego białkomoczu u około 2% osób z tym objawem [1, 25].

2.10.3.2. Patogeneza

Etiologia nieamyloidowych chorób depozytowych monoklonalnych immunoglobulin pozostaje nieznana. Podobnie jak w amyloidozie pierwotnej, w patogenezie tych chorób najistotniejszą rolę odgrywa stosunkowo niewielki klon plazmocytów produkujących patologiczne białko immunoglobulinowe, jednak nawet w połowie przypadków LCDD klon ten może spełniać kryteria rozpoznania PCM. Objawy choroby wynikają z odkładania się w tkankach (najczęściej w nerkach) fragmentów monoklonalnych immunoglobulin, które nie wykazują zdolności do tworzenia amyloidu i przyjmują postać amorficznych ziarnistości. W nerkach depozyty mogą występować w różnych strukturach, w tym kłębuszkach, cewkach lub torebkach Bowmana. Nieprawidłowa struktura monoklonalnych immunoglobulin w nieamyloidowych chorobach depozytowych (MIDD, *monoclonal immunoglobulin deposition diseases*) jest wynikiem określonych mutacji i delecji genów immunoglobulinowych. W LCDD odkładane są najczęściej łańcuchy lekkie kappa, natomiast w przypadku LHCDD i HCDD — skrócone fragmenty odpowiednio łańcuchów lekkich i ciężkich lub tylko łańcuchów ciężkich [1, 25].

2.10.3.3. Diagnostyka

2.10.3.3.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy kliniczne nieamyloidowych MIDD są konsekwencją niewydolności narządów uszkodzonych przez odkładane złogi, brakuje natomiast charakterystycznych objawów wczesnych. Często (nawet 50% chorych) LCDD mogą towarzyszyć objawy systemowe PCM. Zdecydowanie najczęściej zajętym narządem są nerki [24]. Typowy w tym przypadku obraz kliniczny to zespół nerczycowy i/lub zaawansowana niewydolność nerek, którym klinicznie odpowiadają nadciśnienie i uogólnione obrzęki. U większości chorych procesy te doprowadzają do krańcowej niewydolności nerek z koniecznością dializoterapii. Objawowe odkładanie złogów w narządach innych niż nerki jest rzadsze; opisywano jednak zajęcie serca (21%), wątroby (19%), obwodowego układu nerwowego (8%), jelita cienkiego, śledziony, szpiku, naczyń krwionośnych, stawów i płuc. Objawowe zajęcie wątroby może przebiegać pod postacią hepatomegalii i/lub powodować różny stopień niewydolności. W przypadku zajęcia serca obserwuje się kardiomiopatię restrykcyjną z cechami niewy-

dolności serca i arytmiami. U części chorych opisywano również objawy polineuropatii, wynikającej z zajęcia obwodowego układu nerwowego, i objawy skórne [1, 24].

2.10.3.3.2. Patomorfologia i biologia molekularna

Do rozpoznania nieamyloidowych MIDD konieczne jest histopatologiczne potwierdzenie obecności nieamyloidowych ziarnistych złogów zbudowanych z fragmentów immunoglobulin w materiale biopsyjnym pobranym z zajętego narządu. W przypadku LCDD rozpoznanie jest najczęściej konsekwencją wyniku badania histopatologicznego bioptatu nerki, wykonanego w celu diagnostyki białkomoczu lub zespołu nerczycowego na nieznanym tle. Dodatkowo wymagane są typowe badania w kierunku potwierdzenia monoklonalnego procesu rozrostowego plazmocytów. Nie występują typowe zaburzenia molekularne.

2.10.3.3.3. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Diagnostyka różnicowa dotyczy przede wszystkim różnych typów uszkodzenia nerek z odkładaniem złogów. Złogi nerkowe w LCDD obserwowane w mikroskopii świetlnej przypominają nefropatię cukrzycową, dlatego w różnicowaniu bardzo przydatna jest mikroskopia elektronowa. Bardzo istotne jest różnicowanie z amyloidozą pierwotną, w której złogi mają ultrastrukturę włókienkową, natomiast w nieamyloidowych chorobach depozytowych są one ziarniste i amorficzne. Bardzo przydatne w różnicowaniu z amyloidozami są barwienie bioptatu czerwienią Kongo lub tioflawiną T i ocena w świetle spolaryzowanym. Złogi nieamyloidowe, w przeciwieństwie do amyloidu, nie barwią się tymi barwnikami i nie wykazują charakterystycznej fluorescencji w świetle spolaryzowanym. Różnicowanie między typami nieamyloidowych chorób powinno być oparte na analizie struktury złogów (immunohistochemicznie lub za pomocą mało dostępnego badania z użyciem spektrometrii mas) oraz rodzaju wydzielanego białka monoklonalnego. Niestety wynik badania immunohistochemicznego w kierunku obecności białek immunoglobulinowych w analizowanych złogach nie zawsze jest wiarygodny [1, 24].

2.10.3.3.4. Określenie stopnia zaawansowania

Przed wdrożeniem leczenia należy ocenić liczbę i stopień zajęcia narządów za pomocą badań obrazowych, elektrokardiografii i ultrasonografii serca oraz badania biochemicznego surowicy i moczu oceniającego wydolność nerek, serca i wątroby.

2.10.3.4. Leczenie

Ze względu na brak leczenia skierowanego na istniejące złogi narządowe celem terapii jest redukcja klonu plazmocytowego za pomocą chemioterapii — ma to doprowadzić do zmniejszenia produkcji immunoglobulin stanowiących materiał do tworzenia złogów [22]. Leczenie należy włączyć u pacjentów z objawami klinicznymi i powinno być kontynuowane do uzyskania głębokiej i stabilnej odpowiedzi (II A). Najlepszym sposobem monitorowania odpowiedzi w LCDD jest sekwencyjne badanie metodą sFLC. Ze względu na rzadkie występowanie tych chorób dotychczas nie ustalono standardowej chemioterapii. Stosowane schematy są analogiczne do używanych w leczeniu PCM. W przeszłości najczęściej stosowano skojarzenie melfalanu i prednizonu (MP). Podobnie jak w terapii

amyloidozy AL, coraz powszechniej wybiera się schematy zawierające nowe leki, szczególnie inhibitory proteasomu i leki immunomodulujące, jednak dotychczas brak badań randomizowanych porównujących poszczególne rodzaje chemioterapii. U wybranych pacjentów w wieku poniżej 65 lat i bez krańcowych niewydolności narządowych uzasadnione wydaje się podanie wysokich dawek melfalanu z auto-HSCT; takie leczenie jest lepiej tolerowane niż u chorych z amyloidozą AL [26] (III B). Jeżeli masa klonu plazmocytowego jest mała, nie stosuje się leczenia kondycjonującego przed auto-HSCT. Ponadto u wybranych osób z krańcową niewydolnością nerek, u których prowadzona jest skuteczna chemioterapia lub osiągnięto głęboką remisję, można rozważyć transplantację nerki. Należy się jednak liczyć z nawrotem choroby w nerce przeszczepionej.

2.10.3.5. Rokowanie

Rokowanie w nieamyloidowych chorobach depozytowych monoklonalnych immunoglobulin wydaje się lepsze niż w amyloidozie pierwotnej. Mediana czasu przeżycia pacjentów z LCDD jest zbliżona do 4 lat, mimo to obserwuje się bardzo duże zróżnicowanie w przebiegu klinicznym u poszczególnych chorych.

Piśmiennictwo

1. Buxbaum J.N., Chuba J.V., Hellman G.C. i wsp. Monoclonal immunoglobulin deposition disease: light chain and light and heavy chain deposition diseases and their relation to light chain amyloidosis. Clinical features, immunopathology, and molecular analysis. Ann. Intern. Med. 1990; 112: 455.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127: 2375–2390.
3. Gillmore J.D., Wechalekar A., Bird J. i wsp. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. Br. J. Haematol. 2015; 168: 207–218.
4. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. i wsp. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014; 15: e538–e548.
5. Perfetti V., Casarini S., Palladini G. i wsp. Analysis of V(lambda)-J(lambda) expression in plasma cells from primary (AL) amyloidosis and normal bone marrow identifies 3r (lambdaIII) as a new amyloid-associated germline gene segment. Blood 2002; 100: 948.
6. National Comprehensive Cancer Network. Systemic Light Chain Amyloidosis (Version 1.2016). www.nccn.org (dostęp: 27.01.2016).
7. Gertz M.A., Comenzo R., Falk R.H. i wsp. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. Am. J. Hematol. 2005; 79: 319–328.
8. Palladini G., Barassi A., Klersy C. i wsp. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. Blood 2010; 116: 3426–3430.
9. Kumar S., Dispenzieri A., Katzmann J.A. i wsp. Serum immunoglobulin free light chain measurement in AL amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. Blood 2010; 116: 5126–5129.
10. Comenzo R.L., Reece D., Palladini G. i wsp. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain (AL) amyloidosis. Leukemia 2012; 26: 2317–2325.
11. Dispenzieri A., Gertz M.A., Kyle R.A. i wsp. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 3751–3757.

12. Wechalekar A.D., Schonland S.O., Kastritis E. i wsp. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. Blood 2013; 121: 3420–3427.
13. Kumar S., Dispenzieri A., Lacy M.Q. i wsp. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 989–995.
14. Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Bird J. i wsp. Guidelines on the management of AL amyloidosis. Br. J. Haematol. 2015; 168: 186–206.
15. Richards D.B., Cookson L.M., Berges A.C. i wsp. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 1106–1114.
16. Dispenzieri A., Kyle R.A., Lacy M.Q. i wsp. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. Blood 2004; 103: 3960–3963.
17. Jaccard A., Moreau P., Leblond V. i wsp. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N. Engl. J. Med. 2007; 357: 1083–1093.
18. Milani P., Merlini G., Palladini G. Light Chain Amyloidosis. Mediterr J. Hematol. Infect. Dis. 2018; 10: e2018022.
19. Gertz M.A., Blood E., Vesole D.H. i wsp. A multicenter phase 2 trial of stem cell transplantation for immunoglobulin light-chain amyloidosis (E4A97): an Eastern Cooperative Oncology Group Study. Bone Marrow Transplant. 2004; 34: 149–154.
20. Wechalekar A.D., Goodman H.J., Lachmann H.J. i wsp. Safety and efficacy of risk adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. Blood 2007; 109: 457–464.
21. Reece D.E., Sanchorawala V., Hegenbart U. i wsp. Phase I/II study of bortezomib (B) in patients with systemic AL-amyloidosis (AL). J. Clin. Oncol. 2007; 25: 453.
22. Dispenzieri A., Lacy M., Zeldenrust S. i wsp. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. Blood 2007; 109: 465–470.
23. Merlini G. CyBorD: stellar response rates in AL amyloidosis. Blood 2012; 119: 4343–4345.
24. Palladini G., Dispenzieri A., Gertz M.A. i wsp. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 4541–4549.
25. Pozzi C., D'Amico M., Fogazzi G.B. i wsp. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. Am. J. Kidney Dis. 2003; 42: 1154.
26. Royer B., Arnulf B., Martinez F. i wsp. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. Kidney Int. 2004; 65: 642.

2.11. Chłoniak grudkowy

Ewa Lech-Marańda

2.11.1. Wprowadzenie

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2017 roku chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Limfocyty B mają charakter centrocytów (małe lub średnie komórki z wpuklonym jądrem) lub centroblastów (duże komórki z 1–3 obwodowo położonymi jąderkami) [1].

2.11.2. Epidemiologia

Chłoniak grudkowy jest drugim, po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) rozpoznawanym w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej.

Stanowi 15–20% wszystkich NHL i 70% chłoniaków indolentnych (powolnych) z roczną zapadalnością wynoszącą 5 przypadków na 100 tys. osób na rok w krajach Europy Zachodniej [2]. W Polsce FL jest rozpoznawany rzadziej. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60 lat; nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1) [3].

2.11.3. Patogeneza

Chłoniak ten wywodzi się z klonalnej komórki B pochodzącej z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Charakterystycznym zaburzeniem genetycznym obserwowanym u 80–90% chorych jest obecność nabytej translokacji t(14;18)(q32;q21), w wyniku której

dochodzi do przeniesienia fragmentu chromosomu zawierającego gen *BCL2* (18q21.3) w region genu kodującego łańcuch ciężki immunoglobulin (*IgH* — 14q32.33). W wyniku tej rearanżacji dochodzi do niekontrolowanej aktywacji *BCL2* i nadprodukcji antyapoptotycznego białka BCL2.

Wydaje się jednak, że sama obecność t(14;18) nie jest wystarczająca do powstania FL, wykazano bowiem jej występowanie również u osób zdrowych, choć znaczenie tego zjawiska nie zostało do końca poznane [1].

2.11.4. Diagnostyka

2.11.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Głównym objawem klinicznym FL jest limfadenopatia, najczęściej bezobjawowa. Często stwierdza się zajęcie innych narządów limfatycznych, na przykład śledziony czy pierścienia Waldeyera, rzadziej natomiast narządów pozalimfatycznych, takich jak skóra, przewód pokarmowy (głównie dwunastnica), przydatki oka, piersi, jądra. Większość pacjentów w momencie rozpoznania ma zaawansowaną chorobę w stopniu III lub IV, a jedynie 1/3 chorych jest w stadium zaawansowania I–II (*patrz* tab. 2.3.2 w rozdz. 2.3). W przypadku FL, podobnie jak w innych powolnych NHL, objawy ogólne występują rzadko, zwykle w okresie progresji lub znacznego zaawansowania choroby, a także w przebiegu transformacji FL w DLBCL [4, 5].

2.11.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

U 60–70% chorych dochodzi do nacieku chłoniaka w szpiku kostnym. W późniejszych fazach choroby komórki chłoniakowe mogą być obecne we krwi obwodowej. Oprócz zwiększonej leukocytozy zajęcie szpiku kostnego może się objawiać niedokrwistością i małopłytkowością z wyparcia. Niedokrwistość towarzysząca FL nie zawsze świadczy o zajęciu szpiku kostnego przez chłoniaka. Może być spowodowana zespołem wielu czynników prowadzących do niedokrwistości chorób przewlekłych, niedokrwistością o podłożu hemolitycznym lub sekwestracyjnym w przebiegu powiększenia śledziony (hipersplenizm), a także ostrą lub przewlekłą utratą krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego i/lub towarzyszącą skazą krwotoczną małopłytkową. Badania obrazowe umożliwiają wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji FL niedostępnych w badaniu przedmiotowym. Do badań tych zaliczają się: tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej ± szyi (głównie w celu określenia rozległości miejscowego nacieku), jamy brzusznej i miednicy; rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*), który jest badaniem z wyboru przy różnicowaniu zmian w ośrodkowym układzie nerwowym; badania endoskopowe, które wykonuje się w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego. Badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) może pomóc u chorych ze zlokalizowanym FL w wykluczeniu innych ognisk chłoniaka lub — jeśli zachodzi takie podejrzenie — w wykryciu jego transformacji (nie zastępuje badania histopatologicznego). Ponadto w każdym przypadku należy wykonać mielogram i trepanobiopsję szpiku, morfologię krwi obwodowej z rozmazem, badania biochemiczne

wydolności wątroby i nerek, badania aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), stężenia β_2-mikroglobuliny, proteinogram i immunoelektroforezę, odczyn Coombsa, badania wirusologiczne w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i typu C (HCV, *hepatitis C virus*), ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), a także ultrasonografię serca u chorych przed planowanym leczeniem antracyklinami [4, 5].

2.11.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Ostateczne rozpoznanie FL opiera się na badaniu histopatologicznym węzła chłonnego (lub rzadziej zmiany pozawęzłowej) rozszerzonym o badania immunohistochemiczne. Immunofenotypowo komórki FL charakteryzują się ekspresją sIg (IgM, IgD, IgG lub rzadko IgA), CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10, BCL2 (85–90% przypadków) i BCL6.

Barwienia w kierunku CD5, CD43 i IRF4/MUM1 dają z reguły wyniki ujemne. Należy podkreślić, że FL G3, a zwłaszcza 3B, może być CD10– i BCL2–, przy zachowanej ekspresji BCL6, ale w takich przypadkach zwykle antygen IRF4/MUM1 jest dodatni [1].

W wyjątkowych sytuacjach, kiedy dostęp do węzła chłonnego pozostaje utrudniony, można rozpoznać FL na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC), ale tylko w połączeniu z badaniami immunofenotypowymi, reakcją łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) w celu oceny rearanżacji *IgHV* i *TCR* oraz badania fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) w kierunku obecności typowych translokacji. Na podstawie BAC nie można określić stopnia histologicznego FL.

W zależności od liczby centroblastów ocenianych w dużym mikroskopowym polu widzenia wyróżnia się trzy podtypy FL: G1, G2, G3 (warianty A i B). W patomorfologicznym rozpoznaniu FL należy również podać, jaki procent nacieku chłoniaka stanowi naciek o charakterze grudkowym (tab. 2.11.1) [1, 6].

Tabela 2.11.1. Klasyfikacja patomorfologiczna chłoniaka grudkowego (na podstawie [1, 6])

Stopień	**Definicja**
G1–2 (niski):	0–15 centroblastów w dużym polu widzenia
— G1	0–5 centroblastów w dużym polu widzenia
— G2	6–15 centroblastów w dużym polu widzenia
G3 (wysoki):	> 15 centroblastów w dużym polu widzenia
— G3A	Z obecnością centrocytów
— G3B	Lity naciek z centroblastów
Rodzaj nacieku	**Odsetek nacieku grudkowego**
Grudkowy	> 75%
Grudkowy i rozlany	25–75%
Grudkowy ogniskowo	< 25%
Rozlany	0%*

*Naciek musi zawierać centrocyty, a komórki chłoniakowe muszą mieć immunofenotyp charakterystyczny dla chłoniaka grudkowego lub t(14;18). Jeśli rozlany naciek zawiera > 15 centroblastów w dużym polu widzenia, to należy rozpoznać chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z obecnością chłoniaka grudkowego w stopniu G1–2, G3A lub G3B

W wybranych przypadkach FL należy wykonać badania cytogenetyczne i molekularne, które pozwalają na ocenę klonalności komórek limfoidalnych oraz identyfikację charakterystycznych dla FL zaburzeń genetycznych. Badania te wykonuje się klasyczną metodą prążkową, metodą FISH i/lub za pomocą badań molekularnych. Badania genetyczne przeprowadza się w przypadkach wątpliwych, ale są także wykorzystywane do monitorowania choroby resztkowej. W klasycznej postaci FL obecna jest translokacja t(14;18)(q32;q21), rzadziej dochodzi do translokacji *BCL2* w region genów kodujących łańcuchy lekkie immunoglobulin, to jest t(2;18)(p11;q21) lub t(18;22)(q21;q11). W przebiegu FL mogą się również pojawić inne abberacje kariotypu, takie jak +7, +18, 3q27-28/*BCL6*, 6q23-26 i –17p/*TP53*, przy czym dwie ostatnie mają niekorzystne znaczenie prognostyczne. W przypadku transformacji FL w DLBCL dochodzi do inaktywacji *TP53*, *CDKN2A* (*p16INK4A*) i aktywacji *MYC* [1, 6].

2.11.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

O rozpoznaniu decyduje charakterystyczny obraz histopatologiczny i immunohistochemiczny (*patrz* rozdz. 2.2).

W diagnostyce różnicowej FL należy uwzględnić inne NHL z małych limfocytów B, w szczególności przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), chłoniaka z komórek płaszcza (MCL, *mantle cell lymphoma*), śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL, *splenic B-cell marginal zone lymphoma*) i chłoniaka limfoplazmocytowego (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) (*patrz* ryc. 2.2.1 w rozdz. 2.2).

Należy pamiętać, że w bardzo rzadkich przypadkach u chorych na FL obserwuje się naciek szpiku odpowiadający DLBCL, co zmienia podejście do leczenia. Nieco częściej obserwuje się sytuację odwrotną, czyli naciek szpiku kostnego przez komórki FL, a w pozaszpikowej lokalizacji — obecność DLBCL [1, 5, 6].

2.11.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne FL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (*patrz* tab. 2.3.2 w rozdz. 2.3) i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (FLIPI, *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) (tab. 2.11.2). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod terapii, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność.

2.11.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

W przypadku FL Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI, *International Prognostic Index*), opracowany dla chorych na DLBCL, jest mniej przydatny ze względu na niewielką liczbę pacjentów w grupie wysokiego ryzyka i stosunkowo małą różnicę między przeżyciem chorych w grupach pośredniego i wysokiego ryzyka. Dlatego na podstawie analiz retrospektywnych, których punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, *overall survival*), dla pacjentów z FL opracowano wskaźnik rokowniczy FLIPI (IIIA) [7]. Z kolei w 2009 roku opublikowano indeks FLIPI2 oparty na wynikach badań prospektywnych, w których

Tabela 2.11.2. Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2

FLIPI	FLIPI2
Wiek > 60 lat	Wiek > 60 lat
Stadium III–IV wg Ann Arbor	Zajęcie szpiku kostnego
Hb < 12 g/dl	Hb < 12 g/dl
Liczba zajętych miejsc węzłowych > 4	Węzły chłonne > 6 cm
LDH > górnej granicy normy	β_2-mikroglobulina > górnej granicy normy

Hb — hemoglobina; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

większość chorych leczono rytuksymabem lub zgodnie ze schematami zawierającymi rytuksymab i których punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) (IIA) [8]. Parametry składające się na FLIPI i FLIPI2 oraz prawdopodobieństwa PFS i OS w poszczególnych grupach ryzyka przedstawiono odpowiednio w tabelach 2.11.2 i 2.11.3.

W 2015 roku opublikowano nowy model kliniczno-genetyczny — M7-FLIPI, w którym oprócz parametrów klinicznych, takich jak FLIPI i stan ogólny według ECOG (*Eastern Collaborative Oncology Group*), uwzględniono również stan mutacji 7 genów, tj. *EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP* i *CARD11* [9]. Wskaźnik M7-FLIPI opracowano na podstawie analizy prospektywnych badań, w ramach których leczono 151 chorych immunochemioterapią według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Walidację modelu przeprowadzono w grupie 107 chorych, u których zastosowano leczenie zgodnie ze schematem R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon). W badanej populacji grupa wysokiego ryzyka osiągnęła 38-procentowe prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia bez niepowodzenia (FFS, *failure-free survival*) w porównaniu z 77% w grupie niskiego ryzyka. Z kolei w kohorcie walidacyjnej 5-letnie FFS wynosiło 25% w grupie wysokiego ryzyka i 68% w grupie niskiego ryzyka [9]. Zastosowanie M7-FLIPI jest trudniejsze w codziennej praktyce klinicznej w porównaniu ze wskaźnikami opartymi na parametrach klinicznych, ale model ten pozwala na bardziej precyzyjnie zdefiniowanie podgrupy pacjentów o szczególnie niekorzystnym rokowaniu; 44% chorych z grupy badanej i 55% chorych z kohorty walidacyjnej, których według FLIPI oceniono jako chorych obciążonych wysokim ryzykiem, według M7-FLIPI zostali zakwalifikowani do grupy niskiego ryzyka [9].

Tabela 2.11.3. Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od wskaźników rokowniczych

FLIPI			
Ryzyko	**Liczba czynników**	**5-letnie OS (%)**	**10-letnie OS (%)**
Niskie	0–1	91	71
Pośrednie	2	78	51
Wysokie	≥ 3	53	36

→

Tabela 2.11.3. cd. Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od wskaźników rokowniczych

FLIPI 2			
Ryzyko	**Liczba czynników**	**3-letnie PFS (%)**	**3-letnie OS (%)**
Niskie	0–1	91	99
Pośrednie	2	69	96
Wysokie	≥ 3	51	84
PRIMA-PI			
Ryzyko	**Liczba czynników**		**5-letnie PFS (%)**
Niskie	Stężenie β_2-mikroglobuliny ≤ 3 mg/l i bez nacieku szpiku kostnego		69
Pośrednie	Stężenie β_2 mikroglobuliny ≤ 3 mg/l i obecny naciek szpiku kostnego		55
Wysokie	Stężenie β_2-mikroglobuliny > 3 mg/l		37
M7-FLIPI			
Ryzyko		**5-letnie FFS (%)**	**5-letnie OS (%)**
Niskie		77	90
Wysokie		38	65
Odpowiedź na leczenie 1. linii			
Wynik badania PET		**4-letnie PFS (%)**	**4-letnie OS (%)**
PET(–)		63	97
PET(+)		23	87
TMTV			
Wartość TMTV		**5-letnie PFS (%)**	**5-letnie OS (%)**
TMTV < 510 cm^3		65	95
TMTV > 510 cm^3		33	85
POD24			
Obecność POD24		**5-letnie OS (%)**	
Nie		90	
Tak		50	

OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; FFS (*failure-free survival*) — przeżycie bez niepowodzenia, PRIMA-PI — PRIMA *prognostic index*; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; TMTV (*total metabolic tumor volume*) — całkowita metaboliczna objętość guza; POD24 (*progression of disease*) — progresja choroby w ciągu 24 miesięcy

W 2018 roku na podstawie badania PRIMA opracowano wskaźnik rokowniczy PRIMA-PI (PRIMA *prognostic index*), na który składają się dwa parametry, tj. stężenie β_2-mikroglobuliny oraz zajęcie szpiku kostnego. W modelu prognostycznym definiuje się grupy niskiego ryzyka (stężenie β_2-mikroglobuliny ≤ 3 mg/l i brak nacieku szpiku kostnego), pośredniego ryzyka (stężenie β_2-mikroglobuliny ≤ 3 mg/l i obecność nacieku szpiku kostnego) oraz wysokiego ryzyka (stężenie β_2-mikroglobuliny > 3 mg/l) [10]. Wskaźnik PRIMA-PI jest łatwy do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej i został zwalidowany w populacji chorych leczonych w pierwszej linii immunochemioterapią.

W ostatnim czasie ukazało się kilka prac wskazujących na potencjalną rolę PET w przewidywaniu odległych wyników leczenia chorych na FL.

Prognostyczne znaczenie badania PET-CT wykonywanego po zakończeniu pierwszej linii leczenia u chorych na FL oceniona w metaanalizie trzech wieloośrodkowych, prospektywnych i randomizowanych badań (PRIMA, PET-*Folliculaire* i *Fondazione Italiana Linfomi FOLL05*) [11]. U 439 spośród chorych włączonych do trzech wymienionych wyżej badań wykonano badanie PET. Spośród 246 pacjentów, u których badanie PET oceniono centralnie, u 41 (17%) chorych jego wynik był dodatni po zakończeniu leczenia. Za punkt odcięcia dla dodatniego wyniku badania PET przyjęto 4 lub więcej punktów w 5-stopniowej skali *Deauville*. Przy medianie obserwacji wynoszącej 54,8 miesiąca szacowane 4-letnie PFS dla chorych PET(–) wynosiło 63%, a dla chorych PET(+) — 23% (p < 0,0001). Z kolei 4-letnie OS wynosiło odpowiednio 97% i 87% (p < 0,0001). Powyższe wyniki wskazują, że odpowiedź na leczenie pierwszej linii oceniana w badaniu PET ma istotne znaczenie prognostyczne, a uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR, *complete response*) na leczenie może być surogatem odległych wyników leczenia u chorych na FL (IB).

Nowym prognostycznym parametrem opartym na badaniu PET jest ocena całkowitej metabolicznej objętości guza (TMTV, *total metabolic tumor volume*). Meignan i wsp. [12] przeanalizowali wyniki badania PET z etapu rozpoznania choroby u 185 chorych na FL leczonych w ramach trzech wieloośrodkowych, prospektywnych i randomizowanych badań (PRIMA, PET-*Folliculaire* i *Fondazione Italiana Linfomi FOLL05*). Zaobserwowano, że prawdopodobieństwo 5-letniego PFS i 5-letniego OS u chorych z wyjściową TMTV powyżej 510 cm^3 wynosiło odpowiednio 33% oraz 85% i było statystycznie mniejsze niż u chorych z wyjściową TMTV poniżej 510 cm^3, tj. wynosiło odpowiednio 65% i 95% [12]. W analizie wielowariantowej wykazano ponadto, że TMTV wraz z FLIPI2 były niezależnymi, prognostycznymi parametrami dla PFS. Opierając się na tej samej grupie chorych, Cottereau i wsp. [13] opracowali dwuparametrowy model zawierający TMTV i wynik badania PET na zakończenie leczenia pierwszej linii. Autorzy wykazali, że zarówno wysoka TMTV, jak i dodatni wynik badania PET po leczeniu pierwszej linii są negatywnymi czynnikami prognostycznymi w odniesieniu do PFS i OS. Pacjentów z wysoką TMTV cechowało istotnie wyższe ryzyko dodatniego wyniku badania PET na zakończenie leczenia pierwszej linii w porównaniu z chorymi z niską TMTV (30% *v.* 115; p = 0,008) [13]. Wskaźnik prognostyczny oparty na TMTV wydaje się bardzo obiecującym parametrem rokowniczym, ale jego wykorzystanie w codziennej praktyce klinicznej jest ograniczone.

Jednym z najistotniejszych czynników prognostycznych jest czas trwania odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. Casulo i wsp. [14] przeanalizowali przebieg kliniczny u 588 chorych na FL leczonych w pierwszej linii według schematu R-CHOP. U 20% chorych

obserwowano progresję choroby w ciągu 24 miesięcy (POD24, *progression of disease*) od rozpoczęcia leczenia. Prawdopodobieństwo 5-letniego OS u chorych z POD24 było istotnie mniejsze niż u chorych bez POD24 (50% *v.* 90%) [14]. Obecnie poszukuje się parametrów klinicznych i genetycznych, które pozwolą na identyfikację chorych obciążonych ryzykiem POD24 już w chwili rozpoznania FL.

Rokowanie w poszczególnych grupach ryzyka w zależności od wskaźników FLIPI, FLIPI2, PRIMA-PI, M7-FLIPI, odpowiedzi na leczenie pierwszej linii ocenianej w badaniu PET, TMTV oraz POD24 przedstawiono w tabeli 2.11.3.

2.11.5. Leczenie

Decyzja, czy u chorego na FL można zastosować powszechnie używaną w indolentnych NHL (iNHL, *indolent NHL*) strategię uważnej obserwacji (*watch and wait*), czy też wymaga on włączenia leczenia, zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka, stopnia klinicznego zaawansowania według klasyfikacji z Lugano [15], a w stadiach zaawansowanych — od kryteriów opracowanych przez GELF (*Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires*) [16] lub BNL (*British National Lymphoma*). Obecność co najmniej jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii (tab. 2.11.4). U chorych bezobjawowych z małą masą guza generalnie stosuje się strategię obserwacji bez leczenia, a u około kilkunastu procent pacjentów obserwuje się nawet samoistne regresje FL.

2.11.5.1. Leczenie pierwszej linii

Strategia terapeutyczna u chorych na FL zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka oraz od stopnia zaawansowania klinicznego. Dotychczas nie wykazano, że podział G3 na podtypy 3A i 3B ma znaczenie kliniczne. Pacjenci z FL G3 (G3B) powinni być leczeni jak chorzy na DLBCL (*patrz* rozdz. 2.13). Nie ma natomiast jednolitej strategii

Tabela 2.11.4. Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego według GELF (*Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires*) i BNL (*British National Lymphoma*) z późniejszymi modyfikacjami

GELF	BNL
— Masa węzłowa lub pozawęzłowa ≥ 7 cm — Zajęcie ≥ 3 miejsc węzłowych i każde ≥ 3 cm — Splenomegalia > 16 cm w badaniu CT — Naciekanie/ucisk na narządy — Wysięk opłucnowy lub do jamy otrzewnej — Objawy ogólne — Cytopenia (Hb < 10 g/dl, WBC < 1,0 G/l, PLT < 100 G/l) — Obecność komórek chłoniaka we krwi > 5 G/l — Aktywność LDH > normy — Stężenie β_2-mikroglobuliny ≥ 3 g/dl	— Objawy ogólne lub świąd skóry — Szybka uogólniona progresja chłoniaka — Naciek w szpiku (Hb ≤ 10 g/dl, WBC < 3 G/l, PLT < 100 G/l) — Naciek narządów zagrażający życiu — Naciek nerek lub wątroby — Zmiany w kościach

CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; Hb — hemoglobina; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych; PLT (*platelets*) — liczba płytek krwi; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

terapeutycznej u chorych z podtypem G3A, gdyż część badaczy rekomenduje leczenie jak w przypadku FL, a inni jak w DLBCL. Należy jednak podkreślić, że pacjent, u którego w badaniu histopatologicznym w nacieku FL, niezależnie od jego stopnia histopatologicznego, obecny jest naciek DLBCL, powinien być leczony jak chory na DLBCL. Podtyp G3 i wysokie ryzyko według FLIPI przy rozpoznaniu mogą być czynnikami ryzyka histologicznej transformacji do DLBCL [1, 5].

2.11.5.1.1. Postać ograniczona chłoniaka grudkowego

U 15–30% chorych na FL w stopniu G1–G2 występuje ograniczone stadium chłoniaka, tj. I–II według klasyfikacji z Lugano [15]. U chorych tych należy podjąć próbę radykalnej terapii, mimo że pacjenci ci nie mają klasycznych wskazań do rozpoczęcia leczenia. Uważa się, że w przypadku ograniczonego FL — w przeciwieństwie do stadiów zaawansowanych — istnieje szansa na całkowite wyleczenie.

Postępowaniem rekomendowanym przez większość badaczy, w tym ESMO (*European Society for Medical Oncology*) i NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), jest radykalna radioterapia miejsc pierwotnie zajętych (IS-RT, *involved-site radiotherapy*) w dawce 24–30 Gy (ryc. 2.11.1) [17, 18]. Należy jednak podkreślić, że aby mieć pewność, że u chorego nie są zajęte inne obszary węzłowe lub pozawęzłowe, trzeba przeprowadzić dokładną diagnostykę, włącznie z badaniem PET w wątpliwych przypadkach. U chorych na FL w stadium ograniczonym rokowanie po zastosowaniu radioterapii (RTH, *radiotherapy*) jest bardzo dobre; raportowano, że 10-letnie OS osiąga 60–80% chorych, a mediana OS wynosiła około 19 lat [19].

W 2019 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego, retrospektywnego badania, w którym ocenę stopnia zaawansowania przy rozpoznaniu oraz po zakończeniu RTH prowadzono na podstawie badania PET [20]. Do badania włączono 512 chorych na FL, którzy w latach 2000–2017 zostali poddani RTH, w tym u 80% chorych występowało I stadium zaawansowania. Prawdopodobieństwo 5-letniego PFS i 5-letniego OS osiągnęło odpowiednio 69% i 96% chorych. Z kolei 5-letnie PFS było statystycznie dłuższe u chorych na FL w I stadium zaawansowania niż u chorych w II stadium (74% *v.* 49%; $p < 0{,}0001$). W analizie wielowariantowej II stopień klinicznego zaawansowania FL oraz ekspresja BCL2 były niezależnymi, niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi krótszego PFS [20].

W 2012 roku Friedberg i wsp. [21] opublikowali badanie, w którym przeanalizowali, jak wygląda codzienna praktyka kliniczna w leczeniu pacjentów z ograniczoną postacią FL w Stanach Zjednoczonych. Analizowani chorzy byli prospektywnie zgłaszani do amerykańskiego rejestru (*The National LymphoCare Study*) w latach 2005–2007. Łącznie zgłoszono 471 chorych w stadium I, ale tylko u 206 pacjentów, u których przeprowadzono bardzo precyzyjną ocenę zaawansowania klinicznego z mielogramem i trepanobiopsją szpiku oraz CT i/lub PET całego ciała, potwierdzono rzeczywiście stadium I. U 206 chorych w stadium I obserwowano statystycznie dłuższe PFS w porównaniu z pozostałymi 265 chorymi (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 0,63; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,44–0,92). Nie stwierdzono różnic w odniesieniu do OS. Wykazano, że spośród 206 chorych w stadium I 28% otrzymało immunochemioterapię z zastosowaniem rytuksymabu, 27% RTH, 13% immunochemioterapię oraz RTH, u 17% zasto-

Rycina 2.11.1. Schemat postępowania w pierwszej linii leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego w stopniu G1–G2 i w stadium I–II według klasyfikacji z Lugano; IS-RT — radykalna radioterapia miejsc pierwotnie zajętych; CR — remisja całkowita; PR (*partial remission*) — remisja częściowa; NR (*no response*) — brak odpowiedzi

sowano strategię *watch and wait*, 12% chorych otrzymało monoterapię rytuksymabem, a u 3% stosowano inne formy leczenia. Przy medianie obserwacji wynoszącej 57 miesięcy obserwowano statystycznie dłuższe PFS u chorych leczonych immunochemioterapią (HR = 0,36, 95% CI 0,16–0,82) lub immunochemioterapią w połączeniu z RTH (HR = = 0,11, 95% CI 0,01–0,83) w porównaniu z pacjentami poddanymi samej RTH. Nie stwierdzono różnic w zakresie OS przy porównaniu wymienionych grup chorych (IIIB). Wyniki tego badania należy jednak interpretować z dużą ostrożnością; są one cenne, bo ukazują, jak wygląda codzienna praktyka kliniczna w podejściu do leczenia chorych w stadium I FL, niemniej obserwowane różnice nie przekładają się na OS, a przedstawione dane są jedynie analizą retrospektywną. Należy więc stwierdzić, że dopóki w prospektywnych, randomizowanych badaniach nie zostanie wykazana przewaga immunochemioterapii nad IF-RT i RTH na zajęte węzły (IN-RT, *involved-node radiotherapy*) w ograniczonej postaci FL, dopóty u takich chorych należy przestrzegać obowiązujących rekomendacji.

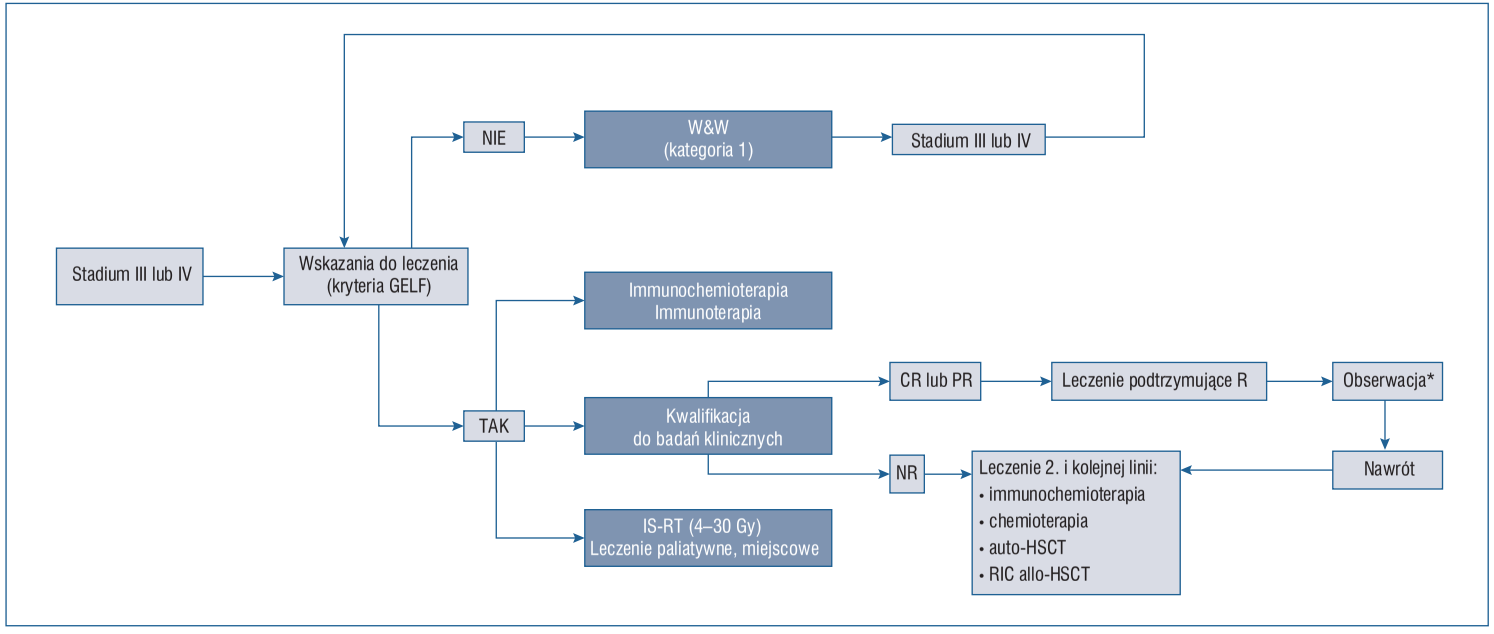
W sytuacji, kiedy potencjalna toksyczność IS-RT może przewyższać korzyści z leczenia, zaleca się strategię *watch & wait*.

2.11.5.1.2. Postać zaawansowana chłoniaka grudkowego

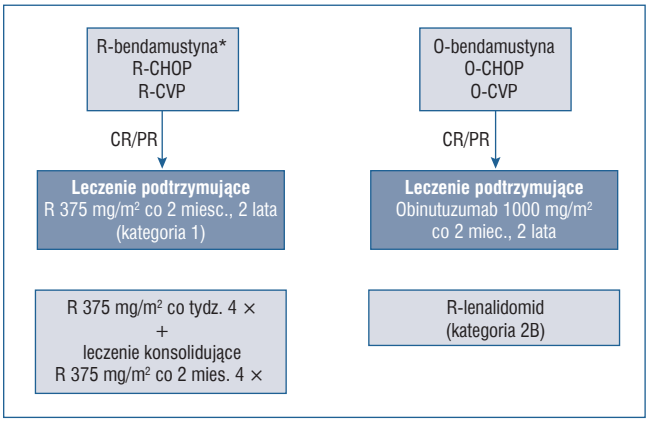
Chorzy na FL (G1–G2) w zaawansowanym stadium choroby, tj. III lub IV według klasyfikacji z Lugano, powinni być leczeni wtedy, gdy spełnione są kryteria GELF lub BNL (tab. 2.11.4). Obecność co najmniej jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii (ryc. 2.11.2).

U chorych bez objawów i z małą masą guza, którzy nie spełniają kryteriów GELF lub BNL, rekomenduje się stosowanie strategii obserwacji bez leczenia, a u 10–20% pacjentów odnotowuje się nawet samoistne regresje FL. W badaniach klinicznych przeprowadzonych przed włączeniem do leczenia rytuksymabu nie wykazano, aby zastosowanie chemioterapii u chorych na FL z małą masą guza przekładało się na wydłużenie OS [22]. W 2014 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania, w którym dowiedziono, że u chorych na FL w stadium zaawansowanym, ale z małą masą guza monoterapia rytuksymabem istotnie wydłuża czas bez konieczności włączania nowego leczenia i istotnie wydłuża PFS, ale nie wpływa na OS w porównaniu z chorymi obserwowanymi [23]. W zaleceniach NCCN wskazano, że u wybranych chorych z małą masa guza, niespełniających kryteriów GELF, można zastosować rytuksymab w monoterapii (375/g/m^2 co tydzień, łącznie 4 razy), a następnie krótkotrwałe leczenie podtrzymujące (4 podania co 2 miesiące) na podstawie wyników randomizowanego badania III fazy SAKK 35/03 [18, 24].

U chorych z zaawansowaną postacią FL i ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia rekomenduje się immunochemioterapię opartą na rytuksymabie (R) bądź obinutuzumabie (O) w połączeniu z bendamustyną, CHOP lub CVP, a więc schematy R-B, R-CHOP lub R-CVP albo O-B, O-CHOP lub O-CVP [18] (ryc. 2.11.3). Wymienione wyżej schematy immunochemioterapii mają równorzędną, pierwszą kategorię rekomendacji według NCCN, z istotną uwagą, że w przypadku wyboru leczenia z bendamustyną konieczne jest włączenie profilaktyki przeciw zakażeniom *Pneumocystis jiroveci pneumonia* (PJP) oraz wirusem ospy wietrznej i półpaśćca (VZV, *Varicella zoster virus*) [18]. Należy również podkreślić, że obecnie obinutuzumab nie jest w Polsce refundowany w leczeniu pierwszej linii u cho-



Rycina 2.11.2. Schemat postępowania w pierwszej linii leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego (G1–G2) w stadium III–IV; *wywiad i badanie przedmiotowe + badanie laboratoryjne co 3–6 miesięcy przez 5 lat, następnie co roku, tomografia komputerowa nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co roku lub gdy są wskazania kliniczne; GELF — *Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires*; W&W — *watch and wait*; IS-RT (*involved-site radiotherapy*) — radykalna radioterapia miejsc pierwotnie zajętych; CR — całkowita remisja; PR (*partial remission*) — częściowa remisja; NR (*no response*) — brak odpowiedzi; R — rytuksymab; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; RIC (*reduced-intensity conditioning*) — kondycjonowanie o zredukowanej intensywności; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych



Rycina 2.11.3. Leczenie pierwszej linii u chorych na chłoniaka grudkowego (G1–G2); R-B — rytuksymab, bendamustyna; R-CHOP — rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; R-CVP — rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; CR — całkowita remisja; PR (*partial remission*) — remisja częściowa; R — rytuksymab; O-B — obinatuzumab, bendamustyna; O-CHOP — obinatuzumab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; O-CVP — obinatuzumab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon

rych na FL. Przed rozpoczęciem immunochemioterapii pierwszej linii należy rozważyć wykonanie badania PET-CT lub ewentualnie badania CT z podaniem środka kontrastowego. Badanie PET-CT jest szczególnie zalecane w przypadku podejrzenia transformacji FL do chłoniaka agresywnego. Proces transformacji należy podejrzewać, jeśli obserwuje się niewspółmierne powiększenie jednej grupy węzłowej, progresję pozawęzłową, objawy B czy znacznie podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). Badanie PET-CT ma służyć wybraniu najbardziej FDG-awidnego miejsca do biopsji węzła lub tkanki pozawęzłowej.

Pierwsze prospektywne, randomizowane badanie porównujące leczenie indukujące zgodnie ze schematem R-CVP, R-CHOP i R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron) opublikowano w 2013 roku [25]. Randomizacji do poszczególnych schematów leczenia poddano 534 pacjentów w zaawansowanym stadium FL. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wyniósł 88%, 93% i 91% odpowiednio u chorych leczonych według schematu R-CVP, R-CHOP i R-FM ($p = 0{,}247$). Przy medianie obserwacji równej 34 miesiące szacowane 3-letnie PFS wynosiło odpowiednio 52%, 68% i 63% ($p = 0{,}011$), a 3-letnie OS było takie samo dla 3 grup chorych i wynosiło 95%. Neutropenię 3.–4. stopnia według WHO obserwowano statystycznie częściej u chorych leczonych R-FM (64%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi R-CVP (28%) lub R-CHOP (50%, $p < 0{,}001$). Małopłytkowość 3.–4. stopnia według WHO odnotowano częściej u chorych leczonych R-CHOP (3%) lub R-FM (8%) niż R-CVP (0%, $p < 0{,}001$). Nie wykazano statystycznej różnicy w częstości występowania infekcji 3.–4. stopnia według WHO pomiędzy poszczególnymi grupami chorych. Biorąc pod uwagę wydłużenie PFS i toksyczność leczenia, immunochemioterapia R-CHOP wydaje się mieć przewagę nad pozostałymi schematami, jednak przy wyborze leczenia indukującego należy zawsze ocenić indywidualne ryzyko u chorego

i uwzględnić wczesną i późną kardiotoksyczność antracyklin oraz obecność w wywiadzie lekarskim chorób układu sercowo-naczyniowego (IA).

W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy (STiL [*Study group indolent Lymphomas*]) porównano schemat R-B z R-CHOP u chorych na chłoniaki indolentne i MCL [26]. Do badania włączono 549 chorych, w tym 274 poddano randomizacji do grupy leczonej R-B, a 275 do grupy leczonej według schematu R-CHOP. W obu grupach ponad 50% chorych stanowili pacjenci z FL w III lub IV stadium zaawansowania. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było PFS i wykazanie, że u chorych leczonych R-B PFS nie jest krótsze o więcej niż 10% niż u pacjentów leczonych według schematu R-CHOP (badanie *non-inferiority*). Przy medianie obserwacji równej 45 miesięcy dla 279 chorych na FL mediana PFS w grupie leczonej R-B nie została osiągnięta, a w grupie leczonej R-CHOP wynosiła 40,9 miesiąca ($p = 0,0072$). Nie było statystycznych różnic w zakresie OS między obiema grupami, a mediana OS w żadnej z grup nie została osiągnięta. Schemat R-B był przez chorych lepiej tolerowany niż R-CHOP; statystycznie rzadziej obserwowano toksyczność hematologiczną ($p < 0,0001$), infekcje ($p = 0,0025$), obwodowe neuropatie ($p < 0,0001$), zapalenie jamy ustnej ($p < 0,0001$) oraz łysienie ($p < 0,0001$). Z kolei w grupie R-B częściej występowały skórne reakcje nadwrażliwości i rumień niż w grupie leczonej R-CHOP ($p = 0,024$) [26] (IA). Należy jednak podkreślić, że w opisanym wyżej badaniu chorzy nie otrzymywali leczenia podtrzymującego rytuksymabem po uzyskaniu CR lub PR po leczeniu indukującym remisję.

W kolejnym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy (BRIGHT) porównano skuteczność schematu R-B ze skutecznością stosowania R-CHOP lub R-CVP u chorych na iNHL i MCL [27]. Wyniki nie wykazały różnic w zakresie odsetków CR (31% u chorych leczonych wg schematu R-B i 25% u chorych leczonych wg schematu R-CHOP/R-CVP; $p = 0,02$), jak i ORR — odpowiednio 97% w porównaniu z 91%; $p = 0,01$. Częstość nudności i skórnych reakcji nadwrażliwości była większa u chorych leczonych według schematu R-B ($p < 0,05$), a częstość obwodowych polineuropatii i wyłysienia — większa u chorych otrzymujących R-CHOP/R-CVP [27]. Wyniki aktualizacji tego badania po 5-letnim okresie obserwacji wskazują, że chorych leczonych według schematu R-B cechuje dłuższe 5-letnie PFS niż pacjentów otrzymujących R-CHOP/R-CVP (65,5% *v.* 55,8%; $p = 0,0025$), ale nie stwierdzono różnic w odniesieniu do OS. W grupie leczonej zgodnie ze schematem R-B obserwowano natomiast większą częstość wtórnych nowotworów [28].

W 2017 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego, prospektywnego, randomizowanego badania III fazy (GALLIUM), w którym obinutuzumab w połączeniu z chemioterapią CHOP, CVP lub B porównano ze standardową immunochemioterapią R-CHOP, R-CVP lub R-B [29]. Obinutuzumab jest nowym przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 II typu, którego fragment Fc zmodyfikowano metodą glikoinżynierii, tak aby zwiększyć powinowactwo przeciwciała do receptora FcγRIIIa na komórkach efektorowych, a tym samym zwiększyć mechanizm cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cell cytotoxicity*). Do badania włączono 1202 nieleczonych chorych na FL w zaawansowanym stadium klinicznym. Chorzy, którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu indukującym, kontynuowali leczenie podtrzymujące odpowiednio obinutuzumabem lub rytuksymabem podawanymi co 2 miesiące przez 2 lata lub krócej, jeśli doszło do

progresji choroby (PD, *progression disease*). Przy medianie obserwacji wynoszącej 34,5 miesiąca wykazano statystycznie niższe ryzyko progresji, nawrotu lub zgonu u chorych otrzymujących immunochemioterapię opartą na obinutuzumabie w porównaniu z pacjentami leczonymi immunochemioterapią zawierającą rytuksymab. Prawdopodobieństwo 3-letniego PFS osiągnęło odpowiednio 80% i 73% chorych (p = 0,001). Nie obserwowano różnic między dwoma badanymi grupami w zakresie CR, ORR ani OS. Działania niepożądane w stopniu 3.–5. według WHO częściej obserwowano w grupie chorych otrzymujących obinutuzumab niż rytuksymab (74,6% *v.* 67,8%), w tym najczęściej były to objawy związane z infuzją przeciwciała. Podobnie częściej wśród chorych leczonych obinutuzumabem (46,1% *v.* 39,9%) występowały poważne działania niepożądane (SAE, *serious adverse event*). Należy podkreślić, że u chorych leczonych bendamustyną, w połączeniu zarówno z obinutuzumabm, jak i rytuksymabem, częściej obserwowano SAE (w tym głównie infekcje i wtórne nowotwory) zakończone zgonem niż u otrzymujących R-CHOP lub R-CVP (4% *v.* 2%). Objawy te występowały częściej w fazie leczenia podtrzymującego oraz u chorych w wieku powyżej 70 lat [29]. Ze względu na zwiększoną częstość zagrażających życiu infekcji w rekomendacjach NCCN wprowadzono zapis o obowiązkowej profilaktyce przeciwko PJP i VZV u chorych otrzymujących bendamustynę w połączeniu z przeciwciałem anty-CD20. Na podstawie badania GALLIUM obinutuzumab w połączeniu z chemioterapią uzyskał w lipcu 2017 roku rejestrację *European Medicines Agency* (EMA) jako leczenie pierwszej linii u chorych w zaawansowanych stadiach FL. W 2019 roku Seymour i wsp. [30] opublikowali wyniki dodatkowej analizy badania GALLIUM, w której ocenili częstość występowania POD24 i jej wpływ na odległe wyniki leczenia. U chorych leczonych immunochemioterapią z obinutuzumabem ryzyko wystąpienia POD24 było o 46% (95% CI 25,0–61,1%) niższe niż u chorych leczonych immunochemioterapią z rytuksumabem. Zaobserwowano ponadto, że 2-letnie OS osiągało 82% (95% CI 74,2–91,3%) żyjących chorych z POD24 w porównaniu z 98% (95% CI 97,1–99,2%) chorych bez POD24. Dostosowane do wieku HR dla 2-letniego OS wynosiło 12,2 (95% CI 5,6–26,5%) [30]. Wyniki tej analizy wskazują, że immunochemioterapia z obinutuzumabem istotnie obniża ryzyko POD24 w porównaniu z chorymi leczonymi rytuksymabem, a wystąpienie POD24 u chorych na FL wiąże się z wyższym ryzykiem zgonu.

Wyniki badania GALLIUM wyznaczyły nowy standard w leczeniu pierwszej linii u chorych w zaawansowanych stadiach FL (IA).

W leczeniu indukującym u chorych na FL jest również możliwość podania terapii bez użycia klasycznych leków cytostatycznych, tj. schematu opartego na rytuksymabie i lenalidomidzie [18]. W 2014 roku opublikowano wyniki badania II fazy, w którym zastosowano leczenie indukujące oparte na lenalidomidzie w połączeniu z rytuksymabem (R-Len) u 110 nieleczonych wcześniej chorych na chłoniaki indolentne w III lub IV stopniu zaawansowania według klasyfikacji Ann Arbor, w tym u 46 chorych na FL [31]. Lenalidomid stosowano w dawce 20 mg/dobę w dniach 1.–21. każdego cyklu i rytuksymabu w dawce 375 mg/m^2 1. dnia 28-dniowego cyklu przez 6 cykli. Zakładano możliwość przedłużenia terapii do 12 cykli u chorych, którzy odnosili korzyść kliniczną po 6 cyklach. Głównym punktem końcowym była ocena ORR, a cele drugorzędowe obejmowały między innymi ocenę PFS i OS. Stwierdzono, że u chorych na FL odsetek ORR wyniósł 98% (87% CR i 11% PR). Ponadto zaobserwowano, że odpowiedź molekularna u chorych na FL pogłębia

się w czasie. Przed leczeniem stwierdzano obecność markerowej translokacji t(14;18) w komórkach krwi obwodowej lub szpiku kostnego u 41% chorych na FL, po 3 cyklach leczenia — odsetek dodatnich wyników zmniejszył się do 11%, a po 6 cyklach do 5%. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że schemat R-Len w pierwszej linii leczenia chorych na FL stanowi wartościową opcję terapeutyczną (IIA).

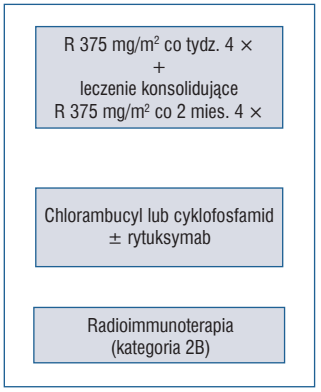
W 2018 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego, prospektywnego, randomizowanego badania III fazy (RELEVANCE), w którym 1030 chorych na FL otrzymywało R-Len lub rytuksymab w połączeniu z chemioterapią (R-CVP, R-CHOP, R-B — do wyboru badacza) oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem [32]. Na schemat R-Len składało się 18 cykli obu leków, a następnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem co 2 miesiące przez rok. Z kolei chorzy po zakończeniu standardowej immunochemioterapii i uzyskaniu odpowiedzi otrzymywali leczenie podtrzymujące rytuksymabem co 2 miesiące przez 2 lata. W 120. tygodniu badania nie wykazano różnic w zakresie CR ani niepotwierdzonych CR (CRu, *unconfirmed complete response*) oraz ORR między chorymi leczonym R-Len i immunochemioterapią. Prawdopodobieństwo 3-letniego PFS osiągnęło 77% chorych z grupy leczonej według schematu R-Len i 78% chorych leczonych immunochemioterapią (p = 0,13). Nie obserwowano także różnic w odniesieniu do OS. W grupie poddanej immunochemioterapii odnotowano większą częstość neutropenii 3. lub 4. stopnia według WHO (32% *v.* 50%) i gorączki neutropenicznej niezależnie od jej stopnia (2% *v.* 7%), a w grupie leczonej R-Len — większą częstość skórnych reakcji nadwrażliwości (7% *v.* 1%) [32]. Wyniki badania RELEVANCE wskazują na podobną skuteczność R-Len i immunochemioterapii (R-CHOP, R-CVP, R-B), dlatego przy wyborze rodzaju leczenia mogą ewentualnie pomóc różnice w profilu bezpieczeństwa wymienionych wyżej schematów. Należy podkreślić, że w rekomendacjach ESMO z 2016 roku [17] schemat R-Len nie jest wymieniany jako możliwa opcja leczenia pierwszej linii u pacjentów z zaawansowaną postacią FL. Obecnie lenalidomid w tym wskazaniu nie jest w Polsce refundowany.

Przy przeciwwskazaniach do systemowej immunochemioterapii można zastosować paliatywnie IS-RT w dawce 4–30 Gy. U starszych chorych, z licznymi chorobami towarzyszącymi, preferowanym sposobem leczenia jest monoterapia rytuksymabem (4 dawki rytuksymabu 375 mg/m^2 co tydzień). Alternatywą może być monoterapia cyklofosfamidem, leczenie skojarzone cyklofosfamidem lub chlorambucylem z rytuksymabem lub bez niego albo radioimmunoterapia (RIT) (ryc. 2.11.4).

Należy pamiętać, że przed zastosowaniem immunochemioterapii trzeba ocenić u chorego status zakażenia HBV, to jest HBsAg i HbcAb. U chorych z pozytywnymi wynikami należy włączyć profilaktykę przeciwwirusową oraz rutynowo monitorować stan wiremii.

2.11.5.2. Leczenie podtrzymujące

U chorych na FL, którzy osiągną CR lub PR po leczeniu indukującym, rekomenduje się leczenie podtrzymujące [17, 18]. W 2011 roku opublikowano wyniki randomizowanego, wieloośrodkowego badania PRIMA dotyczącego roli leczenia podtrzymującego rytuksymabem u chorych na FL. Do badania włączono 1217 chorych na FL z dużą masą guza [33]. Chorzy otrzymywali zgodnie ze standardami w poszczególnych ośrodkach leczenie indukujące według schematu R-CHOP, R-COP lub R-FCM (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron). Tysiąc dziewiętnastu pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą



Rycina 2.11.4. Chorzy starsi lub z przeciwwskazaniami do immunochemioterapii; R — rytuksymab

remisję (CR) lub częściową (PR, *partial remission*) po leczeniu indukującym, następnie poddani randomizacji do leczenia podtrzymującego rytuksymabem w dawce 375 mg/m^2 we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata (505 chorych) lub do grupy obserwowanej (513 chorych). Przy medianie obserwacji również 36 miesięcy 3-letnie PFS wynosiło 74,9% w grupie leczonej z zastosowaniem rytuksymabu i 57,6% w grupie obserwowanej ($p < 0,0001$). Wykazano również statystycznie istotne wydłużenie czasu do kolejnego leczenia przeciwchłoniakowego (HR = 0,60, 95% CI 0,47–0,76; $p < 0,0001$) u chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące w porównaniu z pacjentami poddanymi obserwacji. Nie wykazano różnic w zakresie OS pomiędzy dwiema grupami chorych. Objawy uboczne 3.–4. stopnia według WHO obserwowano statystycznie częściej wśród chorych, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące, niż w grupie obserwowanej ($p = 0,0026$), w tym głównie infekcje w 2.–4. stopniu ($p < 0,0001$). Na podstawie wyników badania PRIMA leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po immunochemioterapii pierwszej linii, jest rekomendowane przez ESMO i NCCN [17, 18] (IA).

Zgodnie z wynikami badania GALLIUM [29] chorzy, którzy po immunochemioterapii indukującej opartej na obinutuzumabie (O-B, O-CHOP, O-CVP) uzyskają CR lub PR, powinni otrzymywać leczenie podtrzymujące obinutuzumabem w dawce 1000 mg w dożylnym wlewie co 2 miesiące przez 2 lata (IA).

Z kolei pacjenci otrzymujący w leczeniu indukującym rytuksymab (4 dawki rytuksymabu 375 mg/m^2 co tydzień) powinni w leczeniu podtrzymującym kontynuować rytuksymab w powyższej dawce 4 razy co 2 miesiące [24].

W rekomendacjach ESMO [17] i NCCN [18] dopuszcza się możliwość stosowania RIT w ramach leczenia konsolidującego u chorych w pierwszej remisji FL. W 2013 roku Morschhauser i wsp. [34] opublikowali wyniki długoletniej obserwacji (mediana 7,3 roku) chorych leczonych w międzynarodowym randomizowanym badaniu FIT (*First-Line Indolent Trial*). Czterystu dziewięciu chorych na FL w stadium II–IV, którzy uzyskali CR, CRu lub PR po leczeniu pierwszej linii, poddano randomizacji do leczenia konsolidującego ibrytumomabem tiuksetanem znakowanym radioaktywnym itrem-90 (^{90}Y-ibritumomab) lub do obserwacji. Radioimmunoterapię stosowano w następującym schemacie: rytuksymab w dawce 250 mg/m^2 dożylnie w dniu –7. i w dniu 0., a następnie jednorazowa infuzja ^{90}Y-ibritumomabu w dawce 14,8 MBq/kg mc. (0,4 mCi/kg mc.), tak aby całkowita dawka

nie przekroczyła 1184 MBq (32 mCi). Szacowane 8-letnie PFS u chorych otrzymujących leczenie konsolidujące wynosiło 41%, a u chorych obserwowanych — 22% ($p < 0,0001$). Znamienną statystycznie poprawę w zakresie PFS obserwowano również w podgrupach chorych, którzy uzyskali zarówno CR/CRu ($p = 0,008$), jak i PR ($p < 0,001$) po leczeniu pierwszej linii. Nie obserwowano różnic pomiędzy chorymi otrzymującymi leczenie konsolidujące a chorymi obserwowanymi w zakresie 8-letniego OS (odpowiednio 84% *v.* 81%; $p = 0,045$). Częstość wtórnych zespołów mielodysplastycznych/ostrych białaczek szpikowych (MDS/AML, *myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia*) była statystycznie większa wśród chorych leczonych ^{90}Y-ibritumomabem, a roczna zapadalność wynosiła 0,5% w porównaniu z 0,07% w grupie poddanej obserwacji ($p = 0,042$). Przy interpretacji wyników tego badania należy zwrócić uwagę, że jedynie 14,4% chorych leczono immunochemioterapią w pierwszej linii, a analiza PFS w tej podgrupie chorych nie wykazała istotnej różnicy w porównaniu z pacjentami obserwowanymi ($p = 0,36$). Wydaje się więc, że leczenie konsolidujące RIT nie przynosi większych korzyści chorym, w sytuacji gdy leczenie podtrzymujące przeciwciałami anty-CD20 stało się standardem postępowania [17].

2.11.5.3. Choroba oporna lub nawrotowa

Wskazania do leczenia chorych na FL w okresie nawrotu lub progresji chłoniaka są takie same jak do leczenia pierwszej linii i opierają się na kryteriach grupy GELF lub BNL (tab. 2.11.4). Nawrót chłoniaka powinien być udokumentowany histologicznie, żeby wykluczyć transformację FL w agresywnego chłoniaka, zwłaszcza jeśli obserwuje się podwyższoną aktywność LDH — szczególnie znaczne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji, pojawienie się pozawęzłowych ognisk chłoniaka, objawy ogólne. Pomocne w zdiagnozowaniu transformacji jest badanie PET w połączeniu z CT (PET-CT). Należy pamiętać, że PET nigdy nie powinno zastępować biopsji z badaniem histopatologicznym.

U chorych na FL w pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby, którzy wymagają leczenia, rekomenduje się kilka metod postępowania (tab. 2.11.5), a wybór rodzaju terapii zależy od odpowiedzi na leczenie pierwszej linii i czasu jej trwania, wieku chorego, jego stanu ogólnego i chorób towarzyszących. Jeśli odpowiedź na leczenie pierwszej linii utrzymywała się dłużej niż 24 miesiące, to można powtórzyć ten sam schemat immunochemioterapii oraz zastosować leczenie podtrzymujące rytuksymabem 375 mg/m^2 co 3 miesiące przez 2 lata. Należy jednak podkreślić, że skuteczności leczenia podtrzymującego rytuksymabem po leczeniu drugiej linii nie oceniano u chorych, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące rytuksymabem po leczeniu pierwszej linii i dlatego nie powinno się stosować leczenia podtrzymującego rytuksymabem u tych pacjentów, którzy mają nawrót choroby w trakcie pierwszego leczenia podtrzymującego [17].

W leczeniu chorych z wczesnym nawrotem FL, tj. szybciej niż po 12–24 miesiącach, zaleca się wybór chemioterapii, której wcześniej nie stosowano, na przykład bendamustyną po CHOP lub odwrotnie. Rytuksymab powinien być łączony z chemioterapią tylko wtedy, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab trwała dłużej niż 6–12 miesięcy od jego zakończenia [17]. W przypadku oporności na rytuksymab zaleca się leczenie skojarzone obinutuzumabem w połączeniu z bendamustyną (O-B) [17, 18, 35, 36].

Tabela 2.11.5. Schematy terapii rekomendowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego (na podstawie [18])

— Immunochemioterapia jak w 1. linii leczenia oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m^2 co 3 mies., przez 2 lata — Bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem w dawce 1000 mg/m^2 co 2 mies. × 12 — R-B — Lenalidomid ± rytuksymab — RIT — Idelalisib (oporność na rytuksymab i leki alkilujące) — Copanlisib, duvelisib (nawrót/ oporność po 2 wcześniejszych liniach leczenia) — Schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL
Leczenie konsolidujące: — auto-HSCT — allo-HSCT (wybrani chorzy)

R-B — rytuksymab i bendamustyna; RIT — radioimmunoterapia; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

W 2016 roku opublikowano wyniki randomizowanego, wieloośrodkowego badania III fazy (GADOLIN), w którym porównano bendamustynę w monoterapii (120 mg/m^2 1. i 2. dnia przez 6 cykli co 28 dni) z bendamustyną (90 mg/m^2 1. i 2. dnia przez 6 cykli co 28 dni) w połączeniu z obinutuzumabem (1000 mg *i.v.* 1., 8. i 15. dnia cyklu 1. oraz 1. dnia w cykli 2.–6. co 28 dni) wraz z leczeniem podtrzymującym obinutuzumabem (1000 mg *i.v.* co 2 miesiące, 12 podań) w populacji 413 pacjentów z iNHL opornymi na rytuksymab, w tym u 335 chorych na FL [35]. W pierwszej analizie, przy medianie obserwacji 21,1 miesiąca, wykazano przewagę leczenia skojarzonego O-B, w przypadku którego mediana PFS nie została osiągnięta, a w grupie leczonej bendamustyną wynosiła 13,8 miesiąca ($p < 0,0001$). Zastosowanie schematu O-B obniżało o 52% ryzyko progresji/ /nawrotu choroby lub zgonu w porównaniu z chorymi leczonymi bendamustyną w monoterapii. W chwili publikacji pierwszych wyników nie wykazano różnic w zakresie OS. W 2018 roku ukazały się zaktualizowane wyniki badania GADOLIN [36], które u chorych na FL nie tylko potwierdzają przewagę schematu O-B nad monoterapią bendamustyną w zakresie PFS (odpowiednio mediana PFS 25,3 mies. *v.* 14 miesięcy; $p < 0,0001$), ale również wskazują na statystycznie istotne wydłużenie OS (w grupie leczonej O-B mediana nieosiągnięta *v.* 53,9 mies. w grupie leczonej z zastosowaniem bendamustyny; $p = 0,006$). Objawy niepożądane (AE, *adverse event*) obserwowano u 72,5% oraz 65,5% chorych odpowiednio w grupie leczonej według schematu O-B i w grupie leczonej bendamustyną, w tym neutropenię (34,8% *v.* 27,1%), małopłytkowość (10,8% *v.* 15,8%), niedokrwistość (7,4% *v.* 10,8%) oraz objawy związane z infuzją (9,3% *v.* 3,4%). Z kolei SAE odnotowano u 43,6% chorych leczonych O-B i 36,9% pacjentów otrzymujących bendamustynę, w tym SAE zakończone zgonem wystąpiły odpowiednio u 7,8% oraz 6,4% chorych [36]. Wyniki badania wskazują na przewagę schematu O-B nad monoterapią bendamustyną w zakresie PFS i OS, należy jednak podkreślić, że chorzy w grupie leczonej immunochemioterapią byli również poddani leczeniu podtrzymującemu obinutuzuma-

bem. Na podstawie badania GADOLIN obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w obinutuzumab w monoterapii w leczeniu podtrzymującym uzyskał rejestrację EMA w 2016 roku u chorych na FL, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie zawierające rytuksymab lub u których doszło do progresji w trakcie lub maksymalnie w ciągu 6 miesięcy po leczeniu według schematu zawierającego rytuksymab (IA). W Polsce w tym wskazaniu obinutuzumab nie jest jeszcze refundowany.

W 2016 roku opublikowano wyniki 8-letniej obserwacji w randomizowanym badaniu III fazy, w którym porównywano skuteczność immunochemioterapii R-B i R-F (rytuksymab, fludarabina) u 230 pacjentów z nawrotowym iNHL, w tym FL i MCL [37]. U chorych otrzymujących R-B obserwowano większe odsetki ORR ($p < 0,0001$), w tym CR ($p = 0,0002$), większe prawdopodobieństwo PFS ($p < 0,0001$) i OS ($p = 0,012$) niż u pacjentów leczonych R-F (IA). Wyniki powyższego badania wskazują na przewagę schematu R-B nad R-F u chorych z nawrotem FL.

Na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) rekomendowanym postępowaniem u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu drugiej linii, jest terapia podtrzymująca rytuksymabem w dawce 375 mg/m^2 we wlewie dożylnym co 3 miesiące przez 2 lata [38]. Przy medianie obserwacji równej 6 lat mediana PFS wynosiła 3,7 roku u chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące i 1,3 roku u chorych obserwowanych (HR = 0,55; $p < 0,001$). Podobną zależność odnotowano w podgrupie pacjentów, którzy w leczeniu indukującym otrzymali CHOP (HR = 0,37; $p < 0,001$) lub R-CHOP (HR = 0,69; $p = 0,003$). Po raz pierwszy w FL wykazano, że leczenie podtrzymujące wpływa na wydłużenie OS. Szacowane 5-letnie OS osiągnęło 74% chorych leczonych rytuksymabem w porównaniu z 64% chorych obserwowanych (HR = 0,7; $p = 0,07$) (IA). Trzeba jednak zauważyć, że pacjenci, u których doszło do progresji FL w trakcie leczenia podtrzymującego rytuksymabem po leczeniu pierwszej linii lub w ciągu 6 miesięcy od jego zakończenia, raczej nie odniosą korzyści z leczenia podtrzymującego tym lekiem zastosowanym po leczeniu drugiej linii.

Jednym z rekomendowanych przez NCCN schematów leczenia chorych z nawrotem FL są terapie oparte na lenalidomidzie [18]. W 2015 roku Leonard i wsp. [39] opublikowali wyniki randomizowanego badania II fazy (ALLIANCE), w którym pacjenci z nawrotem FL otrzymywali rytuksymab w monoterapii (375 mg/m^2 *i.v.* w 4 podaniach co tydzień) lub lenalidomid w monoterapii (15 mg/d. w dniach 1.–21. cyklu 1., z 7-dniową przerwą i 20 mg/d. w dniach 1.–21., z 7 dniową przerwą w cyklach 1.–12.), lub R-Len. Grupę badania leczoną rytuksymabem w monoterapii wcześnie zamknięto. W grupie leczonej R-Len odsetek ORR wyniósł 76%, w tym 39% chorych osiągnęło CR, a w grupie leczonej lenalidomidem odnotowano ORR równy 53% i CR wynoszący 20% ($p = 0,029$). Przy medianie obserwacji 2,5 roku mediana PFS u chorych leczonych R-Len wynosiła 2 lata, a u pacjentów leczonych lenalidomidem w monoterapii — 1,1 roku ($p = 0,0023$). Prawdopodobieństwo OS było podobne w obu analizowanych grupach [39]. Z kolei w 2019 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania III fazy (AUGMENT), w którym u 358 pacjentów z opornym lub nawrotowym FL i chłoniakami strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), z zachowaną wrażliwością na rytuksymab, stosowano

R-Len (12 cykli z lenalidomidem, rytuksymab w dawce 375 mg/m^2 co tydzień przez 4 tygodnie 1. cyklu, a następnie 1. dnia cykli 2.–5.) lub rytuksymab w połączeniu z placebo w identycznym schemacie dawkowania jak w przypadku R-Len [40]. Mediana PFS była istotnie dłuższa w grupie leczonej R-Len w porównaniu z grupą otrzymującą rytuksymab z placebo (39,4 mies. *v.* 14,1 mies.; p < 0,0001). Zaobserwowano ponadto, że w podgrupie chorych na FL 2-letnie OS osiągało 95% pacjentów w porównaniu z 86% wśród chorych otrzymujących rytuksymab z placebo (p = 0,02) [40]. Wyniki obu tych badań wskazują na przewagę leczenia skojarzonego R-Len nad monoterapią rytuksymabem lub lenalidomidem i jego skuteczność u chorych na nawrotowego lub opornego FL. Leczenie lenalidomidem w tym wskazaniu nie jest refundowane w Polsce.

Obiecującą grupą leków, szczególnie dla chorych z opornym FL lub w drugim i kolejnym nawrocie choroby, są inhibitory kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinases*).

W 2014 roku opublikowano wyniki badania II fazy z zastosowaniem idelalisibu — doustnego selektywnego inhibitora izoformy delta PI3K — u 125 chorych na iNHL opornych na wcześniejszą chemioterapię z zastosowaniem rytuksymabu i leków alkilujących [41]. Idelalisib stosowano w dawce 150 mg 2 razy/dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Łączny odsetek odpowiedzi wynosił 57%, w tym 6% chorych uzyskało CR, a mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1,9 miesiąca. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12,5 miesiąca, mediana PFS — 11 miesięcy i była dwa razy dłuższa niż mediana PFS w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na ostatnio stosowane leczenie, przed włączeniem do badania, a mediana OS — 20,3 miesiąca. W aktualizacji wyników tego badania opublikowanej w 2017 roku [42], dotyczącej 72 (58%) chorych na FL, wykazano, że ORR wyniósł 55,6%. Mediana OS u chorych na FL nie została osiągnięta, a szacowane OS w 1. i 2. roku wynosiło odpowiednio 87% i 68%. W lipcu 2014 roku idelalisib w monoterapii zarejestrowano do leczenia chorych na FL opornych na rytuksymab i leki alkilujące (IIA). Obecnie lek nie uzyskał refundacji w Polsce. W 2017 roku ukazały się również wyniki retrospektywnej analizy [43] wymienionego wyżej badania II fazy, w której spośród 72 chorych na FL leczonych idelalisibem wyodrębniono 37 pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem, u których obserwowano POD24 po pierwszej linii immunochemioterapii. Od momentu włączenia idelalisibu mediana PFS u chorych z POD24 wyniosła 11,1 miesiąca, 5-letnie OS uzyskało 79% pacjentów, a mediana OS nie została osiągnięta [43]. Powyższe wyniki wskazują, że zastosowanie idelalisibu w populacji chorych na FL wysokiego ryzyka, u których po leczeniu pierwszej linii rozwija się POD24, mogłoby stanowić rodzaj celowanej terapii sekwencyjnej.

W 2017 roku opublikowano wyniki badania II fazy [44], w którym 142 pacjentom z nawrotowym lub opornym iNHL, po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia, podawano copanlisib — inhibitor izoformy alfa i delta PI3K. Copanlisib stosowano w dawce 60 mg dożylnie w dniach 1., 18., 15. każdego 28-dniowego cyklu, a leczenie prowadzono do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W całej badanej grupie ORR wyniósł 59%, w tym 12% CR, a wśród 104 chorych na FL odsetek ORR również wyniósł 59%, w tym 14% CR. W całej grupie chorych mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 22,6 miesiąca, a u chorych na FL — 12,2 miesiąca. Z kolei w całej grupie mediana PFS wynosiła 11,2 miesiąca, a mediana OS nie została osiągnięta. Najczęściej odnotowane

AE w 3.–4. stopniu według WHO obejmowały przemijającą hiperglikemię (41% chorych), przemijające nadciśnienie tętnicze (24%), neutropenię (24%) i zapalenia płuc (15%) [44]. Lek został zarejestrowany w tym wskazaniu przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2017 roku. W 2018 roku FDA zarejestrowała kolejny lek z tej grupy, duvelisib — inhibitor izoformy gamma i delta PI3K, na podstawie wyników badania II fazy (DYNAMO) [45] przeprowadzonego u 129 chorych na iNHL (FL, MZL i chłoniaka z małych limfocytów B [SLL, *small lymphocytic B-cell lymphoma*]). U wszystkich pacjentów włączonych do badania występowała choroba oporna zarówno na rytuksymab, jak i chemioterapię lub RIT. Duvelisib stosowano w dawce 25 mg doustnie 2 razy/dobę w 28-dniowych cyklach do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Wykazano, że ORR osiągnęło 47% pacjentów (42% z FL, 39% z MZL i 68% z SLL). Szacowana mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 10 miesięcy, a szacowana mediana PFS — 9,5 miesiąca. Wśród AE powyżej 3. stopnia według WHO najczęściej obserwowano neutropenię (25%), biegunkę 15%), niedokrwistość (15%) i małopłytkowość (12%) [45]. Wyniki badania wskazują na skuteczność i akceptowalną toksyczność duvelisibu u ciężko przeleczonych chorych na iNHL, w tym FL. Należy jednak podkreślić, że skuteczność kliniczna i odległe wyniki leczenia zarówno copanlisibem, jak i duvelisibem wymagają potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych.

W drugiej i kolejnych remisjach FL u młodszych chorych rekomenduje się konsolidację remisji za pomocą przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation)* [17, 18]. Wykazano, że u chorych z nawrotem FL zastosowanie w drugiej linii leczenia immunochemioterapii i konsolidacji auto-HSCT wydłuża OS. Do czynników, które wpływają na wydłużenie OS chorych po auto-HSCT, należą wcześniejsza liczba linii chemioterapii poniżej 3, zachowana wrażliwość chłoniaka na chemioterapię, niskie ryzyko według FLIPI w momencie auto-HSCT. Należy pamiętać, że u pacjentów, u których w przyszłości będą mobilizowane komórki macierzyste, powinno się w pierwszej czy kolejnych liniach leczenia unikać schematów opartych na analogach zasad purynowych. Nie zaleca się zastosowania auto-HSCT jako konsolidacji w pierwszej remisji, gdyż w 4 randomizowanych badaniach nie wykazano wpływu tej procedury na wydłużenie OS [17].

W 2018 roku Jurinovic i wsp. [46] opublikowali wyniki retrospektywnej analizy u chorych w zaawansowanym stadium FL leczonych w prospektywnych badaniach prowadzonych przez GLSG (*German Low Grade Lymphoma Study Group*), u których obserwowano POD24 i których poddano leczeniu drugiej linii konsolidowanemu lub nie za pomocą auto-HSCT. Wykazano, że 5-letnie PFS (liczone od rozpoczęcia leczenia 2. linii) osiągnęło 51% chorych, których poddano procedurze auto-HSCT, w porównaniu z 19% pacjentów, u których nie wykonano auto-HSCT ($p < 0,0001$). Podobnie 5-letnie OS (liczone od rozpoczęcia leczenia 2. linii) osiągnęło 77% chorych po auto-HSCT i 59% bez auto-HSCT ($p = 0,03$). Wyniki tego badania wskazują, że u chorych obciążonych wysokim ryzykiem (z POD24) auto-HSCT jako konsolidacja leczenia drugiej linii stanowi korzystną opcję leczenia, a odległe wyniki takiej strategii terapeutycznej powinny być ocenione w prospektywnych badaniach klinicznych [46]. Podobnie Casulo i wsp. [47] przeanalizowali wpływ auto-HSCT na przebieg kliniczny chorych na FL opornych na leczenie immunochemioterapią pierwszej linii lub z POD24 na podstawie danych z CIBMTR (*Center for International*

Blood and Marrow Transplant Research) i NLCS (*National LymphoCare Study*). Zaobserwowano, że 5-letnie przeżycie chorych, u których wykonano auto-HSCT w ciągu 1 roku od niepowodzenia leczenia pierwszej linii, wynosiło 73% w porównaniu z 60% u chorych, którzy nie byli poddani procedurze auto-HSCT (p = 0,05). Ponadto w analizie wielowariantowej wykonanie auto-HSCT w ciągu roku korelowało z istotnie niższym ryzykiem zgonu (HR = 0,63, 95% CI 0,42–0,94; p = 0,02) [47].

Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest jedyną metodą terapii dającą szansę na wyleczenie chorych w zaawansowanych postaciach choroby. Komórki FL są bardzo wrażliwe na reakcję przeszczep przeciwko chłoniakowi (GvL, *graft versus lymphoma*), która jest silniej wyrażona w chłoniakach indolentnych niż w agresywnych. W badaniach retrospektywnych i prospektywnych wykazano, że chemiowrażliwość nowotworu, a nie rodzaj kondycjonowania (mieloablacyjne *v.* o zredukowanej intensywności [RIC, *reduced-intensity conditioning*]) jest najważniejszym predyktorem czasu przeżycia po allo-HSCT, dlatego też u chorych na FL rekomenduje się RIC-allo-HSCT, a wykonywanie procedury z mieloablacyjnym kondycjonowaniem, poza badaniami klinicznymi, nie jest zalecane. W badaniach prospektywnych wykazano, że RIC-allo-HSCT jest skuteczne u chorych z chemiowrażliwym nawrotem po auto-HSCT, dlatego większość badaczy uważa, że powinno być ono wykonywane u chorych na FL po wcześniejszym wykorzystaniu procedury auto-HSCT [17, 18].

2.11.5.4. Ocena odpowiedzi na leczenie

W celu oceny skuteczności leczenia FL stosuje się kryteria zaproponowane przez Międzynarodową Grupę Roboczą w Lugano dla chłoniaków FDG (*fluorodeoxyglucose*)-awidnych (*patrz* tab. 2.3.3 w rozdz. 2.3). Opierają się one na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz pomiarach rozmiarów węzłów chłonnych za pomocą PET-CT.

2.11.6. Obserwacja po leczeniu

Chorzy na FL, którzy uzyskają CR lub PR, powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy istnieją kliniczne wskazania. Badania CT należy wykonywać nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co roku lub kiedy są wskazania kliniczne [18].

Chorzy, u których stosuje się leczenie podtrzymujące, powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy istnieją wskazania kliniczne. Badania CT powinny być wykonywane nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co rok lub kiedy są wskazania kliniczne [18].

Chorzy, którzy otrzymują leczenie konsolidujące lub podtrzymujące w drugiej albo kolejnej remisji, powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy istnieją wskazania kliniczne. Badania CT należy wykonywać nie częściej niż co 6 miesięcy przez

pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co rok lub kiedy są wskazania kliniczne [18].

2.11.7. Rokowanie

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę OS w analizach historycznych określono na 8–10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych.

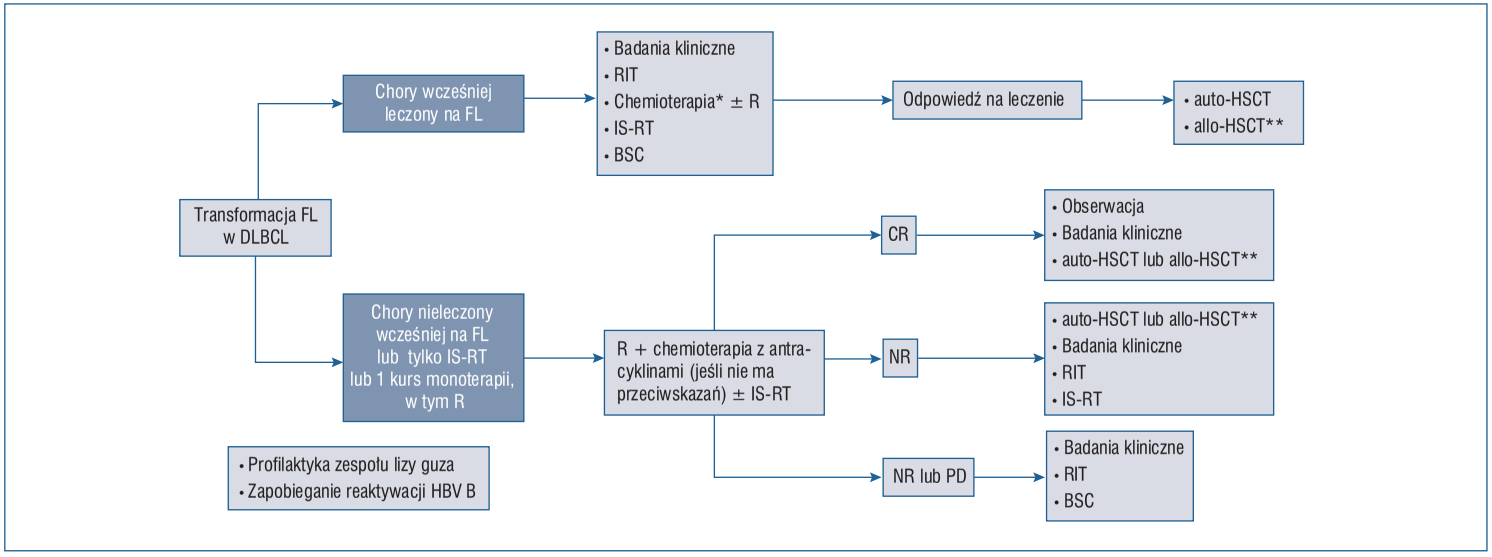
Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny (tab. 2.11.3). Grupą szczególnie źle rokującą są chorzy oporni na immunoterapię pierwszej linii (ok. 10%) oraz pacjenci z wczesną wznową FL, tj. w ciągu 24 miesięcy od immunochemioterapii pierwszej linii (ok. 20%). Rokowanie w tej grupie chorych jest niepomyślne; mediana PFS nie przekracza 1 roku, a mediana OS — 3 lat. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

2.11.8. Szczególne sytuacje kliniczne

2.11.8.1. Transformacja histopatologiczna

Szczególną sytuacją kliniczną jest transformacja FL w DLBCL, której roczną częstość szacuje się na 2–3%, jednak wyniki retrospektywnego badania *Spanish Lymphoma Oncology Group* wskazują, że 5-letnie skumulowane ryzyko transformacji w DLBCL może sięgać aż 7% [48]. Standardem w potwierdzeniu transformacji FL jest wykonanie badania histopatologicznego węzła chłonnego, który nieproporcjonalnie powiększył się w stosunku do pozostałych grup węzłowych. Cechami charakterystycznymi dla transformacji są również pojawienie się objawów ogólnych i szybki wzrost aktywności LDH. Transformacja w DLBCL wiąże się ze złym rokowaniem, mediana OS wynosi poniżej 2 lat. Chorzy, którzy mają zlokalizowaną chorobę i nie byli wcześniej poddani chemioterapii, rokują lepiej niż pacjenci z zaawansowanym chłoniakiem. Pięcioletnie OS wynosi odpowiednio 66% w porównaniu z 19%. U takich chorych, zwykle po wielu wcześniejszych liniach leczenia, najlepszym wyborem jest kwalifikacja do badań klinicznych. Przy braku takiej możliwości dalsze postępowanie zależy od wieku i stanu ogólnego chorego, stopnia zaawansowania chłoniaka i chemiowrażliwości oraz chorób towarzyszących i rodzaju wcześniej stosowanego leczenia.

Dostępne opcje terapeutyczne to protokoły przewidziane dla DLBCL powstałych *de novo* wraz z auto- i allo-HSCT, w skojarzeniu z lub bez RIT i/lub IS-RT, i/lub postępowaniem objawowym (BSC, *best supportive care*). Schemat postępowania w przypadku transformacji FL w DLBCL przedstawiono na rycinie 2.11.5.



Rycina 2.11.5. Schemat postępowania w przypadku transformacji chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*); *jeśli nie ma przeciwwskazań do leczenia antracyklinami; **młodzi chorzy z zachowaną chemiowrażliwością, przede wszystkim w ramach badań klinicznych, do rozważenia procedura niemieloablacyjna; IS-RT (*involved-site radiotherapy*) — radykalna radioterapia obszarów pierwotnie zajętych; RIT — radioimmunoterapia; R — rytuksymab; BSC (*best supportive care*) — postępowanie objawowe; CR — całkowita remisja; PR (*partial remission*) — częściowa remisja; NR (*no response*) — brak odpowiedzi; PD (*progressive disease*) — progresja choroby; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; HBV (*hepatitis B virus*) — wirusowe zapalenie wątroby typu B

2.11.8.2. Chłoniak pierwotnie skórny z ośrodków rozmnażania

Chłoniak pierwotnie skórny z ośrodków rozmnażania (PCFCL, *primary cutaneous follicle center lymphoma*) został wyodrębniony w klasyfikacjach WHO z 2008 i z 2017 roku [1, 6] jako osobna jednostka z uwagi na swój odmienny przebieg kliniczny. Ta postać FL występuje u dorosłych, manifestuje się płasko-wypukłymi, grudkowymi lub guzowatymi naciekami o podłożu rumieniowym. Zmiany mogą występować pojedynczo lub w skupieniach i są zlokalizowane głównie na głowie i tułowiu, rzadziej na kończynach dolnych. Pojawienie się rumieniowych grudek i nacieków może na kilka miesięcy lub lat wyprzedzać rozwój guzów. W badaniu histopatologicznym skóry widoczne są guzkowe, rozlane lub mieszane nacieki w skórze właściwej, oszczędzające naskórek i składające się z centrocytów z domieszką centroblastów. Rokowanie w PCFCL jest bardzo dobre bez względu na typ nacieku nowotworowego (guzkowy czy rozlany), liczbę centroblastów, obecność nacieków zgrupowanych lub wieloogniskowych. Ponad 95% chorych przeżywa 5 lat. Leczenie w przypadku pojedynczych lub zgrupowanych zmian polega głównie na RTH. U około 20% chorych obserwuje się nawroty zmian skórnych — wówczas powtórna RTH może być również korzystna. Ostatnie badania wykazały skuteczność rytuksymabu podawanego dożylnie lub bezpośrednio do zmiany skórnej, ale odległe wyniki takiego leczenia nie są jeszcze znane. Chemioterapię opartą na antracyklinach stosuje się wyjątkowo rzadko, głównie u pacjentów z uogólnionymi i bardzo zaawansowanymi zmianami skórnymi lub w przypadku zajęcia układowego, a więc przy obecności zmian pozaskórnych [49].

Należy różnicować PCFCL z pierwotnie skórnym DLBCL typu kończynowego, który wymaga innego leczenia i charakteryzuje się złym rokowaniem.

Piśmiennictwo

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2017.
2. Mounier M., Bossard N., Remontet L. i wsp. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE-5). Lancet Haematol. 2015; 2: e481–e491.
3. Chihara D., Nastoupil L.J., Williams J.N. i wsp. Insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. Expert Rev. Anticancer Ther. 2015; 15: 531–544.
4. Lech-Maranda E. Chłoniak grudkowy. W: Robak T., Warzocha K. (red.). Hematologia. Via Medica 2016: 927–943.
5. Casulo C. How I manage patients with follicular lymphoma? Br. J. Haematol. 2019; 186: 513–523.
6. Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.
7. Solal-Céligny P., Roy P., Colombat P. i wsp. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. Blood 2004; 104: 1258–1265.
8. Federico M., Bellei M., Marcheselli L. i wsp. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 4555–4562.
9. Pastore A., Jurinovic V., Kridel R. i wsp. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. Lancet Oncol. 2015; 16: 1111–1122.
10. Bachy E., Maurer M.J., Habermann T.M. i wsp. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. Blood 2018; 132: 49–58.

11. Trotman J., Luminari S., Boussetta S. i wsp. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. Lancet Haematol. 2014; 1: e17–e27.
12. Meignan M., Cottereau A.S., Versari A. i wsp. Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: a pooled analysis of three multicenter studies. J. Clin. Oncol. 2016; 34: 3618–3626.
13. Cottereau A.S., Versari A., Luminari S. i wsp. Prognostic model for high tumor burden follicular lymphoma integrating baseline and end induction PET: a LYSA/FIL study. Blood 2018; 131: 2449––2453.
14. Casulo C., Byrtek M., Dawson K.L. i wsp. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. J. Clin. Oncol. 2015; 33: 2516.
15. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. i wsp. Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphorra Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano Classification. J. Clin. Oncol. 2014; 32: 3059–3068.
16. Solal-Céligny P., Lepage E., Brousse N. i wsp. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. J. Clin. Oncol. 1998; 16: 2332–2338.
17. Dreyling M., Ghielmini M., Rule S. i wsp.; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2016; 27 (supl. 5): v83–v90.
18. NCCN v.4 2019. Dostępne na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Data dostępu: 23.12.2019 r.
19. Guadagnolo B.A., Li S., Neuberg D. i wsp. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1–2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006; 64: 928–934.
20. Brady J.L., Binkley M.S., Hajj C. i wsp. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by (18)F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. Blood 2019; 133: 237–245.
21. Friedberg J.W., Byrtek M., Link B.K. i wsp. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 3368–3375.
22. Ardeshna K.M., Smith P., Norton A. i wsp.; British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 516–522.
23. Ardeshna K.M., Qian W., Smith P. i wsp. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014; 15: 424–35.
24. Taverna C., Martinelli G., Hitz F. i wsp. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. J. Clin. Oncol. 2016; 34: 495–500.
25. Federico M., Luminari S., Dondi A. i wsp. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 1506–1513.
26. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. i wsp. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 381: 1203–1210.

27. Flinn I.W., van der Jagt R., Kahl B.S. i wsp. Open-label, randomized, noninferiority study of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of advanced indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood 2014; 123: 2944–2952.
28. Flinn I., van der Jagt R., Chang J. i wsp. First-line treatment of iNHL or MCL patients with BR or R-CHOP/R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. Hematol. Oncol. 2017; 35: 140–141.
29. Marcus R., Davies A., Ando K. i wsp. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. N. Engl. J. Med. 2017; 377: 1331–1344.
30. Seymour J.F., Marcus R., Davies A. i wsp. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. Haematologica 2019; 104: 1202–1208.
31. Fowler N.H., Davis R.E., Rawal S. i wsp. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014; 15: 1311–1318.
32. Morschhauser F., Fowler N.H., Feugier P. i wsp.; RELEVANCE Trial Investigators. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. N. Engl. J. Med. 2018; 379: 934–947.
33. Salles G., Seymour J.F., Offner F. i wsp. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised, controlled trial. Lancet 2011; 377: 42–51.
34. Morschhauser F., Radford J., Van Hoof A. i wsp. ^{90}Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 1977–1983.
35. Sehn L.H., Chua N., Mayer J. i wsp. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 1081–1093.
36. Cheson B.D., Chua N., Mayer J. i wsp. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who receive obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. J. Clin. Oncol. 2018; 36: 2259–2266.
37. Rummel M., Kaiser U., Balser C. i wsp. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 57–66.
38. van Oers M.H., Van Glabbeke M., Giurgea L. i wsp. Rituximab maintenance treatment of relapsed/ /resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 2853–2858.
39. Leonard J.P., Jung S.H., Johnson J. i wsp. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). J Clin. Oncol. 2015; 33: 3635–3640.
40. Leonard J.P., Trneny M., Izutsu K. i wsp.; AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. J. Clin. Oncol. 2019; 37: 1188–1199.
41. Gopal A.K., Kahl B.S., de Vos S. i wsp. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N. Engl. J. Med. 2014; 370: 1008–1018.
42. Salles G., Schuster S.J., de Vos S. i wsp. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximaband alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. Haematologica 2017; 102: e156–e159.
43. Gopal A.K., Kahl B.S., Flowers C.R. i wsp. Idelalisib is effective in patients with high-risk follicular lymphoma and early relapse after initial chemoimmunotherapy. Blood 2017; 129: 3037–3039.
44. Dreyling M., Santoro A., Mollica L. i wsp. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. J. Clin. Oncol. 2017; 35: 3898–3905.
45. Flinn I.W., Miller C.B., Ardeshna K.M. i wsp. DYNAMO: a phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. J. Clin. Oncol. 2019; 37: 912–922.
46. Jurinovic V., Metzner B., Pfreundschuh M. i wsp. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. Biol. Blood Marrow Transplant. 2018; 24: 1172–1179.

47. Casulo C., Friedberg J.W., Ahn K.W. i wsp. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. Biol. Blood Marrow Transplant. 2018; 24: 1163–1171.
48. Mendez M., Torrente M., Sanchez-Beato M. i wsp. Transformed follicular lymphoma in the rituximab era: a report from the Spanish Lymphoma Oncology Group. Hematol. Oncol. 2019; 37: 143–150.
49. Lech-Marańda E. Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Acta Haematol. Pol. 2010; 41: 17–21.

2.12. Chłoniaki pierwotne ośrodkowego układu nerwowego

Monika Chełstowska

2.12.1. Epidemiologia i patogeneza

Chłoniaki pierwotne ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*) stanowią 2–4% wszystkich nowotworów mózgu występujących u osób immunokompetentnych. Lokalizację wewnątrzgałkową ma 10–20% chłoniaków ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [1, 2]. Chłoniaki pierwotne OUN to 2–3% wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina [3], 4–6% chłoniaków ma pozawęzłowe lokalizacje. Częstość zachorowań ocenia się na 5/mln/rok [4]. Najczęstsze umiejscowienia to: mózg, rdzeń kręgowy, gałki oczne, nerwy czaszkowe i opony mózgowo-rdzeniowe. Wzrasta częstość zachorowań na pierwotne chłoniaki OUN, natomiast mechanizm tego zjawiska nie jest do końca poznany [5]. Prawdopodobnie istnieje związek ze starzeniem się populacji oraz ze stosowaniem w leczeniu różnych chorób terapii o charakterze immunosupresyjnym. Średni wiek zachorowania na ten rodzaj chłoniaka to 60 lat, wśród chorych obserwuje się niewielką przewagę mężczyzn (stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 1,2:1,7). Najczęstszymi objawami są objawy ogniskowe, zmiany osobowości oraz objawy wynikające ze wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. U 20% chorych występują drgawki. Objawy ogólne występują rzadko. Zaburzenia widzenia pod postacią rozmazanego obrazu, ubytków w polu widzenia lub zmniejszonej ostrości wzroku obserwuje się tylko u 50% chorych z lokalizacją wewnątrzgałkową chłoniaka. Izolowane zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych występuje w 5% przypadków pierwotnych chłoniaków OUN, natomiast w 16% zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych (czasem bezobjawowe) towarzyszy innym lokalizacjom

PCNSL. Najrzadsze lokalizacje PCNSL to rdzeń kręgowy [6], nerwy rdzeniowe i zwoje nerwowe.

Wśród chłoniaków pierwotnych OUN 95% należy histologicznie do chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) [2]. Komórki nowotworowe kumulują się wokół naczyń krwionośnych, wykazują ekspresję markerów pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a) i markerów ośrodków rozmnażania (BCL6 w 60–80% przypadków) oraz późnych ośrodków rozmnażania (MUM1 w 90% przypadków), natomiast w 90% są to komórki CD10(–) i zwykle nie wykazują markerów zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). Indeks proliferacyjny jest wysoki. Ekspresja BCL6 wydaje się wiązać z nieco lepszym rokowaniem [7]. Rzadkimi rozpoznaniami wśród pierwotnych chłoniaków OUN są chłoniak Burkitta, chłoniak limfoblastyczny, chłoniak strefy brzeżnej i chłoniak limfocytarny. Tylko 2–5% wśród chłoniaków pierwotnych OUN stanowią chłoniaki T-komórkowe [8]. Opisano też pojedyncze przypadki izolowanego zajęcia OUN przez chłoniaka Hodgkina [9–12]. Zwykle przebiegały one jako guzy wywodzące się z opon mózgowo-rdzeniowych, imitujące oponiaki; w terapii stosowano radioterapię, przeżycie chorych wynosiło 8–24 miesięcy.

W badaniach molekularnych skoncentrowanych na rozwoju PCNSL wykazano kilka interesujących cech występujących w chłoniakach pierwotnych OUN [2]. Charakteryzują je: duża liczba mutacji somatycznych, pewne wzorce hipermutacji somatycznych i preferencyjne wykorzystanie segmentów genów VH (*heavy chain variable region*) (rearanżacje IGHV4-34 w 50–80% przypadków), co sugeruje rolę stymulacji antygenowej w patogenezie PCNSL — komórki chłoniakowe wywodzą się z dojrzałych limfocytów B, które miały już kontakt z bliżej nieokreślonym antygenem. Ponadto w komórkach PCNSL stwierdzano mutacje w *loci* onkogenów i genów supresorowych guza (*CD95*, *CMYC13*, *PAX5*, *PIM1*, *PRDM114* i *TTF*) oraz deregulację niektórych wewnątrzkomórkowych szlaków (NFκB, CARD11, MALT1 i p50). W badaniach molekularnych wykazano aktywację szlaków jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (NF-κB, *nuclear factor* κ*B*) i BCR/MYD88 oraz delecje *locus* ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) przy 6p21.32, co sugeruje, że ważnymi mechanizmami patogenetycznymi są interakcje z mikrośrodowiskiem [13]. Mutacje MYD88 wykrywano w 30–75% przypadków PCNSL, mutacje CD79A/B — w 45%, u części chorych stwierdzano współistnienie obu tych mutacji [14]. Bruno i wsp. [15] w swojej pracy donoszą o występowaniu u chorych z PCNSL mutacji w genach *PIM1* (22%), *TBL1XR1* (19%), *ETV6* (16%), *IRF4* (14%), *IRF2BP2* (11%), *EBF1* (11%), sugerując znaczną heterogenność genetyczną chłoniaków pierwotnych OUN.

Profilowanie ekspresji genów (GEP, *gene expression profiling*), porównawczą hybrydyzację genomową i analizę polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*) wykorzystano do scharakteryzowania mechanizmów biologicznych wspierających rozwój chłoniaków w OUN — tkance, w której fizjologicznie nie występują limfocyty B. Wyniki SNP i GEP sugerują udział mechanizmów sprzyjających proliferacji z jednej strony, a hamujących apoptozę nowotworowych limfocytów z drugiej. „Wyciszanie" genów z wykorzystaniem mechanizmów epigenetycznych, takich jak hipermetylacja wysp promotorów CpG, może być związane z patogenezą chłoniaka i z możliwością przenikania nowotworowych limfocytów do tkanki nerwowej. Niektóre z nich, takie jak RFC i MGMT, mogą być wykorzystane jako cele terapeutyczne. Wykazano, że metylacja wysp

CpG w regionie promotora transportera kwasu foliowego (RFC, *reduced folate carrier*) jest częstsza w PCNSL w porównaniu z układowym DLBCL i wiąże się z rzadszym uzyskiwaniem całkowitej remisji w odpowiedzi na chemioterapię opartą na dużych dawkach metotreksatu (MTX, *methotrexate*) [16]. Oznaczenie stopnia metylacji w guzach nowotworowych pozwoliłoby więc wyselekcjonować grupę chorych pierwotnie opornych na terapię z wykorzystaniem dużych dawek metotreksatu (HD-MTX, *high-dose methotrexate*), co obecnie jest standardem postępowania w PCNSL. Natomiast metylacja promotora metylotransferazy DNA — metylguaniny (MGMT) — wiązała się z przedłużonym przeżyciem starszych pacjentów leczonych temozolomidem [17].

W patogenezie chłoniaków pierwotnych OUN u osób z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*) lub chorzy leczeni lekami immunosupresyjnymi, postuluje się udział utajonej i przewlekłej infekcji EBV. Zakażenie prawidłowych komórek B przez EBV powoduje przedłużenie ich żywotności, jednak w fizjologicznych warunkach proliferacja zakażonych limfocytów B jest ograniczona przez prawidłowo funkcjonujące limfocyty T. W sytuacji braku regulującego wypływu limfocytów T dochodzi do niekontrolowanej proliferacji limfocytów B, które – nabywając kolejne mutacje – przeistaczają się w chłoniaka. Wydaje się również, że zakażenie EBV powoduje w przetransformowanych komórkach B pewien tropizm do tkanki nerwowej [18, 19].

Chemokiny są molekułami, które regulują proliferację, adhezję i przemieszczanie się leukocytów. W badaniach nad udziałem chemokin w infiltracji struktur OUN przez nowotworowe limfocyty wykazano, że koekspresja CXCL9/CXCL12 jest silnym bodźcem chemotaktycznym zarówno dla limfocytów infiltrujących nowotwór CXCR4+/CXCR3+/CD8+, jak i nowotworowych limfocytów B CXCR4+/CXCR3–. Udowodniono, że chemokina BCA1 (CXCL13, *B-cell attracting chemokine*), która reguluje przemieszczanie się limfocytów B do wtórnych narządów limfatycznych, występuje w istotnym stężeniu w tkankach PCNSL. W tych tkankach stwierdzono również istotną ekspresję receptora CXCR5, występującego na komórkach B. Prawdopodobnie wiązanie się BCA-1 i CXCR5 odpowiada za pozawęzłową lokalizację chłoniaka; BCA-1 ulega też ekspresji na komórkach śródbłonka naczyń guza, co może się przyczyniać do angiocentrycznego wzoru wzrostu guza [20]. Ektopowa ekspresja chemokiny BCA-1 i SDF1 (CXCL12) została potwierdzona w pierwotnych chłoniakach wewnątrzgałkowych [21].

2.12.2. Diagnostyka

W diagnostyce PCNSL ważną rolę odgrywa neuroobrazowanie. Wydaje się, że obrazowanie struktur OUN metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) ma przewagę nad tomografią komputerową (CT, *computed tomography*). Zmiany naciekowe są izointensywne lub hiperintensywne w obrazach T2, hipointensywne w obrazach T1, otoczone różnej wielkości strefą obrzęku, po podaniu kontrastu wzmacniają się jednolicie. W przypadku przeciwwskazań do MRI (np. obecność metalowych protez lub stentów) należy wykonać u chorego CT z podaniem kontrastu; naciek nowotworowy w obrazowaniu tą metodą jest zwykle hiperdensyjny [22]. Najczęściej, w 60–70% przypadków, chłoniak występuje jako pojedyncze ognisko w jednej z półkul mózgowych

(38%), następnie we wzgórzu i jądrach podstawy mózgu (16%), w ciele modzelowatym (14%) oraz w strukturach okołokomorowych (12%) i w móżdżku (9%); w około 35% przypadków choroba ma manifestację wieloogniskową [3]. Rzadko w obrębie chłoniaka występuje martwica i jest to istotna cecha, która służy do różnicowania z glejakami. Pojedyncza zmiana w OUN wymaga różnicowania z przerzutami guzów litych, czynnikami infekcyjnymi (toksoplazmoza, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia wywołana przez wirusa JC) oraz z chorobami zapalnymi, na przykład sarkoidozą. Najczęstszymi metodami obrazowania MRI są obrazy T1- i T2-zależne. Jednak na podstawie niektórych doniesień można zauważyć, że zastosowanie metod MRI, takich jak MRI z dyfuzją (DW-MRI, *diffusion-weighted MRI*) lub protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (1H-MRS, *proton magnetic resonance spectroscopy*), zwiększa wartość diagnostyczną MRI, pozwalając różnicować naciek chłoniaka od nacieku nowotworów z innych tkanek [22]. Technika MRI wykorzystująca zjawisko dyfuzji (DWI, *diffusion-weighted imaging*) odzwierciedla ruch cząstek wody w przestrzeni wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej i w ten sposób pozwala odróżnić naciek PCNSL od innych zmian w OUN. Z powodu dużej gęstości komórek w guzie chłoniakowym guzy te są hiperintensywne w obrazowaniu techniką DWI. Możliwe też, że wielkość współczynnika dyfuzji może mieć znaczenie prognostyczne (różny przebieg kliniczny w guzach o różnym współczynniku dyfuzji), jego zmiana w toku terapii może zaś świadczyć o skuteczności leczenia przeciwnowotworowego [23]. Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego pozwala na półilościową ocenę tkanki *in vivo* na podstawie pomiaru stężenia metabolitów, takich jak N-acetylaspartan (NAA), cholina, kreatynina, mleczan i lipidy. W PCNSL obrazowanie techniką MRS wykazało podwyższone wartości lipidów i mleczanów, wysoki stosunek choliny (związanej z dużym obrotem komórkowym) do kreatyniny, obniżone stężenie NAA (co odzwierciedla uszkodzenie neuronów) i wysoki stosunek choliny do NAA. Również to badanie ma pewną wartość prognostyczną, ponieważ stwierdzono, że obecność lipidów i mleczanów w momencie rozpoznania była związana z krótszym przeżyciem wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby i krótszym przeżyciem [23].

Rola badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w diagnostyce chłoniaków pierwotnych OUN stanowi przedmiot analiz. Yamaguchi i wsp. [24] przeanalizowali grupę 19 chorych z PCNSL, u których wykonano badanie PET przed rozpoczęciem leczenia. W analizie uwzględniono skumulowaną dawkę kortykosteroidów. Wychwytywanie znakowanej izotopem glukozy — fluorodeoksyglukozą (FDG, *fluorodeoxyglucose*) przez guza nowotworowego — oceniano na podstawie maksymalnej standaryzowanej wartości wychwytu (SUV_{max}) i stosunku aktywności metabolicznej guza do normalnej aktywności kory mózgowej kontralateralnej (stosunek T/N). Średni współczynnik SUV_{max} dla FDG i stosunek T/N dla PCNSL wynosiły odpowiednio 22,6 i 2,79, a wartości te były znacznie wyższe niż dla innych złośliwych guzów mózgu. Autorzy analizy wysunęli wniosek, że ocena aktywności metabolicznej guza przy użyciu stosunku T/N miała większą wartość diagnostyczną niż SUV_{max}. Oceniając grupę chorych z PCNSL, u których nie stosowano steroidów przed badaniem FDG-PET, obliczono, że czułość stosunku T/N wyniosła 94,7%, a swoistość — 87,3%. Stwierdzono również ujemną korelację między stosunkiem T/N a skumulowaną dawką kortykosteroidu przed badaniem PET ($p = 0,032$) [24]. Z kolei w 2017 roku Zou i wsp. [25] przedstawili metaanalizę ośmiu badań,

obejmujących łącznie 129 immunokompetentnych chorych z PCNSL. Łączna czułość badania PET-CT wyniosła 88%, łączna swoistość — 86%, co w opinii autorów metaanalizy pozwala uznać PET-CT za wartościową metodę diagnostyczną dla chorych na PCNSL [25].

Metody obrazowania OUN umożliwiają badanie w kierunku chłoniaka OUN, natomiast podstawą rozpoznania tego chłoniaka jest badanie histopatologiczne nacieku nowotworowego. Metodą z wyboru pozyskiwania wycinka z guza do niedawna była biopsja stereotaktyczna. Śmiertelność biopsji jest mała, możliwa jest również ocena śródoperacyjna. Wadą jest uzyskiwanie małej ilości materiału do badania mikroskopowego i badań immunohistochemicznych, co może powodować pomyłki diagnostyczne. Alternatywą jest usunięcie całości guza (metoda z wyboru przy podejrzeniu glejaka lub przerzutów guzów litych), choć wiąże się ono z wyższym ryzykiem deficytów neurologicznych oraz z opóźnieniem rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego (które jest możliwe dopiero po wygojeniu się rany pooperacyjnej).

Ostatnio pojawiły się doniesienia, że resekcja guza chłoniakowego może przynieść pewną korzyść diagnostyczną i terapeutyczną. Cloney i wsp. [26] przeanalizowali grupę chorych na PCNSL leczonych w *Columbia University Medical Center* w latach 2000–2015. Część badanych poddano resekcji guza, u pozostałych chorych wykonano tylko biopsję. Całkowity odsetek powikłań wynosił 17,2% dla osób poddanych resekcji guza i aż 28,2% dla pacjentów, u których wykonano biopsję. Czynnikami predykcyjnymi wystąpienia powikłań były choroby układu sercowo-naczyniowego, wpływające na globalne ryzyko sercowo-naczyniowe, oraz liczba chorób współistniejących. Do zabiegu resekcji guza kwalifikowano pacjentów w lepszym stanie ogólnym, młodszych, z pojedynczym guzem zlokalizowanym w strukturach powierzchownych mózgu, co prawdopodobnie wpłynęło na relatywnie małą liczbę powikłań pooperacyjnych. Autorzy postulują, że resekcja guza chłoniakowego mózgu mogłaby być rozważana w pewnej grupie pacjentów jako opcja przynosząca kliniczną korzyść [26]. Analiza *German PCNSL Study Group-1*, dużego randomizowanego badania III fazy obejmującego 526 pacjentów z PCNSL, również dostarcza argumentów przemawiających za neurochirurgicznym leczeniem PCNSL. Przeżycie bez progresji choroby i całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*) były istotnie krótsze u pacjentów poddanych biopsji w porównaniu z pacjentami poddanymi częściowej lub całkowitej resekcji guza (dla PFS współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] wynosił 1,39, p = = 0,005; dla OS — 1,33; p = 0,024). Na tę różnicę w wynikach nie wpływał wiek ani status sprawności Karnofsky'ego (KPS, *Karnofsky performance status*). Gdy kontrolowano liczbę zmian, współczynnik ryzyka dla biopsji w porównaniu z resekcją pozostawał niezmieniony dla PFS (HR 1,37; p = 0,009), ale był mniejszy dla OS (HR 1,27; p = 0,085) [27].

Ze względu na szybko postępujące pogorszenie stanu neurologicznego wielu chorych rozpoczyna objawowe leczenie glikokortykosteroidami przed ustaleniem rozpoznania. Steroidy powodują szybką poprawę kliniczną i radiologiczną u co najmniej 40% pacjentów, natomiast zwiększają ryzyko niediagnostycznej biopsji guza [28] i mogą opóźnić właściwe rozpoznanie o kilka miesięcy, a nawet lat. W przypadkach analizowanych przez Pirotte'a i wsp. [29] czas remisji po steroidach wynosił 6–60 miesięcy. Zasadne jest więc odstawienie steroidów na kilka dni przed planowaną biopsją. Nie dotyczy to pacjentów, u których stwierdzono brak poprawy w badaniach neuroobrazowych w trakcie leczenia steroidami [2].

Uzupełniającą metodą w diagnostyce pierwotnych chłoniaków OUN może być badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*). Czułość badania cytologicznego CSF jest niska i wynosi 2–32%, ale wzrasta do około 80% przy skojarzeniu oceny cytologicznej z cytometrią przepływową. Czułość badania cytologicznego CSF można również zwiększyć przez oznaczenie w CSF aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) — izozymu 5, stężenia beta$_2$-mikroglobuliny czy rearanżacji łańcuchów ciężkich immunoglobulin; wynosi ona wówczas 58–85%, natomiast swoistość tej metody jest umiarkowana (85%). Swoistość analizy CSF można z kolei zwiększyć, dołączając analizę mikroRNA lub białek wchodzących w skład CSF [30]. Typowe dla obecności komórek chłoniaka w CSF jest niskie stężenie glukozy. W analizie 120 próbek CSF od 58 chorych wykazano stężenie glukozy poniżej 50 mg/dl w 54% próbek, a poniżej 15 mg/dl — w 19% [31]. Czułość obniżonego stężenia glukozy w CSF ocenia się na 27%.

2.12.3. Ocena zaawansowania

U pacjenta z nowo rozpoznanym PCNSL należy wykonać ocenę zaawansowania choroby. Według zaleceń NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) z 2017 roku u wszystkich chorych należy wykonać MRI mózgu, CT (z podaniem kontrastu) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, nakłucie lędźwiowe z badaniem CSF (o ile jest to procedura bezpieczna dla chorego), ocenę dna oka w lampie szczelinowej oraz ocenę szpiku w badaniu trepanobiopsyjnym. W przypadku mężczyzn powyżej 60. roku życia należy dodatkowo wykonać ocenę jąder w badaniu ultrasonograficznym. Natomiast w przypadku gdy objawy sugerują zajęcie rdzenia kręgowego lub na podstawie badania CSF stwierdza się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, należy dodatkowo wykonać MRI rdzenia kręgowego [32]. Uzupełnieniem diagnostyki jest ocenienie: statusu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), parametrów morfologii krwi obwodowej, podstawowych parametrów biochemicznych (w tym parametrów wydolności wątroby i nerek oraz aktywności LDH). Ocena w kierunku systemowej prezentacji chłoniaka, pierwotnie rozpoznanego jako PCNSL, jest istotna, ponieważ według badań retrospektywnych u 4–12% występują lokalizacje chłoniaka poza układem nerwowym [33].

Chłoniaki pierwotne OUN są, z definicji, w stadium zaawansowania I według klasyfikacji z Ann Arbor. Klasyczny Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPI, *International Prognostic Index*), obejmujący wiek powyżej 60. roku życia, podwyższoną aktywność LDH, stadium III–IV, stan ogólny według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i lokalizacje pozawęzłowe powyżej 1, nie umożliwia ścisłego różnicowania grup ryzyka w populacji chorych na PCNSL. Dlatego Międzynarodowa Grupa Badawcza Chłoniaków Pozawęzłowych (IELSG, *International Extranodal Lymphoma Study Group*) opracowała wskaźnik prognostyczny przeznaczony dla chorych na PCNSL. Wskaźnik *IELSG prognostic score* również obejmuje 5 czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie i przeżycia: wiek, stan ogólny, aktywność LDH, stężenie białka w CSF, zajęcie struktur głębokich mózgu. Zależnie od kombinacji tych 5 czynników wyróżnia się grupę niskiego ryzyka (0–1, czynnik niekorzystny rokowniczo), pośredniego (2–3) i wysokiego (4–5) (tab. 2.12.1) [1]. Dwuletnie przeżycie wynosi 80% w grupie niskiego ryzyka, 48% w grupie pośredniego ryzyka i tylko 15% w grupie wysokiego ryzyka [34].

Tabela 2.12.1. *International Extranodal Lymphoma Study Group* (IELSG) *prognostic score* dla chłoniaków pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego (na podstawie [1])

Czynnik rokowniczy	Wartość pozytywna (0 pkt.)	Wartość negatywna (1 pkt)
Wiek	< 60	≥ 60
Stan ogólny wg ECOG	0–1	> 1
Aktywność LDH w surowicy	W normie	Podwyższona
Stężenie białka w CSF	W normie	Podwyższone
Zajęcie struktur głębokich OUN (jądra podstawy, ciało modzelowate, pień mózgu, móżdżek)	Nie	Tak
Interpretacja wyniku: 0–1 — niskie ryzyko; 2–3 — pośrednie ryzyko; 4–5 — wysokie ryzyko		

ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; CSF (*cerebrospinal fluid*) — płyn mózgowo-rdzeniowy; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

Inny model prognostyczny zaproponowali Abrey i wsp. [35]. Na podstawie analizy 338 kolejnych pacjentów z nowo zdiagnozowanym PCNSL leczonych w *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC, Nowy Jork) w latach 1983–2003 doszli oni do wniosku, że tylko wiek i stan ogólny chorego (oceniany w skali Karnofsky'ego) mają znaczenie prognostyczne. Wyodrębniono trzy grupy ryzyka: klasa 1 (chorzy rokujący najlepiej) obejmowała pacjentów w wieku poniżej 50 lat; klasa 2 (umiarkowane ryzyko) — chorych w wieku 50 lat i starszych, w dobrym stanie ogólnym (KPS ≥ 70); klasa 3 (najwyższego ryzyka) — chorych starszych (≥ 50. rż.) i w gorszym stanie ogólnym (KPS < 70) [35]. Średnie przeżycie wyniosło 8,5 roku dla klasy 1, 3,2 roku dla klasy 2 i 1,1 roku dla klasy 3.

2.12.4. Leczenie

2.12.4.1. Chemioterapia

W przeszłości główną metodą radykalnego leczenia PCNSL była radioterapia. Odsetek odpowiedzi w przypadku użycia tej metody wynosił 60–97%. Dochodziło jednak do szybkiego nawrotu po uzyskaniu remisji. Średnie przeżycie po zastosowaniu radioterapii mózgu wynosiło 14 miesięcy, 5-letnie przeżycie zaś — tylko 3–26% [36]. Dodatkowo leczenie to wiązało się z ryzykiem neurotoksyczności, ponieważ dawki stosowane do napromieniania mózgowia wynosiły 40 Gy (30–50 Gy), ponadto w niektórych protokołach stosowano dodatkową dawkę na guz (20 Gy).

Próbowano zwiększyć skuteczność radioterapii przez skojarzenie jej z chemioterapią. W 2000 roku opisano doświadczenia z leczenia grupy 53 chorych z PCNSL [37]. Część pacjentów leczono tylko radioterapią (40 Gy na całe mózgowie + dodatkowo 14 Gy na guz i margines otaczającej tkanki), część badanych zaś otrzymała radioterapię skojarzoną ze standardową chemioterapią CHOP-21 (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; 6 cykli). Efekty leczenia były złe — 43 chorych (> 80%) zmarło. To badanie pokazało, że standardowe leczenie stosowane w przypadku chłoniaków agresywnych jest nieskuteczne w agresywnych chłoniakach z pierwotną lokalizacją w OUN.

Kolejnym etapem poszukiwań optymalnych schematów w leczeniu PCNSL było łączenie schematów stosowanych w leczeniu systemowych postaci chłoniaków agresywnych z zastosowaniem MTX. Jednym z takich połączeń był schemat MCHOD (cyklofosfamid 750 mg/m^2 1. dnia, doksorubicyna 50 mg/m^2 1. dnia, winkrystyna 1,4 mg/m^2 1. dnia, deksametazon 10 mg/m^2 w dniach 1.–5., MTX 3,5 g/m^2 8. dnia), opisany przez Glassa i wsp. [38]. Grupie 18 chorych podano minimum 3 cykle MCHOD, po chemioterapii stosowano radioterapię całego mózgowia (WBRT, *whole brain radiotherapy*). U 11 badanych uzyskano całkowitą remisję (CR), u kolejnych 3 — remisję częściową (PR, *partial remission*). U 4 pacjentów doszło do progresji chłoniaka jeszcze w trakcie leczenia. Analizując całą badaną populację, można stwierdzić, że czas do progresji wyniósł 19,5 miesiąca, średnie przeżycie było równe 25,5 miesiąca. W podgrupie chorych, którzy odpowiedzieli na chemioterapię MCHOD, u 50% z nich nie stwierdzono progresji po 38 miesiącach obserwacji. Mielotoksyczność w stopniu 3.–4. wystąpiła w 19 na 50 podanych cykli (38%).

Współcześnie podstawą leczenia pierwszej linii są duże dawki MTX stosowane co 2–3 tygodnie w liczbie 4–6 cykli (tab. 2.12.2). Leki stosowane w leczeniu chłoniaków OUN muszą być zdolne penetrować barierę krew–mózg. Można to osiągnąć, stosując leki, które — podawane w większych dawkach — osiągają terapeutyczne stężenia w OUN (MTX, cytarabina) bądź leki penetrujące do OUN przy podaży standardowych dawek (steroidy i niektóre leki alkilujące, jak tiotepa, ifosfamid i temozolomid) [4]. Dawki MTX mniejsze niż 3 g/m^2 nie pozwalają osiągnąć cytotoksycznych stężeń w CSF (minimalne stężenie w CSF powinno wynosić 1 μmol/l; ponieważ stosunek stężenia MTX w surowicy do stężenia MTX w CSF wynosi około 30:1 przy infuzji dożylnej, należy dążyć do utrzymywania stężenia MTX w surowicy w granicach 10–100 μmol/l) [39]. W literaturze opisuje się stosowanie dawek MTX 1–8 g/m^2 [3]. Badanie II fazy z zastosowaniem dożylnego MTX w dawce 1 g/m^2 i 6 dokanałowych dawek MTX (12 mg/dawkę) pozwoliło uzyskać odsetek odpowiedzi na poziomie 64% [40]. W innym badaniu II fazy podawano MTX w dawce 8 g/m^2 co 14 dni [41]. Odsetek odpowiedzi wyniósł 74% (52% CR; 22% PR), czas do progresji był równy 12,8 miesiąca. Ważny jest też czas trwania infuzji MTX. Wykazano, że 3-godzinny wlew MTX w dawce 3 g/m^2 pozwala uzyskać wyższe stężenia tego leku w CSF niż większe dawki MTX, ale stosowane w powolnym (np. 24-godz.) wlewie [42].

Badane są również połączenia MTX z innymi lekami. W jednym z badań porównywano skuteczność MTX podawanego w monoterapii (3,5 g/m^2) co 3 tygodnie ze schematem łączącym MTX (3,5 g/m^2) z cytarabiną (4 dawki cytarabiny, każda po 2 g/m^2) i następnie konsolidowanym radioterapią mózgowia [43]. Odsetek całkowitych odpowiedzi w grupie poddanej monoterapii wynosił jedynie 18%, a w grupie poddanej radiochemioterapii był znacznie wyższy — 46%. Skojarzone leczenie wydłużyło również OS (dla schematu skojarzonego wynosiło 46%, dla monoterapii — 32%). Być może gorsze efekty MTX w monoterapii były spowodowane zbyt rzadkimi infuzjami leku (stosowanymi co 3 tygodnie; są natomiast opisywane badania z użyciem wlewów MTX co 2 tygodnie).

Aby uzyskać jeszcze większą skuteczność leczenia przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, do schematów opartych na MTX próbuje się dodawać inne leki, takie jak BCNU (karmustyna), prokarbazyna, alkaloidy Vinca, temozolomid i tiotepa. Ferreri i wsp. [44] w 2016 roku opublikowali wyniki leczenia chorych z PCNSL według schematu MATRix (badanie IELSG-32, II faza). Chorych objęto randomizacją do 3 grup: w grupie A

Tabela 2.12.2. Schematy wielolekowe stosowane w leczeniu chłoniaków pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*) (źródło [4])

Schematy wielolekowe stosowane w leczeniu PCNSL		
R-MPV	Rytuksymab 375 mg/m^2 dzień 1.	Minimum 4 cykle co 28 dni
	MTX 3,5 g/m^2 dni 1., 15.	
	Winkrystyna 1,4 mg/m^2 dni 1., 15.	
	Prokarbazyna 100 mg/m^2 dni 1., 7.	
	Cytarabina 3 g/m^2 dni 1., 2.	1 cykl 14 dni po ostatniej dawce MTX
R-MTX–Ara-C (IELSG)	Rytuksymab 375 mg/m^2 dzień 1.	4–6 cykli co 14–21 dni
	MTX 3,5 g/m^2 dzień 1.	
	Cytarabina 2 × 2 g/m^2 dni 2., 3.	
R-MTX–Ara-C––tiotepa (MATRix, IELSG)	Rytuksymab 375 mg/m^2 dni –5., 0.	4 cykle co 21 dni
	MTX 3,5 g/m^2 dzień 1.	
	Cytarabina 2 × 2 g/m^2 dni 2., 3.	
	Tiotepa 30 mg/m^2 dzień 4.	
R-MBVP	Rytuksymab 375 mg/m^2 dzień 1.	2 cykle (cykl 1. i 2.)
	MTX 3 g/m^2 dni 1., 15.	
	Etopozyd 100 mg/m^2 dzień 2.	
	Karmustyna 100 mg/m^2 dzień 3.	
	Prednizon 60 mg/m^2 dni 1.–5.	
	Rytuksymab 375 mg/m^2 dzień 1.	Kolejne 2 cykle (cykl 3. i 4.)
	Cytarabina 3 g/m^2 dni 1., 2.	

MTX — metotreksat; IELSG (*International Extranodal Lymphoma Study Group*) — Międzynarodowa Grupa Badawcza Chłoniaków Pozawęzłowych

pacjentów poddano leczeniu skojarzonemu MTX (3,5 g/m^2, 1. dzień) i cytarabiną (3,5 g/m^2, 4 dawki w dniach 2. i 3.). W grupie B badani otrzymywali dodatkowo rytuksymab (375 mg/m^2 w dniach –5. i 0.). W grupie C zaś chorzy byli leczeni według schematu czterolekowego, w którym 4. dnia do MTX, cytarabiny i rytuksymabu dodawano tiotepę w dawce 30 mg/m^2. Cykle powtarzano co 3 tygodnie, łącznie chorzy otrzymywali 4 cykle. Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1. Ci, którzy uzyskali minimum stabilizację choroby, byli następnie leczeni WBRT lub przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Zgodnie z oczekiwaniami najwyższy odsetek CR stwierdzono w grupie chorych leczonych najintensywniej — w grupie A wyniósł 49%, w grupie B — 30%, w grupie C zaś — 23%. Neutropenia 4. stopnia była najczęstsza w grupie C, ale nie przełożyło

się to na wyższy odsetek powikłań infekcyjnych. Śmiertelność związana z terapią w całej badanej populacji wynosiła 6%.

De Angelis i wsp. [45] badali skuteczność chemioterapii w połączeniu z radioterapią w ramach badania grupy RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*). Objęto nim 102 chorych z rozpoznaniem PCNSL [45]. Pacjenci otrzymali 5 cykli skojarzonej chemioterapii systemowej i dokanałowej (MTX 2,5 g/m^2 dożylnie, winkrystyna, prokarbazyna, MTX 12 mg dokanałowo), po której zlecano WBRT w dawce 45 Gy, następnie podano 1 cykl dużych dawek Ara-C (HD-Ara-C, *high-dose Ara-C*). Odsetek uzyskanych odpowiedzi był wysoki (58% CR, 36% PR), przeżycie wolne od choroby wynosiło średnio 24 miesiące, OS — 36,9 miesiąca. Intensywność leczenia była związana ze znaczną toksycznością: powikłania hematologiczne i niehematologiczne w stopniu 3.–4. stanowiły 53%, ciężka późna toksyczność neurologiczna zaś dotyczyła aż 15% chorych. Z tego powodu zmarło 8% całej badanej populacji.

Wieloletnie obserwacje 41 chorych leczonych chemioterapią (3 cykle) według schematu MATILDE (tiotepa, HD-MTX, HD-Ara-C, idarubicyna) skojarzoną z WBRT przedstawili w 2014 roku Ferreri i wsp. [46]. Okres obserwacji chorych wynosił średnio 12 lat. Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) po samej chemioterapii wynosił 76%, po radioterapii odsetek wszystkich odpowiedzi wzrósł do 83%. Choroba progresywna wystąpiła u 3 chorych, nawrót choroby dotyczył 24 chorych (w tym 2 chorych po 100 i 101 miesiącach). Śmiertelność związana z terapią wyniosła 9,5% (4 chorych), 5-letnie przeżycie zaś — 41% [46].

Utrudnieniem w penetracji leków podawanych systemowo do OUN jest bariera krew–mózg, zbudowana z komórek śródbłonka, wypustek astrocytów i macierzy pozakomórkowej. Bariera ta występuje w postaci bariery zarówno fizycznej, jak i fizjologicznej, w warunkach fizjologicznych chroni OUN przed działaniem szkodliwych czynników. Jest także efektywna w obniżaniu penetracji do OUN takich leków, jak cytostatyki i antybiotyki. Dlatego rodzi się pytanie, jakie jest znaczenie chemioterapii i/lub immunoterapii podawanej dokanałowo, czyli takiego, które fizycznie omija barierę krew–mózg.

Rubenstein i wsp. [47] opisali doświadczenia z badania I fazy nad dokanałowym podawaniem rytuksymabu. Podstawą teoretyczną do przeprowadzenia tego badania były następujące fakty: po pierwsze, wykazano, że po podaniu dożylnym rytuksymabu stężenie tego leku w CSF wynosi tylko 0,1% stężenia leku w surowicy; po drugie, o względnej nieskuteczności rytuksymabu podanego systemowo z zakresie tkanki OUN świadczą przypadki nawrotów chłoniaka w OUN u chorych leczonych systemowo immunochemioterapią. Do badania włączono 10 chorych, rytuksymab podano w 3 dawkach (10 mg — 3 chorych, 25 mg — 3 chorych, 50 mg miało otrzymać 4 chorych, ale po wstępnej analizie bezpieczeństwa lek w tej dawce podano tylko 2 chorym, 2 pozostałym deeskalowano dawkę do 25 mg). Rytuksymab podawano dokomorowo do zbiornika Ommaya, łącznie 9 podań (1 w 1. tygodniu i po 2 w dniach 1. i 4. w kolejnych 4 tygodniach). Toksyczność dawki 50 mg była nieakceptowalna — występowało nadciśnienie tętnicze 3. stopnia. Dawki 10 mg i 25 mg były dobrze tolerowane (pojedyncze przypadki przejściowych parestezji bezpośrednio po infuzji). U 6 chorych uzyskano poprawę cytologiczną w zakresie parametrów CSF (najdłuższy czas trwania remisji — 9 miesięcy). U 2 pacjentów z wewnątrzgałkowym naciekiem chłoniaka stwierdzono remisję nacieku w gałce ocznej

w badaniu okulistycznym (u 1 chorego remisja utrzymywała się 6 miesięcy). U 1 badanego stwierdzano remisję w zakresie nacieku śródmózgowego. Autorzy postulują kontynuację badań nad dokanałowym podawaniem chemioterapii u chorych z chłoniakami OUN — sugerują dalsze badania nad podawaniem dokanałowo rytuksymabu i MTX.

Z kolei Pels i wsp. [48] podważają zasadność kojarzenia systemowej chemioterapii opartej na dużych dawkach MTX i Ara-C oraz chemioterapii dokanałowej, a właściwie dokomorowej. W badaniu II fazy poddali oni leczeniu chemioterapią stosowaną dożylnie i dokomorowo grupę 65 chorych [48]. Pacjenci otrzymali łącznie 6 cykli chemioterapii według zmodyfikowanego protokołu Bonn (bloki A, B i C podawane naprzemiennie). Duże dawki MTX (5 g/m^2 1. dnia u chorych < 64. rż., 3 g/m^2 1. dnia u starszych osób) podawano w cyklach 1., 2. oraz 5. i 6. (bloki A i B), duże dawki cytarabiny (3 g/m^2 w dniach 1.–2.) stosowano w cyklach 3. i 6. (blok C); leki te były ordynowane w schematach wielolekowych zawierających ponadto deksametazon, alkaloidy Vinca (winkrystyna i windezyna), ifosfamid, cyklofosfamid. W każdym cyklu podawano również dokomorowo (przez zbiornik Ommaya) łącznie 10 mg prednizolonu, 12 mg MTX i 30 mg cytarabiny. Osiągnięto CR u 61% chorych, PR u kolejnych 10%. U 19% badanych doszło do progresji choroby. Średnie OS uzyskano na poziomie 50 miesięcy (krótsze u chorych > 60. rż. — 34 miesiące). Śmiertelność związana z leczeniem sięgała 9%, u 19% pacjentów doszło do zakażenia zbiornika Ommaya, u 3% rozwinęły się istotne dysfunkcje poznawcze. Według autorów publikacji odsetek powikłań związanych z infuzjami dokomorowymi cytostatyków nie uzasadnia ich stosowania razem z dożylną chemioterapią.

Również obserwacje Sierra i wsp. [49] nie wykazują wyższości leczenia skojarzonego chemioterapią podawaną dożylnie i dokanałowo lub dokomorowo. W badaniu porównano grupę 39 chorych leczonych systemowo chemioterapią zawierającą MTX, lomustynę, prokarbazynę i metylprednizolon, u których stosowano dodatkowo dokanałowo lub dokomorowo MTX, Ara-C i hydrokortyzon, z grupą 30 pacjentów poddanych tylko dożylnej chemioterapii. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ORR, PFS i OS.

Ciekawą alternatywą dla chemioterapii podawanej dokanałowo/dokomorowo, która pozwala ominąć barierę krew–mózg, jest stosowanie MTX dokanałowo po przeprowadzeniu procedur modyfikujących przepuszczalność bariery krew–mózg (BBBD, *blood–brain barier disruption*). W 2009 roku Angelov i wsp. [50] opublikowali rezultaty leczenia tą metodą grupy 149 chorych, którym dotętniczo (do tętnicy szyjnej lub kręgowej z dostępu przez tętnicę udową) podawano najpierw 25-procentowy mannitol (w celu osmotycznego oddziaływania na barierę krew–mózg i zmniejszenia jej szczelności), a następnie MTX. Leczenie dotętnicze podawano razem z cytostatykami stosowanymi dożylnie — etopozydem lub cyklofosfamidem (ewentualnie również z doustną prokarbazyną). Metotreksat podawano łącznie 16 razy (8 cyklów podawanych co miesiąc). Uzyskano wysoki odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie — ORR wynosił 81,9% (CR uzyskało 86 chorych, PR — 36); u niewielkiej liczby pacjentów stwierdzono stabilizację choroby (SD, *stable disease*) (8,1%) i progresję choroby (3,4%). Średnie PFS wyniosło 1,8 roku (5-letni PFS — 31%), średnie OS było równe 3,1 roku (5-letni OS — 41%). Najczęstszymi powikłaniami okołoinfuzyjnymi były drgawki (33,6% chorych), przejściowe deficyty neurologiczne (18,1%) i udar mózgu (11%). Autorzy porównali skuteczność MTX podawanego dożylnie na podstawie dostępnych danych literaturowych z otrzymanymi przez siebie wynikami, co

pozwoliło stwierdzić, że leczenie dotętnicze jest co najmniej równie skuteczne jak leczenie dożylne, a profil toksyczności pozostaje akceptowalny. Ograniczeniem tej metody leczenia jest konieczność obecności w zespole wykwalifikowanych chirurgów naczyniowych (lub radiologów interwencyjnych), którzy zapewniają uzyskanie dostępu naczyniowego, jak również zaplecza anestezjologicznego, ponieważ podawanie leku dotętniczo odbywa się w znieczuleniu ogólnym.

2.12.4.2. Radioterapia

Radioterapia jako jedyna metoda leczenia pierwszej linii u chorych z PCNSL ma współcześnie niewielkie znaczenie. Chłoniaki pierwotne OUN często objawiają się wieloogniskowo, więc zwykle preferowaną metodą radioterapii pozostaje WBRT; rzadziej możliwa jest radioterapia pojedynczego ogniska chłoniaka. Zastosowanie radioterapii na całe mózgowie w standardowych dawkach (40–50 Gy) wiąże się z dużym ryzykiem późnej przewlekłej neurotoksyczności. Dotyczy to zwłaszcza starszych chorych, powyżej 60. roku życia. Metoda ta jest obecnie zarezerwowana jako leczenie kontrolujące aktywność choroby u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia chemioterapią.

Jedno z pierwszych badań prospektywnych (badanie RTOG83-15) poświęconych radioterapii chłoniaków OUN objęło 41 chorych, których poddano radioterapii na całe mózgowie w dawce 40 Gy i dodatkowej dawce (*boost*) na obszary mózgu zajęte przez chłoniaka [51]. W ocenie bezpośrednio po zakończeniu radioterapii u 39% chorych stwierdzono CR, u kolejnych 12% uzyskano CR niepotwierdzoną (CRu, *CR unconfirmed*). Niestety, mimo obiecujących pierwszych wyników średnie przeżycie wyniosło tylko 11,6 miesiąca, przeżycie roczne — 45%, przeżycie 2-letnie zaś — jedynie 25%. W badaniu tym wykazano, że radioterapia jest skuteczną metodą leczenia chłoniaków OUN, ale uzyskiwane odpowiedzi są krótkie, podobnie jak OS.

W innym badaniu prospektywnym obserwowano skojarzenie WBRT z dużymi dawkami steroidów u starszych chorych (włączano pacjentów w wieku ≥ 70 lat, średni wiek chorych — 76 lat). Wyniki porównano z wynikami uzyskanymi z historycznej grupie poddanej leczeniu skojarzonemu chemioterapią CHOP z WBRT [52]. Badaniem objęto 19 chorych (badanie zakończono przedwcześnie ze względu na złe wyniki analizy etapowej). Pacjenci otrzymali WBRT w dawce 41,1 Gy plus dodatkową dawkę na obszary nacieczone przez chłoniaka — 9 Gy. Jednogramowe dawki metylprednizolonu podawano przez 5 dni, 30 dni po radioterapii, a następnie 1 g metylprednizolonu co 28 dni — do stwierdzenia progresji. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 42%, 6-miesięczny OS — tylko 33%, co stało się podstawą przedwczesnego przerwania badania. Zauważono natomiast, że w grupie chorych otrzymujących duże dawki metylprednizolonu (HDMP, *high-dose methylprednisolone*), w porównaniu z chorymi leczonymi CHOP-WBRT, OS i przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) były nieco dłuższe (OS, odpowiednio: 12,1 *v.* 7,0 miesiąca; EFS, odpowiednio: 11,7 *v.* 4 miesiące).

Znacznie ważniejszą rolę odgrywa radioterapia jako element leczenia skojarzonego z chemioterapią opartą na MTX (tab. 2.12.3). Ponieważ wiadomo, że ryzyko neurotoksyczności zwiększa się wraz z dawką radioterapii, są prowadzone badania w celu ustalenia optymalnej dawki napromieniania OUN. Jedno z takich badań zaprezentowali Ferreri i wsp. [53] w 2011 roku. Badaniem objęto 33 chorych, którzy uzyskali CR po chemioterapii

Tabela 2.12.3. Radioterapia w leczeniu chłoniaków pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego (źródło [4])

Rekomendacje w zakresie radioterapii według różnych grup badawczych
A. Dla chorych w całkowitej remisji po chemioterapii
26–30 Gy WBRT (frakcje po 1,8–2,0 Gy/d.) (wg *French Network for Oculocerebral Lymphoma* [LOC] 2014–2015)
36 Gy WBRT (IELSG32 *protocol*)
23,4 Gy WBRT (NCCN 2017; w rekomendacjach z 2014 r. — 24–36 Gy)
B. Dla chorych w częściowej remisji po chemioterapii
40 Gy WBRT (frakcje po 1,8–2,0 Gy/d.) (LOC 2014–2015)
36–40 Gy + *boost* 9 Gy na obszary zajęte przez chłoniaka (IELSG32 *protocol*)
30–36 Gy WBRT + obszary zajęte przez chłoniaka < 45 Gy (NCCN 2017; w rekomendacjach z 2014 r. — 24–36 Gy WBRT)

WBRT (*whole brain radiotherapy*) — radioterapia mózgowia; IELSG (*International Extranodal Lymphoma Study Group*) — Międzynarodowa Grupa Badawcza Chłoniaków Pozawęzłowych; NCCN — *National Comprehensive Cancer Network*

z zastosowaniem MTX. Porównano pacjentów, którzy otrzymali WBRT w dawce minimum 40 Gy, z grupą osób leczonych dawkami 30–36 Gy. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w skuteczności leczenia (odsetek nawrotów, odpowiednio 46% *v.* 30%, 5-letni czas wolny od niepowodzenia — 51% *v.* 50%). Jeśli chodzi o całkowitą dawkę radioterapii podaną na guz (WBRT + *boost* na guz), to porównano chorych poddanych radioterapii w dawce 45–54 Gy z grupą pacjentów napromieniowanych dawką 36–44 Gy. W tym przypadku również nie wykazano różnic w skuteczności leczenia (5-letni okres wolny od niepowodzenia wynosił odpowiednio: 35% *v.* 44%; p = 0,43). Pięcioletnie przeżycie w całej badanej populacji było równe 54%. Wszystkich badanych oceniono w skali MMSE (*Mini Mental Status Examination*); zauważono, że chorzy leczeni WBRT w dawce nie mniejszej niż 40 Gy osiągali istotnie gorsze wyniki w MMSE.

Podobnie zachęcające wyniki dotyczące zmniejszenia dawki radioterapii mózgowia, stosowanej jako konsolidacja leczenia cytostatycznego, przedstawili Morris i wsp. [54]. Badanie wieloośrodkowe II fazy objęło 52 chorych w wieku średnio 60 lat, w dość dobrym stanie ogólnym (średnio 70 w KPS). Badanym podano 5–7 cykli chemioterapii wielolekowej według schematu R-MPV (rytuksymab, MTX, prokarbazyna i winkrystyna). Chorych, którzy uzyskali CR, poddawano następnie radioterapii (WBRT) w standardowej dawce 45 Gy lub w zmniejszonej dawce 23,4 Gy (rdWBRT, *reduced-dose WBRT*). Po zakończeniu radioterapii pacjenci otrzymywali leczenie konsolidujące cytarabiną. Po uzyskaniu CR 60% chorych (31 pacjentów) zostało poddanych rdWBRT. W tej grupie badanych średnie PFS wyniosło 7,7 roku (2-letnie PFS — 77%), a średniego OS nie osiągnięto w obserwacji trwającej średnio około 6 lat (3-letnie OS — 87%). Oprócz obiektywnej oceny skuteczności leczenia badano również wpływ terapii na funkcje kognitywne (pamięć werbalną i funkcje wykonawcze). Procesy poznawcze poprawiły się po podaniu chemioterapii i pozostały na stabilnym poziomie w ocenie po zakończonym leczeniu skojarzonym i w okresie obserwacji.

W innym badaniu oceniano wpływ konsolidacji z zastosowaniem radioterapii na PFS i OS. Do wieloośrodkowego badania III fazy (G-PCNSL-SG-1, *German Primary CNS Lymphoma Study Group 1*) w okresie od maja 2000 do sierpnia 2006 roku włączono łącznie 551 chorych, spośród których leczenie zgodne z protokołem otrzymało 318 chorych [55]. Wszystkich pacjentów poddano chemioterapii opartej na dużych dawkach MTX; najpierw zastosowano 6 cykli co 14 dni HD-MTX w dawce 4 g/m^2 1. dnia, następnie 6 cykli 14-dniowych HD-MTX w skojarzeniu z ifosfamidem (1,5 g/m^2 w dniach 3.–5.). Po zakończeniu chemioterapii część chorych otrzymała WBRT w dawce łącznej 45 Gy (30 frakcji po 1,5 Gy). U badanych w grupie niepoddanej WBRT, u których nie uzyskano CR, jako kolejny etap leczenia stosowano duże dawki cytarabiny. Średnie PFS w grupie leczonej chemioterapią i WBRT wyniosło 18,3 miesiąca i było istotnie dłuższe niż w grupie leczonej tylko chemioterapią (PFS równe 11,9 miesiąca; p = 0,14). Nie obserwowano natomiast istotnych różnic w zakresie średniego OS (odpowiednio: 32,4 miesiąca *v.* 37,1 miesiąca). Neurotoksyczność leczenia skojarzonego chemioterapią i radioterapią była istotnie wyższa w porównaniu z grupą leczoną tylko chemioterapią — w pierwszej grupie wyniosła 49% w ocenie klinicznej i 71% w ocenie neuroobrazowej, w drugiej zaś sięgała 26% w ocenie klinicznej i 46% w badaniach neuroobrazowych. Wyniki tego badania stawiają pod znakiem zapytania zasadność konsolidacji chemioterapii opartej na HD-MTX w przypadku stosowania WBRT.

Podsumowując, wydaje się, że radioterapia jako metoda konsolidująca po chemioterapii opartej na dużych dawkach MTX jest warta rozważenia u chorych, zwłaszcza poniżej 60. roku życia, u których neurotoksyczność leczenia skojarzonego jest względnie niska. Dalszych badań wymaga ustalenie optymalnej dawki radioterapii. Natomiast prawdopodobnie nie powinno się stosować tej metody jako konsolidacji u starszych pacjentów, którzy uzyskali CR po zastosowaniu chemioterapii.

2.12.4.3. Rola transplantacji szpiku

By zwiększyć skuteczność leczenia cytostatycznego, podejmuje się próby konsolidacji chemioterapii opartej na dużych dawkach MTX z chemioterapią wysokodawkową wspomaganą auto-HSCT (tab. 2.12.4 [56]). W leczeniu kondycjonującym wykorzystuje się leki dobrze penetrujące do OUN: karmustynę, tiotepę, busulfan, cyklofosfamid, duże dawki cytarabiny, etopozyd. W jednej z prac [57] opisano efekty leczenia grupy 32 chorych w średnim wieku 57 lat i w dobrym stanie ogólnym (średnio KPS = 80). Pacjenci otrzymali 5–7 cykli chemioterapii według schematu R-MPV (MTX w dawce 3,5 g/m^2 w skojarzeniu z rytuksymabem, prokarbazyną i winkrystyną). Chorych, którzy uzyskali CR lub PR, poddano następnie auto-HSCT (w kondycjonowaniu stosowano tiotepę, cyklofosfamid i busulfan). Odsetek wszystkich odpowiedzi wyniósł 97%, natomiast odsetek chorych poddanych auto-HSCT — 81%. Dwuletni PFS stanowił 79%, 2-letnie OS było równe 81% (w podgrupie chorych poddanych auto-HSCT 2-letnie PFS i 2-letnie OS wyniosły po 81%). Śmiertelność związana z leczeniem dotyczyła 9% badanych. Pacjenci byli także poddawani ocenie neuropsychologicznej — nie stwierdzono u nich istotnego pogorszenia funkcji poznawczych po zakończonym leczeniu. Wydaje się więc, że leczenie cytostatyczne konsolidowane auto-HSCT jest skuteczną i relatywnie bezpieczną metodą terapii chorych młodszych i w dość dobrym stanie ogólnym.

Tabela 2.12.4. Schematy kondycjonujące stosowane w leczeniu chorych na chłoniaka pierwotnego ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*) (źródło [56])

Schematy kondycjonujące stosowane u chorych z nowo zdiagnozowanym PCNSL	
BuCyE	Busulfan 3,2 mg/kg mc., dni od –7. do –5.
	Cyklofosfamid 50 mg/kg mc., dni od –3. do –2.
	Etopozyd 200 mg/m^2, dni od –5. do –4.
LEED	Cyklofosfamid 60 mg/kg mc., dni od –4. do –3.
	Etopozyd 250 mg/m^2 co 12 h, dni od –4. do –2.
	Melfalan 130 mg/m^2, dzień –1.
	Deksametazon 48 mg, dni od –4. do –1.
Busulfan–tiotepa	Busulfan 4 mg/kg mc., dni od –8. do –5.
	Tiotepa 5 mg/kg mc., dni od –4. do –3.
BCNU–tiotepa	BCNU 400 mg/m^2, dzień –6.
	Tiotepa 5 mg/kg mc., dni od –5. do –4.
BCNU–tiotepa 10	BCNU 400 mg/m^2, dzień –6.
	Tiotepa 2 × 5 mg/kg mc., dni od –5. do –4.

BCNU — karmustyna

Illerhaus i wsp. [58] opisali grupę 30 chorych poniżej 65. roku życia leczonych z intencją wyleczenia chemioterapią opartą na HD-MTX i HD-Ara-C, następnie wysokodawkową chemioterapią wspomaganą auto-HSCT; leczenie konsolidowano WBRT. W indukcji podawano 3 cykle HD-MTX (8 g/m^2) plus HD-Ara-C (2 × 3 g/m^2) plus tiotepa (40 mg/m^2). Jako leczenie kondycjonujące stosowano karmustynę (400 mg/m^2) i tiotepę (2 × 5 mg/kg mc.). Dawka WBRT wynosiła 45 Gy. Po leczeniu indukującym CR uzyskało 6 chorych, PR — 15, a SD — 7. Procedurę auto-HSCT wykonano u 23 pacjentów. Po tej procedurze u 15 chorych stwierdzono CR, u pozostałych 8 — PR. Po zastosowaniu WBRT liczba osób z CR wzrosła do 21. Pięcioletnie OS w całej badanej grupie wyniosło 69%, a w grupie poddanej auto-HSCT — aż 87%. Leczenie było względnie dobrze tolerowane, główna toksyczność wiązała się z mielosupresją.

Soussain i wsp. [59] zaprezentowali wyniki leczenia ratunkowego, wspomaganego auto-HSCT, u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na MTX (lek podawano w skojarzeniach z innymi cytostatykami: lomustyną, prokarbazyną, antracyklinami, cyklofosfamidem, winkrystyną, prednizonem); część z nich w leczeniu pierwszej linii poddano radioterapii OUN (18 chorych), u części — oprócz chemioterapii systemowej — zastosowano chemioterapię dokanałową. W grupie 79 badanych z progresją lub nawrotem PCNSL (68 osób) lub z chłoniakiem wewnątrzgałkowym (11 osób) 72 pacjentów poddano chemioterapii ratunkowej (schematy zawierające różne kombinacje leków: HD-Ara-C, etopozydu, cisplatyny, MTX, ifosfamidu, rytuksymabu). Po podaniu chemioterapii ratunkowej 32 chorych uzyskało CR, 26 — PR, 2 utrzymało SD, u 19 doszło zaś do dalszej progre-

sji chłoniaka. W leczeniu kondycjonującym zastosowano schemat zawierający tiotepę (250 mg/m^2 przez 3 dni), busulfan (10 mg/kg mc. doustnie lub 8 mg/kg mc. dożylnie przez 3 dni; dawkę zmniejszano o 40% u osób po 60. rż.) oraz cyklofosfamid (60 mg/kg mc. przez 2 dni). Pięcioletnie OS wyniosło 51% (analizowane u chorych z zachowaną chemiowrażliwością po chemioterapii ratunkowej — 62%). Pięcioletnie EFS w całej populacji wyniosło 37,8%, natomiast w podgrupie chorych chemiowrażliwych — 43,7%. Śmiertelność związana z procedurą auto-HSCT dotyczyła 6 osób, a kolejnych 7 chorych zmarło w okresie obserwacji z powodu ciężkiej neurotoksyczności. W okresie obserwacji 21 pacjentów zmarło z powodu wznowy chłoniaka w OUN, 2 — z powodu systemowej wznowy chłoniaka. Po okresie obserwacji wynoszącym średnio 56 miesięcy żyło 35 chorych. Wydaje się, że jest to dobry wynik wśród pacjentów ze szczególnie złym rokowaniem, jakimi są osoby po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii.

W badaniu niemieckim [60], którego wyniki opublikowano w 2017 roku, również potwierdzono zasadność stosowania auto-HSCT u chorych po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii (opartego na HD-MTX). Badaniem objęto 39 chorych leczonych w kilku ośrodkach. W leczeniu indukującym drugiej linii podawano 2 cykle złożone z rytuksymabu (375 mg/m^2), HD-Ara-C (2 × 3 g/m^2) i tiotepy (40 mg/m^2). Po leczeniu indukującym podawano wysokodawkową chemioterapię (rytuksymab 375 mg/m^2 + karmustyna 400 mg/m^2 + tiotepa 4 × 5 mg/kg mc.), a następnie autologiczne krwiotwórcze komórki macierzyste. Remisję całkowitą po auto-HSCT uzyskało 22 chorych (56,4%). Pacjenci, u których nie obserwowano CR, otrzymywali WBRT. Dwuletnie PFS wyniosło 46%, 2-letnie OS — 56,4%. Czterech chorych zmarło w wyniku toksyczności leczenia.

Alternatywą dla konsolidacji z zastosowaniem wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT, możliwej do zastosowania tylko u chorych młodszych i w dobrym stanie ogólnym, jest podawanie konsolidacji w postaci chemioterapii, która nie wymaga wspomagania auto-HSCT. W badaniu CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) [61] leczeniu poddano 44 chorych, którym w indukcji podawano chemioterapię MT-R (MTX, temozolomid i rytuksymab), a w konsolidacji (zastosowanej u pacjentów, którzy osiągnęli CR) — chemioterapię EA (etopozyd i cytarabinę). Po leczeniu indukującym CR uzyskało 66% chorych. Dwuletni PFS wyniósł 57%. W obserwacji 4–9-letniej nie osiągnięto średniego OS. Starsi chorzy (> 60. rż.) uzyskali równie dobre wyniki jak młodsi pacjenci. Wśród czynników istotnie wpływających na rokowanie najważniejsze znaczenie miało opóźnienie terapii. Wykazano też, że wysoka ekspresja BCL6 wiąże się z krótszym przeżyciem chorych. Trwają badania kliniczne [4] służące porównaniu HDT (*high-dose therapy*)-auto-HSCT z chemioterapią konsolidującą o mniejszej intensywności (w badaniu IESLG43 NCT02531841 zestawiono konsolidację wysokodawkową chemioterapią BCNU/tiotepa w połączeniu z auto-HSCT z konwencjonalną chemioterapią opartą na ifosfamidzie; w badaniu II fazy NCT01511562 porównano BCNU/tiotepę + auto-HSCT z niemieloablacyjną chemioterapią zawierającą etopozyd i HD-Ara-C).

W celu oceny skuteczności leczenia konsolidującego wysokodawkową chemioterapią konsolidowaną auto-HSCT i wykazania jej przewagi nad standardową chemioterapią stosowaną w konsolidacji zaprojektowano badanie III fazy prowadzone przez grupę niemiecką [62]. Badanie to trwa. Planuje się włączenie 250 chorych. Wszyscy badani otrzymają leczenie indukujące remisję w postaci 4 cykli podawanych co 21 dni, składających się

z rytuksymabu (374 mg/m^2, dni 0. i 5.), HD-MTX (3,5 g/m^2, 1. dzień), Ara-C (2 × 2 g/m^2, dni 2.–3.) i tiotepy (30 mg/m^2, 4. dzień). Chorzy, którzy w wyniku leczenia indukującego, uzyskają CR lub PR, zostaną następnie poddani randomizacji do grupy A (leczenie konsolidujące w postaci chemioterapii R-DeVIC: rytuksymab 375 mg/m^2, dzień 0., deksametazon 40 mg, dni 1.–3., etopozyd 100 mg/m^2, dni 1.–3., ifosfamid 1500 mg/m^2, dni 1.–3., karboplatyna 300 mg/m^2, 1. dzień) lub do grupy B (HDT-auto-HSCT: wysokodawkowa chemioterapia złożona z BCNU lub busulfanu w połączeniu z tiotepą, konsolidowana auto-HSCT). Pierwszorzędowym punktem końcowym jest PFS (założenie teoretyczne polega na wykazaniu wyższości HDT-auto-HSCT nad R-DeVIC); punkty drugorzędowe to OS, odpowiedź na leczenie i śmiertelność związana z terapią.

Rola przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) w leczeniu opornych nawrotowych postaci PCNSL jest stosunkowo mało zbadana, choć istnieje sporo doniesień dotyczących stosowania tej opcji leczenia u chorych z opornymi i nawrotowymi postaciami chłoniaków systemowych. Wartością allo-HSCT jest reakcja przeszczep przeciw chłoniakowi — jedna z manifestacji choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*). W literaturze są dostępne opisy przypadków, w których zastosowano tę metodę leczenia u młodych chorych z nawrotowym/opornym PCNSL (r/r PCNSL, *relapsed/refractory PCNSL*). Efekty leczenia są obiecujące [63], ale należy też wziąć pod uwagę toksyczność terapii związaną z obecnością ostrego i przewlekłego GvHD oraz koniecznością leczenia immunosupresyjnego [64].

2.12.4.4. Leczenie chirurgiczne

Do niedawna uważano, że chirurgiczne usunięcie chłoniaka zajmującego mózgowie nie ma żadnego znaczenia terapeutycznego, zalecano więc tylko chirurgiczną biopsję guza mózgu w celu ustalenia rozpoznania [65]. Pojawiające się w ostatnich latach doniesienia w literaturze sugerują jednak pewne znaczenie terapeutyczne chirurgicznej redukcji masy guza. Bierman [66] przedstawił analizę badania G-PCNSL-SG 1, w której wykazywał, że chorzy, u których dokonano resekcji guza, uzyskiwali dłuższe przeżycie. Oczywiście ta metoda ma zastosowanie w przypadku pojedynczego ogniska chłoniaka w OUN oraz takiej lokalizacji guza, w której resekcja fragmentu mózgu nie jest związana z wysoką śmiertelnością.

W innej publikacji przedstawiono wyniki leczenia 79 chorych z PCNSL z lat 2003–2014 (analiza bazy danych uniwersytetu w Oslo) [67]. U 63 chorych doszło do zajęcia głębokich struktur mózgu. Chemioterapią było leczonych 57 chorych (część z nich otrzymywała immunochemioterapię z zastosowaniem rytuksymabu). U 32 badanych wykonano resekcję guza mózgu, pozostałych poddano tylko biopsji mózgu. U 44 pacjentów uzyskano CR, średnie przeżycie w tej grupie wyniosło 46,3 miesiąca. W analizie całej populacji badanych stwierdzono, że średnie przeżycie było dłuższe u osób poddanych resekcji guza (OS 28,6 miesiąca) niż u tych, u których wykonano tylko biopsję mózgu (średnie OS 11,7 miesiąca). Ponieważ uzyskana różnica nie była istotna statystycznie, autorzy konkludują, że na podstawie tych danych nie można rekomendować resekcji guza mózgu jako obowiązującego obecnie standardu.

2.12.4.5. Leczenie postaci opornych i nawrotowych chłoniaków pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego

Do nawrotu chłoniaka dochodzi zwykle w pierwszych latach po ustaleniu rozpoznania. Późne nawroty zdarzają się rzadko (4% nawrotów stwierdza się > 5 lat od pierwszej diagnozy) [4]. Nie ma jasnych zaleceń co do terapii chłoniaków OUN nawrotowych i opornych na leczenie pierwszej linii. W przypadku nawrotu po upływie 12 miesięcy można próbować powtórzyć leczenie oparte na MTX/Ara-C. Chorzy, u których doszło do progresji w trakcie terapii pierwszej linii lub w czasie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia terapii, mogą być poddani WBRT (o ile nie otrzymali radioterapii w leczeniu I linii) lub chemioterapii ratunkowej, ewentualnie wysokodawkowej chemioterapii konsolidowanej auto-HSCT. Schematy ratunkowe zawierają połączenia cytarabiny z etopozydem i/lub ifosfamidem. U chorych niekwalifikujących się do intensywnego leczenia jako formę leczenia paliatywnego można rozważyć stosowanie deksametazonu.

Radioterapia mózgowia pozostaje aktywną metodą leczenia chorych z opornym/nawrotowym PCNSL, którzy nie byli poddani radioterapii w pierwszej linii. W retrospektywnej analizie 48 pacjentów leczonych WBRT z powodu nawrotu chłoniaka OUN stwierdzono, że odsetek wszystkich odpowiedzi wyniósł 79% (58% CR, 21% PR), natomiast tylko u 15% doszło do progresji chłoniaka. Średnie przeżycie było równe 16 miesięcy, roczny OS wynosił 54%. U 31% uzyskano trwałą odpowiedź na zastosowaną radioterapię. Średni czas do progresji był równy 10 miesięcy [68].

Wysokodawkowa chemioterapia i auto-HSCT są również skuteczne w leczeniu nawrotowych postaci chłoniaków OUN, ale tylko u chorych z zachowaną chemiowrażliwością na leczenie ratunkowe. Kondycjonowanie z zastosowaniem schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), powszechnie stosowanego w agresywnych chłoniakach systemowych, jest mało efektywne w chłoniakach OUN — pozwala uzyskać średnie przeżycie wolne od zdarzeń na poziomie 9,3 miesiąca [69]. Preferowane są schematy zawierające tiotepę (w skojarzeniu z busulfanem i cyklofosfamidem), ale ich zastosowanie ogranicza znaczna toksyczność (śmiertelność wtórna do terapii sięga 13%) [70].

Badania nad biologią chłoniaków B-komórkowych i opracowanie nowych leków oddziałujących w sposób celowany na zaburzone mechanizmy wewnątrzkomórkowe promujące niekontrolowany wzrost komórek nowotworowych być może stanowią obiecującą opcję w leczeniu chorych na chłoniaki OUN oporne na standardowe leczenie. Jednym z takich leków jest lenalidomid — jest to lek immunomodulujący, którego aktywność antyproliferacyjna wynika między innymi z modyfikacji mikrośrodowiska guza i z aktywacji cytotoksycznych limfocytów T i komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killer*), a także z hamowania szlaku wewnątrzkomórkowego przekaźnictwa sygnału na poziomie NF-κB. Houillier i wsp. [71] opisali małą grupę 6 starszych chorych leczonych z powodu nawrotu PCSNL lenalidomidem w monoterapii (25 mg przez 21 dni w cyklach 28-dniowych). U 3 pacjentów obserwowano progresję chłoniaka mimo leczenia, u pozostałych 3 uzyskano remisję (u 1 chorego PR, u 2 — CR). Tolerancja leczenia była dobra [71]. Trwa badanie II fazy chorych z nawrotowym PCNSL, którzy są leczeni rytuksymabem i lenalidomidem, a następnie przyjmują lenalidomid w leczeniu podtrzymującym (NTC01956695) [4, 72]. Pomalidomid, inny lek immunomodulujący, badany na modelach mysich, również wykazuje skuteczność w leczeniu chłoniaków OUN; toczy się badanie I fazy (prowadzone

w ośrodkach amerykańskich) z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu r/r PCNSL oraz w nowo rozpoznanych i nawrotowych postaciach chłoniaków wewnątrzgałkowych (NCT01772305) [71, 72].

Innym skutecznym w opornych chłoniakach B-komórkowych lekiem jest ibrutynib, inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona, hamujący przekaźnictwo wewnątrzkomórkowe mediowane przez receptor limfocytów B (BCR, *B-cell receptor*). Ponieważ w chłoniakach pierwotnych OUN stwierdza się częste występowanie mutacji *MYD88*, leczenie ukierunkowane na blokowanie drogi sygnałowej zależnej od BCR wydaje się obiecujące. Trwają 3 badania kliniczne nad zastosowaniem ibrutynibu w leczeniu opornych/nawrotowych chłoniaków OUN: 1) badanie I i II fazy z zastosowaniem ibrutynibu początkowo w monoterapii, a w kolejnych fazach badania — w skojarzeniu z HD-MTX (faza IB) i w skojarzeniu z rytuksymabem i HD-MTX u chorych z pierwotnym i wtórnym chłoniakiem OUN (NCT02315326) [4, 72]; 2) badanie I fazy z zastosowaniem ibrutinibu w skojarzeniu z immunochemioterapią — schemat DA-TEDDI-R (dostosowana dawka [DA, *dose-adjusted*] temozolomid, etopozyd, doksorubicyna, deksametazon, ibrutynib, rytuksymab) (NCT02203526) [4, 72]; 3) badanie II fazy z zastosowaniem ibrutynibu w monoterapii po 2 cyklach chemioterapii indukującej (NCT02542514). Jest również prowadzone badanie II fazy nad leczeniem podtrzymującym ibrutynibem (w dawce 560 mg/d.) u starszych chorych, którzy uzyskali CR/PR po leczeniu indukującym zawierającym rytuksymab i HD-MTX (NCT02623010).

Blokowanie drogi sygnałowej zależnej od BCR można również uzyskać przez inhibicję kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinase*). Sztandarowym lekiem z tej grupy jest idelalyzib, blokujący kinazę PI3K-delta (izoenzym delta kinazy 3-fosfatydyloinozytolu), stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej i chłoniaków indolentnych B-komórkowych. Innym inhibitorem PI3K, blokującym wszystkie izoenzymy, jest buparlizyb (BKM120). W 2017 roku zakończyło się badanie II fazy z zastosowaniem tego leku w nawrotowych postaciach pierwotnych i wtórnych chłoniaków OUN (NCT02301364). Średnie OS wyniosło około 6,5 miesiąca, 25% chorych uzyskało PR, u 75% doszło do progresji chłoniaka [72]. Wyniki czekają jeszcze na opracowanie statystyczne, ale wydaje się, że buparlizyb nie jest lekiem skutecznym w terapii r/r PCNSL.

Inne potencjalne leki, które można wykorzystać w leczeniu opornych/nawrotowych chłoniaków OUN, a które pozostają obecnie w trakcie badań klinicznych [72], to: 1) PQR309 (inhibitor PI3K i inhibitor mTOR [*mammalian target of ramapycin*], stosowany doustnie w dawce 60/80 mg/d.; 2 badania II fazy: NCT02669511 i NCT03120000); 2) pembrolizumab (przeciwciało monoklonalne przeciw receptorowi programowanej śmierci komórki 1 [PD-1, *programmed death receptor 1*], blokujące wiązanie PD-1 z ligandem PD-1 [*programmed death-ligand 1*] i PD-L2; badanie II fazy z zastosowaniem pembrolizumabu dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie — NCT03255018; podłożem teoretycznym dla tak zaprojektowanego badania są obserwacje z nauk podstawowych wykazujące znaczenie zaburzonej ekspresji ligandów 1 i 2 dla PD-1 w patogenezie PCNSL); 3) niwolumab (przeciwciało monoklonalne przeciw PD-1; badanie II fazy NCT02857426); 4) durwalumab (inhibitor PD-L1 podawany w skojarzeniu z lenalidomidem przez 6 miesięcy i następnie w monoterapii przez kolejne 18 miesięcy; badanie II fazy NCT03212807); 5) vismodegib (lek blokujący ścieżkę sygnałową *Hedgehog*, stosowany w dawce 150 mg

Tabela 2.12.5. Kryteria odpowiedzi po leczeniu chłoniaków pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego (źródło [4])

Odpowiedź	Badanie radiologiczne mózgu	Dawka steroidu	Badanie dna oka	Cytologia płynu mózgowo-rdzeniowego
Całkowita remisja (CR, *complete remission*)	Bez wzmocnienia/bez obecności nacieku w badaniu z kontrastem	Bez steroidów	W normie	Negatywna
Całkowita remisja niepotwierdzona (CRu, *complete remission unconfirmed*)	Bez wzmocnienia w badaniu z kontrastem	Niewielka/jakakolwiek	W normie	Negatywna
	Minimalne nieprawidłowości	Niewielka/jakakolwiek	Niewielkie nieprawidłowości w siatkówce	Negatywna
Częściowa remisja (PR, *partial remission*)	Zmniejszenie wymiarów guza/stopnia wzmocnienia guza o min. 50%	Bez znaczenia	W normie lub niewielkie nieprawidłowości w siatkówce	Negatywna
	Bez wzmocnienia/bez obecności nacieku w badaniu z kontrastem	Bez znaczenia	Zmniejszenie nacieku siatkówki lub komórek chłoniaka w ciele szklistym	Stabilna cytologia lub podejrzana
Stabilna choroba (SD, *stable disease*)	Niespełniające kryterium CR, CRu, PR i PD			
Progresywna choroba (PD, *progressive disease*)	Zwiększenie wymiarów nacieku o min. 25%	Bez znaczenia	Nawrót nacieku lub nowy naciek wewnątrzgałkowy	Nawrót zajęcia CSF lub cytologia pozytywna

CSF — *cerebrospinal fluid*

doustnie przez 12 miesięcy; badanie II fazy NCT01944943); 6) ublituksymab (nowe przeciwciało przeciw CD20; badanie I i II fazy z zastosowaniem ublituksymabu w monoterapii u chorych z nawrotem po leczeniu zawierającym rytuksymab — NCT01647971); 7) immunoradioterapia rytuksymabem + itrem ^{90}Y ibritumomabem tiuksetanem (badanie II fazy NCT01973062). Jak widać, zagadnienie to budzi zainteresowanie badaczy i można się spodziewać, że w niedługim czasie zalecenia co do postępowania w r/r PCNSL mogą się zmienić.

2.12.5. Podsumowanie

Chłoniaki pierwotne OUN to rzadko występujące chłoniaki, ale ze względu na wyjątkową lokalizację wymagają odrębnego postępowania. Ponieważ częstość występowania PCNSL wzrasta (co wiąże się ze starzeniem się populacji i z powszechnym stosowaniem leczenia o charakterze immunosupresyjnym), opracowanie standardów dotyczących diagnostyki i leczenia tej grupy chłoniaków oraz kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie jest niezbędne (tab. 2.12.5). Podstawą diagnostyki jest biopsja guza mózgu. Rola całkowitej resekcji guza chłoniakowego nie jest obecnie jednoznaczna; są dane przemawiające za tą metodą leczenia i przeciw niej. Podstawową metodę leczenia pierwszej linii PCNSL stanowi chemioterapia oparta na dużych dawkach MTX, często w skojarzeniach wielolekowych (z cytarabiną, tiotepą, rytuksymabem, lekami alkilującymi i temozolomidem). Leczenie pierwszej linii może być konsolidowane WBRT, wysokodawkową chemioterapią wspomaganą auto-HSCT lub standardową chemioterapią niewymagającą auto-HSCT. Ograniczeniem intensywności leczenia pierwszej linii jest neurotoksyczność związana z terapią. W leczeniu postaci opornych i nawrotowych pierwotnych chłoniaków OUN stosuje się radioterapię (o ile w leczeniu I linii nie podano maksymalnej tolerowanej dawki radioterapii) i chemioterapię ratunkową, u części chorych konsolidowaną wysokodawkową chemioterapią i HSCT. Ponieważ efekty leczenia drugiej i kolejnych linii nie są zadowalające, poszukuje się nowych leków przełamujących oporność na standardowe leczenie. Kilka nowych leków pozostaje na etapie badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Vitolo U., Seymour J.F., Martelli M. i wsp. Extranodal diffuse large B–cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO. Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2016; 27 (supl. 5): v91–v102.
2. Ferreri A.J.M. How I treat primary CNS lymphoma. Blood 2011; 188: 510–522.
3. Fraser E., Gruenberg K., Rubenstein J.L. New approaches in primary central nervous system lymphoma. Chin. Clin. Oncol. 2015; 4: 11.
4. De Wilde V., Dierickx D., Schroyens W. i wsp. BHS guidelines for primary central nervous system lymphoma. Belg. J. Hematol. 2016; 7: 69–78.
5. Rubenstein J., Ferreri A.J., Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. Leuk. Lymphoma 2008; 49 (supl. 1): 43–51.
6. Kawasaki K., Wakabayashi K., Koizumi T. i wsp. Spinal cord involvement of primary central nervous system lymphomas: histopathological examination of 14 autopsy cases. Neuropathology 2002; 22: 13–18.
7. Kadoch C., Treseler P., Rubinstein J.L. i wsp. Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. Neurosurg. Focus 2006; 21: 1–5.

8. Menon M.P., Nicolae A., Meeker H. i wsp. Primary CNS T-cell lymphom. Surg. Pathol. 2015; 39: 1719–1729.
9. Ashby M.A., Barber P., Holmes A.E. i wsp. Primary intracranial Hodgkin's disease. A case report and discussion. Am. J. Surg. Pathol. 1988; 12: 294–299.
10. Biagi J., MacKenzie R., Lim M.S. i wsp. Primary Hodgkin's disease of the CNS in an immunocompetent patient: a case study and review of the literature. Neuro-oncol. 2000; 2: 239–243.
11. Johnson M.D., Kinney M.C., Scheithauer B.W. i wsp. Primary intracerebral Hodgkin's disease mimicking meningioma: case report. Neurosurgery 2000; 47: 454–456.
12. Nakayama H., Tokuuye K., Kagami Y. i wsp. Brain involvement in Hodgkin's disease: case reports and review of the literature. Radiat. Med. 2000; 18: 205–208.
13. Deckert M., Engert A., Brück W. i wsp. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. Leukemia 2011; 25: 1797–1807.
14. Poulain S., Boyle E.M., Tricot S. i wsp. Absence of CXCR4 mutations but high incidence of double mutant in CD79A/B and MYD88 in primary central nervous system lymphoma. Br. J. Haematol. 2015; 170: 285–287.
15. Bruno A., Boisselier B., Labreche K. i wsp. Mutational analysis of primary central nervous system lymphoma. Oncotarget 2014; 5: 5065–5075.
16. Ferreri A.J., Dell'Oro S., Capello D. i wsp. Aberrant methylation in the promoter region of the reduced folate carrier gene is a potential mechanism of resistance to methotrexate in primary central nervous system lymphomas. Br. J. Haematol. 2004; 126: 657–664.
17. Kurzwelly D., Glas M., Roth P. i wsp. Primary CNS lymphoma in the elderly: temozolomide therapy and MGMT status. J. Neurooncol. 2010; 97: 389–392.
18. Thomas J.A., Crawford D.H., Burke M. Clinicopathologic implications of Epstein-Barr virus related B-cell lymphoma in immunocompromised patients. J. Clin. Pathol. 1995; 48: 287–290.
19. Penn I. The role of immunosuppression in lymphoma formation. Springer Semin. Immunopathol. 1998; 20: 343–355.
20. Smith J.R., Braziel R.M., Paoletti S. i wsp. Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. Blood 2003; 101: 815–821.
21. Rubenstein J.L., Treseler P., O'Brien J.M. Pathology and genetics of primary central nervous system and intraocular lymphoma. Hematol. Oncol. Clin. North 2005; 19: 705–717.
22. Küker W., Nägele T., Korfel A. i wsp. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. J. Neurooncol. 2005; 72: 169–177.
23. da Rocha A.J., Sobreira Guedes B.V., Bueno da Silveira da Rocha T.M. i wsp. Modern techniques of magnetic resonance in the evaluation of primary central nervous system lymphoma: contributions to the diagnosis and differential diagnosis. Rev. Bras. Hematol. Hemother. 2016; 38: 44–54.
24. Yamaguchi S., Hirata K., Kobayashi H. i wsp. The diagnostic role of (18)F–FDG PET for primary central nervous system lymphoma. Ann. Nucl. Med. 2014; 28: 603–609.
25. Zou Y., Tong J., Leng H. i wsp. Diagnostic value of using 18F-FDG PET and PET/CT in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2017; 8: 41518–41528.
26. Cloney M.B., Sonabend A.M., Yun J. i wsp. The safety of resection for primary central nervous system lymphoma: a single institution retrospective analysis. J. Neurooncol. 2017; 132: 189–197.
27. Weller M., Martus P., Roth P. i wsp. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. Neuro-oncol. 2012; 14: 1481–1484.
28. Porter A.B., Giannini C., Kaufmann T. i wsp. Primary central nervous system lymphoma can be histologically diagnosed after previous corticosteroid use: a pilot study to determine whether corticosteroids prevent the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. Ann. Neurol. 2008; 63: 662–667.
29. Pirotte B., Levivier M., Goldman S. i wsp. Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. J. Neurooncol. 1997; 32: 63–69.
30. Scott B.J., Douglas V.C., Tihan T. i wsp. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma. JAMA Neurol. 2013; 70: 311–319.

31. Yoshida S., Morii K., Watanabe M. i wsp. Characteristic features of malignant lymphoma with central nervous system involvement. Surg. Neurol. 2000; 53: 163–167.
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Version I.2017, August 18, 2017.
33. Ferreri A.J., Reni M., Zoldan M.C. i wsp. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. Cancer 1996; 77: 827–833.
34. Ferreri A.J., Blay J.Y., Reni M. i wsp. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 266–272.
35. Abrey L.E., Ben-Porat L., Panageas K.S. i wsp. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 5711–5715.
36. Nelson D.F. Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). J. Neuro-oncol. 1999; 43: 241–247.
37. Mead G.M., Bleehen N.M., Gregor A. i wsp. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. Cancer 2000; 89: 1359–1370.
38. Glass J., Shustik C., Hochberg F.H. i wsp. Therapy of primary central nervous system lymphoma with pre-irradiation methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone (MCHOD). J. Neuro-oncol. 1996; 30; 257–265.
39. Qian L., Tomuleasa C., Florian I.A. i wsp. Advances in the treatment of newly diagnosed primary central nervous system lymphomas. Blood Res. 2017; 52: 159–166.
40. DeAngelis L.M., Yahalom J., Thaler H.T. i wsp. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. J. Clin. Oncol. 1992; 10: 635–643.
41. Batchelor T., Carson K., O'Neill A. i wsp. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 1044–1049.
42. Tetef M.L., Margolin K.A., Doroshow J.H. i wsp. Pharmacokinetics and toxicity of high-dose intravenous methotrexate in the treatment of leptomeningeal carcinomatosis. Cancer Chemother. Pharmacol. 2000; 46: 19–26.
43. Ferreri A.J., Reni M., Foppoli M. i wsp. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. Lancet 2009; 374: 1512–1520.
44. Ferreri A.J., Cwynarski K., Pulczynski E. i wsp. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol. 2016; 3: 217–227.
45. De Angelis L.M., Seiferheld W., Schold S.C. i wsp. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. Clin. Oncol. 2002; 20: 4643–4648.
46. Ferreri A.J., Ciceri F., Brandes A.A. i wsp. MATILDE chemotherapy regimen for primary CNS lymphoma: results at a median follow-up of 12 years. Neurology 2014; 82: 1370–1373.
47. Rubenstein J.L., Fridryand J., Abrey L. i wsp. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 1350––1356.
48. Pels H., Schmidt-Wolf I.G., Glasmacher A. i wsp. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 4489–4495.
49. Sierra D.R.M., Ricard D., Houillier C. i wsp. Prophylactic intrathecal chemotherapy in primary CNS lymphoma. J. Neuro-oncol. 2012; 106: 143–146.
50. Angelov L., Doolittle N.D., Dale F. i wsp. Blood-brain barrier disruption and intra-arterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multi-institutional experience. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 3503–3509.
51. Nelson D.F., Martz K.L., Bonner H. i wsp. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992; 23: 9–17.

52. Laack N.N., Ballman K.V., Brown P.B. i wsp.; North Central Cancer Treatment Group. Whole-brain radiotherapy and high-dose methylprednisolone for elderly patients with primary central nervous system lymphoma: results of North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) 96-73-51. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006; 65: 1429–1439.
53. Ferreri A.J., Verona C., Politi L.S. i wsp. Consolidation radiotherapy in primary central nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011; 80: 169–175.
54. Morris P.G., Correa D.D., Yahalom J. i wsp. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 3971–3979.
55. Thiel E., Korfel A., Martus P. i wsp. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2010; 11: 1036–1047.
56. Ferreri A.J.M., Illerhaus G. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. Blood 2016; 127: 1642–1649.
57. Omuro A., Correa D.D., De Angelis L.M. i wsp. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. Blood 2015; 125: 1403–1410.
58. Illerhaus G., Marks R., Ihorst G. i wsp. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 3865–3870.
59. Soussain C., Sylvain Choquet S., Fourme E. i wsp. Intensive chemotherapy with thiotepa, busulfan and cyclophosphamide and hematopoietic stem cell rescue in relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma and intraocular lymphoma: a retrospective study of 79 cases. Haematologica 2012; 97: 1751–1756.
60. Kasenda B., Ihorst G., Schroers R. i wsp. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL Study Group. Leukemia 2017; 31: 2623–2629.
61. Rubenstein J.L., Hsi E.D., Johnson J.L. i wsp. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). J. Clin. Oncol. 2013; 31: 3061–3068.
62. Varadi G., Or R., Kapelushnik J. i wsp. Graft-versus-lymphoma effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for primary central nervous system lymphoma. Leuk. Lymphoma 1999; 34: 185–190.
63. Schorb E., Finke J., Ferreri A.J. i wsp. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in newly diagnosed primary CNS lymphoma — a randomized phase III trial (MATRix). BMC Cancer 2016; 16: 282.
64. Atilla E., Sahin U., Atilla P.A. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation for relapsed primary central nervous system lymphoma: is it feasible? Hematol. Oncol. Stem Cell Ther. 2018; 41: 1037–1044.
65. Bellinzona M., Roser F., Ostertag H. i wsp. Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. Eur. J. Surg. Oncol. 2005; 31: 100–105.
66. Bierman P.J. Surgery for primary central nervous system lymphoma: is it time for reevaluation? Oncology (Williston Park) 2014; 28: 632–637.
67. Jahr G., Da Broi M., Holte H. i wsp. The role of surgery in intracranial PCNSL. Neurosurg. Rev. 2018; 41: 1037–1044.
68. Hottinger A.F., De Angelis L.M., Yahalom J. i wsp. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. Neurology 2007; 69: 1178–1182.
69. Abrey L.E., Moskowitz C.H., Mason W. i wsp. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 4151–4156.

70. Soussain C., Hoang-Xuan K., Taillandier L. i wsp. J Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. Clin. Oncol. 2008; 26: 2512–2518.
71. Houillier C., Choquet S., Touitou V. i wsp. Lenalidomide monotherapy as salvage treatment for recurrent primary CNS lymphoma. Neurology 2015; 84: 325–326.
72. Dostępne na: https://clinicaltrials.gov. Data dostępu: 5.06.2018 r.

2.13. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B

Krzysztof Warzocha

2.13.1. Wprowadzenie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca 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 i podgrupy molekularne [1].

Chociaż większość chorych na DLBCL udaje się wyleczyć za pomocą immunochemioterapii składającej się z 6–8 cykli R-CHOP (rytuksymab, cykfosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon), około 10–15% wykazuje pierwotną oporność na leczenie, a u kolejnych 20–30% dochodzi później do nawrotu choroby. Rokowania u pacjentów nieodpowiadających na schemat R-CHOP jest złe, chociaż istotny odsetek udaje się wyleczyć wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Koniecznie należy uzyskać poprawę wyników leczenia w tej grupie chorych, a także optymalizację postępowania u wszystkich chorych na DLBCL zależnie od występowania określonych czynników predykcyjnych i rokowniczych.

2.13.2. Epidemiologia

Chłoniaki DLBCL są chłoniakami nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) najczęściej występującymi u dorosłych, stanowiącymi 30–40% wszystkich przypadków zachorowań i około 80% spośród tak zwanych chłoniaków agresywnych. W Europie czę-

stość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 tys. ogólnej populacji na rok i wzrasta z wiekiem: od 2 na 100 tys. w wieku 20–24 lat, 45 na 100 tys. w wieku 60–64 lat i do 112 na 100 tys. w wieku 80–84 lat [2].

2.13.3. Patogeneza

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Większą zachorowalność na DLBCL obserwuje się u pracowników przemysłu chemicznego (gumowego i petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym. Częściej na DLBCL chorują osoby spokrewnione w pierwszej linii z chorymi na nowotwory układu chłonnego, w tym zwłaszcza na chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) lub DLBCL. W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Ameryce Północnej, Europie i Australii wskazuje się także częstsze zachorowania na DLBCL u osób z chorobami autoimmunizacyjnymi, wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz wyższym wskaźnikiem masy ciała ([BMI, *body mass index*] $\geq$ 30 kg/m^2) w okresie dorastania [3].

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią na przykład częste powikłanie zakażenia wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Przyczyną jest postępująca i głęboka immunosupresja wywołana czynnikiem patogennym. U chorych na AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) ryzyko zachorowania jest prawie 100-krotnie większe niż w ogólnej populacji. Wzrasta ono również u osób z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi oraz u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepieniach narządów. Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL należą także osoby, które z powodu innej choroby nowotworowej otrzymywały wcześniej chemioterapię, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią [4].

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów w DLBCL, bez względu na czynnik etiologiczny, są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych. Mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych mogą prowadzić do zaniku prawidłowych funkcji ich białek, a w konsekwencji 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 DLBCL i pojawiają się zwykle w późniejszych stadiach choroby opornych na leczenie [5].

2.13.4. Diagnostyka

2.13.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Większość chorych na DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%), a także ze względu na obecność objawów ogólnych choroby, takich jak stany gorączkowe, poty

nocne i chudnięcie. Powiększone węzły chłonne są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmieniona, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety. Pozostałe objawy kliniczne mogą zależeć od zajęcia procesem chorobowym innych niż obwodowe węzły chłonne narządów limfatycznych i pozalimfatycznych, w tym wątroby, śledziony, szpiku kostnego, pierścienia Waldeyera, przewodu pokarmowego, układu oddechowego, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), skóry, gruczołów wydzielania zewnętrznego (tarczyca, ślinianka) oraz, rzadziej, serca wraz z osierdziem, nerek i nadnerczy, narządów rozrodczych i gruczołów piersiowych.

2.13.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

U każdego chorego z podejrzeniem DLBCL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe i przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe w celu ustalenia optymalnej lokalizacji przeprowadzenia biopsji diagnostycznej, a następnie klinicznego zaawansowania choroby (CS, *clinical staging*) i czynników rokowniczych.

Chirurgiczne wycięcie lub biopsja wycinająca (*surgical excisional/incisional biopsy*) jest zalecaną metodą pozyskania materiału diagnostycznego. W przypadku braku takiej możliwości należy wykonać biopsję gruboigłową (*core needle biopsy*), chociaż uzyskiwany w ten sposób materiał diagnostyczny może być niewystarczający. Biopsja cienkoigłowa (*fine needle aspiration*) jest przeciwskazana [1].

W celu oceny materiału diagnostycznego zaleca się przeprowadzenie badania patologicznego przez doświadczonego hematopatologa, z wykorzystaniem pozostałych parametrów kliniczno-laboratoryjnych w ramach pracy zespołu wielodyscyplinarnego (MDT, *multidisciplinary team*). W tym celu wszyscy chorzy powinni mieć przeprowadzone badania: morfologii krwi obwodowej, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), biochemicznych parametrów wydolności wątroby i nerek, badania wirusologiczne (HIV, wirus zapalenia wątroby typu B [HBV, *hepatitis B virus*] i typu C [HCV, *hepatitis C virus*], wirus Epsteina-Barr [EBV, *Epstein-Barr virus*]). Frakcja wyrzutowa lewej komory powinna być oceniona za pomocą echokardiografii lub angiografii radioizotowej (MUGA, *multigated acquisition scan*) u wszystkich chorych powyżej 65. roku życia lub z kardiologiczną przeszłością chorobową. Ponadto u kobiet w okresie rozrodczym należy rozważyć działania mające na celu zachowanie płodności, a u mężczyzn — zamrożenie nasienia [6].

Rekomendacje:

— chirurgiczne wycięcie lub biopsja wycinająca jest zalecaną metodą pobrania materiału do badań diagnostycznych. W przypadku braku możliwości jej przeprowadzenia zaleca się wykonanie biopsji gruboigłowej (IA);
— wszyscy chorzy powinni mieć przeprowadzone dodatkowe badania laboratoryjne, w tym ocenę morfologii krwi obwodowej, biochemicznych parametrów wydolności wątroby i nerek, aktywności LDH i statusu wirusologicznego HIV, HBV, HCV i EBV (IA).

2.13.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Ocena morfologiczna komórek chłoniakowych oraz charakter ich tkankowego wzrostu z zachowaniem lub zatarciem prawidłowego utkania chłonnego i charakter odczynu podścieliska stanowią zasadnicze elementy diagnostyki histopatologicznej, którą należy rozszerzyć o badania immunohistochemiczne. Pozwalają one między innymi na różnicowanie określonych podtypów chłoniaka z nowotworami wywodzącymi się z innych tkanek, a także od nowotworów wywodzących się z innych tkanek, na przykład w wyniku barwienia na obecność cytokeratyny (marker nowotworów nabłonkowych) i/lub antygenu CD45 (antygen panlimfocytarny). Zastosowanie określonych przeciwciał monoklonalnych pozwala na rozpoznanie DLBCL (CD19, CD20, CD22, CD79a) oraz różnicowanie z innymi chłoniakami B-komórkowymi (CD5, CD23, CD10) i T/NK-komórkowymi (CD4, CD8, CD3, CD16, CD56), zmianami odczynowymi (ocena łańcuchów lekkich Ig kappa i lambda) i innymi nowotworami (CD45, cytokeratyna) [1].

Profilowanie ekspresji genów (GEP, *gene expression profiling*) identyfikuje co najmniej dwa różne podtypy DLBCL, w tym wywodzące się z ośrodków rozmnażania (GCB, *germinal centre B-cell like*) lub z aktywowanych komórek B (ABC, *activated B-cell like*) [7]. Podtyp ABC-DLBCL wykazywał gorsze rokowanie w czasach sprzed immunochemioterapii [8]. Mimo że R-CHOP przyczyniło się do poprawy wyników leczenia w obu podtypach molekularnych DLBCL, podtyp ABC-DLBCL wykazuje jednak wciąż gorsze rokowanie w porównaniu z GCB-DLBCL w odniesieniu do odsetka 3-letniego czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), czyli 40% w porównaniu z 75% [9]. Opublikowano wiele algorytmów immunohistochemicznych (IHC), które miały na celu zastąpić profilowanie molekularne GEP [10–12]. Chociaż algorytmy IHC wykazywały dobrą wzajemną korelację, ich znaczenie rokownicze było niejednoznaczne po wprowadzeniu do leczenia rytuksymabu [13]. Najczęściej stosuje się algorytm Hansa, w którym immunohistochemicznym surogatem podtypu GCB-DLBCL są komórki CD10(+) lub CD10(–), BCL6(+), IRF4/MUM1(–). Wszystkie pozostałe klasyfikuje się jako DLBCL spoza ośrodków rozmnażania (*non-GCB*).

Translokacje genu *MYC*, stwierdzane za pomocą badania fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in-situ hybridization*) u 5–10% chorych na DLBCL [14], są związane z gorszym rokowaniem u pacjentów leczonych za pomocą R-CHOP [15, 16]. U niektórych chorych obserwuje się dodatkowe rearanżacje genetyczne, w tym *BCL2* i/lub *BCL6* (DHL/THL, *double-/triple-hit lymphoma*), których wystąpienie również wiąże się z gorszym rokowaniem i medianą czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) nieprzekraczającą roku [17, 18]. Według wyników ostatnich badań znaczenie prognostyczne może mieć również partner rearanżacyjny genu *MYC*; przeniesienie *MYC* na inny gen niż immunoglobulinowy (IG) ma mniejsze znaczenie dla rokowania lub pozostaje bez wpływu na OS [19].

Ponadto u 20–30% chorych na DLBCL dochodzi do nadeekspresji białek MYC i BCL2, ocenianych za pomocą IHC, co również ma negatywne znaczenie rokownicze: odsetek 5-letnich OS chorych na DLBCL leczonych R-CHOP nie przekracza 30–40% [20–22]. W przeciwieństwie do chłoniaków DHL/THL, które zwykle mają sygnaturę molekularną typu GCB-DLBCL, chłoniaki przebiegające z nadeekspresją BCL2/BCL6 najczęściej należą do podtypu ABC-DLBCL.

Mutacje genu *TP53* i zwiększona ekspresja białka P53 także wiążą się z gorszym rokowaniem obu podtypów molekularnych DLBCL [23]. Znaczenie predykcyjne i rokownicze pozostałych markerów biologicznych w erze immunochemioterapii pozostaje kontrowersyjne.

Rekomendacje:

— wszyscy chorzy powinni mieć przeprowadzone badania IHC zgodnie z wytycznymi aktualnej klasyfikacji według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (IA);
— jeśli to możlliwe, wszyscy pacjenci powinni mieć przeprowadzone badanie FISH na obecność translokacji *MYC*, a w przypadku stwierdzenia jej obecności — dalsze badania w celu wykrycia rearanżacji genów *BCL2* i *BCL6* (IB);
— wszystkie przypadki powinny być analizowane w ramach MDT z udziałem doświadczonego hematopatologa (IA).

2.13.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Obecnie obowiązującą klasyfikacją DLBCL, w tym uwzględniającą podtyp GCB- i ABC-DLBCL, jest podział zaproponowany przez WHO z 2016 roku, przyjmujący za podstawę diagnostyczną: kryteria histopatologiczne, immunohistochemiczne, metody cytogenetyczne, molekularne i obraz kliniczny choroby [1].

Do jednostek histoklinicznych DLBCL wyróżnionych w klasyfikacji WHO i wymagających szczegółowego różnicowania należą: DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL, NOS, *DLBCL, not otherwise specified*), chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami (THRLCBL, *T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma*), pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (*primary DLBCL CNS*, *primary DLBCL central nervous system*), pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL, *leg type, primary cutaneous DLBCL*, *leg type*), EBV+ DLBCL (*EBV+ DLBCL*), DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem (DLBCL *asscociated with chronic inflammmation*).

Odrębnego rozpoznania wymagają także: chłoniaki z komórek B wysokiego stopnia złośliwości z obecnością translokacji *MYC* i *BCL2* i/lub *BCL6* (*high-grade B-cell lymphoma* [HGBL], *with MYC and BCL2 and/or BCL6 translocations*) oraz chłoniak z komórek B, nieklasyfikowalny, 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*).

Rekomendacje:

— wszyscy chorzy na DLBCL powini mieć ustalone rozpoznanie zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO (IA);
— wszystkie diagnozowane przypadki DLBCL powinny być analizowane w ramach MDT z udziałem doświadczonego hematopatologa (IA).

2.13.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Ocenę stopnia zaawansowania DLBCL należy przeprowadzić na podstawie zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor [6]. Stopnie zaawansowania I i II, bez zmian masywnych (< 7,5 cm) określa się łącznie jako zaawansowanie ograniczone. Stopień II ze zmianami masywnymi — oznaczający występowanie zmiany o wymiarach co najmniej 7,5 cm lub je przekraczających — oraz III i IV określa się jako zaawansowanie rozległe. Ze względu na większą czułość badania i lepszą ocenę skuteczności leczenia, a także wytyczne międzynarodowej grupy roboczej z Lugano [6] zaleca się u wszystkich chorych na DLBCL przeprowadzenie badania pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography computed tomography*), zwłaszcza w przypadku występowania choroby pozawęzłowej [24–27]. W przypadku braku dostępności PET-CT należy wykonać badanie CT ze wzmocnieniem kontrastowym okolic szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy.

Badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) w połączeniu z CT mózgowia, oczodołów i zatok jest zalecane u chorych z podejrzeniem zajęcia OUN lub okolic twarzoczaszki. Diagnostyczną punkcję lędźwiową, z analizą płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*) za pomocą badania cytologicznego i cytometrii przepływowej, należy wykonać w przypadku podejrzenia zajęcia OUN lub wysokiego ryzyka wystąpienia takiej lokalizacji [28]; jednoczasowo należy w takim przypadku podać dokanałowo metotreksat (MTX, *methotrexate*).

Rola rutynowej biopsji szpiku kostnego jest kwestionowana ze względu na to, że jego zajęcie może być wystarczająco obrazowane badaniem PET, które częściej wykazuje zajęcie jedno- lub wieloogniskowe niż naciek rozlany. W metaanalizie obejmującej 654 chorych na chłoniaki agresywne czułość i swoistość tej metody w wykrywaniu zajęcia szpiku wynosiły odpowiednio: 89% i 100% [29]. W DLBCL badanie PET wydaje się bardziej czułe w tym zakresie niż biopsja szpiku kostnego [30–32], mimo że obszary niewielkiego nacieku (< 10–20%) lub towarzyszące zajęcie szpiku przez chłoniaki indolentne mogą pozostać niewykryte [33]. Chociaż niewielki (< 10%) naciek szpiku w przebiegu chłoniaka agresywnego nie ma znaczenia rokowniczego [34], trepanobiopsja szpiku kostnego jest wymagana w przypadkach negatywnego wyniku badania PET lub niemożliwości jego przeprowadzenia.

Rekomendacje:

— badanie CT regionu szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy powinno być przeprowadzone u wszystkich chorych, a obrazowanie mózgowia, oczodołów i zatok jedynie w uzasadnionych klinicznie przypadkach za pomocą MRI (IA). Jeśli istnieje taka możliwość, badania te powinny być zastąpione badaniem PET-CT (IB);
— badania cytologiczne i cytometrii przepływowej CSF należy przeprowadzić u wszystkich chorych, u których zachodzi podejrzenie zajęcia OUN. W przypadku diagnostycznej punkcji lędźwiowej jednocześnie podać dokanałowo MTX (IA);
— zaleca się wykonanie biopsji szpiku kostnego (IA), chociaż może być ono zastąpione badaniem PET, nawet przy założeniu, że w przypadku DLBCL badanie to może mieć swoje ograniczenia w ocenie niewielkiego nacieku szpiku czy różnicowania z innymi nowotworami (IIB).

2.13.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Do klinicznych czynników prognostycznych obciążających rokowanie u chorych na DLBCL należą: zaawansowany stan kliniczny według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor, wysoki indeks rokowniczy według *Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego* (IPI, *International Prognostic Index*) i duża masa guza (tzw. choroba *bulky* > 7,5 cm [35, 36]. Zrewidowany indeks IPI (*revised-IPI*) potwierdził znaczenie prognostyczne parametrów kliniczno-laboratoryjnych wchodzących w zakres IPI, gdy stosowało się R-CHOP [37]. Ostatnio opublikowany indeks *National Comprehensive Cancer Network* IPI (NCCN-IPI) [38] wydaje się lepiej dyskryminować grupy chorych niskiego i wysokiego ryzyka, ale nie jest powszechnie stosowany.

Profilowanie ekspresji genów (GEP, *gene expression profiling*) identyfikuje co najmniej dwa różne podtypy DLBCL, w tym wywodzący się z ośrodków rozmnażania (GCB) lub z aktywowanych komórek B (ABC) [7]. Podtyp ABC-DLBCL wykazywał gorsze rokowanie w czasach przed stosowaniem immunochemioterapii [8]. Mimo że R-CHOP przyczyniło się do poprawy wyników leczenia w obu podtypach molekularnych DLBCL, podtyp ABC-DLBCL wciąż jednak wykazuje gorsze rokowanie w porównaniu z GCB-DLBCL w odniesieniu do odsetka 3-letniego PFS, czyli 40% *versus* 75% [9]. Opublikowano wiele algorytmów immunohistochemicznych (IHC), które miały na celu zastąpić profilowanie molekularne GEP [10–12]. Chociaż algorytmy IHC wykazywały dobrą wzajemną korelację, ich znaczenie rokownicze było niejednoznaczne po wprowadzeniu do leczenia rytuksymabu [13].

Translokacje genu *MYC*, stwierdzane za pomocą badania FISH u 5–10% chorych na DLBCL [14], są związane z gorszym rokowaniem u pacjentów leczonych za pomocą R-CHOP [15, 16]. Co więcej, niektórzy chorzy wykazują dodatkowe rearanżacje, w tym genów *BCL2* i/lub *BCL6* (DHL/THL, *double-/triple-hit lymphoma*), których wystąpienie również wiąże się z gorszym rokowaniem i medianą czasu OS nieprzekraczającą roku [17, 18]. Wyniki ostatnich badań wskazują, że znaczenie prognostyczne może mieć również partner rearanżacyjny genu *MYC*; przeniesienie *MYC* na inny gen niż immunoglobulinowy ma mniejsze znaczenie dla rokowania lub pozostaje bez wpływu na OS [19].

Ponadto u 20–30% chorych na DLBCL dochodzi do nadekspresji białek MYC i BCL2, ocenianych za pomocą IHC, co również ma negatywne znaczenie rokownicze, skutkujące odsetkiem 5-letnich OS chorych na DLBCL leczonych R-CHOP nieprzekraczającym 30–40% [21–22]. W przeciwieństwie do chłoniaków DHL/THL, które zwykle mają sygnaturę molekularną typu GCB-DLBCL, chłoniaki przebiegające z nadekspresją BCL2/BCL6 najczęściej należą do podtypu ABC-DLBCL.

Mutacje genu *TP53* i zwiększona ekspresja białka P53 także wiążą się z gorszym rokowaniem obu podtypów molekularnych DLBCL [23]. Znaczenie predykcyjne i rokownicze pozostałych markerów biologicznych w dobie immunochemioterapii pozostaje kontrowersyjne.

Rekomendacje:

— wszyscy chorzy powini mieć oznaczony wyjściowy IPI (IB);
— jeśli to możliwe, wszyscy pacjenci powinni mieć przeprowadzone badanie FISH na obecność translokacji *MYC*, a w przypadku jej potwierdzenia należy wykonać dalsze badania w celu wykrycia rearanżacji genów *BCL2* i *BCL6* (IB).

2.13.5. Leczenie

Leczenie chorych na DLBCL powinno być wdrożone jak najszybciej od momentu rozpoznania. Zasadniczym jego celem u większości pacjentów jest uzyskanie całkowitej remisji (CR) i wyleczenia, a u osób niekwalifikujących się do leczenia radykalnego należy dążyć do przedłużenia i poprawy jakości życia. Strategie terapeutyczne są głównie uwarunkowane zaawansowaniem choroby i czynnikami rokowniczymi, wiekiem i stanem ogólnym chorego oraz chorobami towarzyszącymi i wyborem pacjenta.

2.13.5.1. Leczenie pierwszej linii

2.13.5.1.1. Wczesne stadia choroby

Chorzy na wczesne stadia klinicznego zaawansowania DLBCL (CS I lub II, bez zmian masywnych [< 7,5 cm]) powinni być leczeni za pomocą pełnego kursu immunochemioterapii lub skróconego protokołu immunochemioterapii z uzupełniającą radioterapią. Zanim zaczęto stosować rytuksymab, grupa SWOG (*Southwest Oncology Group*) wykazała w badaniu SWOG 8736, że w przypadku ograniczonego zaawansowania chłoniaków agresywnych leczenie skojarzone składające się z 3 cykli CHOP i uzupełniającej radioterapii pól zajętych (IFRT, *involved-field radiotherapy*) wykazuje wyższe odsetki 5-letnich PFS (77% *v.* 64%) i OS (82% *v.* 72%) w porównaniu z 8 cyklami CHOP [39]. Odnotowana przewaga leczenia skojarzonego przestała być zauważalna po dłuższym czasie obserwacji, co sugeruje, że 3 cykle chemioterapii mogły być niewystarczające dla niektórych chorych. Badanie grupy *British Columbia Cancer Agency* (BCCA) wykazało 5-letni odsetek OS na poziomie 95%, który uzyskano za pomocą 3 cykli CHOP i IFRT u młodych chorych na wczesną postać DLBCL, bez obciążajacych czynników rokowniczych [40]. Grupa *Eastern Co-operative Oncology Group* (ECOG) w badaniu ECOG 1484 randomizowała chorych po zakończeniu 8 cykli CHOP do uzupełniającej IFRT (30 Gy) lub obserwacji i wykazała poprawę 6-letniego PFS w ramieniu z IFRT (73% *v.* 56%) [41].

Grupa *Groupe d'Etude des Lymphomes d'Adulte* (GELA) przeprowadziła badanie randomizowane u osób w starszym wieku, z chorobą ograniczoną i niskim ryzykiem według IPI (GELA LNH 93-4) i nie wykazała przewagi dołączenia radioterapii do 4 cykli CHOP [42]. U młodszych badanych (< 60. rż.) z wczesną postacią choroby w badaniu GELA LNH 93-1 wykazano poprawę odsetka 5-letniego OS w przypadku zastosowania chemioterapii według schematu ACVBP/MIA (doksorubicyna, cyclofosfamid, windezyna, bleomycyna, prednizon/metotreksat, ifosfamid, cytarabina) w porównaniu z 3 cyklami CHOP i uzupełniającą IFRT w dawce 40 Gy [43]. Należy jednak podkreślić, że do tego badania byli także zrandomizowani pacjenci ze zmianami masywnymi (> 10 cm), dla których wyłączne 3 cykle CHOP mogły być leczeniem suboptymalnym; w analizie podgrup chorych bez zmian masywnych nie wykazano przewagi OS w obu badanych ramionach. Ponadto w obu badaniach GELA odnotowano wysoki odsetek nawrotów lokoregionalnych po radioterapii (21%).

Przewaga leczenia skojarzonego została także udokumentowana po wprowadzeniu do leczenia immunochemioterapii. W badaniu SWOG 0014 po dołączeniu rytuksymabu do 3 cykli CHOP i uzupełniającej IFRT wykazano odsetki 4-letnich PFS i OS na poziomie,

odpowiednio: 88% i 92% [44]. W porównaniu z odsetkami PFS i OS, uzyskanymi w historycznej grupie chorych leczonych bez rytuksymabu, były to lepsze wyniki (odpowiednio: 78% i 88%). W badaniu *Mab-Thera International Trial* (MInT) wykazano przewagę w odsetkach OS i czasie wolnym od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) u młodszych chorych (< 60. rż.) z niskim ryzykiem według IPI po dołączeniu rytuksymabu do chemioterapii CHOP lub schematów podobnych [45]. Większość chorych w tym badaniu miała chorobę ograniczoną oraz otrzymała uzupełniającą IFRT na zmiany masywne (> 7,5 cm) i lokalizacje pozawęzłowe.

Optymalna liczba cykli R-CHOP w przypadku choroby wczesnej nie jest znana. W aktualnie prowadzonym badaniu FLYER (NCT00278421) porównuje się zastosowanie 4 z zastosowaniem 6 cykli R-CHOP u chorych na DLBCL z niskim ryzykiem według IPI. Jak dotąd nie istnieją także wyniki badań randomizowanych porównujących leczenie skojarzone z immunochemioterapią. W wynikach jednoośrodkowej analizy retrospektywnej wykazano przewagę w zakresie PFS i OS po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii u chorych z CR uzyskaną po 6–8 cyklach R-CHOP. U pacjentów z chorobą wczesną 5-letnie odsetki PFS i OS po zastosowaniu radioterapii wynosiły odpowiednio: 82% i 92%, a w grupie bez radioterapii — 68% i 73% [46]. Zalecenia grup roboczych zmierzają do ograniczenia zakresu obszaru i dawek stosowanej radioterapii, między innymi przez zastąpienie IFRT strategią radioterapii zajętej okolicy (ISRT, *involved site radiation treatment*) [47].

Podsumowując, zastosowanie radioterapii prowadzi do zmniejszenia nawrotów miejscowych choroby. U pacjentów z chorobą wczesną w starszym wieku i u wybranych młodszych chorych 3–4 cykle R-CHOP wraz z uzupełniającą ISR są preferowaną strategią leczniczą, zwłaszcza w przypadku zajęcia obszarów wykazujących dobrą tolerancję na radioterapię (pachwina, pacha, szyja). Wyłączne zastosowanie 6–8 cykli R-CHOP jest strategią preferowaną wtedy, gdy radioterapia może się wiązać z późną toksycznością, na przykład u młodych kobiet z zajęciem śródpiersia, u których po napromienieniu wzrasta ryzyko wystąpienia raka piersi. Należy podkreślić, że większa liczba zastosowanych cykli R-CHOP stwarza jednak wyższe ryzyko wystąpienia niewydolności serca [48].

Rekomendacje:

— w przypadku wczesnej postaci DLBCL (CS I) bez zmiany masywnej (< 7,5 cm) w obszarach z dobrą tolerancją radioterapii (pachwina, pacha, szyja) zaleca się zastosowanie 3–4 cykli R-CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 30 Gy (IB). Alternatywą dla leczenia skojarzonego w przypadku lokalizacji choroby w obszarach predestynowanych do wystąpienia wczesnej lub późnej toksyczności po radioterapii może być wyłączna immunochemioterapia 6 cyklami R-CHOP (IA);
— u osób chorych na wczesną postać DLBCL (CS II) bez zmiany masywnej (< 7,5 cm) należy zastosować 6 cykli R-CHOP (IA);
— pacjentów chorych na wczesną postać DLBCL (CS I-II) ze zmianą masywną należy leczyć tak jak w przypadku choroby zaawansowanej, czyli 6 cyklami R-CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 30 Gy na obszary *bulky* (IB).

2.13.5.1.2. Zaawansowane stadia choroby

W przypadku zaawansowanych postaci DLBCL (CS III i IV) wyniki wielu badań (GELA LNH 98-5, ECOG/CALGB 9703 [*Cancer and Leukemia Group B*], RICOVER-60 [*Rituximab With CHOP Over Age 60 Years*]) wykazały, że dołączenie rytuksymabu do CHOP poprawia uzyskiwane rezultaty leczenia u chorych w starszym wieku [49–52], a także u pacjentów młodszych (badanie MInT) z niskim ryzykiem IPI [45]. Z kolei znaczenie intensywności dawki immunochemioterapii było badane przez NCRI UK (*National Cancer Research Institute UK*) i GELA (badanie LNH03-6B) za pomocą porównania schematu R-CHOP podawanego co 2 tygodnie (R-CHOP-14) z klasycznym schematem R-CHOP podawanym co 21 dni (R-CHOP-21) [53, 54]. W obu badaniach nie wykazano różnic w PFS i OS między badanymi ramionami, dlatego R-CHOP-21 wciąż pozostaje standardem leczenia u tych chorych.

W badaniu GELA LNH03-2B porównywano 4 cykle immunochemioterapii R-ACVBP z następczą konsolidacją metotreksatem, ifosfamidem i etopozydem oraz cytarabiną, z 8 cyklami R-CHOP u młodszych chorych (< 60. rż.) z niskim ryzykiem IPI [55]. Mimo że wykazano przewagę w odsetkach przeżyć w ramieniu z R-ACVBP, wyniki uzyskane w tym badaniu za pomocą R-CHOP były jednak istotnie gorsze, niż można było założyć z badań historycznych dla dobrze rokującej grupy chorych, ponadto obserwowano istotnie większą toksyczność po zastosowaniu R-ACVBP. Schemat *dose-adjusted* EPOCH (etopozyd, prednizolon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) z rytuksymabem (DA-EPOCH-R) wykazał w wieloośrodkowym badaniu II fazy CALGB znaczną skuteczność, zwłaszcza w podtypie GCB-DLBCL [56, 57].

Chorzy na DLBCL z wysokim ryzykiem IPI wciąż wykazują niesatysfakcjonujące rokowanie po R-CHOP — odsetki 5-letnich przeżyć wynoszą 50–55%. Wiele badań było ukierunkowanych na poprawę wyników leczenia w tej grupie pacjentów, w tym przez zastosowanie w pierwszej linii leczenia bardziej intensywnych protokołów immunochemioterapii lub wykorzystanie auto-HSCT w konsolidacji pierwszej remisji (CR1). Ostatnio opublikowano 4 randomizowane badania porównujące immunochemioterapię z wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą auto-HSCT. W dwóch z nich wykazano korzyść dla PFS po zastosowaniu auto-HSCT, bez wpływu jednak na OS (*US and Canadian Intergroup* SWOG S9704, *Italian Lymphoma Foundation* DLCL04) [58], natomiast w dwóch pozostałych nie stwierdzono różnic (DSHNHL 2002-1, GOELAMS 075) [59, 60]. Niemiecka grupa *Deutsche Studiengruppe fur Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome* (DSHNHL) w badaniu DSHNHL 2002-1 wykazała 3-letni EFS na poziomie 69,5% po zastosowaniu R-CHOP-14 z etopozydem (R-CHOEP-14). Chociaż nie było to randomizowane porównanie ze schematem R-CHOP, taki wynik uzyskany w randomizowanym badaniu III fazy wydaje się wskazywać na istotną poprawę skuteczności wobec strategii wyłącznego leczenia za pomocą R-CHOP u chorych na DLBCL wysokiego ryzyka. Wczesne wyniki prospektywnego badania II fazy NCRI UK z wykorzystaniem *dose-intense* R-CODOX-M/R-IVAC (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, metotreksat/rytuksymab, etopozyd, ifosfamid, cytarabina) również wskazują na korzyść zwiększenia intensywności dawki w tej grupie chorych [61].

Chorzy na DLBCL typu DHL/THL są szczególnie źle rokującą grupą pacjentów. Zwiększenie intensywności dawki chemioterapii przez wprowadzenie schematów, takich jak R-CODOX-M/R-IVAC lub DA-EPOCH-R, było w przeszłości stosowane w przypadku chło-

niaków z cechami pośrednimi między DLBCL a chłoniakiem Burkitta. Konsolidacja CR1 z wykorzystaniem procedury auto-HSCT była również wykorzystywana w tym wskazaniu klinicznym. Chociaż obecnie nie ma bezpośrednich dowodów na skuteczność intensyfikacji leczenia w takich przypadkach, wyniki analiz retrospektywnych wydają się obiecujące w tym zakresie [62].

Konsolidacja leczenia pierwszej linii za pomocą IFRT w zaawansowanych stadiach klinicznych DLBCL była zwykle ograniczana w protokołach badań do obszarów zmian masywnych lub pozawęzłowych. W analizie wieloparametrycznej prognostycznego znaczenia maksymalnej średnicy guza (MTD, *maximum tumour diameter*) w badaniu MInT u pacjentów młodszych i o dobrym rokowaniu wykazano odsetki 3-letniego OS u chorych z MTD poniżej 5 cm na poziomie 98%, podczas gdy u pacjentów z MTD o wielkości co najmniej 10 cm — na 82,5% [45]. Wyniki te zapoczątkowały badanie UNFOLDER (NCT00278408), w którym chorzy ze zmianami masywnymi przekraczającymi 7,5 cm byli randomizowani do uzupełniajacej IFRT w dawce 36 Gy lub jedynie obserwacji. Badanie zostało przerwane w 2012 roku z powodu istotnej poprawy PFS u pacjentów poddawanych uzupełniającej radioterapii. W badaniu RICOVER-60 skuteczność IFRT (36 Gy) na obszary wyjściowych zmian masywnych (> 7,5 cm) lub lokalizacji pozawęzłowych była również oceniana w analizie podgrup; chorzy poddani radioterapii wykazywali dłuższe EFS, PFS i OS. Duże, prospektywne badanie porównujące dawki radioterapii (30 Gy *v.* 40–45 Gy) nie wykazało różnic w obu badanych ramionach [63], dlatego dawka 30 Gy pozostała rekomendowaną dawką konsolidującą w procedurze ISRT [47]. Odstąpienie od uzupełniającej radioterapii u chorych uzyskujących metaboliczną CR pozostaje przedmiotem prowadzonych obecnie badań.

W przypadku chorych wykazujących oporność na wcześniejszą chemioterapię dawki radioterapii powinny być wyższe (45–55 Gy) i zależeć od określonej sytuacji klinicznej.

Rekomendacje:

— u chorych na DLBCL w zaawansowanych stadiach choroby zaleca się podanie 6–8 cykli R-CHOP-21, których wariantami jest 6 cykli R-CHOP-21 lub R-CHOP-14, z następczymi 2 dodatkowymi dawkami rytuksymabu (IA);
— nie ma ustalonego standardu postępowania u pacjentów wysokiego ryzyka według IPI, a także u chorych na DHL/THL; najczęściej stosuje się schemat R-CHOP, którego alternatywą mogą być protokoły R-CHOEP-14, R-CODOX-M/R-IVAC lub DA-EPOCH-R (IIC). Można rozważyć zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT w celu konsolidacji CR1, zwłaszcza w ramach badań klinicznych (IC);
— po zakończeniu immunochemioterapii zaleca się zastosowanie uzupełniającej ISRT na wyjściowe zmiany masywne (> 7,5 cm) lub lokalizacje pozawęzłowe (IB);
— u niektórych chorych należy rozważyć profilaktykę zmian w OUN [64] (IIB);
— różnicowanie podtypów molekularnych na GCB-DLBCL w porównaniu z ABC-DLBCL, poza protokołami badań klinicznych, nie powinno mieć wpływu na podejmowane decyzje terapeutyczne (IC).

2.13.5.2. Choroba oporna lub nawrotowa

W przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu DLBCL zaleca się przeprowadzenie biopsji potwierdzającej rozpoznanie wraz z oceną stopnia zaawansowania choroby. Czynniki prognostyczne w okresie nawrotu obejmują: powtórny IPI dostosowany do wieku (saaIPI, *secondary age-adjusted IPI*) [65, 66] oraz nawrót choroby, który wystąpił w ciągu roku od zakończenia leczenia I linii [67]. U chorych w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do intensywnego leczenia zaleca się wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą auto-HSCT. Głównym celem leczenia ratunkowego jest zmniejszenie masy nowotworu i wykazanie chemiowrażliwości przed procedurą auto-HSCT. Chociaż uzyskanie CR nie jest warunkiem koniecznym do przeprowadzenia auto-HSCT, to wynik badania PET przed przeszczepieniem jest istotnym czynnikiem predykcyjnym dalszego rokowania [68–70]. Najlepsze wyniki uzyskuje się w przypadku uzyskania metabolicznej CR przed auto-HSCT [71, 72].

Większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid [67]. W wynikach badania randomizowanego CORAL (*Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma*) nie wykazano istotnych różnic w skuteczności i toksyczności terapii ratujących R-DHAP w porównaniu z R-ICE (rytuksymab, etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), konsolidowanych w przypadku uzyskania odpowiedzi wysokodawkowaną chemioterapią BEAM (BCNU, etopozyd, cytarabina, melfalan) i auto-HSCT. Po transplantacji chorzy byli w tym badaniu ponownie randomizowani do leczenia uzupełniającego rytuksymabem przez 12 miesięcy w porównaniu z obserwowanymi bez leczenia; 63% poddanych randomizacji pacjentów otrzymało wcześniej rytuksymab w ramach leczenia I linii. Całkowity odsetek odpowiedzi uzyskanych dzięki leczeniu ratunkowemu wynosił 63% (63,5% R-ICE *v.* 62,8% R-DHAP), w tym CR uzyskało 38% badanych. Czynnikami predykcyjnymi gorszej odpowiedzi na leczenie ratunkowe były: nawrót/progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia I linii (46% *v.* 88%), obecność w okresie nawrotu/progresji co najmniej 2 czynników obciążających rokowanie według saaIPI (52% *v.* 71%) i wcześniejsze zastosowanie rytuksymabu (51% *v.* 83%). Nie stwierdzono ponadto istotnych różnic między badanymi schematami leczenia ratunkowego w zakresie skuteczności mobilizacji autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia. Chociaż dołączenie rytuksymabu do chemioterapii ratunkowej poprawiło odsetki odpowiedzi u chorych, którzy nie otrzymali wcześniej tego przeciwciała [73, 74], nie ma dowodów na to, że efekt taki udaje się uzyskać u pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem. Niemniej zaleca się, aby protokoły leczenia ratunkowego zawierały przeciwciało anty-CD20. Wybór schematu leczenia II linii powinien zależeć od spodziewanego profilu toksyczności, możliwości skolekcjonowania krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia i ponoszonych kosztów leczenia.

Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10% [75, 76]. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.

W okresie sprzed stosowania rytuksymabu obserwowano poprawę wyników leczenia ratunkowego przez konsolidację CR procedurą auto-HSCT [77]. Wyniki badań wskazywały na to, że 1/3 chorych uzyskujących częściową remisję (PR, *partial remission*) również

odnosi taką korzyść [73, 78, 79]. Chociaż odsetki odpowiedzi na leczenie ratunkowe są obecnie niższe niż uzyskiwane przed stosowaniem immunochemioterapii, rokowanie po auto-HSCT wydaje się podobne u chorych z zachowaną chemiowrażliwością [80–82], dlatego rekomendacje dotyczące zastosowania auto-HSCT w tych przypadkach pozostają niezmienione.

Najczęściej stosowanym schematem kondycjonowania poprzedzającego auto-HSCT jest BEAM, chociaż z powodzeniem wykorzystuje się także inne protokoły [83]. Ze względu na toksyczność późną radioterapii całego ciała (TBI, *total body irradiation*) preferuje się stosowanie wyłącznej chemioterapii [84] z możliwością zastosowania miejscowej radioterapii uzupełniającej na zmiany rezydualne [85]. Wykorzystanie metod radioimmunoterapii w kondycjonowaniu wciąż pozostaje metodą eksperymentalną, która nie powinna być stosowana poza protokałami badań klinicznych [86]. Nie wykazano przewagi stosowania leczenia podtrzymującego rytuksymabem po auto-HSCT [87] ani strategii opartej na transplantacji tandemowej [88].

Rola konsolidującej radioterapii przed auto-HSCT lub po nim również nie została określona. Niektóre wyniki badań wskazują na korzyść z jej stosowania w przypadku rezydualnych zmian masywnych [70, 85], ale inne nie zalecają jej wykorzystania w tym wskazaniu klinicznym [89, 90]. Racjonalnym celem radioterapii wydają się natomiast zmiany rezydulane PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego. W leczeniu tym dawka powinna być zindywidualizowana, chociaż w przypadkach lokoregionalnej wznowy lub choroby opornej winna być wyższa (< 55 Gy) niż w radioterapii zmian pierwotnych. Nie ma jednoznacznych dowodów przemawiających za tym, czy radioterapia powinna być przeprowadzona przed auto-HSCT czy po nim.

Rokowanie u chorych z nawrotem po auto-HSCT jest złe [91]. Tylko nieliczni pacjenci wykazują odpowiedź na leczenie ratunkowe kolejnej linii, a tym samym mogą być potencjalnymi kandydatami do procedury przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) [92–97]. Czas do nawrotu choroby po auto-HSCT i chemiowrażliwość na leczenie ratunkowe kolejnej linii są najważniejszymi czynnikami predykcyjnymi powodzenia leczenia. Chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej PR, nie powinni być kwalifikowani do allo-HSCT.

Nie są znane czynniki kliniczno-laboratoryjne pozwalające określić podgrupę chorych z nawrotem DLBCL wysokiego ryzyka, która odniosłaby szczególną korzyść po allo-HSCT. Czasy przeżycia pacjentów po auto- i allo-HSCT są podobne, ponieważ wysoka śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby (NRM, *non-relapse mortality*) po allo-HSCT jest rekompensowana wyższym odsetkiem nawrotów po auto-HSCT [98, 99]. Wydaje się jednak, że kandydatami do allo-HSCT od dawców konwencjonalnych powinni być zwłaszcza chorzy młodsi (< 40.–50. rż.) wysokiego ryzyka lub pacjenci, u których przeprowadzenie auto-HSCT jest niemożliwe ze względu na brak wystarczającej liczby autologicznych komórek krwiotowórczych do przeszczepienia.

Wybór przygotowania mieloablacyjnego w porównaniu z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*) przed allo-HSCT jest trudny, ponieważ dostępne badania w tym zakresie stosowały zróżnicowane kryteria włączenia [96, 100, 101]. Co do zasady postępowanie mieloablacyjne ogranicza się do chorych

młodszych (< 40. rż.), u których nie przeprowadzano wcześniej auto-HSCT, a u pozostałych pacjentów preferowaną strategią postępowania jest RIC-allo-HSCT.

Rekomendacje:

— w każdym przypadku podejrzenia nawrotu DLBCL zaleca się wykonanie biopsji potwierdzającej (IA);
— chorzy kwalifikujący się do transplantacji powinni otrzymać leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu CR należy przeprowadzić auto-HSCT (IA);
— pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR — konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB);
— przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET (IIB);
— w przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB);
— nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC);
— niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB).

2.13.5.3. Ocena odpowiedzi na leczenie

Międzynarodowa Grupa Robocza przyjęła w 2014 roku w Lugano ujednolicone kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki (fludeoksyglukozo-awidne [FDG-awidne] i FDG-nieawidne) i te kryteria są obecnie obowiązujące u wszystkich chorych. Ocena PET-CT dokonywana jest na podstawie 5-punktowej wielkości wychwytu FDG w stosunku do puli naczyniowej śródpiersia na koniec leczenia. Całkowita odpowiedź metaboliczna oznacza całkowitą remisję choroby nawet w przypadku utrzymywania się mas resztkowych w badaniu CT.

Ujemny wynik badania PET po zakończeniu leczenia ma silne negatywne znaczenie predykcyjne (NPV, *negative predictive value*), przewidywany odsetek 2-letniego PFS wynosi 90–100%, natomiast pozytywne znaczenie prognostyczne (PPV, *positive predictive value*) takiego wyniku jest istotnie niższe i wynosi 50–82% [102–104]. W związku z tym zaleca się przeprowadzenie biopsji zmian PET(+) przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia alternatywnego lub wykonanie powtórnego badania PET po 3 miesiącach w przypadku mniejszego prawdopodobieństwa istnienia zmian resztkowych [6, 26].

Etapowe badanie PET w trakcie leczenia I linii ma mniejsze znaczenie predykcyjne niż badanie końcowe [105–109], dlatego na podstawie wyniku badania etapowego nie powinno się podejmować decyzji o zmianie leczenia. Wyniki badania PET powinny być interpretowane w kontrekście pozostałych danych kliniczno-laboratoryjnych.

Rekomendacje:

— do oceny odpowiedzi na leczenie należy zastosować ujednolicone kryteria według Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano i 5-stopniową skalę Deauville (IA);
— przeprowadzenie badania PET zaleca się po zakończeniu leczenia (IA);
— znaczenie predykcyjne etapowego badania PET nie pozwala na podjęcie decyzji o zmianie terapii, dlatego wykonanie takiego badania nie jest zalecane (IC);
— znaczenie predykcyjne zmian PET(+) jest zróżnicowane, dlatego zaleca się wykonanie biopsji tych zmian przed podjęciem decyzji o zmianie leczenia. W przypadku niewielkiego ryzyka zmian rezydualnych alternatywą może być przeprowadzenie powtórnego badania PET po 3 miesiącach (IB). W wyjątkowych i klinicznie uzasadnionych przypadkach (brak możliwości wykonania biopsji lub przeciwwskazania do jej przeprowadzenia) można rozważyć zastosowanie ISRT rezydualnej zmiany PET(+) (IIC).

2.13.5.4. Obserwacja po leczeniu

Po zakończeniu leczenia chorzy na DLBCL w CR powinni być oceniani za pomocą badania podmiotowego i przedmiotowego, a także na podstawie badań dodatkowych (morfologii krwi obwodowej, badań biochemicznych i aktywności LDH) co 3 miesiące w pierwszych 2 latach, co 6 miesięcy w trzecim roku, a następnie nie rzadziej niż raz na rok lub wtedy, gdy pojawią się uzasadnione wskazania kliniczne. Kontrolne wykonywanie badań PET-CT nie jest wskazane.

Ryzyko nawrotu choroby po 2 latach od zakończenia leczenia I linii nie przekracza 10% [110, 111], dlatego w przypadku utrzymywania się CR pacjent może być przekazany pod opiekę lekarza rodzinnego.

Rekomendacje:

— do monitorowania chorych na DLBCL po zakończeniu leczenia stosuje się badanie lekarskie i podstawowe badania laboratoryjne, bez konieczności wykonywania rutynowych badań obrazowych (IB).

2.13.6. 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 wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich — ponad 85%. W przypadku zaawansowania choroby III–IV odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich — 50––60%. Całkowity odsetek uzyskiwanych wyleczeń chorych na DLBCL jest równy obecnie około 60%.

Większość nawrotów choroby pojawia się w pierwszych 3 latach jej trwania, a tylko 10% z nich występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT możliwa jest 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 pozostałych pacjentów jedyną szansą na uzyskanie trwalszych odpowiedzi jest przeprowadzenie allo-HSCT.

U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT i/lub allo-HSCT nie mogą być przeprowadzone ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy.

2.13.7. Szczególne sytuacje kliniczne

2.13.7.1. Postępowanie u chorych w starszym wieku i/lub w złym stanie ogólnym

Działania niepożądane immunochemioterapii są większe w przypadku pacjentów na DLBCL z obecnością chorób towarzyszących i/lub zaburzeń czynnościowych [112–115], a także w starszych grupach wiekowych [116, 117]. W praktyce klinicznej tylko nieliczni chorzy powyżej 80. roku życia są leczeni za pomocą R-CHOP w pełnych dawkach. Z kolei w przypadku uzyskania CR u tych pacjentów rokowanie jest podobne do obserwowanego u młodszych chorych [118], co czyni decyzję o zastosowaniu określonej intensywności dawki szczególnie istotną. Nie ma jednoznacznej granicy wieku dyskryminującej starszych chorych, ponieważ w różnych badaniach stosowano w tym celu inną granicę (> 60., > 65., > 70. rż.); wiek przekraczający 80. rok życia jest zwykle traktowany jako sędziwy (*very elderly*).

Narzędziami pozwalającymi na obiektywną ocenę stanu ogólnego chorego do zastosowania immunochemioterapii w odpowiednich dawkach są: całościowa ocena geriatryczna (CGA, *comprehensive geriatric assessment*), funkcjonalna ocena podstawowych czynności życiowych (ADL, *activities of daily living*) [119, 120], które należy przeprowadzić u każdego pacjenta w podeszłym wieku (> 75.–80. rż.), i uproszczony indeks chorób towarzyszących według Charlson [116, 117]. W 2 badaniach prospektywnych, przeprowadzonych u chorych na DLBCL powyżej 70. roku życia, leczonych za pomocą R-CHOP, odsetek 5-letniego OS w całej badanej grupie chorych wyniósł 46% [119], przy czym odsetki te były istotnie różne w przypadkach chorych *fit*, *unfit* i *frail* (odpowiednio: 76%, 53% i 29%) [120]. Zaleca się, aby ostatecznej oceny w tym zakresie dokonać po prefazie poprzedzającej zasadnicze leczenie cytoredukcyjne za pomocą zastosowania przez kilka dni steroidów, w połączeniu z winkrystyną i/lub cyklofosfamidem lub bez tych leków [121, 122]. W przypadku występowania przewlekłych schorzeń układu oddechowego należy wykonać także badania spirometryczne.

Po ukończeniu prefazy, którą coraz częściej zaleca się u wszystkich chorych w podeszłym wieku, pacjentów należy podzielić na 2 zasadnicze grupy: 1) osób kwalifikujących się do leczenia prowadzonego z intencją wyleczenia; 2) pacjentów zakwalifikowanych jedynie do leczenia paliatywnego. W pierwszym przypadku leczenie nie odbiega od terapii prowadzonej u młodszych chorych, poza koniecznością rozważenia stosowania profilaktyki przeciwinfekcyjnej za pomocą lewofloksacyny, kotrimoksazolu, acyklowiru i granulocytarnego czynnika wzrostu (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) [123]. Konieczne mogą 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 w zależności od aktualnej sytuacji klinicznej. W razie braku przeciwwskazań do podawania antracyklin można zastosować immunochemioterapię według schematu mini-R-CHOP, który poza rytuksymabem zakłada zmniejszenie dawek wszystkich leków cytostatycznych wchodzących w skład standardowego schematu CHOP. Francuska grupa GELA raportowała odsetki 2-letnich PFS i OS po zastosowaniu schematu mini-R-CHOP u chorych powyżej 80. roku życia, bez istotnych chorób towarzyszących, wynoszące odpowiednio: 47% i 59%; odsetek śmiertelności związanej z transplantacją (TRM, *treatment-related mortality*) w tym badaniu wyniósł 21% [124]. W 2 innych badaniach retrospektywnych również wykazano przydatność zmniejszenia dawki R-CHOP u chorych w wieku 60–80 lat [125, 126].

Choroby towarzyszące mogą być wskazaniem do zastąpienia cytostatyków wchodzących w skład CHOP innymi lekami [120]. W przypadku przeciwwskazań do zastosowania doksorubicyny (frakcja wyrzutowa < 50%, istotna choroba serca w wywiadzie) należy rozważyć zastąpienie jej innymi lekami stosowanymi w badaniach II fazy, w tym R-GCVP (rytuksymab, gemcytabina, winkrystyna, prednizolon) [127], R-COMP-14 (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, liposomalna doksorubicyna, prednizon) [128] lub R-CEOP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon). W przypadku wystąpienia polineuropatii należy rozważyć odstawienie winkrystyny (R-CHP, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon), a u chorych na cukrzycę powinno się unikać steroidów (R-CHO, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna).

Należy pamiętać o konieczności redukcji dawek stosowanych cytostatyków zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zależnie od zmniejszenia wskaźnika przesączania kłębuszkowego, innych powikłań narządowych i/lub zmniejszenia wydolności czynnościowej organizmu ocenianego według ADL.

Rekomendacje:

— nie ma jednoznacznej granicy wieku definiującej starszych chorych. Decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane na podstawie nie tylko wieku pacjenta, ale także stanu ogólnego i chorób towarzyszących (IA);
— chorzy kwalifikujący się do leczenia radykalnego powinni otrzymać R-CHOP w pełnych należnych dawkach (IB);
— zmodyfikowany protokół R-CHOP, w tym polegający na zmniejszeniu dawki należnej cytostatyków i/lub zastąpieniu ich innymi lekami, powinien być rozważony u chorych niekwalifikujących się do leczenia standardowego (IIC);
— przed podjęciem decyzji o leczeniu standardowym lub zmodyfikowanym protokołem R-CHOP pacjenci w podeszłym wieku, zwłaszcza w złym stanie ogólnym (WHO > 2), powinni otrzymać przedleczenie steroidami (IIB);
— pierwotna profilaktyka za pomocą G-CSF jest zalecana u chorych powyżej 65. roku życia, w złym stanie ogólnym i z istotnymi chorobami towarzyszącymi (IA).

2.13.7.2. Chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z zakażeniem HIV

Zachorowania na DLBCL związane z zakażeniem HIV są częstsze u osób starszych, u których nie stosowano wcześniej skojarzonej terapii antyretrowirusowej (cART *combined antiretroviral therapy*) i wykazujących małą liczbę komórek CD4 we krwi obwodowej [129]. Pacjenci prezentują zwykle zaawansowane stadia choroby i lokalizacje pozawęzłowe, przy czym rokowanie wydaje się nie odbiegać od obserwowanego u chorych HIV(–) [130]. Immunochemioterapia jest prowadzona zazwyczaj według protokołu R-CHOP lub R-EPOCH, ale brakuje wyników badań randomizowanych dowodzących przewagi któregoś z nich. Ostatnio opublikowana analiza retrospektywna potwierdza wysoką skuteczność R-CHOP w tym wskazaniu klinicznym [130]. Mimo że wcześniejsze badanie randomizowane III fazy wykazało zwiększone ryzyko powikłań infekcyjnych po dołączeniu do CHOP rytuksymabu u chorych z liczbą komórek CD4(+) we krwi poniżej 0,05 G/l [131], kolejne badania II fazy i metaanaliza potwierdziły korzyść z zastosowania immunochemioterapii [132, 133], która jest obecnie zalecana u wszystkich chorych w połączeniu z profilaktyką przeciwinfekcyjną za pomocą kotrimoksazolu, flukonazolu i acyklowiru oraz G-CSF. Schematy o zredukowanej intensywności należy rozważyć u pacjentów z liczbą komórek CD4+ poniżej 100/mm^3 we krwi obwodowej. Szczególną uwagę trzeba poświęcić profilaktyce zmian w OUN i leczeniu dokanałowemu oraz terapii wspomagającej w trakcie chemioterapii. Jednoczasowe prowadzenie cART i immunochemioterapii jest przedmiotem dyskusji, chociaż przeważają opinie, aby stosować je łącznie z pominięciem, o ile to możliwe, pulsacyjnego podawania inhibitorów proteazy w wysokich dawkach [134, 135].

Pacjenci z nawrotem DLBCL powinni być leczeni tak samo jak chorzy HIV(–); zachowanie chemiowrażliwości stwarza szanse na uzyskanie podobnych wyników leczenia z konsolidacji za pomocą auto-HSCT jak u chorych HIV(–) [136–138].

Rekomendacje:

— chorzy na DLBCL związanego z zakażeniem HIV powinni być jednoczasowo leczeni za pomocą R-CHOP i cART (IA); alternatywnym schematem immunochemioterapii może być R-EPOCH (IIB);
— wszyscy pacjenci powinni otrzymać profilaktykę przeciwinfekcyjną z wykorzystaniem kotrimoksazolu, flukonazolu i acyklowiru oraz G-CSF (IA);
— osoby z nawrotem choroby powinny być leczone jak pacjenci z HIV(–), w tym przez zastosowanie auto-HSCT w przypadku chemiowrażliwego nawrotu (IB).

2.13.7.3. Zakażenie HCV lub HBV

U każdego chorego na DLBCL przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić kompleksową diagnostykę wirusologiczną na obecność przebytego lub aktywnego zakażenia HCV i HBV. W razie stwierdzenia przeciwciał anty-HCV pacjent powinien być skierowany na badania w celu pogłębienia diagnostyki wirusologicznej, w tym w celu oceny wiremii i stopnia uszkodzenia wątroby. W przypadku nieprawidłowości w biochemicznej ocenie czynności wątroby zaleca się biopsję gruboigłową tego narządu w celu wykluczenia między innymi marskości. Jest to szczególnie ważne u osób, u których planuje

się immunochemioterapię i/lub auto-HSCT, i/lub allo-HSCT. O włączeniu leczenia przeciwwirusowego decydują typowe kryteria dla leczenia infekcji HCV, tak jak w populacji bez NHL. Jeśli nie stwierdza się wskazań do terapii przeciwwirusowej, leczenie przeciwchłoniakowe 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 w trakcie immunochemioterapii u osób z przebytym zakażeniem może dojść do zwiększenia wiremii w okresach cyklicznych limfopenii. Po ukończeniu leczenia następuje zwykle ponowny spadek wiremii, ale paradoksalnie może także dojść do zapalenia wątroby w mechanizmie zależnym od rekonstytucji immunologicznej (IRH, *immune reconstitution hepatitis*). Należy podkreślić, że zapalenie wątroby w mechanizmie IRH w przebiegu infekcji HCV rzadko jest groźne dla chorego i ryzyko tego powikłania nie powinno wpływać na decyzję o zastosowaniu immunochemioterapii. U chorych z przewlekłą infekcją HCV ryzyko choroby wenookluzyjnej wątroby po auto-HSCT jest zwiększone.

Przebyta lub przewlekła infekcja HBV stanowi czynnik ryzyka reaktywacji i związanej z nią śmiertelności u chorych leczonych z powodu NHL. 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, obarczonej bardzo wysoką śmiertelnością. Dlatego profilaktyka przeciwwirusowa powinna być przeprowadzana rutynowo u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV, a czas jej trwania obejmuje od 7 dni przed rozpoczęciem immunochemioterapii do 6 miesięcy po jej zakończeniu. Przedłużenie tego leczenia można rozważyć u pacjentów z wysokim wyjściowym stężeniem HBV DNA, zdefiniowanym jako ponad 2×10^4 kopii/ml. U osób bez wcześniejszego kontaktu z HBV należy rutynowo zalecać czynną immunizację przed rozpoczęciem leczenia, o ile wcześniej nie zostali oni poddani szczepieniom.

Rekomendacje:

— u każdego chorego na DLBCL przed rozpoczęciem immunochemioterapii należy przeprowadzić diagnostykę wirusologiczną na obecność przebytego lub aktywnego zakażenia HCV i HBV (IA);
— rozpoczęcie leczenia przeciwwirusowego w przypadku zakażenia HCV zależy od wskazań takich jak w populacji bez NHL, bez konieczności odraczania immunochemioterapii; profilaktyka przeciwwirusowa nie jest potrzebna u chorych z przebytym zakażeniem w przeszłości (IIB);
— rozpoczęcie leczenia przeciwwirusowego w przypadku zakażenia HBV zależy od wskazań takich jak w populacji bez NHL, a rozpoczęcie chemioterapii, zwłaszcza w połączeniu z przeciwciałem anty-CD20, powinno być odroczone do czasu opanowania infekcji; profilaktyka przeciwwirusowa winna być rutynowo stosowana u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV (IB).

2.13.7.4. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego

W przebiegu DLBCL może dojść do pierwotnego lub wtórnego zajęcia OUN ze zmianami o charakterze oponowym, miąższowym lub mieszanym. Takie umiejscowienie choroby stanowi bezpośrednie zagrożenie życia i wymaga pilnego podjęcia odpowiedniego leczenia. W przypadku zwłoki lub nieodpowiedniej terapii istnieje duże ryzyko utrwalenia ubytków neurologicznych. Kluczowym badaniem w ustaleniu rozpoznania jest ocena cytomorfologiczna CSF uzupełniona o immunofenotypizację z zastosowaniem cytometrii przepływowej. W przypadku obecności wyłącznie zmian miąższowych badanie CSF może dać negatywny wynik. W takiej sytuacji należy wykonać MRI 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 następuje wyłącznie na podstawie symptomatologii.

Czynnikami predykcyjnymi wystąpienia zmian w OUN w przebiegu DLBCL są: obecność co najmniej 2 zmian pozawęzłowych lub szczególne umiejscowienia choroby (jądra, oczodół, zatoki przynosowe, kręgosłup) oraz zwiększona aktywność LDH w surowicy i szczególne podtypy histologiczne chłoniaka (chłoniak pierwotny śródpiersia, 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 z obecnością co najmniej 2 czynników ryzyka albo o obecności „szczególnych" lokalizacji lub podtypów histologicznych chłoniaka. W przypadku rozpoznania subklinicznego zajęcia OUN konieczne jest stosowanie terapii analogicznie jak w przypadkach klinicznie jawnych [64].

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*) w czasie pierwszej profilaktycznej punkcji lędźwiowej wskazane jest podanie dokanałowe arabinozydu cytozyny (Ara-C) lub MTX. Po wykluczeniu zajęcia OUN, a przy istnieniu wymienionych czynników ryzyka istnieją wskazania do kontynuacji profilaktyki, to jest dodatkowego 2-krotnego podania Ara-C lub 3-krotnie MTX równolegle do leczenia systemowego [28].

W przypadku wykazania zajęcia OUN, w tym stwierdzenia komórek chłoniakowych w CSF w badaniu cytometrycznym, należy włączyć intensywne leczenie z uwzględnieniem cytostatyków stosowanych dokanałowo oraz dużych dawek MTX dożylnie. W przypadku oporności stosuje się napromienianie OUN. Wtórne zajęcie OUN jest także wskazaniem do zastosowania auto-HSCT wraz z TBI jako postępowania przygotowawczego do transplantacji [28, 64].

Rekomendacje:

— u wszystkich chorych na DLBCL z obecnością czynników predykcyjnych zajęcia OUN zaleca się włączenie diagnostycznej punkcji lędźwiowej do algorytmu oceny wyjściowego stopnia zaawansowania choroby i zastosowanie profilaktyki dokanałowej (IIB);
— w przypadku wykazania zajęcia OUN należy zastosować immunochemioterapię R-CHOP wraz z leczeniem dokanałowym (Ara-C, MTX) i dużymi dawkami MTX stosowanymi systemowo (IA).

Piśmiennictwo

1. Swerdlow S.H., Campo E., Piler S.A. i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127: 2375–2390.
2. Rodriguez-Abreu D., Bordoni A., Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. Ann. Oncol. 2007; 18: i3–i8.
3. Cerhan J.R., Slager S.L. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. Blood 2015; 126: 2265–2273.
4. Fisher S.G., Fisher R.I. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Oncogene 2004; 23: 6524–6534.
5. Juszczyński P. Struktura genetyczna chłoniaków rozlanych z dużych komórek B: od mikromacierzy DNA do celowanej terapii. Hematologia 2010; 1: 15–28.
6. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. i wsp. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J. Clin. Oncol. 2014; 32: 3059–3068.
7. Rosenwald A., Wright G., Chan W.C. i wsp. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 1937–1947.
8. Staudt L.M. Molecular diagnosis of the hematologic cancers. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1777––1785.
9. Lenz G., Wright G., Dave S.S. i wsp. Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 2313–2323.
10. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C. i wsp. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004; 103: 275–282.
11. Choi W.W., Weisenburger D.D., Greiner T.C. i wsp. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. Clin. Cancer Res. 2009; 15: 5494–5502.
12. Meyer P.N., Fu K., Greiner T.C. i wsp. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 200–207.
13. Culpin R.E., Sieniawski M., Angus B. i wsp. Prognostic significance of immunohistochemistry-based markers and algorithms in immunochemotherapy-treated diffuse large B cell lymphoma patients. Histopathol. 2013; 63: 788–801.
14. Obermann E.C., Csato M., Dirnhofer S., Tzankov A. Aberrations of the MYC gene in unselected cases of diffuse large B-cell lymphoma are rare and unpredictable by morphological or immunohistochemical assessment. J. Clin. Pathol. 2009; 62: 754–756.
15. Savage K.J., Johnson N.A., Ben-Neriah S. i wsp. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. Blood 2009; 114: 3533–3537.
16. 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.
17. Aukema S.M., Kreuz M., Kohler C.W. i wsp. Biological characterization of adult MYC-translocation-positive mature B-cell lymphomas other than molecular Burkitt lymphoma. Haematologica 2014; 99: 726–735.
18. Li S., Seegmiller A.C., Lin P. i wsp. B-cell lymphomas with concurrent MYC and BCL2 abnormalities other than translocations behave similarly to MYC/BCL2 double-hit lymphomas. Modern Pathology 2014; 28: 208–217.
19. Pedersen M.O., Gang A.O., Poulsen T.S. i wsp. MYC translocation partner gene determines survival of patients with large B-cell lymphoma with MYC- or double-hit MYC/BCL2 translocations. Eur. J. Haematol. 2014; 92: 42–48.

20. Green T.M., Young K.H., Visco C. i wsp. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 3460–3467.
21. Johnson N.A., Slack G.W., Savage K.J. i wsp. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 3452–3459.
22. Hu S., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A. i wsp. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. Blood 2013; 121: 4021–4031; quiz 4250.
23. Xu-Monette Z.Y., Wu L., Visco C. i wsp. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP: report from an International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. Blood 2012; 120: 3986–3996.
24. Meignan M., Gallamini A., Haioun C. Report on the first International Workshop on interim-PET-scan in lymphoma. Leukaemia & Lymphoma 2009; 50: 1257–1260.
25. Barrington S.F., Qian W., Somer E.J. i wsp. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2010; 37: 1824–1833.
26. Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L. i wsp. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J. Clin. Oncol. 2014; 32: 3048–3058.
27. Quarles van Ufford H., Hoekstra O., de Haas M. i wsp. On the added value of baseline FDG-PET in malignant lymphoma. Mol. Imaging Biol. 2010; 12: 225–232.
28. 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.
29. Adams H.J., Kwee T.C., de Keizer B. i wsp. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. EJNMMI 2014; 41: 565–574.
30. Berthet L., Cochet A., Kanoun S. i wsp. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. J. Nucl. Med. 2013; 54: 1244–1250.
31. Khan A.B., Barrington S.F., Mikhaeel N.G. i wsp. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. Blood 2013; 122: 61–67.
32. Cerci J.J., Gyorke T., Fanti S. i wsp. Combined PET and biopsy evidence of marrow involvement improves prognostic prediction in diffuse large B-cell lymphoma. J. Nucl. Med. 2014; 55: 1591––1597.
33. Paone G., Itti E., Haioun C. i wsp. Bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: correlation between FDG-PET uptake and type of cellular infiltrate. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2009; 36: 745–750.
34. Campbell J., Seymour J.F., Matthews J. i wsp. The prognostic impact of bone marrow involvement in patients with diffuse large cell lymphoma varies according to the degree of infiltration and presence of discordant marrow involvement. Eur. J. Haematol. 2006; 76: 473–480.
35. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 987–994.
36. Pfreundschuh M., Ho A.D., Cavallin-Stahl E. i wsp. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. Lancet Oncology 2008; 9: 435–444.
37. Sehn L.H., Berry B., Chhanabhai M. i wsp. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. Blood 2007; 109: 1857–1861.

38. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W. i wsp. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood 2014; 123: 837–842.
39. Miller T.P., Dahlberg S., Cassady J.R. i wsp. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 21–26.
40. Shenkier T.N., Voss N., Fairey R. i wsp. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. J. Clin. Oncol. 2002; 20: 197–204.
41. Horning S.J., Weller E., Kim K. i wsp. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 3032–3038.
42. Bonnet C., Fillet G., Mounier N. i wsp. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 787–792.
43. Reyes F., Lepage E., Ganem G. i wsp. ACVBP v. CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1197–1205.
44. Persky D.O., Unger J.M., Spier C.M. i wsp. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 2258–2263.
45. Pfreundschuh M., Trumper L., Osterborg A. i wsp. CHOP-like chemotherapy plus rituximab v. CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol. 2006; 7: 379–391.
46. Phan J., Mazloom A., Medeiros L.J. i wsp. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 4170–4176.
47. Illidge T., Specht L., Yahalom J. i wsp. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014; 89: 49–58.
48. Mulrooney D.A., Yeazel M.W., Kawashima T. i wsp. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. BMJ 2009; 339: b4606.
49. Coiffier B., Lepage E., Briere J. i wsp. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N. Eng. J. Med. 2002; 346: 235–242.
50. Coiffier B., Thieblemont C., Van Den Neste E. i wsp. Long-term outcome of patients in the LNH-98_5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010; 116: 2040–2045.
51. Habermann T.M., Weller E.A., Morrison V.A. i wsp. Rituximab-CHOP v. CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 3121–3127.
52. Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M. i wsp. Six v. 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 Oncology 2008; 9: 105–116.
53. Cunningham D., Hawkes E.A., Jack A. i wsp. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day v. 21-day cycles. Lancet 2013; 381: 1817–1826.
54. Delarue R., Tilly H., Mounier N. i wsp. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14: 525–533.

55. Recher C., Coiffier B., Haioun C. i wsp. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab v. 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.
56. Wilson W.H., Dunleavy K., Pittaluga S. i wsp. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 2717–2724.
57. Wilson W.H., Jung S.H., Porcu P. i wsp. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. Haematologica 2012; 97: 758–765.
58. Stiff P.J., Unger J.M., Cook J.R. i wsp. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 2013; 369: 1681–1690.
59. Dilhuydy M.S., Lamy T., Foussard C. i wsp.; Groupe Ouest-Est des Leucemies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). Front-line high-dose chemotherapy with rituximab showed excellent long-term survival in adults with aggressive large B-cell lymphoma: final results of a Phase II GOELAMS Study. Biol. Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 672–677.
60. Schmitz N., Nickelsen M., Ziepert M. i wsp. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (Mega-CHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). Lancet Oncol. 2012; 13: 1250–1259.
61. McMillan A., Ardeshna K.M., Gambell J. i wsp. Rituximab and CODOX-M/IVAC without stem cell transplantation for poor risk diffuse large B cell lymphoma (IPI3-5) and Burkitts lymphoma is feasible and gives a high response rate: preliminary results of a phase 2 UK National Cancer Research Institute Trial. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2013; 122: 4348.
62. Petrich A.M., Gandhi M., Jovanovic B. i wsp. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood 2014; 124: 2354–2361.
63. Lowry L., Smith P., Qian W. i wsp. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. Radiotherapy and Oncology 2011; 100: 86–92.
64. McMillan A., Ardeshna K.M., Cwynarski K. i wsp.; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. Br. J. Haematol. 2013; 163: 168–181.
65. Hamlin P.A., Zelenetz A.D., Kewalramani T. i wsp. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2003; 102: 1989–1996.
66. Lerner R.E., Thomas W., Defor T.E., Weisdorf D.J., Burns L.J. The International Prognostic Index assessed at relapse predicts outcomes of autologous transplantation for diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma in second complete or partial remission. Biol. Blood Marrow Transplant. 2007; 13: 486–492.
67. Gisselbrecht C., Glass 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.
68. Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. i wsp. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Blood 2003; 102: 53–59.
69. Derenzini E., Musuraca G., Fanti S. i wsp. Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2008; 113: 2496–2503.
70. Hoppe B.S., Moskowitz C.H., Zhang Z. i wsp. The role of FDG-PET imaging and involved field radiotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2009; 43: 941–948.
71. Johnston P.B., Wiseman G.A., Micallef I.N. Positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose pre- and post-autologous stem cell transplant in non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2008; 41: 919–925.

72. Sauter C.S., Matasar M.J., Meikle J. i wsp. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2015; 125: 2579–2581.
73. Kewalramani T., Zelenetz A.D., Hedrick E.E. i wsp. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. Blood 2000; 96: 2399–2404.
74. Vellenga E., van Putten W.L., van 't Veer M.B. i wsp. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. Blood 2008; 111: 537–543.
75. Ardeshna K.M., Kakouros N., Qian W. i wsp. Conventional second-line salvage chemotherapy regimens are not warranted in patients with malignant lymphomas who have progressive disease after first-line salvage therapy regimens. Br. J. Haematol. 2005; 130: 363–372.
76. Elstrom R.L., Martin P., Ostrow K. i wsp. Response to second-line therapy defines the potential for cure in patients with recurrent diffuse large B-cell lymphoma: implications for the development of novel therapeutic strategies. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2010; 10: 192–196.
77. Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A. i wsp. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1540–1545.
78. Vose J.M., Zhang M.J., Rowlings P.A. i wsp. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 406–413.
79. Rodriguez J., Caballero M.D., Gutierrez A. i wsp. Autologous stem-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy: the GEL/TAMO experience. Ann. Oncol. 2004; 15: 1504–1509.
80. Smith S.D., Bolwell B.J., Rybicki L.A. i wsp. Comparison of outcomes after auto-SCT for patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma according to previous therapy with rituximab. Bone Marrow Transplant. 2011; 46: 262–266.
81. Moore S., Kayani I., Peggs K. i wsp. Mini-BEAM is effective as a bridge to transplantation in patients with refractory or relapsed Hodgkin lymphoma who have failed to respond to previous lines of salvage chemotherapy but not in patients with salvage-refractory DLBCL. Br. J. Haematol. 2012; 157: 543–552.
82. Mounier N., Canals C., Gisselbrecht C. i wsp. High dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. Biol. Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 788–793.
83. Stockerl-Goldstein K.E., Horning S.J., Negrin R.S. i wsp. Influence of preparatory regimen and source of hematopoietic cells on outcome of autotransplantation for non-Hodgkin's lymphoma. Biol. Blood Marrow Transplant. 1996; 2: 76–85.
84. Armitage J.O. The evolving role of autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of patients with lymphoma. Current Hematology Reports 2003; 2: 363–365.
85. Biswas T., Dhakal S., Chen R. i wsp. Involved field radiation after autologous stem cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 77: 79–85.
86. Vose J.M., Carter S., Burns L.J. i wsp. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 1662–1668.
87. Gisselbrecht C., Schmitz N., Mounier N. i wsp. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 4462–4469.

88. Haioun C., Mounier N., Quesnel B. i wsp. Tandem autotransplant as first-line consolidative treatment in poor-risk aggressive lymphoma: a pilot study of 36 patients. Ann. Oncol. 2001; 12: 1749–1755.
89. Friedberg J.W., Neuberg D., Monson E. i wsp. The impact of external beam radiation therapy prior to autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Biol. Blood Marrow Transplant. 2001; 7: 446–453.
90. Wendland M.M., Smith D.C., Boucher K.M. i wsp. The impact of involved field radiation therapy in the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma with high-dose chemotherapy followed by hematopoietic progenitor cell transplant. Am. J. Clin. Oncol. 2007; 30: 156–162.
91. Vose J.M., Anderson J.R., Kessinger A. i wsp. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 1993; 11: 1846–1851.
92. Rezvani A.R., Norasetthada L., Gooley T. i wsp. Non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter experience. Br. J. Haematol. 2008; 143: 395–403.
93. Thomson K.J., Morris E.C., Bloor A. i wsp. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 426–432.
94. Sirvent A., Dhedin N., Michallet M. i wsp. Low non-relapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. Biol. Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 78–85.
95. van Kampen R.J., Canals C., Schouten H.C. i wsp. 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.
96. Bacher U., Klyuchnikov E., Le-Rademacher J. i wsp. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012; 120: 4256–4262.
97. Freytes C.O., Zhang M.J., Carreras J. i wsp. Outcome of lower-intensity allogeneic transplantation in non-Hodgkin lymphoma after autologous transplantation failure. Biol. Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 1255–1264.
98. Aksentijevich I., Jones R.J., Ambinder R.F., Garrett-Mayer E., Flinn I.W. Clinical outcome following autologous and allogeneic blood and marrow transplantation for relapsed diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma. Biol. Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 965–972.
99. Lazarus H.M., Zhang M.J., Carreras J. i wsp. A comparison of HLA identical sibling allogeneic v. autologous transplantation for diffuse large B cell lymphoma: a report from the CIBMTR. Biol. Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 35–45.
100. Rodriguez R., Nademanee A., Ruel N. i wsp. Comparison of reduced intensity and conventional myeloablative regimens for allogeneic transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. Biol. Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 1326–1334.
101. Hamadani M., Saber W., Ahn K.W. i wsp. Impact of pretransplantation conditioning regimens on outcomes of allogeneic transplantation for chemotherapy-unresponsive diffuse large B cell lymphoma and grade III follicular lymphoma. Biol. Blood Marrow Transplant. 2013; 19: 746–753.
102. Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. i wsp. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? J. Clin. Oncol. 2001; 19: 414–419.
103. Micallef I.N., Maurer M.J., Wiseman G.A. i wsp. Epratuzumab with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2011; 118: 4053–4061.

104. Pregno P., Chiappella A., Bello M. i wsp. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. Blood 2012; 119: 2066–2073.
105. Yang D.H., Min J.J., Song H.C. i wsp. Prognostic significance of interim (1)(8) F-FDG PET/CT after three or four cycles of RCHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Eur. J. Cancer 2011; 47: 1312–1318.
106. Yoo C., Lee D.H., Kim J.E. i wsp. Limited role of interim PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Ann. Hematol. 2011; 90: 797–802.
107. Zinzani P.L., Gandolfi L., Broccoli A. i wsp. Midtreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2011; 117: 1010–1018.
108. Safar V., Dupuis J., Itti E. i wsp. Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 184–190.
109. Cashen A.F., Dehdashti F., Luo J. i wsp. 18F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: poor predictive value of international harmonization project interpretation. J. Nucl. Med. 2011; 52: 386–392.
110. Larouche J.F., Berger F., Chassagne-Clement C. i wsp. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 2094–2100.
111. Vose J.M., Weisenburger D.D., Loberiza F.R. i wsp. Late relapse in patients with diffuse large B--cell lymphoma. Br. J. Haematol. 2010; 151: 354–358.
112. van de Schans S.A., Wymenga A.N., van Spronsen D.J. 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. 2012; 23: 1280–1286.
113. Boslooper K., Kibbelaar R., Storm H. i wsp. Treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone is beneficial but toxic in very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a population based cohort study on treatment, toxicity and outcome. Leukaemia & Lymphoma 2014; 55: 526–532.
114. Merli F., Luminari S., Rossi G. i wsp. Outcome of frail elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma prospectively identified by comprehensive geriatric assessment: results from a study of the Fondazione Italiana Linfomi. Leukaemia & Lymphoma 2014; 55: 38–43.
115. Wieringa A., Boslooper K., Hoogendoorn M. i wsp. Comorbidity is an independent prognostic factor in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a population--based cohort study. Br. J. Haematol. 2014; 165: 489–496.
116. Kobayashi Y., Miura K., Hojo A. i wsp. Charlson Comorbidity Index is an independent prognostic factor among elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2011; 137: 1079–1084.
117. Lin T.L., Kuo M.C., Shih L.Y. i wsp. The impact of age, Charlson comorbidity index, and performance status on treatment of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. Ann. Hematol. 2012; 91: 1383–1391.
118. Varga C., Holcroft C., Kezouh A. i wsp. Comparison of outcomes among patients aged 80 and over and younger patients with diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study. Leukaemia & Lymphoma 2014; 55: 533–537.
119. Olivieri A., Gini G., Bocci C. i wsp. Tailored therapy in an unselected population of 91 elderly patients with DLBCL prospectively evaluated using a simplified CGA. The Oncologist 2012; 17: 663–672.
120. Spina M., Balzarotti M., Uziel L. i wsp. Modulated chemotherapy according to modified comprehensive geriatric assessment in 100 consecutive elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. The Oncologist 2012; 17: 838–846.
121. Pfreundschuh M., Trumper L., Kloess M. i wsp. 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.

122. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2010; 116: 5103–5110.
123. Repetto L., Biganzoli L., Koehne C.H. i wsp. EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. Eur. J. Cancer 2003; 39: 2264–2272.
124. Peyrade F., Jardin F., Thieblemont C. i wsp. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-mini-CHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2011; 12: 460–468.
125. Shin H.J., Chung J.S., Song M.K. i wsp. Addition of rituximab to reduced-dose CHOP chemotherapy is feasible for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2012; 69: 1165–1172.
126. Aoki K., Takahashi T., Tabata S. i wsp. Efficacy and tolerability of reduced-dose 21-day cycle rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone therapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leukaemia & Lymphoma 2013; 54: 2441–2447.
127. Fields P.A., Townsend W., Webb A. i wsp. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. J. Clin. Oncol. 2014; 32: 282–287.
128. Corazzelli G., Frigeri F., Arcamone M. i wsp. Biweekly rituximab, cyclophosphamide, vincristine, nonpegylated liposome-encapsulated doxorubicin and prednisone (R-COMP-14) in elderly patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma and moderate to high 'life threat' impact cardiopathy. Br. J. Haematol. 2011; 154: 579–589.
129. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Landgren O., Moore, R.D. Immunologic and virologic predictors of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma in the highly active antiretroviral therapy era. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2010; 54: 78–84.
130. Coutinho R., Pria A.D., Gandhi S. i wsp. HIV status does not impair the outcome of patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the cART era. AIDS 2014; 28: 689–697.
131. Kaplan L.D., Lee J.Y., Ambinder R.F. i wsp. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. Blood 2005; 106: 1538–1543.
132. Ribera J.M., Oriol A., Morgades M. i wsp. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. Br. J. Haematol. 2008; 140: 411–419.
133. Barta S.K., Lee J.Y., Kaplan L.D., Noy A., Sparano J.A. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2012; 118: 3977–3983.
134. William B.M., Allen M.S., Loberiza F.R. Jr. i wsp. Phase I/II study of bortezomib-BEAM and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma, transformed, or mantle cell lymphoma. Biol. Blood Marrow Transplant. 2014; 20: 536–542.
135. Bower M., Palfreeman A., Alfa-Wali M. i wsp. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. HIV Med. 2014; 15: 1–92.
136. Balsalobre P., Diez-Martin J.L., Re A. i wsp. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 2192–2198.
137. Diez-Martin J.L., Balsalobre P., Re A. i wsp. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. Blood 2009; 113: 6011–6014.
138. Krishnan A., Palmer J.M., Zaia J.A. i wsp. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). Biol. Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 1302–1308.

2.14. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK

Krzysztof Warzocha

2.14.1. Wprowadzenie

Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (*mature T-cell and NK-cell neoplasms*) charakteryzują zróżnicowany obraz kliniczny i patomorfologiczny oraz częste lokalizacje pozawęzłowe. Stopień zróżnicowania komórkowego chłoniaków T pozwala na rozróżnienie postaci prekursorowych i wywodzących się z dojrzałych komórek T i komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killers*). Chłoniaki z dojrzałych komórek T są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T. Nowotwory z dojrzałych komórek NK pochodzą z limfoidalnych prekursorów różnicujących się w kierunku NK [1, 2]. Różnorodność cech morfologicznych, genotypowych, biologicznych i klinicznych stała się podstawą do ich podziału na jednostki histokliniczne (klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, *World Health Organization*]) [3, 4].

W przeciwieństwie do B-komórkowych chłoniaków nie-Hodgkina (B-NHL, *B-cell non-Hodgkin lymphoma*) wśród chorych z nowotworami z dojrzałych komórek T i NK nie przeprowadzono wieloośrodkowych badań klinicznych i brakuje wciąż schematów postępowania leczniczego dla tych pacjentów. Dla wielu z tych nowotworów, w tym przede wszystkim chłoniaków skórnych, stosuje się ponadto inne klasyfikacje stopnia zaawansowania choroby, a także inne podejście terapeutyczne, ukierunkowane przede wszystkim na zmiany miejscowe [5].

W zależności od obrazu klinicznego i dla celów praktycznych nowotwory z dojrzałych komórek T i NK można podzielić na nowotwory [4, 5]:

— o pierwotnej lokalizacji w węzłach chłonnych i/lub w innych narządach (T/NK-NHL), które szczegółowo omówiono w niniejszym rozdziale;
— przebiegające z obrazem białaczkowym, czyli pierwotnym zajęciem szpiku kostnego i krwi obwodowej. Należą do nich: białaczka prolimfocytowa T-komórkowa, białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T, przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek NK i agresywna białaczka z komórek NK;

o pierwotnej lokalizacji skórnej, w tym: ziarniniak grzybiasty, zespół Sezary'ego, chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej, pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, *lymphomatoid papulosis*, pierwotny skórny chłoniak z komórek T γ/δ dodatni, pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+, pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+.

2.14.2. Epidemiologia

W Europie zachorowania na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK występują z częstością 1,5–2 przypadków na 100 tys. rocznie. Mediana wieku zachorowania wynosi około 60 lat. Pośród wszystkich chorób nowotworowych układu chłonnego ich częstość występowania nie przekracza 10% i bardzo różni się w poszczególnych regionach świata [3]. W Europie i Ameryce Północnej 2/3 zachorowań w tej grupie stanowią T/NK-NHL, w tym: chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL, NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*), chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*), chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL, *angioimmunoblastic T-cell lymphoma*). W Azji zdecydowanie częściej występują: pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL, *extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) i inne nowotwory z komórek NK oraz białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ATLL, *adult T-cell leukemia/lymphoma*) [3, 6–8].

2.14.3. Patogeneza

Zaburzenia mechanizmów kontrolujących proces dojrzewania prawidłowych limfocytów T i komórek NK mogą prowadzić do zapoczątkowania transformacji nowotworowej. Proces ten jest wieloetapowy, a jego rozpoczęcie może zainicjować działanie różnych czynników — należą do nich czynniki zewnętrzne, w tym wirusy, bakterie i substancje chemiczne, a także czynniki endogenne, w tym pierwotne i wtórne niedobory immunologiczne oraz przewlekła stymulacja układu immunologicznego własnymi antygenami w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych. Wiele przemawia również za istotną rolą rodzinnych predyspozycji genetycznych sprzyjających występowaniu chorób nowotworowych układu chłonnego.

Niezależnie od etiologii mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następczym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych. Aberracje chromosomowe zwykle nie występują przypadkowo i dotyczą obszarów cechujących się aktywną rearanżacją

materiału genetycznego zachodzącą w warunkach fizjologicznych. Dla limfocytów T i ich prekursorów obszarami tymi są genowe *loci* regulatorowych części genów kodujących podjednostki receptora T-komórkowego (TCR, *T-cell receptor*), w tym łańcuchy alfa i delta na chromosomie 14. oraz beta i gamma na chromosomie 7. [7, 9].

2.14.4. Diagnostyka

2.14.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Większość chorych zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym, a także w związku z obecnością objawów ogólnych choroby pod postacią stanów gorączkowych, potów nocnych i chudnięcia. Powiększone węzły chłonne są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmieniona, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety. Pozostałe objawy kliniczne mogą zależeć od zajęcia procesem chorobowym innych niż obwodowe węzły chłonne narządów limfatycznych i pozalimfatycznych.

W porównaniu z B-NHL T/NK-NHL mają zwykle bardziej agresywny przebieg kliniczny, wyższy stopień zaawansowania klinicznego (CS, *clinical stage*) w momencie rozpoznania, częstsze lokalizacje pozawęzłowe i towarzyszące zespoły paraneoplastyczne oraz zespoły chorobowe, w tym zespoły eozynofilowe, hemofagocytowe i/lub autoimmunizacyjne [6, 10–12]. W konsekwencji chorzy są zwykle w gorszym stanie ogólnym, częściej prezentują objawy ogólne choroby i wyjściowo mają więcej obciążających czynników rokowniczych według *Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego* (IPI, *International Prognostic Index*) [13].

2.14.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

U każdego chorego z podejrzeniem T/NK-NHL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe i przedmiotowe, a następnie laboratoryjne i obrazowe w celu ustalenia optymalnego miejsca do przeprowadzenia biopsji diagnostycznej, zaawansowania klinicznego choroby i czynników rokowniczych.

Chirurgiczne wycięcie lub biopsja wycinająca (*surgical excisional/incisional biopsy*) to zalecana metoda pozyskania materiału diagnostycznego. W przypadku braku takiej możliwości stosuje się biopsję gruboigłową (*core needle biopsy*) (IA), chociaż uzyskiwany w ten sposób materiał diagnostyczny jest zwykle niewystarczający. Biopsja cienkoigłowa (*fine needle aspiration*) jest przeciwwskazana.

W celu oceny materiału diagnostycznego zaleca się przeprowadzenie badania patologicznego przez doświadczonego hematopatologa oraz wykorzystanie pozostałych parametrów kliniczno-laboratoryjnych w ramach pracy zespołu wielodyscyplinarnego (MDT, *multidisciplinary team*). W tym celu wszyscy chorzy powinni mieć przeprowadzone badania: morfologii krwi obwodowej, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), biochemicznych parametrów wydolności wątroby i nerek, badania wirusologiczne (ludzki wirus nabytego niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*], wirus zapalenia wątroby typu B [HBV, *hepatitis B virus*] i typu C [HCV, *hepatitis C virus*], wirus Epsteina-Barr [EBV, *Epstein-Barr virus*]) (IA). Frakcja wyrzutowa lewej

komory powinna być oceniona za pomocą echokardiografii lub angiografii radioizotopowej (MUGA, *multigated acquisition scan*) u wszystkich chorych powyżej 65. roku życia lub ze stwierdzonymi kardiologicznymi chorobami w przeszłości. Ponadto u kobiet w okresie rozrodczym należy rozważyć działania mające na celu zachowanie płodności, a u mężczyzn — zamrożenie nasienia.

2.14.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Diagnostyka oraz różnicowanie T/NK-NHL powinno się odbywać w ramach MDT, z udziałem doświadczonego hematopatologa (IA). W przebiegu T/NK-NHL ocenę klonalności komórek chłoniakowych przeprowadza się na podstawie ich morfologii cytologicznej, immunofenotypu oraz rearanżacji genów ($\alpha\beta$ *v.* $\gamma\delta$) TCR [9]. Mają one nie tylko znaczenie diagnostyczne i rokownicze, ale także pozwalają na wybór określonych metod leczenia (tab. 2.14.1) [14]. Markery, takie jak TIA1, granzym B i perforyny, są charakterystyczne dla komórek cytotoksycznych, które mogą wskazywać na bardziej agresywny przebieg PTCL, NOS [15]. Obecność trzech spośród następujących markerów: CD10, BCL6, CXCL13, PD1, SAP, ICOS czy CCR5, sugeruje pochodzenie komórek chłoniakowych z grudkowych komórek T pomocniczych (FTH, *follicular T-helper*) [9, 16, 17]. Wraz z hiperplazją grudkowych komórek dendrytycznych (FDC, *follicular dendritic cells*), oligoklonalnymi limfocytami B EBV(+) i zatartą strukturą węzła chłonnego — w wyniku rozrostu naczyń oraz występowania licznych plazmocytów, neutrofili, eozynofili i komórek nabłonkowych w miejscu zanikowych ośrodków rozmnażania — stanowią one podstawę rozpoznania AITL [7]. W preparatach histopatologicznych ENKTCL nacieki chłoniakowe są zlokalizowane wokół proliferujących naczyń, często z obecnością rozległej martwicy powstałej wskutek zamykania światła drobnych naczyń przez komórki nowotworowe, zwykle EBV(+). Komórki chłoniakowe charakteryzuje ekspresja antygenów T-komórkowych, w tym CD2+, CD5+/–, CD7+/– i często CD4+ i CD8+. Zwykle występuje wewnątrzcytoplazmatyczna ekspresja CD3 (łańcuch ε), w przeciwieństwie do innych PTCL, które wykazują powierzchniową ekspresję CD3 [3]. Obecność antygenu CD56 jest pomocna w różnicowaniu między postaciami EATL typu I (CD8+/CD56-) z typem II (CD8–/CD56+), który ma częściej fenotyp $\gamma\delta$+ i nie wiąże się z występowaniem celiakii [3]. Antygen CD30 odgrywa zasadniczą rolę w rozpoznawaniu ALCL; jego postać układowa jest zwykle PAX5(–), często EMA(+) i w 1/3 przypadków CD45(–). Dalsze różnicowanie polega na kategoryzacji przypadków ALK(+) *versus* ALK(–) zależnie od obecności lub braku klasycznej translokacji t(2;5) lub jej wariantów [3, 9]. Obecność antygenów CD20 i PAX5 pozwala na wykrycie w nacieku chłoniakowym komórek B, a tym samym — różnicowanie postaci ALCL ALK(–) z podtypem anaplastycznym PAX5(+) klasycznego chłoniaka Hodgkina (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*). Ocena obecności genomu EBV (EBER, *Epstein-Barr encoding region*) jest ważna dla potwierdzenia rozpoznania niektórych postaci T/NK-NHL, zwłaszcza ENKTCL.

Tabela 2.14.1. Podtypy dojrzałych nowotworów z komórek T oraz NK z uwzględnieniem immunofenotypu oraz wyjściowej komórki pochodzenia (na podstawie [14])

Lokalizacja	Podtyp	Immunofenotyp	TCR	Komórki pochodzenia
Węzłowa	PTCL--NOS	CD4>CD8; częsta utrata CD5 oraz CD7; CD30+/–; CD56 +/–; częściowo cechy FTH; ziarnistości cytotoksyczne +/–	$\alpha\beta$, rzadko $\gamma\delta$	Zróżnicowane, przeważnie komórki T pomocnicze
	AITL	CD4+; CD10+/–; BCL+/–; CXCL13+; PD1+, ICOS+/–; SAP+/–; CCR5+/–; hiperplazja FDC; EBV+ blasty z komórek B	$\alpha\beta$	FTH
	ALCL ALK+	ALK+; CD30+; EMA+; CD25+; ziarnistości cytotoksyczne +; CD4+/–; CD3+/–	$\alpha\beta$	Komórki T cytotoksyczne
	ALCL ALK–	ALK–; CD30+; EMA+; CD25+; ziarnistości cytotoksyczne+; CD4+/–; CD3+/–	$\alpha\beta$	Komórki T cytotoksyczne
Pozawęzłowa	EATL, typ 1	CD8+/–; CD56–; HLA-DQ2/–DQ8	$\alpha\beta$	Śródnabłonkowe komórki T ($\alpha\beta$), wywiad enteropatii
	EATL, typ 2	CD8+; CD56+; HLA-DQ2/––DQ8	$\gamma\delta$ lub $\alpha\beta$	Śródnabłonkowe komórki T lub NK ($\alpha\beta$), bez wywiadu enteropatii
	NKTCL	CD2+; CD56+; powierzchniowe CD3–; cytoplazmatyczny CD3ε+; granzym B+; TIA-1+; perforin+; EBV+; LMP1	TCR w układzie zarodkowym, rzadko $\alpha\beta$ lub $\gamma\delta$	Komórki NK, rzadko T cytotoksyczne
	HSTCL	CD3+, CD56+/–, CD4–, CD8+/–, CD5–, TIA1+, granzym M+, granzym B–, perforina–	$\gamma\delta$, rzadko $\alpha\beta$	Komórki T cytotoksyczne wrodzonego układu immunologicznego

PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony; ALCL (*anaplastic large cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek anaplastyczny; AITL (*angioimmunoblastic T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny; ENKTCL (*extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) — pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego; EATL (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T związany z enteropatią; HSTL (*hepatosplenic T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy; TCR (*T-cell receptor*) — receptor komórek T; FDC (*follicular dendritic cells*) — grudkowe komórki dendrytyczne; FTH (*follicular T-helper*) — grudkowe komórki T pomocnicze

2.14.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Obecnie obowiązującą klasyfikacją T/NK-NHL jest podział zaproponowany przez WHO w 2016 roku, przyjmujący za podstawę diagnostyczną kryteria histopatologiczne, immunohistochemiczne, metody cytogenetyczne, molekularne i obraz kliniczny choroby (IA) [4].

2.14.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Ocenę stopnia zaawansowania należy przeprowadzić na podstawie zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor [18]. Stopnie zaawansowania I i II określa się łącznie jako zaawansowanie ograniczone, a III i IV — jako zaawansowanie rozległe. Zmiany masywne oznaczają występowanie guza o wymiarach co najmniej 7,5 cm. Ze względu na większą czułość badania i lepszą ocenę skuteczności leczenia, a także zalecenia międzynarodowej grupy roboczej z Lugano [18] u wszystkich chorych zaleca się przeprowadzenie trepanobiopsji szpiku kostnego (IA) i badanie pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography–computed tomography*), zwłaszcza w przypadku występowania choroby pozawęzłowej (IB) [19–29]. Gdy nie ma dostępu do PET-CT, należy wykonać badanie CT ze wzmocnieniem kontrastowym okolic szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (IA).

Badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) w połączeniu z CT mózgowia, oczodołów i zatok jest zalecane u chorych z podejrzeniem zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub okolic twarzoczaszki. Diagnostyczna punkcja lędźwiowa, z analizą płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*) za pomocą badania cytologicznego i cytometrii przepływowej, jest zalecana w przypadku podejrzenia zajęcia OUN lub wysokiego ryzyka wystąpienia takiej lokalizacji; jednoczasowo należy podać dokanałowo metotreksat (MTX, *methotrexate*) (IA).

2.14.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Większość chorych na T/NK-NHL zalicza się do grup prognostycznych wysokiego ryzyka według IPI (> 2 obciążających czynników ryzyka), co ogranicza jego praktyczne zastosowanie (IB) [30–32]. Dla niektórych podtypów, w tym pierwotnych chłoniaków skóry, pozawęzłowego chłoniaka z komórek T (ETCL, *extranodal T-cell lymphoma*) czy ENKTCL, klasyfikacja IPI może w ogóle być nieprzydatna. Dlatego wciąż trwają poszukiwania bardziej specyficznych indeksów rokowniczych dla określonych podtypów T/NK-NHL [33]. Przykładem jest wskaźnik PIT (*Prognostic Index for PTCL*) [34, 35], oceniany na podstawie stanu ogólnego według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), aktywności LDH i zajęcia szpiku kostnego. Wymienione parametry definiują 4 grupy ryzyka (0, 1, 2 lub > 3 czynników obciążających), różniące się istotnie między sobą odsetkami 5-letniego całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), wynoszącymi odpowiednio: 62%, 53%, 33% i 18% [34]. Innym przykładem jest indeks rokowniczy dla AITL, uwzględniający: wiek (< lub ≥ 60 lat), stan ogólny według ECOG (< lub ≥ 2), liczbę lokalizacji pozawęzłowych (≤ lub > 1), obecność lub brak objawów ogólnych (gorączka, utrata masy ciała, nocne poty), liczbę płytek krwi (> lub ≤ 150 G/l); pozwala on na wyróżnienie grup chorych o niskim (5-letni OS 44%) i wysokim ryzyku (5-letni OS 24%) [36].

Do pozostałych czynników o znaczeniu rokowniczym dla NK/T-NHL zalicza się także: indeks proliferacyjny Ki-67, wyjściowe surowicze stężenia białka całkowitego, ekspresję molekuł cytotoksycznych (T1A-1, granzym B) i antygenu CD30 oraz zaburzenia cytogenetyczne. Do tych ostatnich należą aberracje o korzystnym [del(5q), del(10q), del(12q)] i złym rokowaniu (mutacje *TP53*). Niekorzystne czynniki rokownicze to również płeć męska i wysokie miano kopii DNA wirusa EBV w przypadku ENKTCL [37–39].

2.14.5. Leczenie

Zasadniczym celem terapii u chorych na T/NK-NHL kwalifikujących się do leczenia radykalnego jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi (CR, *complete response*) i wyleczenia, a u pozostałych — poprawa jakości życia oraz wydłużenie czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) i OS. Strategie terapeutyczne są głównie uwarunkowane wyjściowym zaawansowaniem choroby i czynnikami rokowniczymi, wiekiem i stanem ogólnym chorego oraz chorobami towarzyszącymi i wyborem pacjenta. W każdym przypadku należy rozważyć kwalifikowanie chorych do odpowiednich badań klinicznych.

2.14.5.1. Leczenie pierwszego rzutu

W klinicznych bazach danych, obejmujących około 1500 chorych na T/NK-NHL w *International T-cell Project* (ITCP) i *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), ponad 85% protokołów leczenia początkowego opierało się na schematach podobnych do CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) [8, 31, 32, 36, 40, 41]. Intensywniejsze protokoły, w tym EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) czy hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, adriamycyna, deksametazon), nie tylko nie okazały się skuteczniejsze, ale były bardziej toksyczne w porównaniu z CHOP. Podobnie w innym badaniu III fazy GOELAMS (*Groupe Ouest-Est d'Étude des Leucémies Aigües et Autres Maladies du Sang*), porównującym CHOP z naprzemiennymi cyklami ICE (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna)/ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), nie uzyskano znaczących różnic w obu ramionach, które oscylowały wokół 70% całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) i 35% CR [42].

Skuteczność CHOP zwiększyła próba dołączenia etopozydu (CHOEP). W 7 różnych badaniach II i III fazy, przeprowadzonych przez DSHNHL (*Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome*) łącznie u 320 chorych na T/NK-NHL (78 na ALCL ALK+, 113 na ALCL ALK–, 70 na PTCL, NOS oraz 28 na AITL), wykazano przewagę schematu CHOEP u badanych poniżej 60. roku życia i z prawidłowymi wartościami LDH w zakresie PFS (75,4% *v.* 51%), ale bez wpływu na OS [43, 44]. Największą korzyść z dołączenia etopozydu obserwowano w grupie ALCL ALK(+) i chociaż podobny trend można było zauważyć przy innych podtypach histopatologicznych, znacząca nadreprezentacja tego rozpoznania wśród wszystkich leczonych pacjentów mogła mieć wpływ na globalne wyniki analiz [45]. W badaniach wykazano także, że dołączenie etopozydu wiązało się z istotnym nasileniem toksyczności w grupie chorych w starszym wieku (> 60. rż.) [43, 44].

Kolejną próbą poprawy wyników leczenia, po początkowej odpowiedzi uzyskanej za pomocą 6 cykli CHOEP podawanych co 14 dni (CHOEP-14), była konsolidacja wysokodawkowaną chemioterapią (CTH, *chemotherapy*) BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd

cytozyny, melfalan lub cyklofosfamid) wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). W badaniu II fazy po zastosowaniu takiego protokołu (etopozydu nie podawano chorym > 60. rż.) uzyskano 82% ORR i 51% CR [46]. W innych badaniach II fazy, oceniających skuteczność i toksyczność protokołu CHOP i konsolidacji za pomocą auto-HSCT, ORR i CR wynosiły odpowiednio: 79% i 39% oraz 66% i 56% [38, 47].

Wyniki przedstawionych badań nad rolą auto-HSCT w konsolidacji początkowej odpowiedzi skłaniają do wykorzystywania procedury transplantacyjnej w pierwszej linii leczenia, choć brakuje w tym zakresie badań randomizowanych [48–51]. W badaniu d'Amore i wsp. [38], obejmującym 160 chorych (39% PTCL, NOS, 19% ALCL ALK(–), 19% AITL), u 71% pacjentów przeprowadzono auto-HSCT. Odsetki 5-letniego PFS (44%) i OS (51%) zależały od podtypu chłoniaka (w badaniu nie uczestniczyli chorzy na ALCL ALK+) i wynosiły odpowiednio: 61% i 70% (ALCL ALK–), 38% i 47% (PTCL, NOS), 49% i 52% (AITL). Podobne wyniki uzyskano u 83 osób chorych na T/NK-NHL po zastosowaniu CHOP i konsolidacji auto-HSCT (66% leczonych pacjentów): 3-letni OS w całej badanej grupie wyniósł 48%, w tym 71% u badanych poddanych auto-HSCT [47]. Analogiczne wyniki uzyskano w *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* u 62 chorych (mediana wieku: 58 lat) na PTCL, NOS, AITL lub ALCL ALK(–) — po początkowym zastosowaniu schematów podobnych do CHOP i konsolidacji odpowiedzi u 63% pacjentów za pomocą auto-HSCT 4-letnie PFS i OS wynosiły odpowiednio: 40% i 53% [52]. Czynnikiem o największym znaczeniu predykcyjnym dobrej odpowiedzi w tym badaniu był negatywny wynik PET po 4 cyklach leczenia początkowego; odsetek 5-letniego PFS u tych chorych wynosił 59%, wśród nich 53% stanowili pacjenci wysokiego ryzyka według IPI (> 2) [52].

Ograniczone możliwości udoskonalenia protokołów CTH pierwszej linii, w tym nieudokumentowana badaniami prospektywnymi rola auto-HSCT w konsolidacji, skłaniają badaczy do poszukiwania innych rozwiązań i nowych leków. Pralatreksat należy do nowej generacji antagonistów kwasu foliowego zaburzających syntezę DNA przez odwracalne zahamowanie reduktazy dihydrofolianowej [53]. W porównaniu z MTX działa silniej i bardziej wybiórczo na komórki nowotworowe. W badaniach klinicznych I i II fazy u wcześniej leczonych chorych na nawrotowe postaci PTCL, NOS, ALCL i AITL pralatreksat zastosowany w dawce 30 mg/m^2/tydzień do czasu progresji choroby umożliwił uzyskanie 29–54% ORR, w tym długo trwających CR u chorych z pierwotnie chemiooopornymi chłoniakami [53, 54]. Ze względu na toksyczność pralatreksatu (zapalenie błon śluzowych u ok. 70% chorych, nudności u ok. 40% i małopłytkowość u ok. 40%) jego jednoczasowe dołączenie do protokołów CTH nie wydaje się możliwe, ale obecnie jest prowadzone badanie III fazy wykorzystujące jego potencjał w konsolidacji początkowej odpowiedzi uzyskanej za pomocą CHOP (NCT01420679) [53, 54].

Inną obiecującą grupą leków są inhibitory deacetylaz histonów (HDAC, *histone deacetylase*), zwłaszcza romidepsyna, której zastosowanie w monoterapii w dawce 14 mg/m^2 (w dniach 1., 8. i 15. w cyklach co 28 dni do czasu progresji choroby) u chorych na nawrotowe PTCL, w tym PTCL, NOS, AITL i ALCL ALK(–), umożliwiło uzyskanie 25–38% ORR, w tym 15–18% CR [55, 56]. Wyniki tych badań były podstawą podjęcia prób skojarzenia romidepsyny z CHOP u wcześniej nieleczonych chorych, w tym w ramach randomizowanych

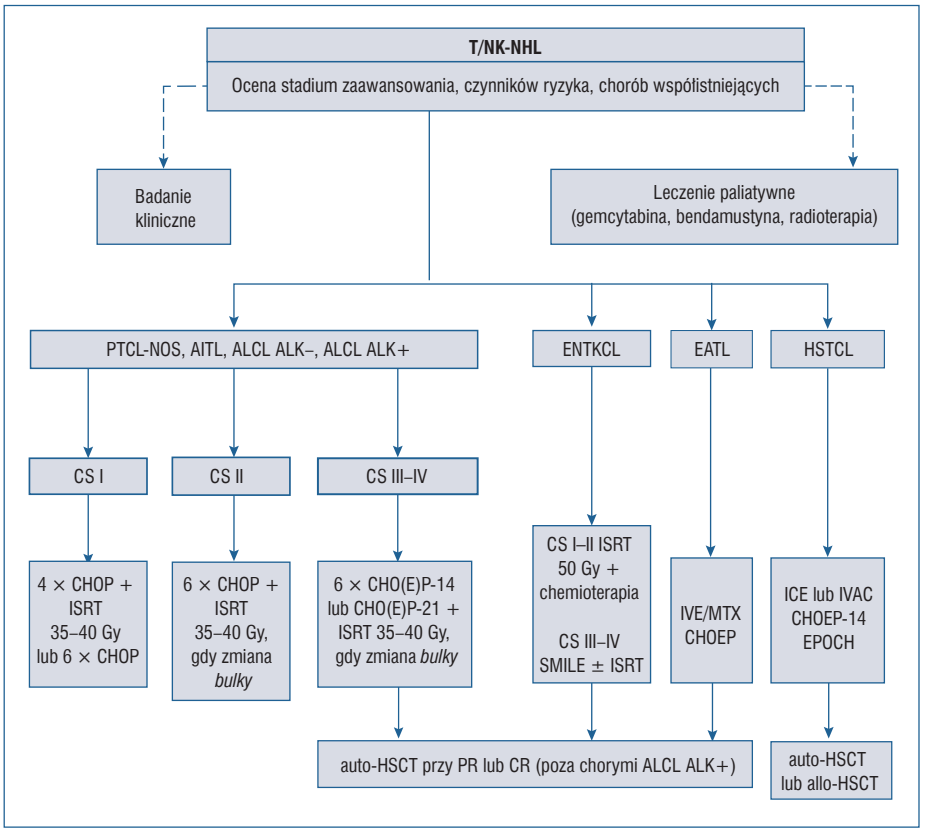
badań klinicznych III fazy (NCT01796002) [57]. Innymi lekami z grupy inhibitorów HDAC, testowanymi obecnie u chorych na PTCL, są belinostat i panobinostat [58].

Lekiem, z którym wiąże się największe nadzieje na poprawę wyników leczenia chorych na T/NK-NHL CD30+, jest brentuksymab wedotin (BV, *brentuximab vedotin*) — przeciwciało monoklonalne anty-CD30 skoniugowane z cząsteczką cytotoksyczną (monometyloaurystatyna E) o działaniu antytubulinowym, która po związaniu kompleksu z receptorem przedostaje się do wnętrza komórki docelowej, powodując zatrzymanie jej cyklu podziałowego i śmierć. W badaniu II fazy u 58 chorych z nawrotową (62% pierwotna chemiooporność) postacią ALCL (72% ALCL ALK–) BV podawany w monoterapii w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie (do 16 dawek) pozwolił na uzyskanie 86% ORR (57% CR), z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 12,6 miesiąca [59]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były przemijająca neuropatia (41%) i cytopenie (neutropenia i małopłytkowość) [59]. Skuteczność BV została także potwierdzona w terapii innych chłoniaków CD30+, w tym w nawrotowym chłoniaku Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*), AITL (54% ORR) i PTLC, NOS (33% ORR) [60, 61]. Obecnie trwa randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i toksyczność skojarzenia BV z CHP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna) *versus* CHOP u wcześniej nieleczonych chorych na nowotwory z dojrzałych komórek T CD30+ (ECHELON-2, NCT01777152).

Pacjentom niekwalifikującym się do leczenia radykalnego można zalecać monoterapię gemcytabiną [62] lub bendamustyną [63].

Algorytm postępowania terapeutycznego w pierwszej linii przedstawiono na rycinie 2.14.1. Podsumowując:

— u chorych na wczesną postać (CS I) bez zmiany masywnej (< 7,5 cm) zaleca się zastosowanie 3–4 cykli CHOP z uzupełniającą radioterapią zajętej okolicy (ISRT, *involved site radiotherapy*) w dawce 35–40 Gy na okolice o dobrej tolerancji radioterapii (pachwina, pacha, szyja) (IB). W przypadku lokalizacji choroby w obszarach, w których występuje duże ryzyko pojawienia się wczesnej lub późnej toksyczności po radioterapii, alternatywą dla leczenia skojarzonego może być wyłączna chemioterapia 6 cyklami CHOP (IA) [64–66];
— u chorych na wczesną postać (CS II) bez zmiany masywnej (< 7,5 cm) zaleca się zastosowanie 6 cykli CHOP (IA);
— u chorych na wczesną postać (CS I–II) ze zmianą masywną (≥ 7,5 cm) zaleca się zastosowanie 6 cykli CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 35–40 Gy, na obszary *bulky* (IB) [66];
— w przypadku postaci zaawansowanej (CS III–IV) należy zastosować 6–8 cykli CHOP co 21 dni (CHOP-21), których wariantami u chorych poniżej 65. roku życia mogą być protokoły CHOEP-21 lub CHOEP-14 (IA). W celu konsolidacji remisji można rozważyć zastosowanie — z wyjątkiem chorych na ALCL ALK(+) — wysokodawkowanej CTH wspomaganej auto-HSCT, zwłaszcza w ramach protokołów badań klinicznych (IIIB);
— u chorych z czynnikami ryzyka zajęcia OUN powinno się rozważyć profilaktykę (IIB) [67].



Rycina 2.14.1. Algorytm leczenia pierwszej linii u chorych na chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK o pierwotnej lokalizacji w węzłach chłonnych i/lub innych narządach (T/NK-NHL); PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony; ALCL (*anaplastic large cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek anaplastyczny; AITL (*angioimmunoblastic T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny; ENKTCL (*extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) — pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego; EATL (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T związany z enteropatią; HSTL (*hepatosplenic T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy; CS (*clinical stage*) — stadium zaawansowania; ISRT (*involved site radiotherapy*) — radioterapia zajętej okolicy; CHOP (*cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednisone*) — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CHO(E)P (*cyclophosfamide, doxorubicine, vincristine, etoposide, prednisone*) — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon); SMILE (*steroid [dexamethasone], methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, etoposide*) — steroid (deksametazon), metotreksat, ifosfamid, L-asparaginaza, etopozyd; IVE/MTX (*ifosfamide, etoposide, high-dose methotrexate*) — ifosfamid, etopozyd, wysokodawkowany metotreksat; ICE (*etoposide*, *ifosfamide*, *cisplatine*) — etopozyd, ifosfamid, cisplatyna; IVAC (*ifosfamide, cytarabine, etoposide*) — ifosfamid, cytarabina, etopozyd; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa; CR (*complete response*) — całkowita odpowiedź

2.14.5.2. Choroba oporna lub nawrotowa

W przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu zaleca się przeprowadzenie biopsji potwierdzającej rozpoznanie wraz z oceną stopnia zaawansowania choroby. Oprócz T/ /NK-NHL CD30+ nie ma jednoznacznych wytycznych postępowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Wyjątkiem jest zastosowanie BV w przypadku nawrotu układowego ALCL, bez względu na status ALK [68]. W badaniu II fazy monoterapia BV u intensywnie przeleczonych chorych z tym rozpoznaniem umożliwiła uzyskanie 86% ORR i 57% CR z medianą czasu twania odpowiedzi 12,6 miesiąca [59]. Takie postępowanie może być również skutecznym pomostowaniem do procedury przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), także w nawrotach innych chłoniaków CD30+, w tym AITL i PTCL, NOS.

U pozostałych chorych — w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do intensywnego leczenia — zaleca się podanie CTH ratunkowej i auto-HSCT. Wybór schematu leczenia drugiej linii powinien zależeć od spodziewanego profilu toksyczności i możliwości skolekcjonowania krwotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia. Główne cele leczenia ratunkowego to zmniejszenie masy nowotworu i wykazanie chemiowrażliwości przed procedurą auto-HSCT [69]. Większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid [70], konsolidowanych w przypadku uzyskania odpowiedzi wysokodawkowaną chemioterapią BEAM (BCNU [karmustyna], etopozyd, cytarabina, melfalan) i auto-HSCT. Ze względu na późną toksyczność radioterapii całego ciała (TBI, *total body irradiation*) preferuje się podawanie wyłącznej chemioterapii [71], z możliwością zastosowania miejscowej radioterapii uzupełniającej na zmiany rezydualne [66, 72, 73]. Chociaż uzyskanie CR nie jest warunkiem koniecznym do przeprowadzenia auto--HSCT, wynik badania PET przed przeszczepieniem jest istotnym czynnikiem predykcyjnym dalszego rokowania [74–76]. Najlepsze wyniki uzyskuje się w przypadku osiągnięcia metabolicznej CR przed auto-HSCT [77, 78].

Rola konsolidującej radioterapii przed auto-HSCT lub po nim również nie została określona. W niektórych wynikach badań wskazuje się na korzyść z jej stosowania w przypadku rezydualnych zmian masywnych [72, 76], z kolei w innych nie zaleca się jej wykorzystania w tym wskazaniu klinicznym [79, 80]. Racjonalnym celem radioterapii wydają się natomiast zmiany rezydualne PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego. Dawka powinna być zindywidualizowana, chociaż w przypadkach lokoregionalnej wznowy lub choroby opornej powinna być wyższa (< 55 Gy) niż w przypadku radioterapii zmian pierwotnych. Nie ma jednoznacznych dowodów na to, czy radioterapia powinna być przeprowadzona przed auto-HSCT czy po nim.

Rokowanie u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie drugiej linii, jest złe, z odsetkami 1–3-letnich OS nieprzekraczającymi 10% [81, 82]. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami. Nie istnieją badania bezpośrednio porównujące skuteczność i toksyczność różnych schematów CTH w drugiej i kolejnych liniach leczenia, ale możliwość zastosowania allo-HSCT (3-letni PFS wynosi ok. 60%) jest ważna dla wyboru rodzaju CTH ratunkowej. W przypadku możliwości przeprowadzenia transplantacji zaleca się wykorzystanie schematów wielolekowych, takich jak ICE lub DHAP (deksametazon, arabinozyd cytozyny, cisplatyna), które mają duży potencjał cytoredukcyjny niezbędny do

uzyskania remisji, jednak ze względu na toksyczność liczba cykli, które można zastosować, zwykle nie przekracza 3–4. Rokowanie u pacjentów z nawrotem po auto-HSCT jest złe [83]. Tylko nieliczni wykazują odpowiedź na leczenie ratunkowe kolejnej linii, a tym samym — mogą być potencjalnymi kandydatami do procedury allo-HSCT [84–93]. Czas do nawrotu choroby po auto-HSCT i chemiowrażliwość na leczenie ratunkowe kolejnej linii są najważniejszymi czynnikami predykcyjnymi powodzenia leczenia. Chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej odpowiedzi częściowej (PR, *partial response*), nie powinni być kwalifikowani do allo-HSCT.

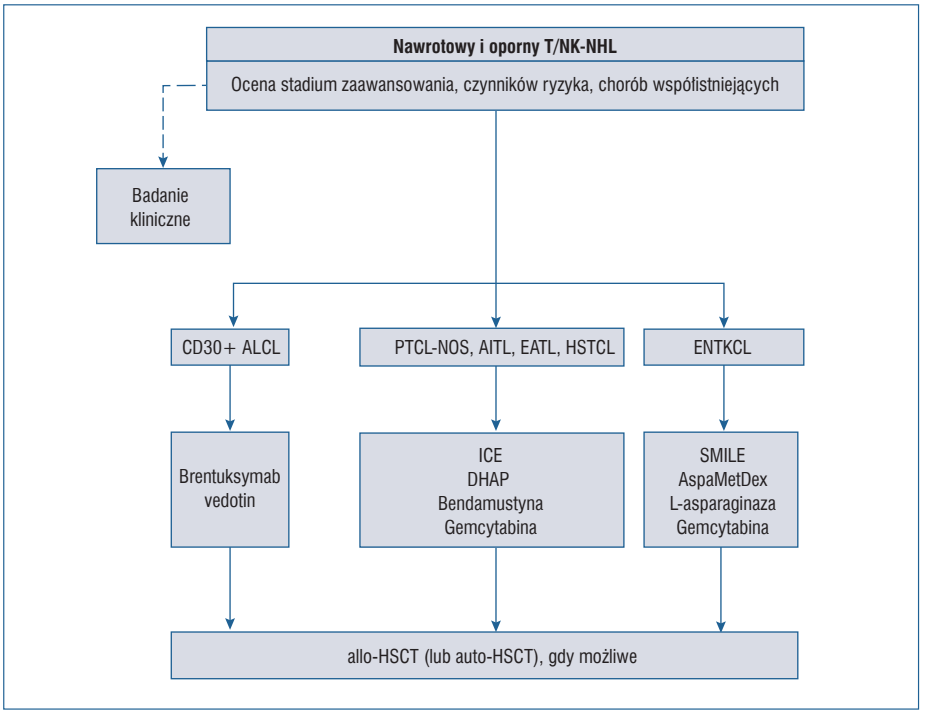
Wybór przygotowania mieloablacyjnego *versus* kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*) przed allo-HSCT jest trudny, ponieważ dostępne badania w tym zakresie stosowały zróżnicowane kryteria włączenia [88, 90–92, 94, 95]. Co do zasady postępowanie mieloablacyjne ogranicza się do chorych młodszych (< 40. rż.), u których nie przeprowadzano wcześniej auto-HSCT, a u pozostałych pacjentów preferowaną strategią postępowania jest RIC-allo-HSCT.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT racjonalnym podejściem terapeutycznym jest zastosowanie mniej toksycznych protokołów, w tym opartych na uznanych cytostatykach (gemcytabina, bendamustyna) [62, 63, 96] i lekach immunomodulujących (lenalidomid) [97] lub nowych cząsteczkach (BV, pralatreksat, romidepsyna, belinostat) [54–56, 59–61, 98], które można podawać przez dłuższy czas. Ich wybór zależy przede wszystkim od dostępności, odsetki uzyskiwanych odpowiedzi są bowiem podobne i mieszczą się w przedziale 25–86% ORR (10–57% CR). Gemcytabina w monoterapii (1200 mg/m^2 w dniach 1., 8. i 15.) u chorych na nawrotowe PTCL pozwala na uzyskanie około 50% ORR, w tym 23% CR [62]. Skojarzenie jej z innymi cytostatykami, między innymi oksaliplatyną i deksametazonem lub etopozydem, cisplatyną i metylprednizolonem, chociaż dobrze tolerowane (także u chorych w podeszłym wieku), nie zwiększyło odsetków odpowiedzi [99, 100]. Podobnie bendamustyna zastosowana w monoterapii (120 mg/m^2 w dniach 1. i 2., co 3 tygodnie do 6 cykli) umożliwia uzyskanie około 50% ORR (28% CR) u pacjentów z nawrotową postacią PTCL, NOS i AITL, ale czas trwania odpowiedzi jest zwykle krótki (ok. 3,5 miesiąca) [63]. Podobnie krótko trwające odpowiedzi (30% ORR) w kolejnej linii leczenia uzyskano za pomocą lenalidomidu w monoterapii (25 mg/d. w dniach 1.–21., w cyklach co 28 dni) [97].

Warto także przyjrzeć się innym metodom leczenia, na przykład tym polegającym na zastosowaniu inhibitora kinazy ALK (krizotynib) w ALCL ALK(+) [101, 102], inhibitorów HDAC (romidepsyna, belinostat) w AITL czy inhibitora szlaku kinazy Aurora A (alisertib) [103]. Trwa badanie kliniczne III fazy, w którym są porównywane w tych wskazaniach klinicznych alisertib z gemcytabiną, pralatreksatem lub romidepsyną (NCT01482962). U pozostałych chorych niekwalifikujących się do CTH i/lub badań klinicznych należy wdrożyć postępowanie objawowe (BSC, *best supportive care*).

Algorytm leczenia chorych w drugiej i kolejnej linii przedstawiono na rycinie 2.14.2. Podsumowując:

— w przypadku podejrzenia nawrotu T/NK-NHL zaleca się wykonanie biopsji potwierdzającej (IA);



Rycina 2.14.2. Algorytm leczenia drugiej i kolejnej linii u chorych na nawrotowe i oporne postaci chłoniaków z dojrzałych komórek T i NK o pierwotnej lokalizacji w węzłach chłonnych i/lub innych narządach (T/NK-NHL); PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony; ALCL (*anaplastic large cell lymphoma*) — chłoniak z dużych komórek anaplastyczny; AITL (*angioimmunoblastic T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny; ENKTCL (*extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) — pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego; EATL (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T związany z enteropatią; HSTL (*hepatosplenic T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy; ICE (*etoposide*, *ifosfamide*, *cisplatine*) — etopozyd, ifosfamid, cisplatyna; DHAP (*dexamethasone*, *cytarabine*, *cisplatine*) — deksametazon, cytarabina, cisplatyna; SMILE (*steroid [dexamethasone], methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, etoposide*) — steroid (deksametazon), metotreksat, ifosfamid, L-asparaginaza, etopozyd; AspaMetDex (*L-asparaginase, methotrexate, dexamethasone*) — L-asparaginaza, metotreksat, deksametazon; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

— chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT powinni otrzymać leczenie ratunkowe na podstawie chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu CR należy przeprowadzić auto-HSCT (IA);
— pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR — konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u chorych uzyskujących PR (IIB);
— przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET-CT;
— w przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+), po zakończeniu leczenia ratunkowego należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB);
— niektórzy chorzy z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB);
— zastosowanie przeciwciała anty-CD30 (BV) jest postępowaniem z wyboru w nawrotowych i opornych postaciach ALCL (IIIA);

2.14.5.3. Ocena odpowiedzi na leczenie

Międzynarodowa Grupa Robocza przyjęła w 2014 roku w Lugano ujednolicone kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki (fludeoksyglukozo-awidne [FDG-awidne] i FDG-nieawidne). Kryteria te obecnie obowiązują u wszystkich chorych na T/NK-NHL (tab. 2.14.2) (IA) [18]. Ocena PET-CT dokonywana jest na podstawie 5-punktowej wielkości wychwytu FDG w stosunku do puli naczyniowej śródpiersia na koniec leczenia (skala Deauville) (IA). Całkowita odpowiedź metaboliczna oznacza całkowitą remisję choroby nawet w przypadku utrzymywania się mas resztkowych w badaniu CT.

2.14.5.4. Obserwacja po leczeniu

Po zakończeniu leczenia chorzy w CR powinni być oceniani za pomocą badania podmiotowego i przedmiotowego, a także na podstawie badań dodatkowych (morfologii krwi obwodowej, badań biochemicznych i aktywności LDH) co 3 miesiące w pierwszych 2 latach, co 6 miesięcy w trzecim roku, a następnie nie rzadziej niż raz na rok lub wtedy, gdy

Tabela 2.14.2. Pięciopunktowa skala pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) (kryteria Deuville) (na podstawie [18, 19])

Punkty	Wynik badania PET — wychwyt FDG
1	Bez wychwytu FDG powyżej tła
2	Wychwyt FDG poniżej lub równy wychwytowi śródpiersia
3	Wychwyt FDG powyżej wychwytu śródpiersia, ale poniżej lub równy z wychwytem wątroby
4	Wychwyt FDG umiarkowany, powyżej wychwytu wątroby
5	Wychwyt FDG znacznie wyższy niż wychwyt wątroby

FDG (*fluorodeoxyglucose*) — fluorodeoksyglukoza

pojawią się uzasadnione wskazania kliniczne. Kontrolne wykonywanie badań PET-CT nie jest wskazane (IB).

2.14.6. Rokowanie

Rokowanie u chorych na T/NK-NHL zależy przede wszystkim od podtypu histopatologicznego, stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Analiza danych z rejestrów ITCP i BCCA wskazuje, że w podtypie ALCL ALK(+) 5-letni PFS wynosi około 60%, a OS — 70% [40]. Dla podtypów PTLC, NOS, AITL i ALCL ALK(–) odsetki 5-letnich PFS wynoszą odpowiednio: 20–30%, 13–18% i 28–36%, natomiast OS 30–35%, 32–36% i 34–49% [32, 36, 40, 104]. W przypadku występowania nie więcej niż jednego czynnika obciążającego rokowanie według IPI odsetki 5-letnich OS — zależnie od podtypu histopatologicznego — wynosiły 44–90%, a w przypadku wysokiego ryzyka (IPI > 2) nie przekraczały 33% [32, 36, 40, 104].

2.14.7. Szczególne sytuacje kliniczne

2.14.7.1. Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych

Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych to nowotwór z komórek T występujący endemicznie w Japonii, Korei, Nowej Gwinei, Afryce, na Wyspach Karaibskich i w Ameryce Południowej. Mediana wieku zachorowania wynosi 62 lata. Główną rolę patogenetyczną w tej chorobie odgrywa ludzki wirus T-limfotropowy 1 (HTLV-1, *human T-cell lymphotropic virus 1*), integrujący się z limfocytami CD4+ [1, 3]. Zakażenie następuje drogą płciową, przez mleko matki lub krew. Ujawnienie procesu nowotworowego występuje u około 1 na 2000 nosicieli wirusa. W badaniu cytologicznym krwi obwodowej stwierdza się zwiększoną limfocytozę z obecnością tak zwanych komórek kwiatowych o charakterystycznych jądrach z głębokimi wcięciami. Immunofenotypowo przeważają dojrzałe limfocyty T, wykazujące ekspresję antygenów CD2, CD3, CD5, CD4 i rzadko CD8. Charakterystyczna jest obecność antygenu CD25, odpowiadającego łańcuchowi alfa receptora dla interleukiny 2. Badanie kariotypu komórek chłoniakowych nie wykazuje charakterystycznych zaburzeń, najczęściej obserwowanymi nieprawidłowościami są natomiast trisomia 7, 6q– i 14q+, mutacje *TP53* [1]. Niezbędnym kryterium diagnostycznym dla ATLL jest wykazanie obecności genomu wirusowego w badaniach molekularnych lub stwierdzenie wysokiego miana przeciwciał anty-HTLV-1 [1]. Klinicznie ATLL rozpoczyna się zwykle zajęciem skóry i powiększeniem węzłów chłonnych. Chłoniak może również naciekać narządy wewnętrzne, w tym przede wszystkim śledzionę, wątrobę, płuca i OUN. Zmiany osteolityczne i hiperkalcemię obserwuje się u około 30% chorych. Charakterystyczne są głębokie niedobory odporności, przebiegające z zakażeniami oportunistycznymi, wirusowymi i grzybiczymi. Choroba może mieć postać ostrą (ok. 60%) przebiegającą z obrazem białaczkowym (wysoka limfocytoza), uogólnionym naciekaniem narządów wewnętrznych, zmianami kostnymi i hiperkalcemią. Postać chłoniakowa (ok. 20%) charakteryzuje się uogólnioną limfadenopatią, ale bez naciekania innych narządów i zajęcia krwi obwodowej [1]. Obie postaci wykazują znaczną dynamikę choroby, odsetek uzyskiwanych odpowiedzi na CTH (CHOP-14, VCAP [winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon]/

/AMP [doksorubicyna, ranimustyna, prednizon]/VECP [windezyna, etopozyd, karboplatyna, prednizon]), w tym konsolidację za pomocą auto-/allo-HSCT, nie przekracza 60–70% (3-letni OS 13–24%) [105]. U większości chorych dochodzi do szybkiej progresji lub nawrotu choroby, mediana czasu przeżycia dla postaci ostrej i chłoniakowej wynosi, odpowiednio: 6 i 10 miesięcy [1, 105].

W przeciwieństwie do postaci ostrej i chłoniakowej przewlekła ATLL (ok. 20%) charakteryzuje się tylko nieznacznie podwyższoną limfocytozą i limfadenopatią, a niekiedy także zajęciem skóry i płuc [1]. Nie obserwuje się w tej postaci naciekania innych narządów wewnętrznych ani zmian kostnych i hiperkalcemii. Poza profilaktyką i leczeniem zakażeń, przez dłuższy czas nie wymaga leczenia przeciwnowotworowego. Czas przeżycia chorych jest istotnie dłuższy w porównaniu z postacią ostrą i chłoniakową ATLL (mediana wynosi 2 lata), ale nie ma dowodów na to, że leczenie cytostatyczne wydłuża go jeszcze bardziej. Do tej pory najlepsze wyniki leczenia uzyskano w grupie pacjentów leczonych interferonem alfa (IFNα) w połączeniu z zidowudyną (70–90% ORR) [1]. Postać tląca się ATLL (< 5%) przebiega z zajęciem skóry i zwykle nie wymaga leczenia. Postacie przewlekła i tląca się mogą transformować do postaci ostrej po różnym czasie trwania choroby [1].

2.14.7.2. Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego

Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego jest rzadkim chłoniakiem, występującym przede wszystkim w Azji i Ameryce Środkowej i Południowej [3, 26]. Chorują najczęściej mężczyźni (3:1), w średnim i starszym wieku (mediana zachorowania 50–60 lat). Zachorowanie poprzedzone jest zwykle infekcją EBV lub/i stanem przewlekłej immunosupresji, ma zazwyczaj charakter ograniczony, ale przebiegający z destrukcją okolicznych tkanek. Należą do nich struktury nosa i zatok przynosowych, a także skóry, przewodu pokarmowego, układu oddechowego, nerek, jąder i oczodołu. Zajęcie obwodowych węzłów chłonnych, szpiku i krwi obwodowej należy do rzadkości. W takich przypadkach różnicowanie z agresywną białaczką z komórek NK może być trudne. W preparatach histopatologicznych ENKTCL nacieki chłoniakowe są zlokalizowane wokół proliferujących naczyń, często z obecnością rozległej martwicy powstałej wskutek zamykania światła drobnych naczyń przez komórki nowotworowe. Komórki chłoniakowe charakteryzuje ekspresja antygenów T-komórkowych, w tym CD2+, CD5+/–, CD7+/– i często CD4+ i CD8+. Zwykle nie występuje antygen CD3, natomiast często stwierdza się ekspresję CD56. W komórkach chłoniakowych w większości przypadków obserwuje się obecność DNA EBV. Miano kopii DNA EBV we krwi leczonych chorych służy jako biomarker odpowiedzi na leczenie, dlatego zaleca się jego monitorowanie [24]. Postępowaniem z wyboru w przypadkach choroby ograniczonej (CS I–II) jest zastosowanie ISRT w dawce 50 Gy [106, 107]. W celu systemowej kontroli choroby zaleca się uzupełniającą CTH 3 cyklami DeVIC (deksametazon, etopozyd, ifosfamid, karboplatyna) lub według protokołu koreańskiego obejmującego monoterapię cisplatyną z następczymi 3 cyklami VIPD (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna, deksametazon) [26, 108, 109]. U chorych w podeszłym wieku lub w złym stanie ogólnym zaleca się jedynie radioterapię. Odsetek remisji jest wysoki, ale miejscowe nawroty występują często (> 50%) i mają tendencję do rozsiewu do innych tkanek i narządów (> 25%) [24, 110]. Sekwencyjna radiochemioterapia pozwala na uzyskanie 5-letniego OS na poziomie około 70%. W przypadku choroby zaawansowanej (CS

III–IV) oraz w okresie nawrotów stosuje się skojarzone leczenie radioterapią i protokoły CTH zawierające L-asparaginazę [24, 111]. Grupa robocza *The NK Cell Tumor Study* wykazała w badaniu klinicznym SMILE (*steroid [dexamethasone], methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, etoposide*) bardzo wysoką skuteczność schematu zawierającego steroidy, metotreksat, ifosfamid, L-asparaginazę i etopozyd, uzyskując ORR wynoszący 79% i 3-letni OS 50% [112]. Francuska GELA (*Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte*) i GOELAMS potwierdziły wysoką skuteczność schematu AspaMetDex (L-asparaginaza, metotreksat, deksametazon) w nawrotowej postaci ENKTCL, uzyskując ORR na poziomie 74% i 1-roczny OS wynoszący 47%, chociaż w pierwszej linii leczenia wyniki nie były już tak dobre jak po zastosowaniu protokołu SMILE [113]. Klinicznym problemem w przypadku dłuższego stosowania L-asparaginazy pozostaje nadwrażliwość na lek; prawie u wszystkich leczonych chorych można wykryć przeciwciała przeciwko asparaginazie. Protokoły na podstawie antracykliny (CHOP i schematy podobne) są nieskuteczne [114]. Rola auto-HSCT jako konsolidacji początkowej odpowiedzi w kontekście wymienionych wyników pozostaje dyskusyjna. Zaleca się jej przeprowadzenie jako konsolidacji pierwszej CR i w nawrocie. U chorych w podeszłym wieku i w złym stanie ogólnym zaleca się stosowanie L-asparaginazy w monoterapii lub zmodyfikowane protokoły AspaMetDex lub SMILE [24, 115]. W przypadku nawrotu konieczne jest przeprowadzenie biopsji weryfikującej ze względu na duży odsetek fałszywie dodatnich wyników badania PET, które mogą odpowiadać wrzodziejącym zmianom zapalnym. Wybór leczenia ratunkowego zależy od rodzaju postępowania i uzyskanej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. W przypadku nawrotów wczesnych (< 1 roku) po leczeniu z wykorzystaniem protokołów opartych na antracyklinach zaleca się schematy zawierające L-asaparaginazę. U pacjentów od początku leczonych schematami zawierającymi L-asparaginazę należy zastosować CTH z gemcytabiną, na przykład GELOX (gemcytabina, L-asparaginasa, oksaliplatyna) [116]. W obu przypadkach należy rozważyć konsolidację z wykorzystaniem auto- i/lub allo-HSCT [26].

2.14.7.3. Chłoniak z komórek T związany z enteropatią

Chłoniak z komórek T związany z enteropatią (EATL, *enteropathy-associated T-cell lymphoma*) jest rzadko występującym chłoniakiem obejmującym jelito cienkie [3]. Jego wystąpienie zwykle poprzedzają: objawy glutenozależnego zespołu złego wchłaniania jelitowego, biegunka, bóle brzucha i postępująca utrata masy ciała, chociaż zachorowania na EATL nie zawsze są poprzedzone chorobą trzewną. Zachorowania dotyczą osób w wieku dorosłym (mediana 57 lat) i rzadko są konsekwencją zachorowania na chorobę trzewną w dzieciństwie. Choroba dotyczy zwykle nosicieli antygenu *HLA DQ2* lub 8. Naciek chłoniakowy wywodzi się ze śródnabłonkowych dużych, atypowych limfocytów T występujących w otoczeniu licznych komórek odczynowych, między innymi histiocytów, komórek plazmatycznych i eozynofili. Komórki chłoniakowe wykazują ekspresję antygenów CD3 i CD7 i zwykle nie mają antygenów CD4 ani CD8. W miarę progresji choroby naciek nowotworowy szerzy się przez ciągłość na całą śluzówkę jelit, otaczającą sieć i regionalne węzły chłonne. Zmiany w przewodzie pokarmowym są wieloogniskowe i mają postać owrzodzeń, łatwo krwawiących i ulegających perforacji. Dochodzi do zaniku kosmków błony śluzowej jelita cienkiego i znacznie nasilonych objawów zaburzeń wchłaniania jelitowego. Mimo intensywnego odżywiania pozajelitowego i diety bezglutenowej chorzy

są zwykle wyniszczeni i w złym stanie ogólnym. W końcowych fazach choroby dochodzi do uogólnienia procesu chłoniakowego, głównie do wątroby. Powikłaniem choroby mogą być także niedrożność przewodu pokarmowego i śmiertelność spowodowana wieloogniskowymi i nawracającymi perforacjami przewodu pokarmowego [117]. Mimo prób stosowania różnych schematów CTH, między innymi CHOP, CHOEP, IVE/MTX (ifosfamid, etopozyd, wysokodawkowany metotreksat), większość chorych wykazuje pierwotną oporność na leczenie lub wczesne wznowy choroby; odsetek pacjentów przeżywających 5 lat nie przekracza 20%, a mediana OS wynosi 7 miesięcy. Protokół IVE/MTX z następczą konsolidają auto-HSCT pozwolił na uzyskanie lepszych 5-letnich odsetków PFS (52%) i OS (60%) [117]. Schemat CHOEP-14 z auto-HSCT wydaje się także skuteczniejszy niż CHOP [37]. Na podstawie retrospektywnej analizy danych z rejestru EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) stwierdzono, że zastosowanie auto-HSCT jako konsolidacji CTH pierwszej linii pozwala na uzyskanie lepszych odpowiedzi, z 4-letnimi odsetkami PFS i OS na poziomie odpowiednio 54% i 59% [118]. W przypadku nawrotu zaleca się leczenie jak w innych podtypach T/NK-NHL, w tym z wykorzystaniem auto- i/lub allo-HSCT.

2.14.7.4. Chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy

Chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy (HSTL, *hepatosplenic T-cell lymphoma*) jest bardzo rzadką postacią chłoniaka, występującą głównie u młodych mężczyzn (mediana 34 lata) [119]. Często wiąże się ze stanem przewlekłej immunosupresji, w tym po przeszczepieniu narządów, ale nie udokumentowano związku etiopatogenetycznego HSTL z zakażeniem EBV. Komórki chłoniakowe cechuje fenotyp limfocytów T γ/δ (CD4–, CD8–) z obecnością antygenu CD3 i niekiedy CD56. Bardzo rzadko występuje wariant wywodzący się z limfocytów T $\alpha\beta$ (CD4+, CD8– lub CD4–, CD8+). Typowym zaburzeniem cytogenetycznym jest obecność izochromosomu 7q. Nacieki komórek chłoniakowych obejmują wątrobę i śledzionę oraz niekiedy szpik kostny [119]. Przebieg kliniczny charakteryzują: obecność objawów ogólnych choroby, powiększenie wątroby i śledziony, niekiedy limfadenopatia i pancytopenia we krwi obwodowej [119]. Mimo początkowej dobrej odpowiedzi na leczenie splenektomią lub za pomocą CTH (analogi puryn, CHOP), alemtuzumabu i auto-HSCT, remisje są krótkotrwałe, z 5-letnim odsetkiem PFS i OS nieprzekraczającym 10%. Mediana czasu przeżycia chorych wynosi około 16 miesięcy [119, 120]. Pojedyncze dłuższe przeżycia obserwowano po allo-HSCT (5-letni OS 50%), dlatego u każdego pacjenta po uzyskaniu remisji należy rozważyć konsolidację z wykorzystaniem auto- i/lub allo-HSCT [119, 121, 122]. Zalecanymi protokołami leczenia pierwszej linii są: ICE, IVAC (ifosfamid, cytarabina, etopozyd) lub *dose-dense* CHOEP/EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon) [38, 122]. W przypadku nawrotu zaleca się leczenie jak w innych podtypach T/NK-NHL, w tym z wykorzystaniem auto- i/lub allo-HSCT.

2.14.7.5. Chłoniak z komórek T, angioimmunoblastyczny

Chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny występuje rzadko (0,1/100 tys./rok nowych zachorowań), zwykle u osób starszych (mediana wieku 59–64 lata), z nieznacz-

ną przewagą mężczyzn [3, 123]. Stwarza duże trudności diagnostyczne w różnicowaniu z limfadenopatią odczynową ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny przebiegający z objawami ogólnymi choroby, towarzyszącymi zaburzeniami autoimmunizacyjnymi, powikłaniami infekcyjnymi oraz jednoczesną proliferacją monoklonalnych limfocytów T i mono- lub oligoklonalnych limfocytów B, w których zwykle obecny jest genom EBV. Struktura węzła chłonnego jest zatarta przez rozrost naczyń i polimorficzne nacieki z limfocytów T (CD3+, CD4+ i CD8–), skupienia komórek dendrytycznych (CD21+ i CD35+) w miejscu zanikowych ośrodków rozmnażania oraz liczne plazmocyty, neutrofile, eozynofile i komórki nabłonkowe. Charakterystycznymi zaburzeniami cytogenetycznymi w AITL są trisomie chromosomów 3., 5., dodatkowy chromosom X oraz strukturalne aberracje w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 1. [3]. Od początku choroby stwierdza się zaawansowany stan kliniczny, objawy ogólne, niespecyficzne zmiany skórne, uogólnioną limfadenopatię oraz skłonność do ciężko przebiegających zakażeń. Często dochodzi do zajęcia szpiku kostnego, wątroby, śledziony i narządów pozalimfatycznych, przede wszystkim przewodu pokarmowego. Mogą wystąpić objawy zapalenia wielostawowego, zapalenia naczyń, autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy, obrzęki i przesięki do jam ciała. W badaniu morfologii krwi obwodowej obecne są limfopenia, eozynofilia i niedokrwistość, często o podłożu autoimmunohemolitycznym, rzadziej pancytopenia. U większości chorych stwierdza się poliklonalną hipergammaglobulinemię, obecność autoprzeciwciał, w tym ciepłych i zimnych aglutynin i krążących kompleksów immunologicznych [3, 123].

Nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia chorych na AITL. Wynika to po części z trudności diagnostycznych w różnicowaniu AITL z limfadenopatią odczynową. W takich przypadkach leczenie rozpoczyna się zwykle od kortykosteroidów, które powodują ustąpienie objawów ogólnych choroby i limfadenopatii u większości chorych. W przypadku jednoznacznych cech potwierdzających rozpoznanie AITL leczenie opiera się na strategii podobnej jak w innych T/NK-NHL [36, 45, 123–125]. Odpowiedzi uzyskuje się u większości chorych, ale są one krótkotrwałe (także po konsolidacji auto-HSCT), bez względu na rodzaj CTH początkowej (CHOP *v.* ACVBP [doksorubicyna, cyklofosfamid, windezyna, bleomycyna, prednizon] *v.* mBACOD [metotreksat, bleomycyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, deksametazon]), o czym świadczą dane uzyskane przez GELA na podstawie *T-cell Lymphoma Project* [36, 123]. Istnieją doniesienia wskazujące na skuteczność — w monoterapii lub w połączeniu z CTH — lenalidomidu, inhibitorów HDAC, bortezomibu, alemtuzumabu i *denileukin diftitox* [49, 126–131]. Trwają badania kliniczne III fazy nad skojarzonym leczeniem CHOP z lenalidomidem (NCT01553786) i romidepsyną (NCT01796002). W przypadkach przebiegających z powikłaniami autoimmunizacyjnymi istnieją wskazania do leczenia immunosupresyjnego, w tym podawania małych dawek metotreksatu i prednizonu, a także cyklosporyny. Rytuksymab — samodzielnie lub w połączeniu z CHOP (R-CHOP) — jest stosowany w przypadkach przebiegających z cytopeniami autoimmunizacyjnymi i/lub obecnością w nacieku chłoniakowym wysokiego odsetka dużych komórek B CD20+. Całkowity odsetek uzyskiwanych odpowiedzi po R-CHOP wynosi 80%, w tym CR na poziomie 44% i PR 36%, z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą około 2 lat i 2-letnim OS wynoszącym 62% [132].

Wyniki leczenia chorych na AITL nie są dobre; odsetek uzyskiwanych CR wynosi około 50%, ale nawroty są częste [36, 45, 123]. Mediana czasu przeżycia nie przekracza

3 lat, odsetek 5-letniego OS wynosi około 30–35%, w tym 44% w grupie niskiego i 24% w grupie wysokiego ryzyka [36]. Większość chorych umiera z powodu progresji choroby zasadniczej lub powikłań infekcyjnych.

2.14.7.6. Chłoniak z dużych komórek anaplastyczny

Klasyfikacja WHO z 2016 roku wyróżnia 3 podtypy ALCL, w tym 2 postaci systemowe (ALCL ALK+ i ALCL ALK–) oraz pierwotny skórny ALCL (C-ALCL, *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) [4]. Około 60% ALCL stanowią postaci ALK+, mające lepsze rokowanie niż postaci ALK–, które z kolei rokują korzystniej niż PTCL, NOS [40, 45]. Molekularnym markerem ALCL ALK+ jest translokacja t(2;5) prowadząca do przeniesienia genu kodującego kinazę chłoniaka anaplastycznego (*ALK*, *anaplastic lymphoma kinase*) z chromosomu 2. w okolicę genu dla nukleofozminy (*NPM*, *nucleophosmin*) w obrębie chromosomu 5., z powstaniem białka hybrydowego (NPM-ALK) z aktywnością kinazy tyrozynowej. Obecność białka hybrydowego można wykazać za pomocą przeciwciał anty-*ALK*. Utkanie chłoniaka tworzą duże, polimorficzne komórki naciekające zatoki węzła, o różnokształtnych jądrach i wyraźnych jąderkach. Charakterystyczna jest obecność licznych granulocytów i makrofagów. Komórki chłoniakowe często przypominają komórki Reed-Sternberga i Hodgkina, choć nierzadko mogą imitować także komórki czerniaka lub nowotworów nabłonkowych. Niekiedy odsetek komórek chłoniakowych jest bardzo niewielki, a w obrazie histopatologicznym dominuje obecność licznych histiocytów. Te przypadki wymagają różnicowania z klasyczną postacią HL ubogą w limfocyty, histiocytozą i z innymi nowotworami. Charakterystyczną cechą komórek ALCL, choć niespecyficzną, jest obecność na ich powierzchni antygenu CD30 (*Ki-1*). W większości przypadków komórki te charakteryzuje także występowanie innych markerów aktywacyjnych limfocytów T, w tym CD25, CD71 i CD45. W około 50% przypadków stwierdza się też ekspresję antygenów grupowych krwi klasy H i Y, wykrywanych za pomocą przeciwciała monoklonalnego BNH9. Postaci układowe charakteryzuje obecność antygenu EMA (*epithelial membrane antigen*) na komórkach chłoniakowych, którego nie stwierdza się w C-ALCL. W tych ostatnich charakterystyczna jest natomiast ekspresja antygenu CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) [3].

W przeciwieństwie do C-ALCL, występującej głównie u starszych osób, ALCL ALK+ stwierdza się u osób młodych (mediana 30 lat, z przewagą mężczyzn) lub w średnim wieku (ALK–) [40]. Postaci układowe przebiegają z objawami ogólnymi choroby (75%), uogólnioną limfadenopatią i zajęciem okolic pozawęzłowych, w tym skóry (20%), kości i tkanek miękkich (17%). Mimo to większość chorych na ALCL ALK+ ma dobre rokowanie według IPI ze względu na młody wiek, dobry stan ogólny i prawidłowe wartości LDH. Do rzadkości należy zajęcie szpiku kostnego i krwi obwodowej. Rokowanie w postaciach ALK+ jest nie tylko lepsze niż w ALK–, ale także lepsze niż adjustowane do IPI rokowanie w chłoniakach rozlanych z dużych komórek B [40, 45, 133]. Chemioterapia 6–8 cyklami według programu CHOP-21 dni umożliwia uzyskanie remisji choroby u około 80% pacjentów. Dlatego standardem postępowania w ALCL ALK+ jest odstąpienie od auto-HSCT jako konsolidacji pierwszej linii leczenia i pozostawienie tej opcji jedynie w przypadku nawrotów po uprzednim zastosowaniu drugiej linii leczenia na podstawie schematów zawierających BV i/lub związki platyny [45, 65]. Leczenie postaci ALK– powinno przebiegać według strategii przyjętej dla innych podtypów T/NK-NHLK.

Rzadka odmiana ALCL ALK(–) gruczołu piersiowego po wszczepieniu implantów ma zwykle łagodny przebieg (postać wysiękowa) i wymaga jedynie ich usunięcia; w każdym takim przypadku należy wykluczyć obecność miejscowego naciekania i/lub choroby układowej wymagających leczenia systemowego [4, 134, 135].

Przypadki C-ALCL charakteryzują się łagodnym przebiegiem z 10-letnim odsetkiem przeżyć przekraczającym 90% [5]. W leczeniu pojedynczych zmian można zastosować wycięcie chirurgiczne lub radioterapię. W przypadku mnogich zmian skórnych stosuje się niskie dawki metotreksatu lub radioterapię. W przypadku braku skuteczności takiej terapii zaleca się systemowe leczenie pochodnymi retinoidów lub beksaroten. Ostatnie doniesienia wskazują na skuteczność brentuksymabu wedotinu w leczeniu przypadków nawrotowych [5].

Piśmiennictwo

1. Tsukasaki K., Hermine O., Bazarbachi A. i wsp. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 453–459.
2. Tse E., Kwong Y.L. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. J. Hematol. Oncol. 2017; 10: 85.
3. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Wyd. 4. IARC, Lyon 2008.
4. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri A.S. i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127: 2375–2390.
5. Willemze R., Hodak E., Zinzani P.L. i wsp. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2013; 24 (supl. 6): vi149–vi154.
6. Suzuki R., Takeuchi K., Ohshima K. i wsp. Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. Hematol. Oncol. 2008; 26: 66–72.
7. de Leval L., Gaulard P. Pathology and biology of peripheral T-cell lymphomas. Histopathology 2011; 58: 49–68.
8. Vose J., Armitage J., Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 4124–4130.
9. Gaulard, P., de Leval L. Pathology of peripheral T-cell lymphomas: where do we stand? Semin. Hematol. 2014; 51: 5–16.
10. Tse E., Kwong Y.L. Diagnosis and management of extranodal NK/T cell lymphoma nasal type. Expert Rev. Hematol. 2016; 9: 861–871.
11. Coiffier B., Brousse N., Peuchmaur M. i wsp. Peripheral T-cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas: a prospective study of 361 immunophenotyped patients treated with the LNH-84 regimen. The GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes Agressives). Ann. Oncol. 1990; 1: 45–50.
12. Sakata K., Fuwa N., Kodaira T. i wsp. Analyses of dose-response in radiotherapy for patients with mature T/NK-cell lymphomas according to the WHO classification. Radiother. Oncol. 2006; 79: 179–184.
13. Pedersen M.B., Hamilton-Dutoit S.J., Bendix K. i wsp. Evaluation of clinical trial eligibility and prognostic indices in a population-based cohort of systemic peripheral T-cell lymphomas from the Danish Lymphoma Registry. Hematol. Oncol. 2015; 33: 120–128.
14. d'Amore F., Gaulard P., Trümper L. i wsp. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2015; 26 (supl. 5): v108–v115.
15. Asano N., Susuki R., Kagami Y. i wsp. Clinicopathologic and prognostic significance of cytotoxic molecule expression in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Am. J. Surg. Pathol. 2005; 29: 1284–1293.

16. de Leval L., Rickman D.S., Thielen C. i wsp. The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates a molecular link between angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T (TFH) cells. Blood 2007; 109: 4952–4963.
17. Iqbal J., Weisenburger D.D., Greiner T.C. i wsp. Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Blood 2010; 115: 1026–1036.
18. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. i wsp. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J. Clin. Oncol. 2014; 32: 3059–3068.
19. Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L. i wsp. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J. Clin. Oncol. 2014; 32: 3048–3058.
20. Meignan M., Gallamini A., Meignan M. i wsp. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. Leuk. Lymphoma 2009; 50: 1257–1260.
21. Barrington S.F., Qian W., Somer E.J. i wsp. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2010; 37: 1824–1833.
22. Quarles van Ufford H., Hoekstra O., de Haas M. i wsp. On the added value of baseline FDG-PET in malignant lymphoma. Mol. Imaging Biol. 2010; 12: 225–232.
23. Chan W.K., Au W.Y., Wong C.Y. i wsp. Metabolic activity measured by F-18 FDG PET in natural killer-cell lymphoma compared to aggressive B- and T-cell lymphomas. Clin. Nucl. Med. 2010; 35: 571–575.
24. Kwong Y.L., Anderson B.O., Advani R. i wsp. Management of T-cell and natural-killer-cell neoplasms in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. Lancet Oncol. 2009; 10: 1093–1101.
25. Zhou X., Lu K., Geng L. i wsp. Utility of PET/CT in the diagnosis and staging of extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2014; 93: e258.
26. Tse E., Kwong Y.L. How I treat NK/T-cell lymphomas. Blood 2013; 121: 4997–5005.
27. Moon S.H., Cho S.K., Kim W.S. i wsp. The role of 18F-FDG PET/CT for initial staging of nasal type natural killer/T-cell lymphoma: a comparison with conventional staging methods. J. Nucl. Med. 2013; 54: 1039–1044.
28. Tsukamoto N., Kojima M., Hasegawa M. i wsp. The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. Cancer 2007; 110: 652–659.
29. Khong P.L., Pang C.B., Liang R. i wsp. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mature T-cell and natural killer cell malignancies. Ann. Hematol. 2008; 87: 613–621.
30. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 987–994.
31. Suzumiya J., Ohshima K., Tamura K. i wsp. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Ann. Oncol. 2009; 20: 715–721.
32. Weisenburger D.D., Savage K.J., Harris N.L. i wsp. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Blood 2011; 117: 3402–3408.
33. Gutierrez-Garcia G., García-Herrera A., Cardesa T. i wsp. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. Ann. Oncol. 2011; 22: 397–404.
34. Gallamini A., Stelitano C., Calvi R. i wsp. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood 2004; 103: 2474–2479.
35. Went P., Agostinelli C., Gallamini A. i wsp. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 2472–2479.

36. Federico M., Rudiger T., Bellei M. i wsp. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 240–246.
37. Ellin F., Landström J., Jerkeman M. i wsp. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood 2014; 124: 1570–1577.
38. d'Amore F., Relander T., Lauritzsen G.F. i wsp. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 3093–3099.
39. Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K. i wsp. Prospective measurement of Epstein-Barr virus-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Blood 2011; 118: 6018–6022.
40. Savage K.J., Harris N.L., Vose J.M. i wsp. ALK– anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Blood 2008; 111: 5496–5504.
41. Escalon M.P., Liu N.S., Yang Y. i wsp. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. Cancer 2005; 103: 2091––2098.
42. Simon A., Peoch M., Casassus P. i wsp. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. Br. J. Haematol. 2010; 151: 159–166.
43. Pfreundschuh M., Trümper L., Kloess M. i wsp. 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.
44. Pfreundschuh M., Trümper L., Kloess M. i wsp. 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.
45. Schmitz N., Trümper L., Ziepert M. i wsp. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High--Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2010; 116: 3418–3425.
46. Mercadal S., Briones J., Xicoy B. i wsp. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. Ann. Oncol. 2008; 19: 958–963.
47. Reimer P., Rüdiger T., Geissinger E. i wsp. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 106–113.
48. Rodriguez J., Conde E., Gutiérrez A. i wsp. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. Eur. J. Haematol. 2007; 79: 32–38.
49. Corradini P., Vitolo U., Rambaldi A. i wsp. Intensified chemo-immunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma. Leukemia 2014; 28: 1885–1891.
50. Zinzani P.L. High-dose therapy and stem cell transplantation. Semin. Hematol. 2010; 47 (supl. 1): S15–S17.
51. Feyler S., Prince H.M., Pearce R. i wsp. The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. Bone Marrow Transplant. 2007; 40: 443–450.
52. Mehta N., Maragulia J.C., Moskowitz A. i wsp. A retrospective analysis of peripheral T-cell lymphoma treated with the intention to transplant in the first remission. Clin/Lymphoma Myeloma Leuk. 2013; 13: 664–670.
53. O'Connor O.A., Horwitz S., Hamlin P. i wsp. Phase II-I-II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high-affinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed

or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 4357–4364.
54. O'Connor O.A., Pro B., Pinter-Brown L. i wsp. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 1182–1189.
55. Coiffier B., Pro B., Prince H.M. i wsp. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 631–636.
56. Piekarz R.L., Frye R., Prince H.M. i wsp. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. Blood 2011; 117: 5827–5834.
57. Dupuis J., Morschhauser F., Ghesquiéres H. i wsp. Combination of romidepsin with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma: a non–randomised, phase 1b/2 study. Lancet Haematol. 2015; 2: e160–e165.
58. Duvic M., Dummer R., Becker J.C. i wsp. Panobinostat activity in both bexarotene-exposed and naive patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma: results of a phase II trial. Eur. J. Cancer 2013; 49: 386–394.
59. Pro B., Advani R., Brice P. i wsp. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 2190–2196.
60. Fanale M.A., Shustov A.R., Forero Torres A. i wsp. Brentuximab vedotin administered concurrently with multi-agent chemotherapy as frontline treatment of ALCL and other CD30–positive mature T-cell and NK-cell lymphomas. Blood 2012: 120: 60.
61. Younes A., Nancy L., Bartlett M.D. i wsp. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N. Engl. J. Med. 2010; 363: 1812–1821.
62. Zinzani P.L., Venturini F., Stefoni V. i wsp. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann. Oncol. 2010; 21: 860–863.
63. Damaj G., Gressin R., Bouabdallah K. i wsp. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 104–110.
64. Zhang X.M., Li Y.X., Wang W.H. i wsp. Survival advantage with the addition of radiation therapy to chemotherapy in early stage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 2013; 85: 1051–1056.
65. Zhang X.M., Li Y.X., Wang W.H. i wsp. Favorable outcome with doxorubicin-based chemotherapy and radiotherapy for adult patients with early stage primary systemic anaplastic large-cell lymphoma. Eur. J. Haematol. 2013; 90: 195–201.
66. Illidge T., Specht L., Yahalom J. i wsp. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma — target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014; 89: 49–58.
67. McMillan A., Ardeshna K.M., Cwynarski K. i wsp. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. Br. J. Haematol. 2013; 163: 168–181.
68. Forero-Torres A., Leonard J.P., Younes A. i wsp. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. Br. J. Haematol. 2009; 146: 171–179.
69. Smith S.M., Burns L.J., van Besien K. i wsp. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 3100–3109.
70. Gisselbrecht C., Glass 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.
71. Armitage J.O. The evolving role of autologous hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of patients with lymphoma. Curr. Hematol. Rep. 2003; 2: 363–365.
72. Biswas T., Dhakal S., Chen R. i wsp. Involved field radiation after autologous stem cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 77: 79–85.

73. Lowry L., Smith P., Qian W. i wsp. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. Radiother. Oncol. 2011; 100: 86–92.
74. Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. i wsp. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Blood 2003; 102: 53–59.
75. Derenzini E., Musuraca G., Fanti S. i wsp. Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2008; 113: 2496–2503.
76. Hoppe B.S., Moskowitz C.H., Zhang Z. i wsp. The role of FDG-PET imaging and involved field radiotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2009; 43: 941–948.
77. Johnston P.B., Wiseman G.A., Micallef I.N. Positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose pre- and post-autologous stem cell transplant in non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2008; 41: 919–925.
78. Sauter C.S., Matasar M.J., Meikle J. i wsp. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2015; 125: 2579–2581.
79. Friedberg J.W., Neuberg D., Monson E. i wsp. The impact of external beam radiation therapy prior to autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Biol. Blood Marrow Transplant. 2001; 7: 446–453.
80. Wendland M.M., Smith D.C., Boucher K.M. i wsp. The impact of involved field radiation therapy in the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma with high-dose chemotherapy followed by hematopoietic progenitor cell transplant. Am. J. Clin. Oncol. 2007; 30: 156–162.
81. Ardeshna K.M., Kakouros N., Qian W. i wsp. Conventional second-line salvage chemotherapy regimens are not warranted in patients with malignant lymphomas who have progressive disease after first-line salvage therapy regimens. Br. J. Haematol. 2005; 130: 363–372.
82. Elstrom R.L., Martin P., Ostrow K. i wsp. Response to second-line therapy defines the potential for cure in patients with recurrent diffuse large B-cell lymphoma: implications for the development of novel therapeutic strategies. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2010; 10: 192–196.
83. Vose J.M., Anderson J.R., Kessinger A. i wsp. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 1993; 11: 1846–1851.
84. Rezvani A.R., Storer B., Maris M. i wsp. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 211–217.
85. Thomson K.J., Morris E.C., Bloor A. i wsp. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 426–432.
86. Sirvent A., Dhedin N., Michallet M. i wsp. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. Biol. Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 78–85.
87. van Kampen R.J., Canals C., Schouten H.C. i wsp. 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.
88. Bacher U., Klyuchnikov E., Le-Rademacher J. i wsp. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? Blood 2012; 120: 4256–4262.
89. Freytes C.O., Zhang M.J., Carreras J. i wsp. Outcome of lower-intensity allogeneic transplantation in non-Hodgkin lymphoma after autologous transplantation failure. Biol. Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 1255–1264.
90. Corradini P., Dodero A., Farina L. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lympho-

mas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. Leukemia 2007; 21: 2316–2323.
91. Corradini P., Dodero A., Zallio F. i wsp. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 2172–2176.
92. Dodero A., Spina F., Narni F. i wsp. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. Leukemia 2012; 26: 520–526.
93. Kim S.W., Tanimoto T.E., Hirobayashi N. i wsp. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. Blood 2006; 108: 382–389.
94. Rodriguez R., Nademanee A., Ruel N. i wsp. Comparison of reduced-intensity and conventional myeloablative regimens for allogeneic transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. Biol. Blood Marrow Transplant. 2006; 12: 1326–1334.
95. Hamadani M., Saber W., Ahn K.W. i wsp. Impact of pretransplantation conditioning regimens on outcomes of allogeneic transplantation for chemotherapy — unresponsive diffuse large B cell lymphoma and grade III follicular lymphoma. Biol. Blood Marrow Transplant. 2013; 19: 746–753.
96. Sallah S., Wan J.Y., Nguyen N.P. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. Br. J. Haematol. 2001; 113: 185–187.
97. Dueck G., Chua N., Prasad A. i wsp. Interim report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide for T-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2010; 116: 4541–4548.
98. O'Connor O.A., Horwitz S., Masszi T. i wsp. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) Study. J. Clin. Oncol. 2015; 33: 2492–2499.
99. Zhou Z., Li X., Chen C. i wsp. Effectiveness of gemcitabine, pegaspargase, cisplatin, and dexamethasone (DDGP) combination chemotherapy in the treatment of relapsed/refractory extranodal NK/T cell lymphoma: a retrospective study of 17 patients. Ann. Hematol. 2014; 93: 1889–1894.
100. Mahadevan D., Unger J.M., Spier C.M. i wsp. Phase 2 trial of combined cisplatin, etoposide, gemcitabine, and methylprednisolone (PEGS) in peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: Southwest Oncology Group Study S0350. Cancer 2013; 119: 371–379.
101. Gambacorti-Passerini C., Messa C., Pogliani E.M. Crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma. N. Engl. J. Med. 2011; 364: 775–776.
102. Mosse Y.P., Lim M.S., Voss S.D. i wsp. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. Lancet Oncol. 2013; 14: 472–480.
103. Friedberg J.W., Mahadevan D., Cebula E. i wsp. Phase II study of alisertib, a selective Aurora A kinase inhibitor, in relapsed and refractory aggressive B- and T-cell non-Hodgkin lymphomas. J. Clin. Oncol. 2014; 32: 44–50.
104. Sonnen R., Schmidt W.P., Muller-Hermelink H.K., Schmitz N. The International Prognostic Index determines the outcome of patients with nodal mature T-cell lymphomas. Br. J. Haematol. 2005; 129: 366–372.
105. Tsukasaki K., Utsunomiya A., Fukuda H. i wsp. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 5458–5464.
106. Huang M.J., Jiang Y., Liu W.P. i wsp. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008; 70: 166–174.
107. Bi X.W., Li Y.X., Fang H. i wsp. High-dose and extended-field intensity modulated radiation therapy for early-stage NK/T-cell lymphoma of Waldeyer's ring: dosimetric analysis and clinical outcome. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013; 87: 1086–1093.

108. Yamaguchi M., Tobinai K., Oguchi M. i wsp. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 5594–5600.
109. Kim S.J., Kim K., Kim B.S. i wsp. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 6027–6032.
110. Tse E., Kwong Y.L. Management of advanced NK/T-cell lymphoma. Curr. Hematol. Malig. Rep. 2014; 9: 233–242.
111. Jaccard A., Petit B., Girault S. i wsp. L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with extranodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature. Ann. Oncol. 2009; 20: 110–116.
112. Kwong Y.L., Kim W.S., Lim S.T. i wsp. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. Blood 2012; 120: 2973–2980.
113. Jaccard A., Gachard N., Marin B. i wsp. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. Blood 2011; 117: 1834–1839.
114. Kim W.S., Song S.Y., Ahn Y.C. i wsp. CHOP followed by involved field radiation: is it optimal for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma? Ann. Oncol. 2001; 12: 349–352.
115. Yang L., Liu H., Xu X.H. i wsp. Retrospective study of modified SMILE chemotherapy for advanced-stage, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T cell lymphoma, nasal type. Med. Oncol. 2013; 30: 720.
116. Yamaguchi M., Tobinai K., Oguchi M. i wsp. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 4044–4046.
117. Sieniawski M., Angamuthu N., Boyd K. i wsp. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. Blood 2010; 115: 3664–3670.
118. Jantunen E., Boumendil A., Finel H., i wsp. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. Blood 2013; 121: 2529––2532.
119. Ferreri A.J., Govi S., Pileri S.A. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2012; 83: 283–292.
120. Falchook G.S., Vega F., Dang N.H. i wsp. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. Ann. Oncol. 2009; 20: 1080–1085.
121. Tanase A., Schmitz N., Stein H. i wsp. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. Leukemia 2015; 29: 686–688.
122. Voss M.H., Lunning M.A., Maragulia J.C. i wsp. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2013; 13: 8–14.
123. Mourad N., Mounier N., Brière J. i wsp. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. Blood 2008; 111: 4463–4470.
124. Kyriakou C., Canals C., Goldstone A. i wsp. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 218–224.
125. Le Gouill S., Milpied N., Buzyn A. i wsp. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 2264–2271.
126. Dang N.H., Pro B., Hagemeister F.B. i wsp. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. Br. J. Haematol. 2007; 136: 439–447.

127. Dearden C., The role of alemtuzumab in the management of T-cell malignancies. Semin. Oncol. 2006; 33 (supl. 5): S44–S52.
128. Foss F.M., Sjak-Shie N., Goy A. i wsp. A multicenter phase II trial to determine the safety and efficacy of combination therapy with denileukin diftitox and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in untreated peripheral T-cell lymphoma: the CONCEPT study. Leuk. Lymphoma 2013; 54: 1373–1379.
129. Gallamini A., Zaja F., Patti C. i wsp. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. Blood 2007; 110: 2316–2323.
130. Kim J.G., Sohn S.K., Chae Y.S. i wsp. Alemtuzumab plus CHOP as front-line chemotherapy for patients with peripheral T-cell lymphomas: a phase II study. Cancer Chemother. Pharmacol. 2007; 60: 129–134.
131. Zinzani P.L., Musuraca G., Tani M. i wsp. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 4293––4297.
132. Delfau-Larue M.H., de Leval L., Joly B. i wsp. Targeting intratumoral B cells with rituximab in addition to CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. A clinicobiological study of the GELA. Haematologica 2012; 97: 1594–1602.
133. Sibon D., Fournier M., Brière J. i wsp. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 3939–3946.
134. Clemens M.W., Medeiros L.J., Butler C.E. i wsp. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. J. Clin. Oncol. 2016; 34: 160–168.
135. Laurent C., Delas A., Gaulard P. i wsp. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. Ann. Oncol. 2016; 27: 306–314.

2.15. Pierwotne chłoniaki skóry

Małgorzata Sokołowska-Wojdyło

2.15.1. Wprowadzenie

Pierwotne chłoniaki skóry to heterogenna grupa nowotworów układu chłonnego, z których około 65% wywodzi się z dojrzałych limfocytów T (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*), 25% z dojrzałych komórek B (CBCL, *cutaneous B-cell lymphoma*), a pozostałe obejmują nowotwory z komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killers*). Chłoniaki skóry definiuje się jako pierwotnie skórne, jeżeli rozrost chłoniakowy jest ograniczony wyłącznie do skóry i przy rozpoznaniu nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych.

2.15.2. Epidemiologia

Częstość zachorowań na CTCL szacuje się na 0,7–0,8 przypadku na 100 tys. na rok, a CBCL na około 0,3 na 100 tys. na rok. Częstość występowania poszczególnych podtypów jest bardzo różna (tab. 2.15.1) [1].

2.15.3. Patogeneza

Chłoniaki pierwotnie skórne z komórek T wywodzą się głównie z tak zwanych *skin-homing* komórek T pamięci CD4+CD45RO+. Komórki te, wykazujące potencjał do naciekania skóry, są obserwowane również w przebiegu innych przewlekłych procesów zapalnych, co nierzadko stanowi przyczynę istotnych trudności diagnostycznych, szczególnie w początkowej fazie CTCL. Obecny stan wiedzy wskazuje na złożoność patogenezy tej grupy chorób. Powolny przebieg ziarniniaka grzybiastego (MF, *mycosis fungoides*)

Tabela 2.15.1. Klasyfikacja pierwotnych nowotworów skórnych z dojrzałych komórek T i NK oraz komórek B według Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku (źródło [1])

Podtyp	Częstość (%)	5-letnie przeżycie (%)
CTCL o powolnym przebiegu		
MF	44	88
MF odmiana folikulotropowa	4	80
Siatkowica pagetoidalna	< 1	100
MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej	< 1	100
LyP	12	100
C-ALCL	8	95
SPTCL	1	82
Pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+	2	72
CTCL o agresywnym przebiegu		
SS	3	24
Pierwotny skórny chłoniak z komórek T, podtyp nieokreślony	2	16
AECTCL	< 1	18
PCGD-TCL	< 1	–
Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego	< 1	–
CBCL		
PCFCL	11	95
PCMZL	7	99
PCLBCL typu kończynowego	4	55

CTCL (*cutaneous T cell lymphoma*) — skórny chłoniak T-komórkowy; MF (*mycosis fungoides*) — ziarniniak grzybiasty; LyP — *lymphomatoid papulosis*; C-ALCL (*cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) — pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek; SPTCL (*subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej; SS (*Sézary syndrome*) — zespół Sézary'ego; AECTCL (*CD8-positive aggressive epidermotropic T-cell lymphoma*) — pierwotny skórny agresywny epidermotropowy chłoniak z komórek CD8+; PCGD-TCL (*primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma*) — pierwotny skórny chłoniak z komórek T gd; CBCL (*cutaneous B-cell lymphoma*) — skórny chłoniak B-komórkowy; PCFCL (*primary cutaneous follicle center lymphoma*) — pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania; PCMZL (*primary cutaneous marginal zone lymphoma*) — pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej; PCLBCL (*primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type*) — pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego

sugeruje, że nowotworowe limfocyty T nie mają najprawdopodobniej początkowo autonomicznego potencjału proliferacyjnego. Uważa się, że w zjawisku utraty nadzoru immunologicznego, prowadzącym do klonalnej proliferacji dojrzałych limfocytów w skórze, szczególną rolę odgrywa jego mikrośrodowisko, obecność poliklonalnych cytotoksycznych limfocytów T CD8+ oraz komórek dendrytycznych. Za proces napływu komórek T do skóry oprócz antygenu CLA (*cutaneous leucocyte antigen*) odpowiadają także liczne chemokiny, ich receptory (CCR4, CCR10, CCL17, CCL27) oraz cytokiny (IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-22), a proliferacja wiąże się nieodłącznie ze stymulacją poprzez CD28.

W chłoniakach CD30+ kluczowa dla regulacji wzrostu klonu nowotworowego pozostaje interakcja pomiędzy CD30 a CD30L (CD30 *ligand*), a także między transformującym czynnikiem wzrostu beta i jego receptorem.

Pochodzenie komórek NK nie zostało do końca poznane. Przyjmuje się istnienie oddzielnej komórki macierzystej dla komórek NK, różnicującej się z limfoidalnej komórki prekursorowej w obrębie szpiku kostnego lub z podwójnie negatywnego tymocyta (CD4–, CD8–) opuszczającego grasicę. Rozwój komórek NK jest niezależny od grasicy. Stanowią one 10–15% limfocytów krwi obwodowej. Należą do komórek cytotoksycznych, zdolnych do niszczenia komórek docelowych bez uprzedniej aktywacji specyficznym antygenem (odmiennie niż cytotoksyczne limfocyty T). Ich cytoplazmatyczne granule zawierają fosfolipidy, proteoglikany i białka cytotoksyczne typu granzymu B oraz perforynę. W komórkach tych nie dochodzi do rearanżacji genów receptora T-komórkowego (TCR, *T-cell receptor*) ani na powierzchni nie występuje CD3, natomiast typowa jest ekspresja CD16 oraz CD56. Model patogenezy pozawęzłowego chłoniaka z komórek NK/T typu nosowego wiąże się z deregulacją *TP53* wraz z aktywacją *MYC* i NF-κB, prawdopodobnie powodowaną przez EBV LMP-1, co prowadzi do nadmiernej kumulatywnej aktywacji surwiwiny, która, uniemożliwiając apoptozę komórek nowotworowych, prowokuje ich niepohamowany wzrost.

Rozwój skórnego chłoniaka strefy brzeżnej wiąże się z rozrostem dojrzałych limfocytów B na podłożu procesu zapalnego (związek z *Borrelia burgdorferi*, analogiczny do związku infekcji *Helicobacter pylori* z rozwojem chłoniaka MALT żołądka) [2, 3].

2.15.4. Diagnostyka

2.15.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Pierwotne chłoniaki skóry cechuje odmienny przebieg kliniczny, który został odrębnie opisany dla każdego podtypu poniżej.

2.15.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

U chorych na pierwotne chłoniaki skórne istnieją pewne odrębności postępowania diagnostycznego. W przypadku najczęściej występującego MF badania radiologiczne klatki piersiowej i obrazowe za pomocą komputerowej tomografii (CT, *computed tomography*) głowy, szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej wykonuje się wtedy, gdy zmiany skórne są rozległe i/lub występuje limfadenopatia, i/lub podejrzewa się zajęcie narządów wewnętrznych. Nie ma konieczności wykonywania badań obrazowych w MF w stadium IA–IIA. Podobnie badanie szpiku (biopsja aspiracyjna oraz trepanobiopsja) nie jest konieczne w MF IA–IIA. W innych sytuacjach badanie szpiku kostnego powinno być wykonywane w przypadku zmian we krwi obwodowej o niejasnej etiologii, a nie rutynowo.

U każdego chorego należy ocenić morfologię krwi obwodowej, a w przypadku erytrodermii lub rozległych zmian skórnych wykonać także immunofenotypowanie krwi obwodowej. Utrata antygenu CD26 na ponad 30% komórek CD4+ i/lub CD7 na ponad 40% komórek jest jednoznaczna z zajęciem krwi obwodowej, podobnie jak stosunek T4:T8 większy niż 10:1. Konieczne bywa wykonanie rozmazu krwi obwodowej i badanie cytologiczne, między innymi w poszukiwaniu komórek Sézary'ego (za zajęciem krwi

obwodowej przez chłoniaka przemawia obecność > 1000 komórek Sézary'ego w 1 μl krwi). W przebiegu CTCL (40% erytrodermicznych postaci MF, 15% MF IA–IIA) możliwe jest stwierdzenie wysokiego stężenia całkowitego IgE we krwi (zwykle < 1000; nie tak wysokie jak w atopowym zapaleniu skóry [AD, *atopic dermatitis*], w którym stężenia IgE są rzędu kilkudziesięciu tys.). Istotny może być w diagnostyce różnicowej pomiar specyficznego IgE metodą RAST (*radio-allergosorbent test*), często pozytywny w AD, a bardzo rzadko w CTCL. Aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi nie stanowi czynnika różnicującego pomiędzy CTCL a AD. W niektórych przypadkach może zachodzić konieczność badania molekularnego w kierunku klonalności rearanżacji receptorów TCR lub łańcuchów immunoglobulin (Ig). Należy pamiętać, że stwierdzenie monoklonalności rearanżacji w pojedynczej biopsji nie przesądza o nowotworowej naturze zmiany. Badanie należy wykonywać w przypadkach wątpliwych diagnostycznie [4]. W przypadku oceny zarówno skóry, jak i węzłów chłonnych czy krwi obwodowej stwierdzany klon musi być identyczny w kilku lokalizacjach, aby przemawiał za nowotworowym charakterem rozrostu. Podobnie jest z oceną monoklonalności rearanżacji kilku wycinków skóry z różnych zmian u tego samego pacjenta. W przypadku erytrodermii należy wykonać wymazy ze skóry, nosa na badanie bakteriologiczne i rozważyć antybiotykoterapię. W przypadku podejrzenia sepsy wykonuje się posiew krwi.

2.15.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

W większości przypadków wstępne rozpoznanie ustala dermatolog wraz z patomorfologiem. Podstawą diagnozy pierwotnych chłoniaków skóry jest badanie histopatologiczne skóry, niekiedy rozpoznaje się je także na podstawie oceny węzła chłonnego lub fragmentu innego zajętego narządu. Biopsji skóry nie należy pobierać z okolic łojotokowych, skóry brzucha (jeśli nie jest to jedyna lokalizacja zmian skórnych) oraz z ognisk martwicy, gdyż te wycinki statystycznie częściej wykazują niecharakterystyczny obraz histopatologiczny mimo prawidłowo wykonanego badania (40–50% we wczesnym stadium MF i w SS). Należy się również liczyć z ryzykiem nadrozpoznawalności z powodu możliwości uzyskania pozytywnego wyniku biopsji skóry (chłoniak) w przewlekłych dermatozach zapalnych o ciężkim przebiegu (do 40% ciężkich atopowych zapaleń skóry i in., głównie z ekspresją CD30+). W przypadku limfadenopatii zaleca się pobranie całego węzła chłonnego, nigdy za pomocą biopsji cienko- lub gruboigłowej, w celu oceny stopnia zaburzenia jego architektury przez potencjalny naciek nowotworowy. W każdym przypadku należy dążyć do oceny immunofenotypowej nieprawidłowych komórek, którą można przeprowadzić z wykorzystaniem skrawków materiału bioptycznego (immunohistochemia) lub zawiesiny komórek w cytometrii przepływowej (immunocytochemia). Badania te pozwalają na oznaczenie przynależności liniowej danego klonu chłoniaka do limfocytów linii T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD25, IA1, *granzyme B*, βF1, TCRβ, TCRδ), B (CD19, CD20, Ki-67, CD5, CD43, CD21, CD23, cyklina D1, kappa/lambda, EBER, ekspresja IgM i IgD) lub NK (CD16, CD56). W przypadkach wątpliwych badania te mogą być uzupełnione o szerszy i bardziej specyficzny panel przeciwciał monoklonalnych, badania cytogenetyczne i molekularne. Wyżej wymienione badania diagnostyczne pozwalają na zaklasyfikowanie danego nowotworu do określonego podtypu histopatologicznego według Światowej Organizacji Zdrowia (tab. 2.15.1).

2.15.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Pierwotne chłoniaki skóry posiadają odrębne kryteria diagnostyczne dla określonych podtypów, które omówiono poniżej.

2.15.4.6. Określenie stopnia zaawansowania

Rozpoznanie pierwotnego chłoniaka skóry musi być w każdym przypadku uzupełnione o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Ocenę rozległości zmian skórnych przeprowadza się zgodnie z regułą dziewiątek Wallace'a i/lub regułą dłoni. Zgodnie z regułą dziewiątek powierzchnia głowy, każdej z kończyn górnych stanowi 9% powierzchni ciała, powierzchnia przednia lub tylna tułowia obejmują po 18% (9% powierzchnia brzucha oraz 9% powierzchnia klatki piersiowej), powierzchnia każdej kończyny dolnej to odpowiednio 18%, a powierzchnia krocza stanowi 1%. Z kolei według reguły dłoni powierzchnia dłoni pacjenta odpowiada 1% łącznej powierzchni jego ciała. Powyższe zasady nie znajdują zastosowania u niemowląt — u nich stosuje się regułę piątek, zgodnie z którą powierzchnie głowy, przodu i tyłu tułowia stanowią po 20% powierzchni ciała, a na każdą kończynę przypada 10% ogólnej powierzchni.

W celu precyzyjnego ustalenia zaawansowania klinicznego pierwotnych chłoniaków skórnych należy się posłużyć klasyfikacją *tumor–nodes–metastasis–blood* (TNMB) (tab. 2.15.2 i 2.15.3) [1, 5, 6]. W CTCL przebiegających z zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów oraz w CBCL należy również przeprowadzić kompletną ocenę stopnia zaawansowania choroby według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji Ann Arbor ze względu na brak możliwości odróżnienia na podstawie obrazu klinicznego i wyniku badania histopatologicznego postaci pierwotnie skórnych od zmian wtórnych w przebiegu chłoniaków układowych. W tych przypadkach ważna może być także identyfikacja czynników rokowniczych na podstawie kryteriów Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Index*) (*patrz* tab. 2.12.1). Pozyskanie tych informacji na początku choroby jest istotne dla wyboru optymalnej metody leczenia, a także dla oceny jej skuteczności.

2.15.4.7. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Czynniki te zależą przede wszystkim od podtypu pierwotnego chłoniaka skóry i zostały omówione w dalszej części rozdziału. W większości przypadków kryteria odpowiedzi na leczenie nie korelują z rokowaniem.

2.15.5. Leczenie

Pierwotne chłoniaki skóry cechuje odmienny przebieg kliniczny i rokowanie w porównaniu z chłoniakami układowymi, dlatego precyzyjna diagnostyka i klasyfikacja (tab. 2.15.1) są bardzo istotne w wyborze właściwej terapii, gdyż poszczególne typy chłoniaków różnią się stopniem złośliwości i rokowaniem oraz odpowiedzią na leczenie. Możliwości współczesnych metod terapii ograniczają się jedynie do zmniejszenia nasilenia objawów, bez możliwości wyleczenia chorego. Dlatego przy wyborze właściwego leczenia należy się kierować nie tylko jego skutecznością, ale również bezpieczeństwem i poprawą jakości życia. Leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach, których personel ma

Tabela 2.15.2. Klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej w przebiegu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego według *International Society for Cutaneous Lymphoma* (ISCL) oraz *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) z 2007 roku i klasyfikacji *tumor–nodes–metastasis–blood* (TNMB) z 2010 roku (źródła [1, 5])

Zmiany skórne	
T1	Tylko zmiany rumieniowe*, grudki i/lub zmiany naciekowe** pokrywające < 10% powierzchni skóry
T1a	Tylko zmiany rumieniowe (< 10% powierzchni skóry)
T1b	Zmiany rumieniowe i naciekowe (< 10% powierzchni skóry)
T2	Zmiany rumieniowe, grudki i zmiany naciekowe pokrywające ≥ 10% powierzchni skóry
T2a	Tylko zmiany rumieniowe (≥ 10% powierzchni skóry)
T2b	Zmiany rumieniowe i naciekowe (≥ 10% powierzchni skóry)
T3	Co najmniej jeden guz*** (średnica ≥ 1 cm)
T4	Zlewne zmiany rumieniowe pokrywające ≥ 80% powierzchni skóry
*Każda zmiana skórna (niezależnie od wielkości), która nie jest w sposób istotny uniesiona i twarda. Należy odnotować nadmierną pigmentację, niedostateczną pigmentację, złuszczanie, strupy, poikilodermię; **każda zmiana skórna (niezależnie od wielkości), która jest uniesiona lub twarda. Należy odnotować dodatkowe cechy, tak jak w przypadku zmiany rumieniowej, oraz uwzględnić ewentualny folikulotropizm, transformację wielkokomórkową (> 25% dużych komórek), ekspresję lub brak ekspresji CD3; ***zmiana lita o średnicy ≥ 1 cm wrastająca w głąb skóry i/lub ponad jej poziom. Należy odnotować liczbę zmian, ich całkowitą objętość, wielkość największej zmiany oraz zajętą okolicę ciała, a także wymienione wyżej cechy histologiczne (ekspresja CD30, transformacja wielkokomórkowa)	
Zmiany węzłowe	
N0	W badaniu klinicznym nie stwierdza się nieprawidłowych* obwodowych węzłów chłonnych (tj. szyjnych, nadobojczykowych, nadkłykciowych, pachowych i pachwinowych); biopsja węzła chłonnego nie jest wymagana
N1	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 1. (*Dutch 1*) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 0–2
N1a	Poliklonalne**
N1b	Monoklonalne**
N2	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 2. (*Dutch 2*) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 3
N2a	Poliklonalne**
N2b	Monoklonalne**
N3	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 3.–4. (*Dutch 3–4*) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 4; polilub monoklonalne**
Nx	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; bez potwierdzenia histologicznego
*Nieprawidłowy obwodowy węzeł chłonny to wyczuwalny, twardy, nieregularny obwodowy węzeł chłonny, także w pakietach, albo nieruchomy względem podłoża lub skóry, lub o średnicy ≥ 1,5 cm. Obecność patologicznych centralnych węzłów chłonnych, niedostępnych rutynowej diagnostyce patologicznej, nie znajduje odzwierciedlenia w opisanej klasyfikacji; **klonalność komórek T określa się metodą PCR lub *Southern blot*, oceniając klonalność rearanżacji genów *TCR*	

→

Tabela 2.15.2. Klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej w przebiegu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego według *International Society for Cutaneous Lymphoma* (ISCL) oraz *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) z 2007 roku i klasyfikacji *tumor–nodes–metastasis–blood* (TNMB) z 2010 roku (źródła [1, 5])

Stopnie zaawansowania histopatologicznego węzłów chłonnych		
Klasyfikacja ISCL/ /EORTC (TNMB)	**System holenderski (*Dutch system*)**	**NCI-VA**
N1	Stopień 1.: odczynowe zapalenie węzłów chłonnych (DL, *dermatopathic lymphadenopathy*)	LN0: brak atypowych limfocytów LN1: przypadkowe i pojedyncze atypowe limfocyty (nietworzące grup) LN2: liczne atypowe limfocyty lub grupy liczące po 3–6 komórek
N2	Stopień 2.: DL; wczesne zajęcie przez MF (obecność pofałdowanych, mózgokształtnych jąder komórkowych > 7,5 μm)	LN3: skupiska atypowych limfocytów; zachowana architektura węzła chłonnego
N3	Stopień 3.: częściowe zatarcie architektury węzła chłonnego; obecność licznych jednojądrowych komórek o pofałdowanych jądrach (CMCs, *cerebriform mononuclear cells*) Stopień 4.: całkowite zatarcie architektury węzła chłonnego	LN4: częściowe/całkowite zatarcie architektury węzła chłonnego przez limfocyty atypowe lub komórki nowotworowe
Zmiany w narządach wewnętrznych		
M0	Bez zajęcia narządów wewnętrznych	
M1	Zajęcie narządów wewnętrznych (niezbędne potwierdzenie histopatologiczne* oraz wskazanie zajętego narządu)	
*W przypadku wątroby i śledziony można stosować kryteria obrazowe		
Zmiany we krwi obwodowej		
B0	Bez cech zajęcia krwi obwodowej lub ≤ 5% limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (Sézary'ego)	
B0a	Poliklonalne*	
B0b	Monoklonalne*	
B1	> 5% limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (Sézary'ego), ale ich liczba jest mniejsza niż próg określony w definicji stopnia B2	
B1a	Poliklonalne*	
B1b	Monoklonalne*	
B2	≥ 1000 monoklonalnych atypowych komórek (Sézary'ego)/µl**	
*Klonalność komórek T określa się metodą PCR lub *Southern Blot*, oceniając klonalność rearanżacji genów *TCR*; **w przypadku krwi obwodowej komórki Sézary'ego definiuje się na podstawie morfologii jądra komórkowego (silnie pofałdowane, mózgokształtne). Jeżeli nie można ocenić liczebności komórek Sézary'ego, należy wykorzystać zmodyfikowane kryteria opracowane przez ISCL: 1) rozrost komórek CD3+ lub CD4+ przy stosunku CD4/CD8 wynoszącym > 10 lub 2) rozrost komórek CD4+ o nieprawidłowym immunofenotypie (tj. z utratą CD7 i CD26)		

MF (*mycosis fungoides*) — ziarniniak grzybiasty; NCI — *National Cancer Institute*; NCI-VA — *National Cancer Institute–Veterans Affairs*; PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowej polimerazy; TCR (*T-cell receptor*) — receptor T-komórkowy

Tabela 2.15.3. Stopnie zaawansowania klinicznego i grupy prognostyczne ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego według *International Society for Cutaneous Lymphoma* (ISCL) oraz *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (źródło [6])

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Zajęcie krwi obwodowej
I				
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II				
IIA	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0–2		0,1
III	4	0–2	0	0,1
IIIA	4	0–2	0	0
IIIB	4	0–2	0	1
IVA1	1–4	0–2	0	2
IVA2	1–4	3	0	0–2
IVB	1–4	0–3	1	0–2

doświadczenie w terapii i diagnostyce chłoniaków skóry. Postępowanie terapeutyczne w poszczególnych podtypach pierwotnych chłoniaków skóry omówiono w dalszej części rozdziału.

Podstawą decyzji o kontynuacji lub zmianie metody terpaeutycznej jest doświadczenie kliniczne, mimo prób jednoznacznego określenia kryteriów odpowiedzi na leczenie. W najczęstszej odmianie CTCL — ziarniniaku grzybiastym — a także w SS należy rozważyć kontynuację terapii w przypadku remisji. Jeśli terapia zostanie przerwana i dojdzie do nawrotu, to najczęściej uzyskuje się dobrą odpowiedź na poprzednio zastosowaną terapię [7]. U pacjentów w remisji częściowej (PR, *partial remission*) należy zawsze rozważyć inną metodę spośród możliwych terapii pierwszego rzutu, zanim zastosuje się metodę kolejnych linii. U pacjentów z chorobą progresującą lub niepoddającą się zastosowanej terapii, ze względu na nieuleczalność większości typów chłoniaków, należy rozważyć udział pacjenta w badaniach klinicznych [8].

W przypadku towarzyszącego chorobie świądu oprócz leczenia nowotworu (przyczyny) można zastosować miejscowo glikokortykosteroidy, preparaty zawierające mentol i kamforę, a także włączyć w pierwszej linii leki przeciwihistaminowe, doksepinę lub gabapentynę, a w drugiej linii: aprepitant, mirtazapinę, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny [8].

W przypadku dodatnich wyników wymazów ze skóry erytrodermicznej, do czasu włączenia terapii zgodnej z antybiogramem, należy rozważyć włączenie dikoksacyliny, cefaleksyny, sulfometoksazolu z trimetoprimem lub doksycykliny (jeśli podejrzenie dotyczy *Staphylococcus aureus MRSA [methicillin-resistant]*). W przypadku wrzodziejących ran,

gdy podejrzewa się infekcje mimo braku gorączki, to należy rozważyć antybiotykoterapię systemową. W przypadku infekcji wirusami z grupy herpes (HSV, *herpesvirus*) trzeba wdrożyć leczenie acyklowirem [8].

Zgodnie z wytycznymi NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) z 2019 roku większość metod terapeutycznych ma rekomendację (EBM, *evidence-based medicine*) IIA, chyba że w tekście podano inaczej.

W większości pierwotnych chłoniaków skóry odpowiedź na leczenie oraz monitorowanie przebiegu choroby odbywa się na podstawie oceny stanu skóry z wykorzystaniem *modified Severity Weighted Assessment Tool* (mSWAT) (tab. 2.15.4 i 2.15.5).

Czas oczekiwania na remisję zmian skórnych podczas prawidłowo prowadzonego leczenia bywa długi (2–3 miesiące). Brak wcześniejszej odpowiedzi przy braku cech progresji nie powinien zmuszać do intensyfikacji leczenia. U części pacjentów po uzyskaniu

Tabela 2.15.4. Kryteria *modified Severity Weighted Assessment Tool* (mSWAT) i ocena progresji/remisji zmian skórnych (powierzchnia dłoni i palców pacjenta to 1% powierzchni ciała) (źródło [7])

Region ciała	BSA w obrębie regionu (%)	Ocena zmian skórnych		
		Zmiany rumieniowe*	Zmiany naciekowe**	Guzy***
Głowa	7			
Szyja	2			
Tułów — przód	13			
Ramiona	8			
Przedramiona	6			
Ręce	5			
Tułów — tył	13			
Pośladki	5			
Uda	19			
Podudzia	14			
Stopy	7			
Pachwiny	1			
Suma zmian w kolumnie (% BSA)	100	A	B	C
Współczynnik	ND	× 1	× 2	× 4
Suma zmian (% BSA) × współczynnik	ND	A × 1	B × 2	C × 4

*Zmiana rumieniowa oznacza każdą zmianę skórną (niezależnie od wielkości), która nie jest w istotny sposób uniesiona i twarda. Należy odnotować również nadmierną poikilodermię; **zmiana naciekowa oznacza każdą zmianę skórną (niezależnie od wielkości), która jest uniesiona lub twarda. Możliwa obecność strupów, owrzodzeń, poikilodemii; ***guz oznacza zmianę litą o średnicy ≥ 1 cm wrastającą w głąb skóry i/lub wyrastającą ponad jej poziom. W przypadku erytrodermii należy uwzględnić tylko kolumny dotyczące zmian rumieniowych i naciekowych. Współczynnik mSWAT oznacza sumę wartości poszczególnych kolumn z ostatniego wersu: mSWAT = [(A × 1) + (B × 2) + (C × 4)]; % BSA (*body surface area*) — procent powierzchni ciała; ND — nie dotyczy

Tabela 2.15.5. Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie stanu skóry według kryteriów *modified Severity Weighted Assessment Tool* (mSWAT) (źródło [7])

Definicja	Odpowiedź
Całkowita remisja (CR)	100-proc. ustąpienie zmian skórnych*
Częściowa odpowiedź (PR, *partial response*)	Ustąpienie zmian skórnych w 50–99% mSWAT w stosunku do stanu wyjściowego, bez nowych guzów (T3) w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry)
Stabilizacja choroby (SD, *stable disease*)	Ustąpienie zmian skórnych < 50% mSWAT lub pojawienie się nowych zmian skórnych w liczbie nieprzekraczającej 25% mSWAT w stosunku do stanu wyjściowego, bez nowych guzów (T3) w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry)
Progresja choroby (PD, *progressive disease*)**	Pojawienie się nowych zmian skórnych na obszarze przekraczającym 25% mSWAT lub Nowe guzy (T3) u pacjentów w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry), lub Utrata odpowiedzi na leczenie: u pacjentów z CR lub PR, u których mSWAT osiągnął wartość wyższą niż nadir plus 50% wartości wyjściowej
Nawrót	Jakiekolwiek zmiany u pacjenta z CR

*Biopsja skóry nie jest wymagana. Biopsja skóry z badaniem histopatologicznym jest konieczna w przypadku wątpliwości co do ustąpienia zmiany (rumień przetrwały, przebarwienie nie w przebiegu aktywnej choroby) — jeśli histopatologicznie pojawia się sugestia lub podejrzenie MF/SS, to należy ocenić jako odpowiedź częściową (PR); **dowolne z kryteriów, które pojawi się jako pierwsze

remisji można odstąpić od leczenia do czasu nawrotu (np. w stadiach wczesnych MF po terapii PUVA [psolaren + UVA] u 30–50% chorych remisja trwa kilka lat). U niektórych chorych konieczne jest stosowanie leczenia podtrzymującego *á la longue*, czego typowym przykładem jest terapia miejscowymi kortykosteroidami czy mechloretaminą, beksarotenem i/lub interferonem α (IFNα, MTX, UVB, PUVA i ECP) w MF. W przypadku zajęcia węzłów chłonnych, krwi obwodowej, szpiku i/lub narządów wewnętrznych kryteria odpowiedzi i monitorowanie przebiegu choroby nie odbiegają od typowych dla innych nowotworów z dojrzałych komórek T (*patrz* rozdz. 2.14). U każdej pacjentki w wieku rozrodczym przed leczeniem powinno się wykonać test ciążowy, ponieważ większość leków jest toksyczna lub teratogenna dla płodu.

2.15.5. Szczególne sytuacje kliniczne

2.15.5.1. Pierwotne nowotwory skórne z dojrzałych komórek T i NK

2.15.5.1.1. Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej

Podtyp SPTCL (*subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*) jest rzadkim nowotworem występującym u dorosłych i u dzieci, z taką samą częstością u obu płci. Klinicznie manifestuje się występowaniem pojedynczych lub mnogich guzów i/lub nacieków typu zapalenia tkanki podskórnej w obrębie kończyn i tułowia. Zmianom często towa-

rzyszą: gorączka, uczucie zmęczenia, spadek masy ciała, cytopenia we krwi obwodowej oraz wzrost stężenia enzymów wątrobowych. Niekiedy SPTCL może być powikłany zespołem hemofagocytarnym (HPS, *hemophagocytic syndrome*), którego wystąpienie wiąże się zazwyczaj z szybką progresją choroby (ok. 15% chorych). W badaniu histopatologicznym dominuje naciek z komórek chłoniakowych o fenotypie ab (CD3+CD4–CD5--CD7+CD8+CD56-CGP+), w którym nacieki zajmują wyłącznie tkankę podskórną, bez zmian w skórze właściwej i naskórku. W leczeniu stosuje się glikokortykosteroidy (prednizon w dawce 30–50 mg/d.), w przypadkach opornych w skojarzeniu z małymi dawkami metotreksatu (MTX, *methotrexate*) lub beksarotenem [9]. Jeśli SPTCL towarzyszy HPS, konieczne może być zastosowanie strategii leczenia jak w agresywnych chłoniakach z dojrzałych komórek T: chemioterapii (CTH) (CHOP, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) i/lub radioterapii (RTH, *radiotherapy*) ponad 40 Gy. Chłoniak ten charakteryzuje się dobrym rokowaniem: 5 lat przeżywa 91% chorych bez HPS i 46% z HPS. W przypadkach z HPS opornych na CHOP znajdują zastosowanie: kladrybina, DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), FLAG (fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów [GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]), mini-BEAM karmustyna [EBM IIB], etopozyd, cytarabina i prednizon, pokarbazyna i bleomycyna) oraz przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) [2, 3, 10].

2.15.5.1.2. Ziarniniak grzybiasty

Ziarniniak grzybiasty jest najczęstszym pierwotnym chłoniakiem skóry. Występuje głównie u ludzi dorosłych, nieznacznie częściej u mężczyzn, a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 55–60 lat. Zmiany skórne pojawiają się w 3 etapach. Towarzyszy im świąd obecny na każdym etapie choroby. W okresie wstępnym MF I (stadium *praemycoticum*) występują zmiany rumieniowe, rumieniowo-złuszczające lub wypryskowate, głównie na nieeksponowanych na słońce częściach ciała. W okresie naciekowym MF IB––IIA (stadium *infiltrativum*) dominują płaskie nacieki: okrągłe, owalne, obrączkowate lub łukowate, zarówno w obrębie zmian rumieniowych, jak i na skórze wcześniej niezajętej.

Zmiany mogą się uogólniać, zajmując ponad 80% powierzchni skóry (erytrodermia, MF III). Okres guzowaty MF IIB (stadium *tumoriforme*) cechuje się występowaniem sinoczerwonych guzów z tendencją do wrzodzenia. Guzy pojawiają się w zmianach naciekowych bądź *de novo*. U tego samego chorego mogą jednocześnie występować wszystkie typy zmian skórnych. W stadiach zaawansowanych choroby zajęte są węzły chłonne i/ /lub narządy wewnętrzne. Obraz histopatologiczny MF różni się w poszczególnych fazach choroby. W stadium *praemycoticum* zmiany histologiczne nie są charakterystyczne i przypominają przewlekły stan zapalny. Typowy obraz występuje w stadium *infiltrativum*, w którym nacieki złożone z małych i średnich limfocytów T o hiperchromatycznych i nieregularnych jądrach (*nucleus cerebriformis*) układają się podnaskórkowo, a także częściowo wnikają do naskórka (epidermotropizm). Charakterystyczną cechą okresu naciekowego jest występowanie tak zwanych ropni Pautriera, czyli śródnaskórkowych, gęstych nacieków z atypowych limfocytów T. Komórki chłoniakowe mają fenotyp dojrzałych limfocytów T typu pomocniczego (T *helper*): CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8–. Bardzo rzadko obserwuje

się przypadki MF o fenotypie CD4–, CD8+. W okresie guzowatym nacieki z nowotworowych limfocytów są bardziej gęste i obejmują głębokie warstwy skóry, a niekiedy także tkankę podskórną. Epidermotropizm może nie być obecny na każdym etapie choroby. W późnych stadiach MF może dochodzić do zanikania cech antygenowych limfocytów T i pojawiania się ekspresji antygenu CD30+. Opisano 31 odmian MF. Do najczęściej występujących, oprócz klasycznej, należą: postać folikulotropowa (*folliculotropic mycosis fungoides*), siatkowica pagetoidalna (*pagetoid reticulosis*) oraz MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej (*granulomatous slack skin*). Ze względu na głębokość nacieku odmiana folikulotropowa MF we wczesnych stadiach może słabiej odpowiadać na leczenie ograniczone do skóry, takie jak mechloretamina i PUVA. Jeśli choroba jest ograniczona (jedno ognisko rumieniowe/rumieniowo-naciekowe) rokowanie jest dobre (jak w klasycznym MF) i można stosować terapię jak w postaci bez folikulotropizmu [11, 12] (rekomendacje IIIB). W przypadkach licznych zmian fototerapia powinna być stosowana tylko w połączeniu z IFNα oraz retinoidami lub reksinoidami. Rekomendowaną terapią jest napromienianie elektronami całego ciała (TSEB, *total skin electron beam therapy*), a w przypadku przetrwałych i pojedynczych guzów — dodatkowa dawka RTH. Siatkowica pagetoidalna obejmuje typ ograniczony, dawniej zwany odmianą Woringer-Kolopp. Terapią z wyboru są miejscowo aplikowane steroidy oraz mechloretamina. Odmiana MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej charakteryzuje się rozwojem wiotkich, obwisłych fałdów skóry w dołach pachowych i pachwinowych, z ziarniniakowym naciekiem z klonalnych komórek T. Zalecaną metodą leczenia jest RTH, gdyż po zabiegach chirurgicznych obserwowano gwałtowne nawroty. Przebieg kliniczny klasycznej postaci MF jest zwykle łagodny i przewlekły, ale całkowite wyleczenie rzadko jest możliwe. Kliniczna ocena efektów terapii jest wystarczająca w stopniu IA (ustępowanie rumienia), natomiast w stadiach bardziej zaawansowanych należy rozważyć weryfikację histopatologiczną w celu oceny ustąpienia zmian skórnych. We wczesnym okresie choroby (stopnie IA–IIA) zaleca się terapię jak najmniej toksyczną, ale jednocześnie prowadzącą do remisji. Leczenie pierwszej linii prowadzą głównie lekarze dermatolodzy. W przypadku pojedynczych zmian rumieniowych stosuje się miejscowo glikokortykosteroidy klasy I (dipropionian betametazonu w stężeniu 0,05% lub pirośluzan mometazonu w stężeniu 0,1%). Przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów wiąże się z atrofią skóry, a w przypadku sterodiów z nasilniejszej grupy — z możliwością absorpcji i supresją nadnerczy [13]. W terapii miejscowej można również stosować cytostatyki, takie jak mechloretamina w postaci roztworu 10–20 mg/ml oraz 0,02-procentowego żelu lub maści raz/dobę (odpowiedź mSWAT odpowiednio 46,9% *v.* 46,2%), a także karmustyna (BCNU) w formie 20–40% maści lub roztworu 10 mg/60 ml 95-procentowego alkoholu raz/dobę [14, 15]. Są również doniesienia na temat tazarotenu w 0,1-procentowym kremie lub żelu (*off-label*), który oprócz skuteczności terapeutycznej może ograniczać działania niepożądane długotrwałej miejscowej terapii glikokortykosteroidami [16]. Lek ten jest zarejestrowany do leczenia łuszczycy plackowatej i trądziku. Zastosowanie *off-label* znajduje również imikwimod i resiquiod [17].

W przypadku MF z jednym ogniskiem skórnym można rozważyć radioterapię [18]. Jeśli zmiany skórne mają charakter rumieniowo-naciekowy i zajmują ponad 30% powierzchni skóry, to zaleca się terapię UVB (zmiany rumieniowe) i PUVA (zmiany rumieniowo-naciekowe lub naciekowe). Terapia UV jest przeciwwskazana u pacjentów z czerniakiem

(również w przeszłości). Należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z rakiem kolczysto- lub podstawnokomórkowym w wywiadzie. W przypadku gdy w MFIA stwierdza się zmiany B1, można rozważyć leczenie typowe dla MFIII (kategoria rekomendacji IIB) [18]. Z kolei UVB311 można stosować u pacjentek w ciąży we wczesnych stadiach MF.

Terapia PUVA polega na doustnym podawaniu 8-metoksypsolarenu (8-MOP) w dawce 0,6–0,8 mg/kg mc. lub 5-metoksypsolarenu (5-MOP) w dawce 1,2–1,4 mg/kg mc. 1–2 h przed naświetlaniem promieniami UVA o długości fali 320–400 nm. Stosuje się ją 2–3 razy w tygodniu do ustąpienia zmian skórnych (zazwyczaj 3–4 miesiące). Całkowite remisje (CR) obserwuje się u 58–83% chorych, a PR u 95% chorych. Czas trwania remisji wynosi średnio 43 miesiące. Po uzyskaniu odpowiedzi fototerapię stosuje się przez kolejne 2–3 miesiące z mniejszą częstotliwością (2 ×/tydz., z czasem co 7–10 dni, co 14 dni, a w przypadku PUVA nawet co 3–4 tygodnie). Terapia PUVA jest przeciwwskazana u pacjentek w ciąży. Najczęstsze objawy niepożądane PUVA to nudności związane z przyjmowaniem psolarenów oraz fotonadwrażliwość. Przy długotrwałej terapii może wystąpić posłoneczne uszkodzenie skóry, zwane PUVA *keratosis*. W przypadku MF w stadium rumieniowym można stosować terapię UVB o szerokim (300–320 nm) lub wąskim (311 nm) paśmie promieniowania [19–21]. Terapia UVB jest lepiej tolerowana, ale ma mniejszą skuteczność w porównaniu z PUVA, z tego powodu nie jest zalecana w stadium *infiltrativum*. Skuteczność PUVA można zwiększyć, dodając w leczeniu drugiej linii retinoidy (acitretin, izotretinoina), reksynoidy (beksaroten) lub IFNα w dawce 3–5 MU 3 razy w tygodniu [22]. Beksaroten w postaci doustnej, w dawce do 300 mg/m^2, znajduje zastosowanie u chorych na MF, którzy nie odpowiedzieli na inną terapię systemową (w Polsce beksaroten jest dostępny w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia [NFZ]). Odpowiedź na beksaroten może nastapić dopiero po 2–4 miesiącach. W trakcie terapii tym lekiem trzeba monitorować gospodarkę lipidową (u większości chorych należy włączyć leki hipolipemizujące) i hormony tarczycy (możliwa niedoczynność tarczycy z utrzymującym się stężeniem hormonu stymulującego tarczycę [TSH, *thyroid-stimulating hormone*] czasem bliskim zeru mimo prawidłowej suplementacji hormonalnej prowadzącej do wyrównania wartości wolnej trijodotyroniny (fT3, *free triiodothyronine*) i wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*). Wyrównanie stężeń hormonów tarczycy (fT3 i fT4) ułatwia wyrównanie wartości lipidów we krwi [19–21].

W przypadku przeciwwskazań do terapii PUVA należy rozważyć zastosowanie TSEB. W TSEB po najczęściej stosowanej dawce 30–36 Gy 60–90% pacjentów w stadium T2––T4 uzyskuje CR, a udział 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu w stadiach IB–III wynosi 10–25%. Po zastosowaniu mniejszych dawek (10 Gy w cotygodniowych frakcjach 1 Gy) uzyskano odpowiedź na leczenie u 90% chorych, w tym CR lub bardzo dobrą częściową remisję (VGPR, *very good partial remission*) u 70% chorych (< 1% powierzchni skóry zajęte przez zmiany rumieniowe lub naciekowe). Średni czas odpowiedzi wyniósł 5,2 miesiąca (83–469 dni). Zastosowanie mniejszej dawki wiąże się z mniejszym nasileniem działań niepożądanych TSEB i daje możliwość powtórzenia napromieniania w przypadku nawrotu/progresji choroby [2, 3, 22–25]. Po TSEB zaleca się terapię podtrzymującą beksarotenem lub IFNα.

W przypadku zmian guzowatych należy rozważyć RTH promieniami X. Zależnie od rozległości i głębokości naciekania skóry przez chłoniaka stosuje się konwencjonalne

promieniowanie rentgenowskie, tak zwane ortowoltowe o niskiej energii (80–140 kVp) lub nieco wyższej (200–280 kVp), promieniowanie gamma Co-60 (1,25 MeV), a także wiązki promieniowania elektronowego (4–20 MeV) penetrujące do powierzchownych i głębszych warstw skóry, tkanki podskórnej i położonych powierzchownie węzłów chłonnych albo promieniowania fotonowego (4–20 MeV) do napromieniania zmian nowotworowych położonych w głębi ciała. Chłoniaki skóry bardzo dobrze odpowiadają na radioterapię (90–95% CR). Im większą zastosuje się dawkę całkowitą, tym mniejsze jest prawdopodobieństwo nawrotu choroby. Po zastosowaniu dawki 10 Gy ryzyko nawrotu wynosi ponad 40%, po 20 Gy — 32%, po 20–25 Gy — 20%, natomiast po przekroczeniu dawki całkowitej 30 Gy — niemal 0%. Większość nawrotów (80%) obserwuje się w pierwszym roku po napromienianiu, a prawie wszystkie mają miejsce w okresie 2 lat po zakończeniu leczenia. W celu uzyskania adekwatnej kontroli miejscowej zmian skórnych u chorych na MF wystarczają dawki całkowite 30–40 Gy (dawka frakcyjna 2 Gy, całkowity czas leczenia 3–4 tygodnie). W przypadku zmian skórnych pojedynczych i ograniczonych u chorych na MF obserwuje się dobre odpowiedzi po zastosowaniu napromieniania wiązką elektronów z pól wydzielonych dawką całkowitą 30 Gy. Dla tej grupy chorych 10-letnie przeżycia całkowite (OS, *overall survival*) wynoszą prawie 100%, a 10-letni okres wolny od wznowy stwierdza się u 80% pacjentów. Należy jednak rozważać również dawki 8–12 Gy prowadzące do remisji w ponad 90% przypadków i pozwalające na ponowną radioterapię. W niektórych sytuacjach klinicznych w przypadkach zaawansowanych postaci MF można zastosować z założeniem paliatywnym napromienianie całego ciała wiązką wysokoenergetycznych fotonów X w małych dawkach [2, 3, 18, 26, 27].

U pacjentów z MF w stopniu IIB należy wykonywać ponowne biopsje w celu wykluczenia/potwierdzenia transformacji wielkokmórkowej. W stadium IIB–IVB bez transformacji wykazano, że zastosowanie CTH nie prowadzi do przedłużenia OS, dlatego zaleca się w pierwszej linii leczenia stosowanie IFNα i beksarotenu w dawkach jak w stadiach mniej zaawansowanych. Rekomendowaną opcją terapeutyczną u tych chorych jest próba leczenia w ramach badań klinicznych przed wdrożeniem systemowej CTH.

W leczeniu drugiej linii chorych na MF można również zastosować doustny MTX w dawce 20–100 mg tygodniowo (w 3 dawkach podzielonych przez 12 h co 7 dni) [28]. Lek ten można łączyć z glikokortykosteroidami, PUVA i IFNα. U pacjentów w stopniu IIB–III leczenie rozpoczyna się z reguły od terapii PUVA w skojarzeniu z beksarotenem, IFNα lub MTX [29–34]. Wykazano, że CTH u chorych w zaawansowanym stadium MF nie prowadzi do przedłużenia czasu ich przeżycia, dlatego zaleca się stosowanie leków o innym mechanizmie działania, takich jak beksaroten [35–37], IFNα [38, 39] czy *denileukin diftitox* w dawce 9 lub 18 μg/kg mc./dobę przez 5 kolejnych dni co 3 tygodnie (8 cykli) (badanie kliniczne fazy III, całkowity odsetek odpowiedzi [ORR, *overall response rate*] 30%, 10% CR; średni czas przeżycia 6–9 miesięcy: od 2,7 do 46,1 miesiąca).

Wykazano skuteczność inhibitorów deacetylazy histonowej (HDACi, *histone deacetylase inhibitors*) w leczeniu chorych na MF. Dwa spośród HDACi — worinostat (badania kliniczne fazy II i IIB ORR 27,9%, ograniczenie świądu u 50% pacjentów, czas do progresji 4,9 miesiąca) [40–42] i depsipeptyd (14 mg/m^2 w dniach 1., 8. i 15., w cyklach co 28 dni, ORR 35%, średni czas odpowiedzi na leczenie 13,7 miesiąca) [43, 44] — zostały zatwierdzone przez *Food and Drug Administration* do stosowania w drugiej i kolejnej linii

leczenia chorych na MF. Podkreśla się jednak liczne działania niepożądane worinostatu oraz niewielką szansę na osiągnięcie CR. Ponadto leczenie panobinostatem (20 mg 3 ×/tydz.) pacjentów poddanych minimum 2 terapiom systemowym, leczonych wcześniej beksarotenem oraz niepoddanych tej terapii wykazało zmniejszenie mSWAT u 74,1%, przy ORR 17,3% (badanie klinicznie fazy IIb; ORR odpowiednio 15,2% i 20%, mediana przeżycia 4,2 i 3,7 miesiąca). Zastosowanie IFNα, w obliczu ostatnich doniesień, wymaga przeprowadzenia dalszych badań [2, 45]. W przypadku braku skuteczności lub dostępności wymienionego leczenia zaleca się próbę leczenia w ramach badań klinicznych przed wdrożeniem systemowej CTH.

Brentuksymab vedotin (BV) jest koniugatem przeciwciała anty-CD30 i jednometylowanej aurystatyny E (MMAE, *monomethyl auristatin E*) działającej na wrzeciono kariokinetyczne. W badaniu AICANZA III fazy w CTCL CD30+, w tym MF CD30+ ORR 56%, mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby w grupie leczonej BV wyniosła 16,7 miesiąca w porównaniu z 3,5 miesiąca w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 0,27; p < 0,0001) według kryteriów Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) oraz 17,2 w porównaniu z 3,5 miesiąca (HR = = 0,181; p < 0,0001), odpowiednio, według kryteriów Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*). Mediana PFS w grupie leczonej BV (16,7 mies.) była znamiennie wyższa zarówno w porównaniu z terapią MTX (2,3 mies.), jak i beksarotenem (4,5 mies.). W grupie chorych z MF leczonych BV poprawa PFS wyniosła ponad rok (15,9 *v.* 3,5 mies.; p < 0,05), a w grupie chorych na pcALCL — prawie 2 lata (27,5 *v.* 5,3 mies.; p < 0,05) (wg kryteriów EMA) [46, 47]. W badaniu III fazy MOVARIC wykazano również wyższą skuteczność mogamulizumabu (anty-CCR4) w porównaniu z worinostatem (mediana PFS 7,7 mies. u leczonych mogamulizumabem [95-proc. przedział ufności {CI, *confidecne interval*} 5,7–10,3] *v.* 3,1 mies. u leczonych worinostatem [95% CI 2,9–4,1]); ORR 27–38%. Lek ten powinien się znaleźć wśród leków drugiej linii w zaawansowanym MF i zespołu Sézary'ego [46, 47]. Inne leki do rozważenia to pembrolizumab (EBM IIB)(ORR 38%, a badaniu II fazy średnio po 4 wcześniejszych metodach terapii), pralatreksat (ORR 41%, PFS 12,7 mies. w badaniu I/II fazy po 4 wcześniejszych metodach terapii), romidepsyna (ORR 34%, PFS 8 miesięcy po 4 wcześniejszych liniach leczenia), alemtuzumab (ORR 55% w badaniu II fazy po 3 wcześniejszych metodach terapii) i lenalidomid (ORR 28%, PFS 8 mies. po 6 liniach leczenia) [48]. Klasyczna CTH powinna stanowić ostatni wybór. U pacjentów z powolną progresją choroby CTH można rozpocząć od doustnego chlorambucylu w dawce 4 mg/dobę lub etopozydu w dawce 50 mg/dobę. Czas stosowania doustnej CTH zależy od jej tolerancji i skuteczności.

U chorych z gwałtowną progresją MF zaleca się rozpoczynanie monochemioterapii od gemcytabiny (6 cykli 1200 mg/m^2 dożylnie [*i.v., intravenous*]/tydz.) lub liposomalnej doksorubicyny (40 mg/m^2 *i.v.* raz/mies.) [49]. Stosowanie liposomalnej doksorubicyny pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 56% pacjentów, jednak tylko z 5-miesięcznym przeżyciem wolnym od progresji choroby. Forma pegylowana liposomalnej doksorubicyny, stosowana w dawce 20 mg/m^2 *i.v.* raz w miesiącu, umożliwia uzyskanie CR i PR u 88% chorych [2, 3, 50, 51]. Interesujący wydaje się fakt, że łączenie gemcytabiny z beksarotenem nie prowadzi do uzyskania lepszej odpowiedzi terapeutycznej niż zastosowanie samej gemcytabiny [50, 51]. Także terapia beksarotenem po zastosowaniu liposomalnej doksorubicyny

(20 mg/m^2 *i.v.* co 2 tyg. przez 16 tyg.) nie wydłużyła okresu remisji ani nie zwiększyła jej skuteczności (badanie II fazy). Wśród nowych leków pojawił się temizolomid — zalecany w terapii opornych na leczenie MF IIB, III I IV [52–55]. Polichemioterapia powinna być stosowana jako jedna z ostatnich opcji terapeutycznych, u chorych opornych na wcześniejsze leczenie lub tych z zaawansowaną limfadenopatią i/lub zajęciem narządów (IVA–IVB), u których konieczna jest szybka redukcja masy guza. Zastosowanie polichemioterapii, na przykład schematu CHOP, EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon), ESHAP (etopozyd, cisplatyna, duże dawki arabinozydu cytozyny, metylprednizolon) czy kladrybiny/fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem (schemat CC/FC), pozwala na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi (często tylko kilka tygodni) [56]. Należy podkreślić, że stosowanie analogów zasad purynowych (kladrybina, fludarabina) i polichemioterapii u chorych na CTCL wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji. W przypadku rozpadu guzów wskazane jest stosowanie doustnej profilaktyki antybiotykowej. Miejscowo na owrzodzenia zaleca się używanie jedynie środków antyseptycznych, na przykład dichlorowodorku oktenidyny w płynie. Należy unikać miejscowego stosowania antybiotyków ze względu na rozwój oporności [2, 3].

U młodych pacjentów z MF w stadiach III–IV, w dobrym stanie ogólnym, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFNα, beksarotenu, inhibitorów deacetylazy histonowej lub *denileukin diftitox*, przed rozpoczęciem leczenia cytostatycznego należy rozważyć przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Procedura połączona ze standardowym kondycjonowaniem pozwala na uzyskanie całkowitych i trwałych remisji, jednak wiąże się z wysokim ryzykiem infekcji i powikłań okołoprzeszczepowych. Wykorzystanie allo-HSCT ze zredukowaną intensywnością mieloablacji cechuje się niższą śmiertelnością okołoprzeszczepową, ale czas trwania odpowiedzi na leczenie może być krótszy [57–59].

Rokowanie u pacjentów z MF zależy od fazy choroby, odmiany, rozległości zmian na skórze oraz zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych. U chorych w ograniczonym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany zajmują mniej niż 10% powierzchni skóry, 10 lat przeżywa 97–98% osób. W uogólnionym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany obejmują powyżej 10% powierzchni skóry, 10-letnie przeżycie osiąga około 83% chorych. Natomiast tylko 42% chorych w stadium guzowatym i 20% chorych z narządową postacią MF przeżywa 10 lat.

2.15.5.1.3. *Lymphomatoid papulosis*

Lymphomatoid papulosis (LyP) jest przewlekłą, nawracającą chorobą, która polega na występowaniu na skórze tułowia lub kończyn grudek z niewielkim złuszczaniem; w typowej ewolucji choroby na powierzchni grudek rozwija się powierzchowne owrzodzenie. Grudki mogą samoistnie zanikać w ciągu 3–12 tygodni. Choroba ta występuje głównie u dorosłych, nieznacznie częściej u mężczyzn, a mediana wieku chorych wynosi 45 lat. Wyróżnia się 5 typów histologicznych LyP:

— typ A — drobne nacieki złożone z dużych limfocytów T CD30+, otoczone przez histiocyty, małe limfocyty, granulocyty i eozynofile;

— typ B — epidermotropizm z naciekiem z małych atypowych limfocytów o pofałdowanym jądrze typu *cerebriformis*, podobnych do komórek w MF, z obecnością antygenów takich jak w C-ALCL;
— typ C — monomorficzne nacieki z dużych limfocytów CD30+;
— typ D — naciek jak w agresywnym chłoniaku epidermotropowym z komórek cytotoksycznych CD8+ i/lub przypominający siatkowicę pagetoidalną (CD8+ CD30+, czasem CD4+, CD56+);
— typ E — naciek jak w agresywnym chłoniaku angiocentrycznym CD30+, często CD8+ [60];

Chorzy, u których zmiany skórne nie są nasilone, nie wymagają leczenia. U pozostałych kontrolę choroby uzyskuje się poprzez stosowanie małych dawek MTX (10–35 mg 1 ×/tydz.) [61]. Aby zapobiec objawom niepożądanym, zaleca się suplementację kwasu foliowego w dawce 5–10 mg raz w tygodniu, w dzień bez MTX. Korzystny efekt obserwowano po terapii za pomocą PUVA, którą można łączyć z IFNα, retinoidami lub reksynoidami [62–65] Nieustępujące pojedyncze zmiany o średnicy ponad 2 cm można usunąć chirurgicznie lub poddać RTH na zasadach opisanych dla MF [66]. Można również rozważyć brentuksymab vedotin (BV) [46, 67, 68]. Rokowanie w LyP jest bardzo dobre mimo braku możliwości wyleczenia choroby [46]. U 30–50% chorych mogą współistnieć inne nowotwory układu chłonnego, najczęściej o typie chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*), MF, chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) lub chłoniaka nie-Hodgkina. Z tego względu chorzy na LyP powinni być regularnie monitorowani; nie ma ustalonej częstotliwości badań obrazowych i badań krwi, decyduje stan pacjenta i ewentualne objawy subiektywne [46, 61, 62].

2.15.5.1.4. Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (C-ALCL, *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) występuje głównie u osób dorosłych, przeważnie u mężczyzn, i klinicznie manifestuje się pojedynczymi (80%) lub mnogimi (20%) guzami o średnicy 1–10 cm. Pojedyncze guzy ulegają samoistnej inwolucji w 1/3 przypadków. U około 10% chorych może dochodzić do wtórnego zajęcia okolicznych węzłów chłonnych — wówczas należy zawsze wykluczyć wtórne zajęcie skóry przez układową postać ALCL, HL lub MF CD30+.W C-ALCL w badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się rozlany naciek z limfocytów CD4+, które utraciły ekspresję jednego lub kilku antygenów typowych dla limfocytów T, to jest CD2, CD3, CD5. Aby rozpoznać C-ALCL, ponad 75% komórek nacieku musi wykazywać ekspresję antygenu CD30+. Komórki nowotworowe cechują się również ekspresją antygenu CLA, przy braku antygenu EMA (*epithelial membrane antigen*) i ALK. Pojedyncze guzy można leczyć poprzez wycięcie chirurgiczne lub za pomocą RTH w dawce 24–50 Gy, najczęściej 24–30 Gy (frakcja 2 Gy) z 2–3-centymetrowym marginesem skóry niezmienionej wokół guza [66, 67]. Całkowite remisje osiąga się w 95% przypadków. W około 44% obserwuje się także samoistne całkowite lub częściowe remisje guzów (po 1 tygodniu do 6 miesięcy od wystąpienia zmiany). W rzadkich przypadkach, w których dochodzi do wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych, należy rozważyć BV (przeciwicało anty-CD30) IFNα, beksaroten i MTX w dawce makasymalnej 50 mg tygodniowo [46, 68]. Chemioterapia systemowa typu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna,

winkrystyna, prednizon) powinna być ostatecznością [68]. Po osiągnięciu remisji choroby leczenie można stopniowo odstawiać i zwykle nie obserwuje się nawrotów. Mimo niepokojącego obrazu histopatologicznego charakteryzującego się nasiloną atypią komórkową rokowanie w C-ALCL jest zwykle dobre, a ponad 90% chorych osiąga 10-letnie przeżycie [2, 3, 61, 62].

2.15.5.1.5. Pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+

Chłoniak ten (CSMTCL, *cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma*) klinicznie manifestuje się występowaniem pojedynczych nacieków lub guzów, zwykle na twarzy, szyi lub górnej części ciała. Diagnozę można postawić tylko przy braku (także w wywiadzie) obecności zmian rumieniowych i naciekowych typowych dla MF. W badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się gęsty, rozlany naciek złożony z małych i średnich limfocytów T o fenotypie CD3+, CD4+, CD8–, CD30–, przy znaczącym udziale limfocytów B i histiocytów. Pleomorficzne, duże limfocyty T powinny stanowić mniej niż 30% komórek. Naciek nowotworowy wnika zwykle do głębszych warstw skóry, a nawet tkanki podskórnej, czasami ogniskowo można stwierdzić epidermotropizm. Jest to nowotwór o łagodnym przebiegu klinicznym. W przypadku występowania pojedynczych guzów lub nacieków można zastosować wycięcie chirurgiczne lub RTH. Jeśli zmiany skórne są uogólnione, stosuje się cyklofosfamid, IFNα lub chemioterapię systemową. Rokowanie jest dobre, z 5-letnim przeżyciem osiąganym przez 60–80% chorych [2, 3].

2.15.5.1.6. Zespół Sézary'ego

Zespół Sézary'ego definiuje się jako współwystępowanie 3 objawów: erytrodermii, uogólnionej limfadenopatii oraz obecności atypowych limfocytów T o pofałdowanym, przypominającym zakręty mózgowe jądrze (*nucleus cerebriformis*) w skórze, węzłach chłonnych i krwi obwodowej. Zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez *International Society for Cutaneous Lymphoma*, aby rozpoznać SS, musi być spełnione przynajmniej jedno z następujących kryteriów:

— bezwzględna liczba komórek Sézary'ego wynosząca co najmniej 1000/mm^3 we krwi obwodowej;
— obecność nieprawidłowych antygenów na powierzchni limfocytów T, to jest zwiększenie populacji limfocytów CD4+ z przesunięciem proporcji CD4+/CD8+ powyżej 10 i/lub utrata jednego lub wszystkich antygenów typowych dla limfocytów T (CD2, CD3, CD4, CD5);
— wykazanie klonalności limfocytów T we krwi obwodowej za pomocą metod molekularnych lub cytogenetycznych.

Postać powstająca *de novo* powinna być odróżniona od stanów, w których dochodzi do rozwoju erytrodermii u chorych z wcześniejszymi zmianami typowymi dla MF (łagodniejszy przebieg w MF III niż w SS). Obraz histopatologiczny bywa analogiczny do obrazu MF, rzadziej występuje epidermotropizm.

Zespół Sézary'ego jest rzadkim nowotworem i występuje głównie u dorosłych, częściej u mężczyzn o medianie wieku 63 lata. Początkowo zmiany skórne nie są charakterystyczne, o typie wyprysku lub przewlekłego stanu zapalnego. Następnie rozwija się erytrodermia, skóra staje się pogrubiała i zaczerwieniona, z tendencją do złuszczania.

Erytrodermii towarzyszy bardzo silny świąd. Do innych częstych objawów SS zalicza się łysienie, onychodystrofię, nadmierne rogowacenie skóry dłoni i stóp oraz uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Obraz histologiczny przypomina MF, ale naciek nowotworowy jest bardziej monomorficzny i może nie wykazywać epidermotropizmu. Nowotworowe limfocyty T w większości przypadków wykazują ekspresję CD3+, CD4+, CD8–, a krążące we krwi komórki Sézary'ego cechuje utrata antygenu CD7 i CD26, a także KIR3DL2/CD158k [69].

Leczeniem z wyboru u chorych na SS jest fotofereza pozaustrojowa, często w połączeniu z beksarotenem lub IFNα, która pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (CR + PR) u 30–80% chorych, w tym CR obserwuje się u 14–25% pacjentów [70–72]. Niestety w Polsce metoda ta nie jest refundowana przez NFZ w tym wskazaniu.

Podobnie jak w zaawansowanych postaciach MF zaleca się rozpoczynanie leczenia systemowego od leków, takich jak IFNα, beksaroten, romidepsyna [43, 44] czy *denileukin diftitox* [33, 34, 73]. Zasady stosowania systemowej CTH są podobne jak w MF. U pacjentów z powolnym przebiegiem choroby leczenie można rozpocząć od MTX w dawce 15–25 mg raz/tydzień lub chlorambucylu w dawce 2–4 mg/dobę [28]. Małe dawki MTX są dobrze tolerowane i można je podawać długotrwale przez kilka lat. U chorych z gwałtowniejszą progresją zaleca się monochemioterapię gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną (jak w MF) [50, 51]. U młodych chorych, ze względu na krótką medianę czasu przeżycia, warto rozważyć możliwość wykonania allo-HSCT. Rokowanie u chorych na SS jest zwykle niepomyślne, z medianą przeżycia wynoszącą 2–4 lata [57, 58]. Chorzy umierają głównie na skutek powikłań oportunistycznych infekcji, którym sprzyja występująca u nich immunosupresja. Obiecujące wydaje się wdrożenie nowego leczenia cząsteczką anty-KIR3DL2/CD158.

2.15.5.1.7. Pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma\delta$

Pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma\delta$ (PCGD-TCL, *primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma*) charakteryzuje się występowaniem rozsianych (głównie na kończynach) nacieków i/lub wrzodziejących grudek oraz guzów. Często obserwuje się zajęcie błon śluzowych czy innych miejsc pozawęzłowych; rzadko dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych, śledziony lub szpiku kostnego. W badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się nacieki z komórek o fenotypie cytotoksycznym: CD2+, CD3+, CD5–, CD7+/–, CD56+, bF1–, γ/δ+ oraz CD4– i CD8–, które mogą występować w naskórku, skórze właściwej lub tkance podskórnej. Często można obserwować jednoczesne zajęcie wszystkich 3 warstw skóry. Przebieg kliniczny choroby jest bardzo agresywny. Optymalne leczenie nie jest znane. Większość ośrodków przyjmuje strategię leczenia opartą na wielolekowej CTH (CHOP lub inne) w połączeniu z RTH pojedynczych zmian (24–30 Gy). U młodych chorych w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć allo-HSCT (rekomendacja IVB). Mediana przeżycia wynosi 15 miesięcy [2, 3, 74].

2.15.5.1.8. Pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+

Pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+ (AECTCL, *primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic*

T-cell lymphoma) klinicznie manifestuje się występowaniem na skórze ograniczonych lub rozsianych grudek, guzków i guzów, często z centralną martwicą. Nacieki chłoniakowe stwierdza się również w płucach, jądrach, ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), na śluzówkach jamy ustnej, ale węzły chłonne są zwykle niepowiększone. Naciek nowotworowy charakteryzuje się obecnością epidermotropowych limfocytów T o fenotypie CD3+, CD8+, bF1+, granzym B+, perforyna+, TIA-1+, CD45RA+, CD45RO–, CD2–, CD4–, CD5–, CD7+/–. Chłoniaki AECTCL należy wnikliwie różnicować z tak zwaną limfoidalną proliferacją CD8+ ucha (możliwe też zmiany guzowate w obrębie nosa) o cechach histopatologicznych typowych dla agresywnego chłoniaka (CD3+, CD4–, CD8+, TIA-1+, granzym B–, CD30–), ale o bardzo łagodnym przebiegu klinicznym. Przebieg kliniczny AECTCL jest agresywny. Optymalne leczenie nie jest znane. Większość ośrodków przyjmuje strategię leczenia opartą na wielolekowej CTH (CHOP lub in.) w połączeniu z RTH. U młodych chorych w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć allo-HSCT (rekomendacja IVB). Mediana przeżycia wynosi 32 miesiące [2, 3, 75].

2.15.5.1.8. Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego

Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL, *extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) został opisany w rozdziale dotyczącym chłoniaków z dojrzałych komórek T i NK. W tym miejscu należy podkreślić, że skóra jest drugą pod względem częstości pozawęzłową lokalizacją tego chłoniaka. Najczęstsza lokalizacja pozawęzłowa obejmuje jamę nosową i nosowo-gardłową. Zajęcie skóry może być pierwotną lub wtórną lokalizacją chłoniaka. Klinicznie stwierdza się z reguły mnogie nacieki lub guzy na skórze tułowia i kończyn, lub pojedynczy guz w jamie nosowo-gardłowej z tendencją do owrzodzeń i niszczenia otaczających tkanek. Naciekom towarzyszą zwykle objawy ogólne, takie jak gorączka, osłabienie i utrata masy ciała, niekiedy mogą dołączyć objawy zespołu hemofagocytarnego. W badaniu histopatologicznym stwierdza się nacieki z komórek NK/T, które zajmują przeważnie skórę właściwą i tkankę podskórną, niekiedy obecny jest epidermotropizm. Nacieki nowotworowe mogą otaczać naczynia krwionośne, powodując ich destrukcję i martwicę (utrudniającą immunofenotypowanie). Obecność martwicy może opóźniać postawienie diagnozy. Wycinek skóry powinien być pobrany z obrzeża zmiany, nie z ogniska martwicy. Biopsje cienko- i gruboigłowa są niewystarczające do postawienia diagnozy. Leczeniem z wyboru w przypadkach choroby ograniczonej (I–II) jest zastosowanie miejscowej RTH (IF-RT, *involved-field radiotherapy*) w dawce 50–55 Gy i profilaktyka zmian w OUN w przypadku lokalizacji sprzyjającej ich występowaniu (jama nosowa, zatoki przynosowe, oczodół, jądra) [76]. W przypadkach bardziej zaawansowanej choroby (III–IV) oraz w okresie nawrotów stosuje się skojarzone leczenie RTH i CTH według programu SMILE, GELOX lub CHOP, a w drugiej linii AspaMetDex (L-asparaginaza, metotreksat, deksametazon) [77, 78]. Stosuje się również RTH w połączeniu z PGEMOX/GELOX [79]. Nie ma jednoznacznych danych na temat allo- i auto-HSCT — zaleca się indywidualizację terapii [6]. Rokowanie jest bardzo poważne. Jeśli zmiany ograniczają się wyłącznie do skóry, to mediana przeżycia chorych wynosi 27 miesięcy. W przypadku współistnienia nacieków poza skórą mediana przeżycia wynosi tylko 5 miesięcy. Odsetek chorych przeżywających 5 lat nie przekracza 25% [80].

2.15.5.2. Pierwotne nowotwory skórne z dojrzałych komórek B

Pierwotne nowotwory skórne z dojrzałych komórek B stanowią około 25% wszystkich pierwotnych chłoniaków skóry [81] (tab. 2.15.1).

2.15.5.2.1. Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania

Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania (PCFCL, *primary cutaneous follicle center lymphoma*) występuje głównie u osób dorosłych, a mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 51 lat. Chłoniak ten manifestuje się klinicznie płaskowyniosłymi, grudkowymi lub guzowatymi naciekami na podłożu rumieniowym. Zmiany mogą występować pojedynczo lub w skupieniach i są zlokalizowane głównie na głowie i tułowiu, rzadziej na kończynach dolnych. Pojawienie się rumieniowych grudek i nacieków może na kilka miesięcy lub lat wyprzedzać rozwój guzów. W badaniu histopatologicznym skóry widoczne są guzkowe, rozlane lub mieszane nacieki w skórze właściwej oszczędzające naskórek i składające się z centrocytów z domieszką centroblastów. Komórki nowotworowe wykazują fenotyp CD20+, CD79a+, bcl6+, CD10+/–, CD5–, CD43–, MUM-1–/IRF-4–. Strategia leczenia jest podobna do stosowanej w przypadku pierwotnego skórnego chłoniaka strefy brzeżnej (poniżej). Minimalna dawka radioterapii według EORTC/ISCL (*European Organization for Research and Treatment of Cancer/International Society for Cutaneous Lymphoma*) nieco przekracza 30 Gy, w chłoniaku strefy brzeżnej wynosi 20–36 Gy; NCCN w obu przypadkach zaleca 24 Gy. Rokowanie jest bardzo dobre bez względu na typ nacieku nowotworowego (guzkowy czy rozlany), liczbę centroblastów, obecność nacieków zgrupowanych lub wieloogniskowych. Ponad 95% chorych przeżywa 5 lat [2, 3, 81].

2.15.5.2.2. Pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej

Chłoniak ten (PCMZL, *primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma*) charakteryzuje się występowaniem na skórze tułowia i ramion licznych czerwono-sinych grudek, nacieków lub guzów, rzadko wrzodziejących. Zmiany te mogą mieć charakter nawrotowy, ale zajęcie węzłów chłonnych czy narządów wewnętrznych jest bardzo rzadko opisywane. Niekiedy może dochodzić do samoistnej regresji zmian skórnych. Podkreśla się prawdopodobny związek etiopatogenetyczny tego chłoniaka z zakażeniem *Borrelia burgdorferi*, w szczególności u chorych w Europie. W badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się obecność guzkowych lub rozlanych nacieków oszczędzających naskórek, składających się z małych limfocytów, komórek strefy brzeżnej reaktywnych grudek chłonnych, a także z komórek limfoplazmocytowych i plazmatycznych z domieszką centroblastów, immunoblastów, histiocytów i eozynofili. Komórki B strefy brzeżnej mają charakterystyczny fenotyp: CD20+, CD79a+, BCL2+, ale CD5–, CD10–, BCL6–. U chorych z potwierdzonym zakażeniem *Borrelia burgdorferi* należy rozpocząć leczenie od antybiotykoterapii (V-penicylina lub doksycyklina). W przypadku pojedynczych lub nielicznych zmian skórnych stosuje się chirurgiczne usunięcie lub RTH w dawce kumulacyjnej 30–45 Gy [27]. U chorych z rozsianymi zmianami skórnymi lub w nawrocie można zastosować kortykosteroidy miejscowo lub w iniekcjach bezpośrednio do zmian skórnych, IFNα do zmian skórnych w dawce 1–6 jm. 3 razy w tygodniu lub rytuksymab do zmian skórnych w dawce 5–30 mg, 1–3 razy w tygodniu, 1–2 cykle w odstępach 4-tygodniowych, a także rytuksymab w monoterapii [82, 83]. Chemioterapię stosuje się wyjątkowo, głównie w przypadku uogólnionych

zmian skórnych lub w przypadku zajęcia układowego. Zaleca się wówczas monoterapię chlorambucylem lub polichemioterapię według schematu: rytuksymab (375 mg/m^2 *i.v.* co tydzień przez 4 kolejne tygodnie) w połączeniu z COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub z CHOP [82, 84]. Opublikowano obiecujące wyniki badania klinicznego II fazy (NCT 00394693) z lekiem TG1042 (adenowirus–IFNγ) podawanym doogniskowo w nawrotowych PCMZL (oraz PCFCL i PCLBC) [85]. Rokowanie jest bardzo dobre, uzyskanie CR jest możliwe u około 50% chorych, a 5-letnie przeżycie osiąga się prawie w 100% przypadków [2, 3, 80].

2.15.5.2.3. Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego

Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego (PCLBCL, *primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type*) występuje głównie u starszych kobiet. Mediana wieku wynosi 70 lat. Klinicznie choroba charakteryzuje się występowaniem czerwonych lub fioletowo-czerwonych guzów na jednej lub obu kończynach dolnych. Często obserwuje się również zmiany pozaskórne. W badaniu histopatologicznym guza stwierdza się monomorficzny, rozlany naciek w skórze, bez zajęcia naskórka. Komórki nowotworowe wykazują ekspresję antygenów CD20+, CD79a+, BCL2+, CD10–, BCL6+/–, a także IRF4/MUM1+ i FOX-P1+. W postaciach ograniczonych do skóry zaleca się stosowanie polichemioterapii według schematu: rytuksymab w połączeniu z CHOP oraz z uzupełniającą RTH miejscową (36–40 Gy) lub tylko RTH (36–40 Gy) u osób niekwalifikujących się do CTH [86, 87]. W przypadkach narotowych leczenie jest takie jak w ABC-DLBCL [88]. Rokowanie jest poważne, a niekorzystny czynnik prognostyczny stanowi obecność licznych zmian skórnych przy rozpoznaniu choroby. W ostatnich badaniach zaobserwowano, że w przypadku obecności jednego guza 5-letnie przeżycie osiąga 100% chorych, natomiast w przypadku obecności licznych guzów na jednej kończynie dolnej lub na obu kończynach wynosi ono odpowiednio 45% i 36% [2, 3, 80].

Piśmiennictwo

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). World Health Organization Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
2. Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom II. Via Medica, Gdańsk 2013: 948–968.
3. Sokołowska-Wojdyło M., Lech-Marańda E., Placek W. i wsp. Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). Onkol. Prakt. Klin. 2010; 6: 29–47.
4. Pimpinelli N., Olsen E.A., Santucci M. i wsp.; for the International Society for Cutaneous Lymphoma. Defining early mycosis fungoides. J. Am. Acad. Dermatol. 2005; 53: 1053–1063.
5. Agar N.S., Wedgeworth E., Crichton S. i wsp. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 4730–4739
6. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N. i wsp. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007; 110: 1713–1722.

7. Olsen E., Whittaker S., Kim Y.H. i wsp. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary Syndrome: a Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 2598–2607.
8. NCCN Guidelines Version 1. 2017. Dostępne na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf. Data dostępu: 29.01.2018.
9. Mehta N., Wayne A.S., Kim Y.H. i wsp. Bexarotene is active against subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in adult and pediatric populations. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2012; 12: 20–25.
10. Willemze R., Jansen P.M., Cerroni L. i wsp. Subcutaneous panniculitis like T-cell Lymphoma: definitione, classification and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. Blood 2008; 111: 838–845.
11. Willemze R. Studeis in folliculotropic MF and transformed MF: consequences for the ISCL/EORTC staging 3rd World Congres of Cutaneous Lymphoma, October 26–28 2016, New York scientific program.
12. Van Santen S., Vermerr M.H., Willemze R.I. Evaluation of treatment indolen and aggressive groups of foliculotropic mycosis fungoides 3rd World Congres of Cutaneous Lymphoma October 26–28 2016, New York scientific program.
13. Zackheim H.S. Treatment of patch stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. Dermatol. Ther. 2003; 16: 283–287.
14. Besner Morin C., Roberge D., Turchin I. i wsp. Tazarotene 0.1% cream as monotherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. J. Cutan. Med. Surg. 2016; 20: 244–248.
15. Lessin S.R., Duvic M., Guitart J. i wsp. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. JAMA Dermatol. 2013; 149: 25–32.
16. Apisarnthanarax N., Talpur R., Ward S. i wsp. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. J. Am. Acad. Dermatol. 2004; 50: 600–607.
17. Deeths M.J., Chapman J.T., Dellavalle R.P. i wsp. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. J. Am. Acad. Dermatol. 2005; 52: 275–280.
18. Thomas T.O., Agrawal P., Guitart J. i wsp. Outcome of patients treated with a single-fraction dose of palliative radiation for cutaneous T-cell lymphoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013; 85: 747–753.
19. Gathers R.C., Scherschun L., Malick F., Fivenson D.P., Lim H.W. Narrowband UVB phototherapy for early stage mycosis fungoides. J. Am. Acad. Dermatol. 2002; 47: 191–197.
20. Querfeld C., Rosen S.T., Kuzel T.M. i wsp. Long term follow up of patients with early stage cutaneous T cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UVA monotherapy. Arch. Dermatol. 2005; 141: 305–311.
21. Ponte P., Serrao V., Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2010; 24: 716–721.
22. Kamstrup M.R., Lindahl L.M., Gniadecki R. i wsp. Low-dose total skin electron beam therapy as a debulking agent for cutaneous T-cell lymphoma: an open-label prospective phase II study Br. J. Dermatol. 2012; 166: 399–404.
23. Chinn D.M., Chow S., Kim Y.H., Hoppe R.T. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999; 43: 951–958.
24. Ysebaert L., Truc G., Dalac S. i wsp. Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004; 58: 1128–1134.
25. Hoppe R.T., Harrison C., Tavallaee M. i wsp. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. J. Am. Acad. Dermatol. 2015; 72: 286–292.
26. Wilson L.D., Kacinski B.M., Jones G.W. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998; 40: 109–115.

27. Neelis K.J., Schimmel E.C., Vermeer M.H. i wsp. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009; 74: 154–158.
28. Thomas T.O., Agrawal P., Guitart J. i wsp. Outcome of patients treated with a single-fraction dose of palliative radiation for cutaneous T-cell lymphoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013; 85: 747–753.
29. Zackheim H.S., Kashani-Sabet M., McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. J. Am. Acad. Dermatol. 2003; 49: 873–878.
30. Rupoli S., Goteri G., Pulini S. i wsp. Long term experience with low dose interferon alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. Eur. J. Haematol. 2005; 75: 136–145.
31. Kuzel TM, Roenigk HH Jr, Samuelson E, i wsp. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sézary syndrome. J. Clin. Oncol. 1995; 13: 257–263.
32. McGinnis K.S., Shapiro M., Vittorio C.C. i wsp. Psoralen plus long wave UV A (PUVA) and bexarotene therapy: an effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T cell lymphoma. Arch. Dermatol. 2003; 139: 771–775.
33. Straus D.J., Duvic M., Kuzel T. i wsp. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa 2b (Intron A) for patients with cutaneous T cell lymphoma. Cancer 2007; 109: 1799–1803.
34. Talpur R., Ward S., Apisarnthanarax N. i wsp. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. J. Am. Acad. Dermatol. 2002; 47: 672–684.
35. Suchin K.R., Cucchiara A.J., Gottleib S.L. i wsp. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. Arch. Dermatol. 2002; 138: 1054–1060.
36. Zhang C., Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. Dermatol. Ther. 2006; 19: 264–271.
37. Duvic M., Martin A.G., Kim Y. i wsp. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. Arch. Dermatol. 2001; 137: 581–593.
38. Duvic M., Hymes K., Heald P. i wsp. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II–III trial results. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 2456–2471.
39. Olsen E.A. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol. Ther. 2003; 16: 311–321.
40. Avilés A., Nambo M.J., Neri N. i wsp. Interferon and low dose methotrexate improve outcome in refractory mycosis fungoides/Sézary syndrome. Cancer Biother. Radiopharm. 2007; 22: 836–840.
41. Duvic M., Talpur R., Ni X. i wsp. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Blood 2007; 109: 31–39.
42. Olsen E.A., Kim Y.H., Kuzel T.M. i wsp. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 3109–3115.
43. Duvic M., Olsen E.A., Breneman D. i wsp. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9: 412–416.
44. Piekarz R.L., Frye R., Turner M. i wsp. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 5410–5417.
45. Whittaker S.J., Demierre M.F., Kim E.J. i wsp. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 4485–4491.
46. Prince H.M., Kim Y.H., Horwitz S.M. i wsp. ALCANZA Study Group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet 2017; 390: 555–566.
47. Duvic M., Tetzlaff M., Gangar P. i wsp. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. J. Clin. Oncol. 2015; 33: 3759–3765.

48. Kim Y.H., Tavallaee M., Sundram U. i wsp. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sezary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. J. Clin. Oncol. 2015; 33: 3750–3758.
49. Querfeld C., Mehta N., Rosen S.T. i wsp. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. Leuk. Lymphoma 2009; 50: 1969–1976.
50. Zinzani P.L., Venturini F., Stefoni V. i wsp. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. Ann. Oncol. 2010; 21: 860–863.
51. Quereux G., Marques S., Nguyen J.-M. i wsp. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. Arch. Dermatol. 2008; 144: 727–733.
52. Dummer R., Quaglino P., Becker J.C. i wsp. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 4091–4097.
53. Tani M., Fina M., Alinari L. i wsp. Phase II trial of temozolomide in patients with pretreated cutaneous T-cell lymphoma. Haematologica 2005; 90: 1283–1284.
54. Querfeld C., Rosen S.T., Guitart J. i wsp. Multicenter phase II trial of temozolomide in mycosis fungoides/Sezary syndrome: correlation with O6-methylguanine-DNA methyltransferase and mismatch repair proteins. Clin. Cancer Res. 2011; 17: 5748–5754.
55. Horwitz S.M., Kim Y.H., Foss F. i wsp. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. Blood 2012; 119: 4115–4122.
56. Foss F., Horwitz S.M., Coiffier B. i wsp. Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2012; 12: 238–243.
57. Fierro M.T., Quaglino P., Savoia P., Verrone A., Bernengo M.G. Systemic polychemotherapy in the treatment of primary cutaneous lymphomas: a clinical follow-up study of 81 patients treated with COP or CHOP. Leuk. Lymphoma 1998; 31: 583–588.
58. Duarte R.F., Canals C., Onida F. i wsp. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 4492–4499.
59. Duarte R.F., Schmitz N., Servitje O., Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2008; 41: 597–604.
60. Duvic M., Donato M., Dabaja B. i wsp. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 2365–2372.
61. Kempf W., Kazakov D.V., Schärer L. i wsp. Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas. Am. J. Surg. Pathol. 2013; 37: 1–13.
62. Kempf W., Pfaltz K., Vermeer M.H. i wsp. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood 2011; 118: 4024–4035.
63. Wantzin G.L., Thomsen K. PUVA-treatment in lymphomatoid papulosis. Br. J. Dermatol. 1982; 107: 687–690.
64. Krathen R.A., Ward S., Duvic M. Bexarotene is a new treatment option for lymphomatoid papulosis. Dermatology 2003; 206: 142–147.
65. Wyss M., Dummer R., Dommann S.N. i wsp. Lymphomatoid papulosis: treatment with recombinant interferon alfa-2a and etretinate. Dermatology 1995; 190: 288–291.
66. Sheehy J.M., Catherwood M., Pettengeil R. i wsp. Sustained response of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma to bexarotene and photopheresis. Leuk. Lymphoma 2009; 50: 1389–1391.
67. Yu J.B., McNiff J.M., Lund M.W. i wsp. Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma with radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008; 70: 1542–1545. BRAK ODNOŚNIKA

68. Younes A., Bartlett N.L., Leonard J.P. i wsp. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N. Engl. J. Med. 2010; 363: 1812–1821.
69. Fujita H., Nagatani T., Miyazawa M. i wsp. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma successfully treated with low-dose methotrexate. Eur. J. Dermatol. 2008; 18: 360–361.
70. Poszepczynska-Guigné E., Schiavon V., D'Incan M. i wsp. CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sezary cells: relevance for the diagnosis and follow-up of Sezary syndrome. J. Invest. Dermatol. 2004; 122: 820–823.
71. Edelson R., Berger C., Gasparro F. i wsp. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. N. Engl. J. Med. 1987; 316: 297–303.
72. Zic J.A., Stricklin G.P., Greer J.P. i wsp. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. J. Am. Acad. Dermatol. 1996; 35: 935–945.
73. Zic J.A. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. Dermatol. Ther. 2003; 16: 337–346.
74. Raphael B.A., Shin D.B., Suchin K.R. i wsp. High clinical response rate of Sezary syndrome to immunomodulatory therapies: prognostic markers of response. Arch. Dermatol. 2011; 147: 1410–1415.
75. Toro J.R., Liewehr D.J., Pabby N. i wsp. Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. Blood 2003; 101: 3407–3412.
76. Miyauchi T., Abe R., Morita Y. i wsp. CD4/CD8 double-negative T-cell lymphoma: a variant of primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma? Acta Derm. Venereol. 2015; 95: 1024–1025.
77. Huang M.J., Jiang Y., Liu W.P. i wsp. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008; 70: 166–174.
78. Yamaguchi M., Kwong Y.L., Kim W.S. i wsp. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group Study. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 4410–4416.
79. Jaccard A., Gachard N., Marin B. i wsp. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. Blood 2011; 117: 1834–1839.
80. Bi X.W., Xia Y., Zhang W.W. i wsp. Radiotherapy and PGEMOX/GELOX regimen improved prognosis in elderly patients with early-stage extranodal NK/T-cell lymphoma. Ann. Hematol. 2015; 94: 1525–1533.
81. Lee J., Suh C., Park Y.H. i wsp. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 612–618.
82. Dummer R., Duvic M., Hoppe R.T. i wsp. European Organization for Research and Treatment of Cancer and recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas International Society for Cutaneous Lymphoma consensus. Blood 2008; 112: 1600–1609.
83. Heinzerling L., Dummer R., Kempf W., Schmid M.H., Burg G. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. Arch. Dermatol. 2000; 136: 374–378.
84. Senff N.J., Noordijk E.M., Kim Y.H. i wsp. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. Blood 2008; 112: 1600–1609.
85. Morales A.V., Advani R., Horwitz S.M. i wsp. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. J. Am. Acad. Dermatol. 2008; 59: 953–957.
86. Dreno B., Urosevic-Maiwald M., Kim Y. i wsp. TG1042 (adenovirus-interferon-γ) in primary cutaneous B-cell lymphomas: a phase II clinical trial. PLoS One 2014; 9: e83670.
87. Vermeer M.H., Geelen F.A., van Haselen C.W. i wsp. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. Arch. Dermatol. 1996; 132: 1304–1308.
88. Grange F., Joly P., Barbe C. i wsp. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. JAMA Dermatol. 2014; 150: 535–541.
89. Savini P., Lanzi A., Foschi F.G. i wsp. Lenalidomide monotherapy in relapsed primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma-leg type. Ann. Hematol. 2014; 93: 333–334.

2.16. Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne

Jan Maciej Zaucha

2.16.1. Wprowadzenie

Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*) stanowią heterogenną grupę chorób limfoproliferacyjnych występujących zarówno po transplantacjach narządowych (SOT, *solid organ transplantation*) — SOT-PTLD, jak i po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation HSCT-PTLD*). Jej spektrum rozpoczyna się od reaktywnego rozrostu (zmiany wczesne), przez rozrost polimorficzny (poliklonalny i monoklonalny), i wreszcie monomorficzny, nie do odróżnienia od pierwotnych chłoniaków, najczęściej B-komórkowych o agresywnym przebiegu klinicznym. Najnowsza klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku podtrzymuje zaproponowane w 2008 roku 4 podtypy PTLD (tab. 2.16.1): zmiany wczesne, polimorficzne, monomorficzne (przypominające chłoniaki nie-Hodgkina [NHL, *non-Hodgkin lymphoma*] B- i T-komórkowe) oraz zmiany przypominające klasycznego chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) [1]. Ze względu na istotne różnice między SOT-PTLD i HSCT-PTLD zalecenia postępowania dla każdego z nich przedstawiono odrębnie.

Tabela 2.16.1. Rodzaje potransplantacyjnych chorób limfoproliferacyjnych (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*)

Kategoria	Morfologia i immunofenotyp	Częstość (%)	Związek z zakażeniem EBV (%)
Zmiany wczesne: — rozrost plazmocytarny — zespół mononukleozopodobny — hiperplazja grudkowa	Budowa węzła zachowana; domieszka małych poliklonalnych immunoblastów z linii B i T i plazmocytów, EBV+	5	100
Polimorficzna postać PTLD	Budowa węzła zatarta; pełne spektrum komórek dojrzewającego układu chłonnego (immunoblasty, plazmocyty, małe i średnie limfocyty B i T); często EBV+	15–20	≈ 100
Monomorficzna postać PTLD: — nowotwory z komórek B: • DLBCL • chłoniak Burkitta • szpiczak plazmocytowy • zmiany szpiczakopodobne — nowotwory z komórek T/NK: • PTCL, NOS • chłoniak wątrobowo-śledzionowy T-komórkowy	Budowa węzła zatarta; spełnione klasyczne kryteria rozpoznania szpiczaka lub NHL (innych niż postaci indolentne); fenotyp zależny od podtypu NHL; EBV raczej +	> 70	50
		< 5	25–50
Postać PTLD o morfologii klasycznego chłoniaka Hodgkina	Budowa węzła zatarta; spełnia kryteria WHO rozpoznania klasycznej postaci HL	< 5	100

DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; HL (*Hodgkin lymphoma*) — chłoniak Hodgkina; NHL (*non-Hodgkin lymphoma*) — chłoniak nie-Hodgkina; PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) — chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia

2.16.2. SOT-PTLD

2.16.2.1. Epidemiologia

Ryzyko wystąpienia chłoniaka po SOT jest 10-krotnie większe niż w populacji ogólnej i ma charakter bimodalny — pierwszy szczyt obserwuje się w pierwszych 2 latach (postacie wczesne), drugi szczyt zaś między 5. a 10. rokiem po transplantacji (postacie późne). Najczęściej PTLD stwierdza się po przeszczepieniu wielu organów (12–20%), jelit (20–30%), płuc (6–10%), serca (3–5%), wątroby (2–3%), nerki i trzustki (2–3%) i najrzadziej nerki (1,5–2,5%) [2, 3].

2.16.2.2. Patogeneza

Większość PTLD wywodzi się z komórek B, a jedynie 5% pochodzi z komórek T i komórek T/NK. Podtypy rozwijające się z komórek T i T/NK występują najczęściej w postaci monomorficznej PTLD [4]. Szacuje się, że około połowy zachorowań na PTLD wiąże się z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) [2, 5]. Głównie dotyczy to B-komórkowych PTLD (50–60%), natomiast PTLD z komórek T/NK dotyczą zwykle (> 90%) osób seronegatywnych pod względem EBV. Związek PTLD z zakażeniem EBV jest szczególnie wysoki (50–100%) we wczesnych PTLD, późne PTLD są znacznie częściej EBV negatywne i ich etiologia pozostaje nieznana.

2.16.2.3. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy podmiotowe i przedmiotowe zależą od podtypu PTLD. Zmiany wczesne mogą przebiegać bezobjawowo lub charakteryzować się niewielkimi odchyleniami w badaniach dodatkowych, na przykład niewielkim powiększeniem węzłów chłonnych czy pogorszeniem czynności przeszczepionego narządu. Stan ogólny chorych jest dobry. W przypadku postaci monomorficznych dochodzi do rozwoju typowych objawów towarzyszących chłoniakom, takich jak: spadek masy ciała, utrata apetytu, uczucie zmęczenia, gorączka. Na obraz kliniczny wpływa również czas pojawienia się PTLD: w postaciach wczesnych zwykle dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych lub przeszczepianego narządu. W tym ostatnim przypadku PTLD zwykle pochodzi z komórek dawcy, podczas gdy w pozostałych przypadkach raczej z komórek biorcy. W postaciach późnych dominuje lokalizacja pozawęzłowa, głównie w przewodzie pokarmowym (22–25%), ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (10%) i płucach. W tych przypadkach w obrazie klinicznym dominują objawy narządowe, takie jak zapalenie wątroby, płuc, zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego (biegunka, niedrożność) czy wreszcie zaburzenia hematologiczne, takie jak leukopenia, trombocytopenia czy anemia hemolityczna [3].

2.16.2.4. Rozpoznanie i diagnostyka

Podstawę rozpoznania PTLD stanowią badanie histopatologiczne węzła. chłonnego lub wycinka zajętego narządu dokonane przez doświadczonego patologa i wykazanie procesu limfoproliferacyjnego u biorcy przeszczepu [3, 6]. U wszystkich chorych należy wykonać: badania morfologii krwi z rozmazem mikroskopowym, badania biochemiczne krwi określające funkcję wątroby, nerek oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), jak również badania wirusologiczne molekularne (określenie liczby kopii DNA wirusa EBV oraz cytomegalii [CMV, *cytomegalovirus*]), oraz serologiczne w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) oraz wirusów hepatotropowych (wirus zapalenia wątroby typu B [HBV, *hepatitis B virus*] i C [HCV, *hepatitis C virus*]) [7].

W ocenie stopnia zaawansowania PTLD należy wykonać tomografię komputerową z kontrastem (CT, *computed tomography*) całego ciała. W przypadku ograniczonej funkcji nerek preferowanym badaniem jest rezonans magnetyczny lub badanie pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z CT (PET-CT, *positron emission tomography– computed tomography*) [3]. W razie podejrzenia zajęcia przewodu pokarmowego należy przeprowadzić

badania endoskopowe. Obligatoryjne jest badanie szpiku kostnego; jego zajęcie stwierdza się u 10% chorych [7]. Punkcję lędźwiową należy wykonać w przypadku PTLD dotyczącego centralnego układu nerwowego (10% pacjentów). W przypadku postaci monomorficznych stopień zaawansowania ocenia się tak jak w chłoniakach — według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor za pomocą badania klinicznego i badań obrazowych.

2.16.2.4.1. Zalecenia dotyczące rozpoznania i diagnostyki

Postawienie diagnozy PTLD wymaga pobrania reprezentatywnego wycinka, najlepiej chirurgicznie, a jeśli to niemożliwe, to za pomocą biopsji gruboigłowej (IA), i jego oceny przez patologa doświadczonego w rozpoznawaniu chorób rozrostowych układu chłonnego. U wszystkich chorych należy określić stopień zaawansowania choroby przy użyciu klasycznego badania CT całego ciała z uwzględnieniem mózgowia, oczodołów i w wybranych przypadkach zatok (IA). Badanie PET-CT jest rekomendowane w szczególności u chorych z niewydolnoscią nerek i dodatkowo w przypadku podejrzenia zajęcia narządów pozawęzłowych (IIA).

U wszystkich chorych należy wykonać badania morfologii krwi z rozmazem mikroskopowym, badania biochemiczne krwi, w tym aktywność LDH, oraz badania wirusologiczne; serologiczne dla wirusów HBV, HCV i HIV i molekularne dla wirusów EBV i CMV (IA). Biopsja aspiracyjna i trepanobiosja szpiku kostnego powinny być wykonane u wszystkich chorych (IA).

Badanie diagnostyczne płynu mózgowo-rdzeniowego z jednoczesnym profilaktycznym podaniem metotreksatu należy przeprowadzić jedynie w przypadku podejrzenia zajęcia centralnego układu nerwowego (IIB).

2.16.2.5. Czynniki ryzyka

Zidentyfikowano czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia PTLD. Z punktu widzenia klinicznego do najważniejszych należą seronegatywność EBV biorcy w momencie transplantacji oraz starszy wiek (> 60 lat) i przebyty inny nowotwór, w szczególnosci dla późnych EBV-negatywnych postaci PTLD.

2.16.2.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Opublikowano kilka modeli prognostycznych dotyczących PTLD. Żaden z nich nie jest powszechnie stosowany. Wprawdzie Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI, *International Prognostic Index*), z powodzeniem używany dla chłoniaków agresywnych, okazał się skuteczny w kilku badaniach, jednak nie we wszystkich [3]. Doświadczenia Europejskiej Grupy ds. Leczenia PTLD, do której należy między innymi Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*), dowodzą znaczenia 3 obciążających czynników dla przewidywania przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*): wiek powyżej 60. roku życia, przeszczepienie narządów klatki piersiowej (płuco, serce) oraz brak odpowiedzi na leczenie rytuksymabem w monoterapii [8].

2.16.2.7. Profilaktyka

Profilaktyka występowania PTLD polega na przeciwdziałaniu reaktywacji EBV za pomocą monitorowania EBV i regulowania poziomu immunosupresji w zależności od liczby wykrywanych kopii EBV, a nawet włączenia leczenia wyprzedzającego rytuksymabem [9].

2.16.2.8. Leczenie

2.16.2.8.1. Redukcja immunosupresji

W każdym przypadku PTLD leczenie rozpoczyna się od redukcji immunosupresji (RI), która ma na celu przywrócenie funkcji limfocytów T w stopniu wystarczającym do zahamowania limfoproliferacji, ale nie powinna zagrażać odrzuceniem przeszczepionego narządu [10]. W praktyce klinicznej możliwości RI są ograniczone, głównie ze względu na ryzyko odrzucenia przeszczepu. Wprawdzie największą skuteczność RI obserwuje się w przypadku rozpoznania zmian wczesnych, jednak RI należy zastosować u każdego chorego, także z postaciami monomorficznymi oraz EBV-negatywnymi choroby [6]. Nie jest sprecyzowany dopuszczalny czas oczekiwania na odpowiedź po zainicjowaniu RI, w praktyce jednak nie powinno się czekać dłużej niż 3–4 tygodnie. W przypadku braku odpowiedzi lub pogarszającego się stanu pacjenta należy bezzwłocznie rozpocząć leczenie systemowe.

2.16.2.8.2. Leczenie systemowe

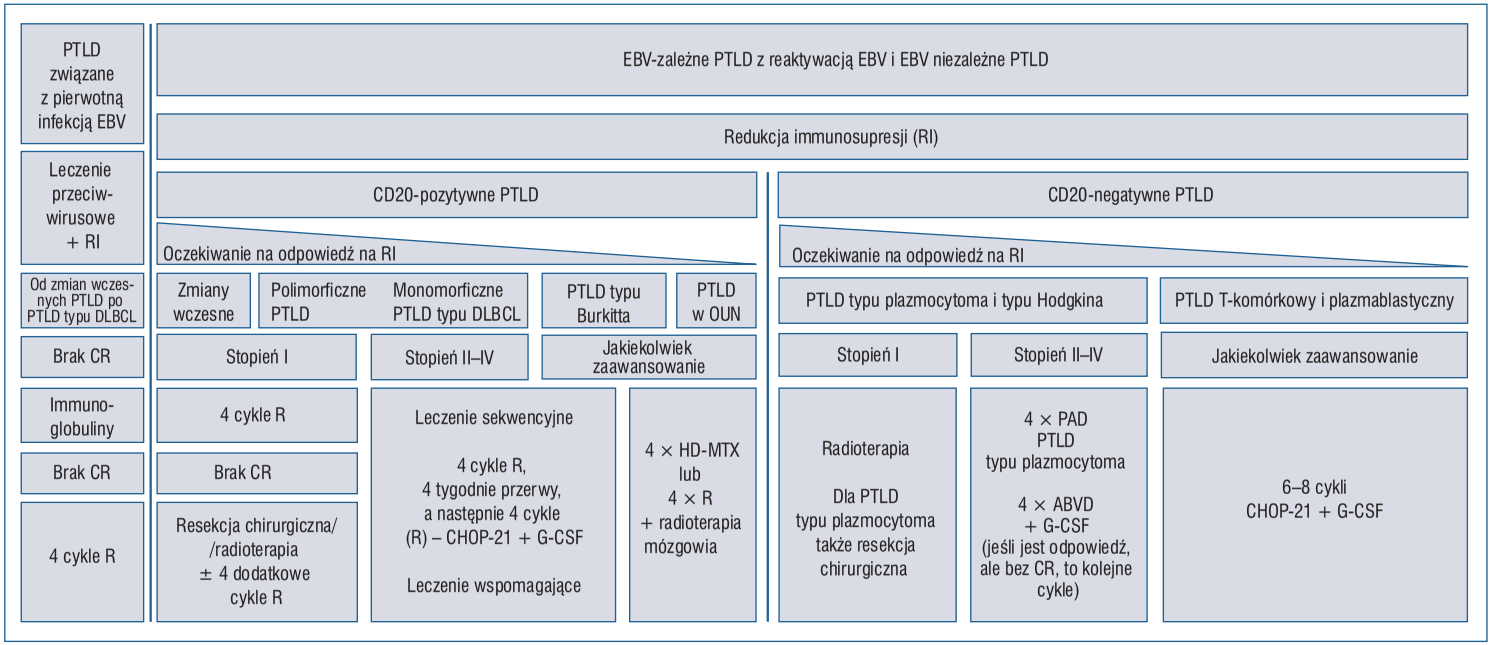
Wybór metody leczenia systemowego zależy od obecności antygenu CD20 (ze względu na dostępność ukierunkowanej terapii), stopnia zaawansowania według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji Ann Arbor oraz podtypu PTLD. Proponowany schemat leczenia SOT-PTLD według Zimmermanna i Trappego [11] przestawiono na rycinie 2.16.1.

Obecnie rekomendowanym leczeniem SOT-PTLD CD20(+) jest leczenie sekwencyjne polegające na zastosowaniu rytuksymabu (R) w monoterapii (4 podania w dawce 375 mg/m^2 co 7 dni), a następnie u chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję, należy kontynuować podawanie R w monoterapii co 3 tygodnie (4 dodatkowe cykle), natomiast u pozostałych pacjentów zastosować 4 cykle R-CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) co 21 dni. Takie leczenie pozwala na uzyskanie jakiejkolwiek odpowiedzi u około 80–90% chorych, a całkowitej (CR, *complete response*) u 70%.

Śmiertelność związana z leczeniem wynosi 5–8%, a prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) około 80%. Mediana OS wynosiła 6,6 roku. Leczenie jest równie skuteczne zarówno w przypadkach PTLD EBV+, jak i EBV– [7].

Typowe leczenie przeciwwirusowe bezpośrednio hamujące replikację EBV nie jest rekomendowane. Wyjątkiem są biorcy EBV-seronegatywni (głównie dotyczy to dzieci, rzadziej dorosłych), u których ryzyko pierwotnej infekcji EBV jest niezwykle wysokie [11].

Ważne jest stosowanie leczenia wspomagającego: kotrimoksazolu w dawce 960 mg 2–3 razy w tygodniu w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanemu przez *Pneumocystis jiroveci* oraz acyklowiru w profilaktyce reaktywacji wirusa zakażeń ospy wietrznej i półpaśca. W trakcie immunochemioterapii zaleca się podawanie granulocytarnych czynników wzrostu w profilaktyce pierwotnej. W okresie neutropenii zaleca się profilaktyczne zastosowanie ciprofloksacyny ze względu na wysokie ryzyko posocznic bakteryjnych. Szczególny problem



Rycina 2.16.1. Proponowany schemat profilaktyki i leczenia potransplantacyjnych chorób limfoproliferacyjnych (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) u chorych po transplantacjach narządowych (SOT, *solid organ transplantation*); ABVD — adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; CHOP — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B ; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; HD-MTX (*high-dose methotrexate*) — wysokie dawki metotreksatu; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; PAD — bortezomib, doksorubicyna i deksametazon; R — rytuksymab; RI — redukcja immunosupresji

stanowią chorzy z zajęciem jelit — częstym powikłaniem chemioterapii (CTH) u tych chorych jest perforacja z wtórnym zapaleniem otrzewnej o piorunującym przebiegu. Z tego powodu niektórzy zalecają resekcję przetrwałych zmian jelitowych po zakończeniu leczenia rytuksymabem, a przed rozpoczęciem CTH. Ze względu na wysokie ryzyko reaktywacji HBV wszyscy chorzy po przebytym zapaleniu wątroby typu B wymagają profilaktycznego leczenia lamiwudyną oraz dożylnym podawaniem immunoglobulin [11–13] (*patrz także* tab. 2.16.2).

2.16.2.8.3. Choroba oporna lub nawrotowa

Nie istnieją rekomendacje dotyczące postępowania w przypadku opornych postaci PTLD. Grupa niemiecka w przypadku oporności na leczenie lub wznowy wczesnych CD20+ PTLD stosuje schemat R-CE (karboplatyna — AUC4 dzień 1., etopozyd 120 mg/$/m^2$ dzień 1.–3., co 21 dni), o ile chory kwalifikuje się do CTH. W przypadku wznów późnych stosowane jest leczenie podobne jak w pierwszej linii.

2.16.2.8.4. Ocena odpowiedzi na leczenie

W ocenie odpowiedzi na leczenie stosuje się kryteria zaproponowane przez Międzynarodową Grupę Roboczą w Lugano. W leczeniu sekwencyjnym ocenę skuteczności terapii przeprowadza się po 4 cyklach leczenia rytuksymabem. Potwierdzenie uzyskania CR jest istotne — chorzy, u których wsytąpiła, kontynuują bowiem leczenie rytuksymabem w monoterapii przez kolejne 4 cykle, podczas gdy pozostali otrzymują 4 cykle R-CHOP.

Tabela 2.16.2. Szczególne postacie potransplantacyjnych chorób limfoproliferacyjnych (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) (źródło [11])

Podtyp PTLD	Cechy charakterystyczne	Leczenie
Typu chłoniaka Burkitta	< 5% wszystkich podtypów PTLD, częste umiejscowienia pozawęzłowe, agresywny przebieg	Redukcja immunosupresji połączona z monoterapią rytuksymabem. Dobre (choć niewielkie, 5 chorych) doświadczenie z leczeniem sekwencyjnym — wszyscy uzyskali CR, u jednego progresja skutecznie leczona rytuksymabem w połączeniu z etopozydem i karboplatyną
W OUN	Około 10% przypadków PTLD, zwykle późne postacie, mimo to EBV-zależne, morfologia DLBCL	Optymalne leczenie nie jest znane. Metody terapii uwzględniają RI, zastosowanie wysokich dawek metotreksatu i arabinozydu cytozyny, RTH oraz podawanie rytuksymabu zarówno systemowe, jak i dokanałowe. Nie ma jasnych rekomendacji dotyczących postępowania, terapię należy indywidualizować i dostosować do stanu ogólnego [12]

→

Tabela 2.16.2. cd. Szczególne postacie potransplantacyjnych chorób limfoproliferacyjnych (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) (źródło [11])

Podtyp PTLD	Cechy charakterystyczne	Leczenie
Typu *plasmocytoma*	Rzadki, 4% PTLD, zwykle jako guz odosobniony typu *plazmocytoma*, rzadko zajęcie szpiku oraz lityczne zmiany kostne, ekspresja antygenu CD138 przy braku ekspresji CD20, restrykcja ekspresji łańcuchów lekkich, obecność białka monoklonalnego, EBV+ w 50% przypadków	Leczeniem z wyboru są RI i RTH. W zaawansowanych przypadkach zaleca się leczenie systemowe takie jak w szpiczaku plazmocytowym. Donoszono o skuteczności schematu PAD
Typu plazmablastycznego	Bardzo rzadki (< 1%), najpóźniej pojawiający się podtyp (mediana 12,8 roku), agresywny przebieg podobnie jak w typowym chłoniaku plazmablastycznym występującym głównie u chorych zakażonych HIV	Typowe interwencje terapeutyczne, takie jak RI i leczenie miejscowe, nie były efektywne. Zastosowanie CHOP pozwoliło na uzyskanie CR u 3 pacjentów, w tym u 2 z 3 chorych z chorobą ograniczoną i tylko u jednego z 5 chorych z chorobą uogólnioną
Typu chłoniaka Hodgkina	Bardzo rzadki podtyp PTLD (< 1%)	U pacjentów w stopniu zaawansowania I, poza RI, stosuje się miejscową RTH, u pozostałych — CTH, zwykle schemat ABVD, należy się jednak liczyć z dużą toksycznością leczenia
Typu T-komórkowego	Rzadkie, morfologicznie całe spektrum nowotworów T-komórkowych: od białaczki z dużych ziarnistych limfocytów, chłoniaka wątrobowo-śledzionowego, do chłoniaka z obwodowych komórek T bliżej nieokreślonego. Zwykle późno po transplantacji (mediana > 60 miesięcy), często umiejscowione pozawęzłowo, w 1/3 przypadków są EBV+. Rokowanie bardzo poważne, wyjątkiem są chorzy z białaczką z dużych ziarnistych limfocytów, nieznacznie lepiej rokują również młodsi chorzy. Do niekorzystnych czynników prognostycznych należą podtyp wątrobowo-śledzionowy, zajęcie szpiku, zajęcie przeszczepionego narządu oraz OUN	T-komórkowe PTLD leczy się tak jak inne chłoniaki T-komórkowe (*patrz* rozdz. 2.14). Oprócz redukcji immunosupresji w pierwszej linii należy zastosować CTH typu CHOP [13]

ABVD — adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; CHOP — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita; CTH — chemioterapia; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B ; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr; HIV (HIV, *human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; PAD — bortezomib, doksorubicyna i deksametazon; RI — redukcja immunosupresji; RTH — radioterapia

2.16.2.8.5. Zalecenia dotyczące leczenia:

— we wszystkich postaciach PTLD leczenie należy rozpocząć od redukcji immunosupresji (IIIB);
— w przypadku PTLD CD20+ o morfologii DLBCL: leczenie sekwencyjne (IA), silna rekomendacja;
— leczenie innych rzadkich podtypów PTLD: indywidualizowane, brak silnych rekomendacji (IIIC);
— leczenie przeciwwirusowe w PTLD EBV+ nie jest zaleceane (IIID) (z wyjątkiem biorcy EBV seronegatywnego);
— leczenie wspomagające — zalecane i generalnie rekomendowane (IIB).

2.16.2.8.6. Obserwacja po leczeniu

Po zakończonym leczeniu i ocenie odpowiedzi za pomocą badań obrazowych (najlepiej badania PET) chorzy wymagają kontroli co 3 miesiące przez pierwszy rok. W kolejnych latach kontrole można przeprowadzać rzadziej — co 4–6 miesięcy. Badania obrazowe tylko we wskazaniach klinicznych.

2.16.2.9. Rokowanie

Rokowanie jest poważne: ryzyko zgonu wynosi 30–50%, najlepsze wyniki terapii uzyskano po leczeniu sekwencyjnym ze stratyfikacją ryzyka. Odpowiedź uzyskuje około 90% chorych. Odsetek CR po leczeniu rytuksymabem w monoterapii wynosi około 25% i zwiększa się do 70% po dołączeniu R-CHOP. W pierwszym roku po zakończeniu leczenia 90% chorych z CR pozostaje wolnych od progresji choroby. Najlepiej rokują pacjenci, którzy uzyskali CR po zastosowaniu rytuksymabu w monoterapii. Bardzo źle rokują osoby bez odpowiedzi po zastosowaniu R-CHOP [7].

2.16.3. HSCT-PTLD po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych — epidemiologia, patogeneza i rozpoznanie

Ryzyko rozwoju PTLD po allo-HSCT waha się od 1% po transplantacjach od w pełni zgodnych dawców rodzinnych, 3% w przypadku rodzinnych dawców niezgodnych, zwiększając się do niemal 4% po transplantacjach od w pełni zgodnych dawców niespokrewnionych i 11% od niezgodnych dawców niespokrewnionych [14]. Najczęściej pochodzi z komórek dawcy, w większości wywodzi się z komórek B, choć spotyka się również PTLD-T komórkowe. Zwykle (80%) jest EBV-zależny i pojawia się wcześnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy po transplantacji, zanim nastąpi rekonstytucja EBV-specyficznych limfocytów, rzadko występuje później (< 10 lat po allo-HSCT) [15]. Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju PTLD po allo-HSCT należą: deplecja limfocytów T dawcy w materiale przeszczepowym, wiek biorcy powyżej 50 lat, drugi zabieg allo-HSCT, ostra i przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, przeszczep z krwi pępowinowej, niezgodność genetyczna między dawcą i biorcą (zwłaszcza przeszczepy haploidentyczne) [14, 16]. Postać

wczesna choroby jest zwykle bezobjawowa, w badaniach laboratoryjnych obserwuje się jedynie wzrost aktywności LDH, szybko jednak dochodzi do uszkodzenia narządowego, a przebieg kliniczny PTLD jest cięższy po allo-HSCT niż SOT. Rozpoznanie PTLD u biorców szpiku może sprawiać trudności, ponieważ objawy kliniczne — zwykle uszkodzenia narządowe — mogą sugerować inne powikłania potransplantacyjne, takie jak choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, odrzucenie przeszczepu lub zakażenie CMV [15]. Pomocna w ustaleniu rozpoznania jest ocena liczby kopii DNA EBV. Jej wysokie miano i dodatkowo obecność objawów klinicznych mogą sugerować rozpoznanie PTLD. Monitorowanie miana EBV DNA pozwala na identyfikację chorych zagrożonych rozwojem PTLD [15]. Obecnie przyjmuje się, że przekroczenie progu liczby kopii DNA EBV 10^5 kopii/10^5 komórek jednojądrzastych lub 10^3 kopii/10^5 komórek jednojądrzastych w co najmniej 2 badaniach może służyć za wskazanie do rozpoczęcia leczenia [14, 16].

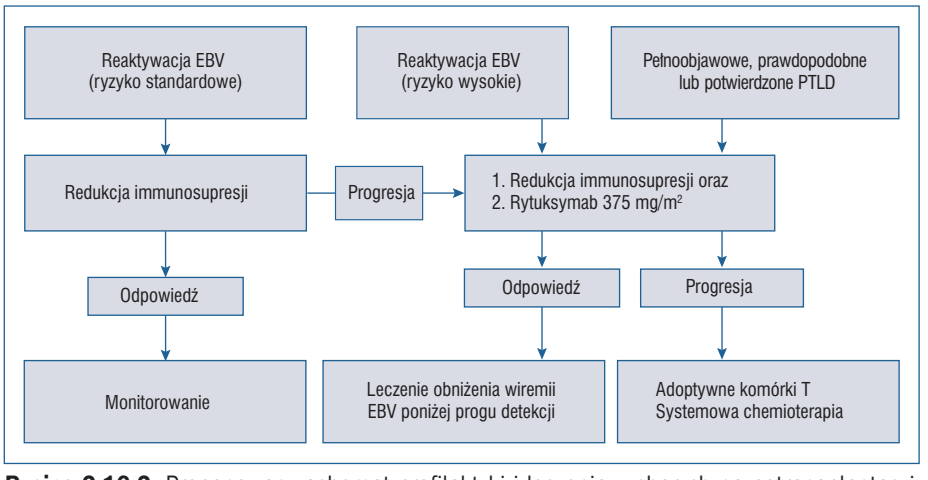
2.16.3.1. Zalecenia dotyczące rozpoznania i diagnostyki

Rozpoznanie PTLD po allo-HSCT ustala się na podstawie oceny liczby kopii EBV DNA i obecności objawów klinicznych (zwykle uszkodzenia narządowego) (IIA).

U chorych wysokiego ryzyka rozwoju PTLD po allo-HSCT należy prowadzić monitorowanie reaktywacji wirusa EBV co najmniej raz w tygodniu przez 6 miesięcy (IIA).

2.16.3.2. Leczenie HSCT-PTLD i rokowanie

Podobnie jak w PTLD po SOT, pierwszą interwencją jest RI, o ile to możliwe. Obserwować w oczekiwaniu na odpowiedź można tylko chorych bez objawów PTLD i bez istotnych czynników ryzyka. Sama RI jednak rzadko jest skuteczna, dlatego u pacjentów wysokiego ryzyka z reaktywacją EBV lub w przypadku pełnoobjawowego PTLD należy na-



Rycina 2.16.2. Proponowany schemat profilaktyki i leczenia u chorych na potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorders*) po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epsteina-Barr

tychmiast rozpocząć leczenie systemowe. Leki przeciwwirusowe, takie jak gancyklowir, nie są rutynowo stosowane, hamują bowiem jedynie proliferację wirusa, nie hamują zaś proliferacji komórek B. W codziennej praktyce klinicznej, poza RI, stosuje się rytuksymab w monoterapii. W przeciwieństwie do leczenia PTLD po SOT nie ma zaleceń dotyczących czasu leczenia rytuksymabem. Zazwyczaj jest ono kontynuowane do czasu obniżenia się wiremii EBV poniżej progu detekcji. Proponowane postępowanie profilaktyczne i lecznicze PTLD u biorców allo-HSCT przedstawiono na rycinie 2.16.2. Rokowanie u chorych z PTLD po allo-HSCT jest poważne: przeżycie pacjentów leczonych rytuksymabem wynosi 60–70%. Czynnikiem predykcyjnym dłuższego czasu przeżycia było zmniejszanie się wiremii w trakcie leczenia [16].

2.16.3.3. Zalecenia dotyczące leczenia PTLD po allo-HSCT

Leczenie PTLD po allo-HSCT obejmuje redukcje immunosupresji (o ile możliwe) i zastosowanie rytuksymabu (375 mg/m^2) do czasu obniżenia wiremii EBV poniżej 10^5 kopii/10^5 komórek jednojądrzastych (IIA).

Leczenie przeciwwirusowe hamujące proliferacje wirusa EBV nie jest rutynowo zalecane w leczeniu PTLD po allo-HSCT (II E).

Piśmiennictwo

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. i wsp. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127: 2375–2390.
2. Dharnidharka V.R., Webster A.C., Martinez O.M. i wsp. Post-transplant lymphoproliferative disorders. Nat. Rev. Dis. Primers 2016; 2: 15088.
3. Nijland M.L., Kersten M.J., Pals S.T. i wsp. Epstein-Barr virus-positive posttransplant lymphoproliferative disease after solid organ transplantation: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. Transplant. Direct. 2016; 2: e48.
4. Morscio J., Tousseyn T. Recent insights in the pathogenesis of post-transplantation lymphoproliferative disorders. World J. Transplant. 2016; 6: 505–516.
5. Kinch A., Baecklund E., Backlin C. i wsp. A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation: the role of Epstein-Barr virus, hepatitis C and diffuse large B-cell lymphoma subtype in clinical presentation and survival. Acta Oncol. 2014; 53: 669–679.
6. Parker A., Bowles K., Bradley J.A. i wsp. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients — BCSH and BTS Guidelines. Br. J. Haematol. 2010; 149: 693–705.
7. Trappe R.U., Dierickx D., Zimmermann H. i wsp. Response to rituximab induction is a predictive marker in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder and allows successful stratification into rituximab or R-CHOP consolidation in an international, prospective, multicenter phase II trial. J. Clin. Oncol. 2016; 2017; 35: 536–544.
8. Trappe R., Oertel S., Leblond V. i wsp. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. Lancet Oncol. 2012; 13: 196–206.
9. Cho Y.U., Chi H.S., Jang S. i wsp. Pattern analysis of Epstein-Barr virus viremia and its significance in the evaluation of organ transplant patients suspected of having posttransplant lymphoproliferative disorders. Am. J. Clin. Pathol. 2014; 141: 268–274.
10. Jagadeesh D., Woda B.A., Draper J. i wsp. Posttransplant lymphoproliferative disorders: risk, classification, and therapeutic recommendations. Curr. Treat. Options Oncol. 2012; 13: 122–136.
11. Zimmermann H., Trappe R.U. EBV and posttransplantation lymphoproliferative disease: what to do? Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2013; 2013: 95–102.

12. Evens A.M., Choquet S., Kroll-Desrosiers A.R. i wsp. Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 84 cases in the modern era. Am. J. Transplant. 2013; 13: 1512–1522.
13. Tiede C., Maecker-Kolhoff B., Klein C. i wsp. Risk factors and prognosis in T-cell posttransplantation lymphoproliferative diseases: reevaluation of 163 cases. Transplantation 2013; 95: 479–488.
14. Rasche L., Kapp M., Einsele H. i wsp. EBV-induced post transplant lymphoproliferative disorders: a persisting challenge in allogeneic hematopoetic SCT. Bone Marrow Transplant 2014; 49: 163––167.
15. Styczynski J., Gil L., Piątkowska M. i wsp. Zespół limfoproliferacyjny EBV-zależny po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych i transplantacjach narządowych: podobieństwa i różnice. Acta Haematol. Pol. 2010; 41: 35–44.
16. Styczynski J., Gil L., Tridello G. i wsp. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Clin. Infect. Dis. 2013; 57: 794–802.

2.17. Chłoniak Hodgkina

Tomasz Wróbel

2.17.1. Definicja

Chłoniak Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*; dawniej ziarnica złośliwa) jest chorobą nowotworową układu chłonnego. Obraz histologiczny HL charakteryzuje się obecnością niewielkiej liczby nowotworowych olbrzymich wielojądrzastych komórek Reed-Sternberga (R-S) oraz jednojądrzastych komórek Hodgkina, które stanowią jedynie 1–2% populacji komórek węzła chłonnego, ale indukują odczynową proliferację między innymi limfocytów, monocytów, histiocytów i makrofagów tworzących naciek ziarniczy.

2.17.2. Epidemiologia

Zachorowalność na HL ma charakter stały i w krajach rozwiniętych wynosi 2–3 przypadków, a śmiertelność 0,4 przypadku na 100 tys. na rok. Częstość zachorowań u mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 1,3:1.

Obserwuje się dwa szczyty zachorowań: w 3. dekadzie życia i po 50. roku życia. W krajach rozwijających się choroba częściej występuje w dzieciństwie. U rodzeństwa chorych na HL tej samej płci stwierdza się 10-krotnie wyższe ryzyko rozwoju choroby. W przypadku bliźniąt jednojajowych chorych na HL ryzyko zachorowania u rodzeństwa jest 99-krotnie wyższe niż u bliźniąt dwujajowych. Ponadto na wyższe ryzyko zachorowania wpływają: wyższy status socjoekonomiczny, mniejsza liczba rodzeństwa oraz skłonność do atopii, co prawdopodobnie ma związek z mniejszą ekspozycją na czynniki zakaźne w dzieciństwie. Dane epidemiologiczne i serologiczne wskazują, że zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) wiążą się z rozwojem HL. Genom EBV jest wykrywany w 20–80% materiału histologicznego z węzłów chłonnych. Związek zakażenia

ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) z częstością zachorowań na HL nie jest jednoznaczny. Natomiast u pacjentów z HIV choroba występuje zazwyczaj w stadiach zaawansowanych, nierzadko z lokalizacją pozawęzłową. U palaczy tytoniu częstość zachorowań na HL jest około 2-krotnie większa.

2.17.3. Diagnostyka

2.17.3.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Chłoniak Hodgkina nacieka głównie węzły chłonne. Podstawowym objawem jest niebolesne powiększenie węzłów chłonnych. Ponad 80% pacjentów zgłasza się do lekarza z powodu limfadenopatii obwodowej zlokalizowanej powyżej przepony, często z towarzyszącym powiększeniem węzłów chłonnych przedniego śródpiersia. Najczęściej w przebiegu HL dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych szyjnych, nadobojczykowych i pachowych. Śledziona jest nacieczona w około 30% przypadków. Powiększenie węzłów chłonnych o lokalizacji wyłącznie podprzeponowej dotyczy jedynie 10–20% chorych. Rozsiana limfadenopatia występuje rzadko, podobnie jak zajęcie pierścienia Waldeyera, tylnego śródpiersia czy węzłów krezkowych.

Powiększenie węzłów chłonnych może przebiegać bez żadnych innych dolegliwości. Objawy systemowe, takie jak gorączka powyżej 38°C, nocne poty oraz utrata masy ciała (> 10% w ciągu 6 miesięcy), dotyczą około 30% pacjentów. W przebiegu choroby może wystąpić uporczywy świąd skóry. U niektórych chorych pojawia się ból zajętych węzłów chłonnych po spożyciu alkoholu. Objawy systemowe częściej występują u starszych osób i wiążą się z niekorzystnym rokowaniem. Uważa się, że obecność jednocześnie gorączki i utraty masy ciała jest rokowniczo bardziej niekorzystna niż sama nadpotliwość. Duża masa węzłowa w śródpiersiu może powodować uporczywy kaszel, duszność oraz objawy zespołu żyły czczej górnej.

Lokalizacja pozawęzłowa HL rzadko występuje. Choroba może się szerzyć przez ciągłość lub rozsiewać drogą krwionośną. Do najczęściej zajmowanych narządów pozalimfatycznych należą: płuca, wątroba, szpik kostny i kości.

2.17.3.2. Badania obrazowe i laboratoryjne

2.17.3.2.1. Badania hematologiczne

Odczyn Biernackiego (OB) ma znaczenie rokownicze we wczesnych stadiach. Ponadto zmiana OB często koreluje z odpowiedzią na leczenie i z nawrotem choroby. Morfologia, rozmaz, płytki krwi: w obrazie krwi często obserwuje się granulocytozę, limfopenię oraz nadpłytkowość. Badania biochemiczne obejmują: parametry funkcji nerek (kreatynina, kwas moczowy, mocznik), dehydrogenazę mleczanową (LDH, *lactate dehydrogenase*), białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), wapń zjonizowany, albuminy w surowicy. Na parametry funkcji wątroby składają się: aminotransferaza asparaginianowa (ASpaT, *aspartate aminotransferase*), aminotransferaza alaninowa (AlAT, *alanine aminotransferase*), gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP), fosfataza alkaliczna (ALP, *alkaline phosphatase*), bilirubina. Nieprawidłowości przy rozpoznaniu stanowią podstawę do wykonania badań obrazowych w celu wykluczenia nacieku wątroby. Fosfataza alkaliczna jest

niespecyficznym markerem. Wzrost jej aktywności może wystąpić w przebiegu zmian w wątrobie, także w przebiegu nacieczenia kośćca. Wzrost aktywności ALP bez cech zmian w wątrobie powinien skłaniać do wykonania badań obrazowych kości (badanie radiologiczne [RTG], scyntygrafia).

2.17.3.2.2. Mielogram i trepanobiopsja

Zajęcie szpiku kostnego w przebiegu HL jest rzadkie. Jednak potwierdzenie infiltracji wpływa na określenie stadium zaawansowania (stadium IV), a co za tym idzie — rodzaju planowanego leczenia. Badanie szpiku nie jest obecnie wymagane, o ile wyjściowo wykonano badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography–computed tomography*), które wykluczyło zajęcie szpiku. U chorych ocenianych wyłącznie za pomocą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) biopsja szpiku jest nadal zalecana.

Należy również wykonać badanie ogólne moczu i badania wirusologiczne w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i C (HCV, *hepatitis C virus*) oraz HIV, a także elektrokardiografię (EKG) i echokardiografię (frakcja wyrzutowa w spoczynku).

2.17.3.2.3. Badania obrazowe

Badanie RTG klatki piersiowej nie jest obecnie wymagane do oceny zaawansowania choroby ze względu na mniejszą czułość niż CT. Z kolei PET-CT jest rekomendowaną metodą obrazowania w ocenie stopnia zaawansowania choroby przed rozpoczęciem leczenia. Wykonanie badania PET-CT przed wdrożeniem leczenia pozwala także na użycie tej metody, dzięki porównaniu zmian aktywności metabolicznej narządów zajętych przez HL, do wczesnej oceny terapii oraz do kontroli po zakończeniu procesu terapeutycznego. Ocena aktywności powinna uwzględniać 5-punktową skalę z Deauville. W ocenie zaawansowania za pomocą CT należy wykonać badanie szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy małej. Metoda ta jest pomocna w planowaniu radioterapii.

Badania wykonywane w specjalnych okolicznościach są następujące:

— rezonans magnetyczny — przydatny w ocenie lokalizacji pozawęzłowych, na przykład w tkankach miękkich lub w obrębie układu nerwowego. Ponadto jest wykorzystywany w celu oceny zaawansowania choroby u pacjentek w ciąży;
— scyntygrafia;
— badanie ultrasonograficzne (USG).

2.17.3.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Chłoniak Hodgkina charakteryzuje się unikatowym obrazem histopatologicznym, który składa się z charakterystycznych dla tej choroby komórek R-S i Hodgkina. Są one obecne w nacieku w bardzo niewielkim odsetku (1–2%). Dominującą komponentę nacieku stanowią natomiast nienowotworowe komórki zapalne (limfocyty, monocyty, plazmocyty i granulocyty). Komórki R-S są to duże jedno- lub wielojądrzaste komórki z kwasochłonnymi jąderkami. Wykazują zwykle ekspresję antygenów CD15 i CD30. W przeciwieństwie do postaci klasycznej HL podtyp guzkowy z przewagą limfocytów charakteryzuje się

ekspresją CD20 i CD45 oraz brakiem ekspresji CD15 i CD30. Typy histologiczne HL są następujące:

— postać klasyczna HL (cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) — stanowi 95% przypadków. W obrębie tej postaci wyróżnia się cztery podtypy histologiczne:
  • ze stwardnieniem guzkowym (NS, *nodular sclerosis*) — najczęściej spotykany podtyp histologiczny; stanowi około 70% przypadków. Zwykle rozpoznawany u młodych pacjentów (szczególnie u kobiet) we wczesnym stadium choroby z lokalizacją nadprzeponową,
  • mieszanokomórkowy (MC, *mixed cellularity*) — drugi pod względem częstości występowania podtyp histologiczny (20% przypadków). Częściej niż NS stwierdzany w lokalizacji podprzeponowej oraz u mężczyzn w stadiach zaawansowanych z objawami B,
  • bogatolimfocytarny (LR, *lymphocyte-rich*) — około 5% przypadków,
  • ubogolimfocytarny (LD, *lymphocyte-depleted*) — około 1% przypadków. Najczęściej rozpoznawany u starszych osób oraz w przebiegu zakażenia HIV. Rozpoznanie następuje zwykle w zaawansowanym stadium, częściej niż w innych podtypach występuje lokalizacja pozawęzłowa, a przebieg kliniczny jest bardziej agresywny;
— postać guzkowa z przewagą limfocytów HL (NLPHL, *nodular lymphocyte-predominant*). Ta postać choroby jest zazwyczaj rozpoznawana we wczesnych stadiach. Ma tendencję do późnych nawrotów. Ze względu na ekspresję antygenu CD20 możliwe jest jej leczenie rytuksymabem.

2.17.3.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Podstawą rozpoznania jest ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Podstawą oceny histopatologicznej powinna być klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*).

2.17.3.4.1. Różnicowanie

Obraz histologiczny klasycznych postaci choroby jest charakterystyczny. Chłoniak Hodgkina powinien być różnicowany z chłoniakami nie-Hodgkina, takimi jak pierwotny chłoniak śródpiersia B-komórkowy, chłoniak rozlany z dużych limfocytów B EBV+ wieku podeszłego, chłoniak anaplastyczny z dużych komórek CD30+. W różnicowaniu powinno się także brać pod uwagę nienowotworowe choroby mogące przebiegać z ziarniniakowym nacieczeniem węzłów chłonnych, na przykład gruźlicę, sarkoidozę.

2.17.3.5. Określenie stopnia zaawansowania

Klinicznej oceny zaawansowania dokonuje się na podstawie klasyfikacji Ann Arbor (modyfikacja z Lugano):

— stadium I — zajęcie jednego węzła chłonnego lub jednej grupy przylegających węzłów chłonnych, lub pojedynczego narządu albo miejsca pozalimfatycznego (E);
— stadium II — zajęcie dwóch lub większej liczby grup węzłowych po jednej stronie przepony albo ograniczone zajęcie narządu lub miejsca pozalimfatycznego z zajęciem jednej lub większej liczby grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony;

— stadium III — zajęcie węzłów chłonnych lub narządu pozawęzłowego po obu stronach przepony; zajęcie węzłów chłonnych powyżej przepony i zajęcie śledziony;
— stadium IV — rozlane lub rozsiane zajęcie jednego lub większej liczby narządów pozalimfatycznych albo tkanek z zajęciem węzłów lub bez niego;
— A — bez objawów systemowych;
— B — z obecnością objawów systemowych (gorączka > 38°C, utrata 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, nocne poty);
— E — pojedyncze, zlokalizowane zajęcie narządu pozalimfatycznego (z wyjątkiem wątroby i szpiku kostnego).

2.17.3.6. Czynniki prognostyczne

Stadia kliniczne HL określa się według klasyfikacji GHSG (*German Hodgkin Study Group*) lub EORTC/GELA (*European Organization for Research and Treatment of Cancer/ /Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) (tab. 2.17.1). Czynniki prognostyczne wczesnych stadiów I–II HL zaprezentowano w tabeli 2.17.2.

Tabela 2.17.1. Stadia kliniczne chłoniaka Hodgkina według GHSG (*German Hodgkin Study Group*) i EORTC/GELA (*European Organization for Research and Treatment of Cancer/Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) (źródło [1])

Okres choroby	Kryteria	
	GHSG	EORTC/GELA
Stadium wczesne	CS I–II Brak czynników ryzyka	CS I–II (lokalizacja nadprzeponowa) Brak czynników ryzyka
Stadium pośrednie	CS I, CSIIA ≥ 1 czynnik ryzyka CS IIB z czynnikami ryzyka c)*/d)*	CS I–II (lokalizacja nadprzeponowa) ≥ 1 czynnik ryzyka
Stadium zaawansowane	CS IIB z czynnikami ryzyka a)*/b)* CS III–IV	CS III–IV

**Patrz* tab. 2.17.2; B — występowanie objawów ogólnych; CS (*clinical stage*) — stadium kliniczne

Tabela 2.17.2. Czynniki prognostyczne wczesnych stadiów I–II chłoniaka Hodgkina według GHSG (*German Hodgkin Study Group*) i EORTC/GELA (*European Organization for Research and Treatment of Cancer/Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) (źródło [1])

GHSG	EORTC/GELA
a) Guz śródpiersia MTR > 1/3*	Guz śródpiersia MTR > 1/3
b) Lokalizacja pozawęzłowa	Wiek ≥ 50. rż.
c) OB > 50 mm/h bez B; > 30 mm/h z B	OB > 50 mm/h bez B; > 30 mm/h z B
d) Liczba zajętych grup węzłowych ≥ 3	Liczba zajętych grup węzłowych ≥ 4

*MTR (*mediastinal thoracic ratio*) > 1/3 — guz śródpiersia większy niż 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej; B — objawy ogólne; OB — odczyn Biernackiego

Tabela 2.17.3. Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS, *International Prognostic System*) dla zaawansowanej postaci chłoniaka Hodgkina (źródło [1])

Stężenie albumin w surowicy < 40 g/l
Stężenie hemoglobiny < 10,5 g/dl
Płeć męska
Wiek > 45 lat
Stadium zaawansowania IV według klasyfikacji Ann Arbor
Liczba leukocytów > 15 g/l
Liczba limfocytów < 0,6 g/l lub 8% w rozmazie krwi obwodowej

Tabela 2.17.4. Grupy ryzyka w zaawansowanej postaci chłoniaka Hodgkina według Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego (IPS, *International Prognostic System*)

Grupa ryzyka	Liczba czynników ryzyka
Niskie ryzyko	0–2
Wysokie ryzyko	3–7

W zaawansowanych stadiach HL stosuje się Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS, *International Prognostic System*) (tab. 2.17.3, 2.17.4). Poprawa wyników leczenia osiągnięta w ostatnich kilkunastu latach sprawiła, że różnice między poszczególnymi grupami ryzyka IPS się zatarły. Praktyczne zastosowanie IPS wydaje się obecnie ograniczone. Coraz większe znaczenie prognostyczne zyskuje natomiast badanie PET: w zaawansowanym HL dodatni wynik badania PET wykonany po 2 cyklach ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) (PET2+) jest niezależnym od IPS niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Rokownicze znaczenie badania PET po 2 cyklach chemioterapii u pacjentów we wczesnych stadiach choroby nie jest jednoznacznie potwierdzone.

2.17.4. Leczenie

2.17.4.1. Leczenie pierwszej linii

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby z uwzględnieniem czynników prognostycznych (tab. 2.17.5). Wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. Obecnie jest coraz więcej danych wskazujących na rolę wczesnej oceny PET-CT po 2. cyklu chemioterapii w indywidualizacji terapii. U młodych mężczyzn przed rozpoczęciem chemioterapii należy rozważyć zamrożenie nasienia. Kobietom w okresie rozrodczym należy zaproponować konsultację specjalistyczną dotyczącą zachowania płodności. Leczenie pierwszego rzutu obejmuje dwa schematy: ABVD (tab. 2.17.6) i BEACOPPesc (tab. 2.17.7).

Tabela 2.17.5. Leczenie pierwszej linii chłoniaka Hodgkina (źródło [1])

Grupa terapeutyczna	Kryteria wg GHSG	Sposób postępowania
Okres wczesny wg GHSG	CS I–II bez czynników ryzyka	2 × ABVD + IS-RT 20 Gy/T na okolice pierwotnie zajęte Terapia zależna od PET2: — jeśli PET2(–), to dodatkowo 1 × ABVD + IS-RT 20 Gy — jeśli PET2(+), to 2 × BEACOPPesc + IS-RT 30 Gy
Okres pośredni wg GHSG	CS I CS IIA z ≥ 1 czynnikiem ryzyka CS IIB z czynnikami ryzyka c/d	4 × ABVD + IS-RT 30 Gy/T lub 2 × BEACOPPesc + 2 × ABVD + IS-RT 30 Gy/T na okolice pierwotnie zajęte (chorzy ≤ 60. rż.) Terapia zależna od PET2: — jeśli PET2(–), to dodatkowo 2 × ABVD + IS-RT 30 Gy — jeśli PET2(+), to 2 × BEACOPPesc + IS-RT 30 Gy
Okres zaawansowany wg GHSG	CS IIB z czynnikami ryzyka a/b CS III–IV	6–8 × ABVD lub 6 × BEACOPPesc (chorzy ≤ 60. rż.) + IS-RT na zmiany resztkowe ≥ 2,5 cm PET(+) Terapia zależna od PET2: — 2 × ABVD; jeśli PET2(–), to dodatkowo 4 × AVD, jeśli PET2(+), to dodatkowo 4 × BEACOPPesc lub 4 × ABVD — 2 × BEACOPPesc; jeśli PET2 (–), to dodatkowo 2 × BEACOPPesc, jeśli PET2(+), to dodatkowo 4 × BEACOPPesc We wszystkich przypadkach zaleca się IS-RT na zmiany resztkowe PET2(+) ≥ 2,5 cm

GHSG — *German Hodgkin Study Group*; CS (*clinical stage*) — stadium kliniczne; ABVD — adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna; IS-RT (*involved-site radiation therapy*) — radioterapia miejsc pierwotnie zajętych; PET2(–) — ujemny wynik badania PET po 2 cyklach ABVD; PET2(+) — dodatni wynik badania PET po 2 cyklach ABVD; BEACOPPesc (*BEACOPP escalated*) — bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon w dawkach eskalowanych

Tabela 2.17.6. Schemat ABVD

Lek	Dawka	Dzień
Adriamycyna	25 mg/m^2 *i.v.*	1.,15.
Bleomycyna	10 mg/m^2 *i.v.*	1.,15.
Winblastyna	6 mg/m^2 *i.v.*	1.,15.
Dakarbazyna	375 mg/m^2 *i.v.*	1.,15.

Kolejny cykl w 29. dniu; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie

2.17.4.1.1. Chorzy w stadiach wczesnym i pośrednim (CS I–IIB z czynnikami ryzyka c/d wg GHSG)

Leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z radioterapią. We współczesnych standardach *International Lymphoma Radiation Oncology Group* (ILROG) zaleca się ograniczenia radioterapii do miejsc pierwotnie zajętych (IS-RT, *involved-site radiation therapy*) zamiast dotychczasowej radioterapii na pola pierwotnie zajęte (IF-RT, *involved-*

Tabela 2.17.7. Schemat BEACOPP eskalowany

Lek	Dawka	Dzień
Bleomycyna	10 mg/m^2 *i.v.*	8.
Etopozyd	200 mg/m^2 *i.v.*	1., 2., 3.
Adriamycyna	35 mg/m^2 *i.v.*	1.
Cyklofosfamid	1250 mg/m^2 *i.v.*	1.
Winkrystyna	1,4 mg/m^2 (maks. 2 mg) *i.v.*	8.
Prokarbazyna	100 mg/m^2 *p.o.*	1.–7.
Prednizon	40 mg/m^2 *p.o.*	1.–14.
G-CSF	*s.c.*	Od 8. dnia

Kolejny cykl w 22. dniu; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *s.c.* (*subcutaneous*) — podskórnie; G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

-field radiation therapy). Zdaniem ekspertów ILROG taka strategia, mimo że nie została zweryfikowana w badaniach randomizowanych, pozwala na skuteczną kontrolę choroby z ograniczeniem obszaru poddanego napromienianiu [2].

U chorych z grupy niskiego ryzyka (stadium wczesne choroby wg GHSG i EORTC/GELA) wystarcza zastosowanie 2 cykli ABVD i IS-RT 20 Gy/T (IA). W terapii zależnej od PET u chorych z negatywnym wynikiem badania po 2 cyklach ABVD zaleca się podanie 3. cyklu ABVD i napromienianie miejsc pierwotnie zajętych dawką 20 Gy [3]. U chorych z dodatnim wynikiem PET2 należy intensyfikować leczenie, podając dodatkowo 2 cykle BEACOPPesc (BEACOPP *escalated*, bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon w dawkach eskalowanych) z następową IS-RT dawką 30 Gy.

Natomiast u osób obarczonych niekorzystnym ryzykiem (stadium pośrednie choroby wg GHSG i EORTC/GELA) powinno się stosować 4 cykle ABVD i IS-RT 30 Gy/T (IA). Alternatywą w tej grupie pacjentów (≤ 60 lat) są 2 cykle BEACOPPesc + 2 cykle ABVD, a następnie IS-RT dawką 30 Gy (IA). W terapii zależnej od PET u chorych z negatywnym wynikiem badania po 2 cyklach ABVD zaleca się podanie kolejnych 2 cykli ABVD i IS-RT dawką 30 Gy. U chorych z dodatnim wynikiem PET2 należy intensyfikować leczenie, podając dodatkowo 2 cykle BEACOPPesc z następową IS-RT dawką 30 Gy [4, 5].

Terapię zależną od PET-CT we wczesnych stadiach oceniano w dwóch badaniach randomizowanych typu *non-inferiority*. W badaniach RAPID (*Randomised phase III trial to determine the role of FDG-Pet imaging in clinical stages Ia/IIa Hodgkin's disease*) i H10 grupy EORTC oceniano możliwość odstąpienia od radioterapii u chorych PET2(–) [6–8]. Oba badania przyniosły wynik negatywny; nie osiągnięto założonych celów — odsetek nawrotów w grupie niepoddanej napromienianiu w porównaniu z grupą leczoną standardowo był wyższy od założonego. Brakuje zatem przesłanek do odstąpienia od radioterapii u pacjentów we wczesnych stadiach choroby (IA). Mimo to warto podkreślić, że rokowanie u chorych PET2(–) niepoddanych radioterapii jest bardzo dobre, z ryzykiem nawrotu poniżej 10%.

U chorych PET2(+) należy rozważyć intensyfikację leczenia za pomocą 2 cykli BEACOPPesc z następową radioterapią. W badaniu H10 grupy EORTC dowiedziono, że taka intensyfikacja znacząco poprawia odsetek 5-letniego przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby. Dotychczas nie wykazano jednak korzyści w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [9].

Radioterapia konsolidująca pozostaje standardem leczenia chorych z dużą masą guza (*bulky*) zlokalizowaną przeważnie w śródpiersiu (IB). Możliwość ograniczenia leczenia do samej chemioterapii u pacjentów z negatywnym wczesnym wynikiem badania PET pozostaje przedmiotem badań klinicznych. W wybranych przypadkach (przeciwwskazania do radioterapii) u chorych bez dużej masy węzłowej w leczeniu wczesnych stadiów HL możliwe jest stosowanie 4–6 cykli samej chemioterapii ABVD (IB). Decyzja o odstąpieniu od radioterapii powinna być skonsultowana z radioterapeutą oraz przedyskutowana z chorym; należy omówić korzyści i ryzyko związane z radioterapią i dodatkowymi cyklami chemioterapii (IB).

2.17.4.1.2. Chorzy w stadiach zaawansowanych (CS IIB z czynnikami ryzyka a/b, CS III–IV wg GHSG)

Niektóre grupy badawcze do stadiów zaawansowanych zaliczają także pacjentów w stadium IIB obciążonych takimi czynnikami ryzyka, jak *bulky disease* lub lokalizacja pozawęzłowa. W leczeniu stadiów zaawansowanych stosuje się chemioterapię według protokołu ABVD 6–8 cykli z radioterapią na zmiany resztkowe (IA). Alternatywnie u chorych do 60. roku życia można zastosować 6 cykli BEACOPPesc z radioterapią na zmiany resztkowe PET(+) o wielkości powyżej 2,5 cm (IA) [10–12].

W terapii zależnej od PET u chorych z negatywnym wynikiem badania (≤ 3 pkt. w skali Deauville) po 2 cyklach ABVD zaleca się podanie kolejnych 4 cykli AVD (ABVD bez bleomycyny). Postępowanie takie należy szczególnie rozważyć u pacjentów starszych oraz u osób obciążonych czynnikami ryzyka wystąpienia toksyczności płucnej. U chorych z dodatnim wynikiem PET2 należy intensyfikować leczenie, podając dodatkowo 4 cykle BEACOPPesc. Dopuszczalne jest także kontynuowanie terapii ABVD do 6 cykli. Liczne analizy retrospektywne wskazują, że u chorych w stadiach zaawansowanych leczonych ABVD z PET2(+) ryzyko niepowodzenia jest bardzo wysokie (72–87%) [13]. Wczesna eskalacja leczenia za pomocą BEACOPPesc pozwala w tej niekorzystnej rokowniczo grupie na uzyskanie PFS powyżej 60%. W dostępnych publikacjach wyniki leczenia eskalującego porównuje się z wynikami grup historycznych lub badań retrospektywnych. Jednak mimo braku badań randomizowanych wydaje się, że rokowanie u chorych PET2(+), którzy mieliby kontynuować leczenie ABVD, jest na tyle złe, że uzasadnia rozważenie chemioterapii eskalującej (IIIB) [14, 15].

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie według schematu BEACOPPesc, po osiągnięciu negatywizacji PET2 (≤ 2 pkt. w skali Deauville) mogą otrzymać dodatkowo tylko 2 kolejne cykle BEACOPPesc. Zmniejszenie liczby cykli BEACOPPesc do łącznie 4 obniża ryzyko toksyczności bez pogorszenia skuteczności. Jednak chorzy PET2(+) (≥ 3 pkt. w skali Deauville) powinni kontynuować leczenie do 6 cykli BEACOPPesc [16].

W metaanalizie obejmującej ponad 10 tys. pacjentów wykazano, że w leczeniu pierwszej linii zaawansowanych postaci HL BEACOPPesc wykazuje przewagę nad ABVD

w odniesieniu do OS chorych. Schemat BEACOPPesc nie powinien być jednak stosowany u pacjentów powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną (IIA) [17]. Ostatecznie przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę, że wprawdzie BEACOPPesc pozwala na lepszą kontrolę choroby niż ABVD, to jednak wiąże się z większą toksycznością hematologiczną, ryzykiem wtórnych zespołów mielodysplastycznych/ostrych białaczek oraz bezpłodności [12]. Mimo braku badań prospektywnych chorzy z wyższym wskaźnikiem IPS, ze względu na wyższe ryzyko wznowy, wydają się dobrymi kandydatami do zastosowania BEACOPPesc (IIB).

Ostatnio wykazano, że skojarzona terapia złożona z sześciu cykli AVD z brentuksymabem vedotin wydłuża zmodyfikowany PFS w porównaniu ze standardowym schematem ABVD. Leczenie skojarzone było jednak związane ze zwiększoną toksycznością hematologiczną i neuropatią [18].

Radioterapia w leczeniu zaawansowanych postaci HL jest stosowana na zmiany resztkowe PET(+) w dawce 30–36 Gy (IA).

2.17.4.1.3. Leczenie chłoniaka Hodgkina w postaci guzkowej z przewagą limfocytów

Stadium IA bez czynników ryzyka można leczyć samą IS-RT w dawce 30 Gy, natomiast pozostałe stadia powinny być leczone podobnie jak klasyczna postać choroby (IIIA). Ze względu na dodatnią ekspresję antygenu CD20 w tym podtypie HL dodanie rytuksymabu może poprawić wyniki leczenia [19, 20].

2.17.4.1.4. Leczenie progresji/nawrotów

Wysokodawkowana chemioterapia z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) jest standardem postępowania w nawrotowej/opornej postaci HL (IIA). Ta metoda leczenia pozwala na uzyskanie trwałych odpowiedzi u około połowy chorych w nawrocie. Najlepsze wyniki uzyskuje się u pacjentów z późną wznową (> 12 miesięcy) i z zachowaną chemiowrażliwością [21, 22]. Podwójne auto-HSCT może stanowić opcję terapeutyczną u chorych pierwotnie chemiooopornych lub w nawrocie wysokiego ryzyka (IIIB) [23]. Ten rodzaj intensyfikacji leczenia pozwala uzyskać 5-letnie OS u 57% pacjentów. Zastosowanie brentuksymabu vedotin (przeciwciała monoklonalnego anty-CD30) w leczeniu podtrzymującym po auto-HSCT u chorych obciążonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka nawrotu (definiowanym jako: choroba pierwotnie oporna, wznowa po I linii leczenia w czasie < 12 miesięcy, wznowa pozawęzłowa) zmniejsza o 50% ryzyko progresji w ciągu 2 lat (IA) [24].

Przy kwalifikacji chorych do auto-HSCT należy pamiętać także o wczesnej i późnej toksyczności wysokodawkowanej chemioterapii — między innymi zwiększonym ryzyku wtórnych nowotworów, kardiotoksyczności i bezpłodności [25, 26].

Stosuje się różne schematy w kondycjonowaniu przed auto-HSCT, na przykład BEAM (BCNU [karmustyna], etopozyd, cytozar, melfalan), CBV (cyklofosfamid, BCNU, etopozyd). Nie wykazano dotychczas znaczącej przewagi któregoś z proponowanych protokołów.

Do negatywnych czynników rokowniczych u chorych z nawrotem i/lub opornych na chemioterapię przed auto-HSCT zalicza się między innymi wznowę w czasie krótszym niż

12 miesięcy, stadium III/IV według Ann Arbor w nawrocie oraz wznowę w miejscach uprzednio napromienianych. Autorzy są zgodni, że chemiowrażliwość na leczenie ratunkowe jest głównym czynnikiem warunkującym skuteczność autotransplantacji, szczególnie zaś źle rokującą grupą są pacjenci pierwotnie oporni na chemioterapię.

2.17.4.1.5. Leczenie ratunkowe przed przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

Optymalny protokół chemioterapii drugiego rzutu powinien się cechować skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec macierzystych komórek krwiotwórczych — dzięki temu umożliwia mobilizację komórek macierzystych i wykonanie przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). W leczeniu drugiego rzutu zaś stosuje się schematy DHAP (tab. 2.17.8) i IGEV (tab. 2.17.9).

Z powodu braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatynie: DHAP (deksametazon, arabinozyd cytozyny [Ara-C], cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, mesna), GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna) (II–IIIA) [27, 28]. Zaletą tych ostatnich jest możliwość stosowania ambulatoryjnego. Ich toksyczność jest podobna, głównie hematologiczna oraz ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

Bendamustyna stanowi opcję terapeutyczną u chorych z nawrotem/opornością. Stosowana w monoterapii w dawce 120 mg/m^2 pozwala na uzyskanie odpowiedzi wynoszącej 53%, w tym całkowitej remisji (CR) równej 33% (IIA) [29]. Obiecującym schematem terapeutycznym jest protokół BeGEV (bendamustyna, gemcytabina, winorelbina). W ba-

Tabela 2.17.8. Schemat DHAP

Lek	Dawka	Dzień
Deksametazon	40 mg	1.–4.
Ara-C	2000 mg/m^2 2 × d.	2.
Cisplatyna	100 mg/m^2	1.

Ara-C — arabinozyd cytozyny

Tabela 2.17.9. Schemat IGEV

Ifosfamid	2000 mg/m^2	1.–4.
Gemcytabina	800 mg/m^2	1., 4.
Winorelbina	20 mg/m^2	1.
Mesna	2600 mg/m^2	1.–4.

daniu II fazy ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 83%, a CR uzyskano u 73% chorych. Większość chorych poddano następnie auto-HSCT (IIA) [30].

Brentuksymab vedotin (*Adcetris*®, SGN-35) jest przeciwciałem chimerowym anty-CD30 powiązanym kowalencyjnie z inhibitorem mikrotubuli — aurystatyną E jednometylowaną. U chorych z nawrotowym/opornym HL, po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii z auto-HSCT, po zastosowaniu brentuksymabu vedotin ogólny odsetek odpowiedzi wynosił 75%, a CR — 34% (IIA) [31]. Możliwe jest także zastosowanie brentuksymabu vedotin w monoterapii jako leczenia ratunkowego przed auto-HSCT (IIIB). W badaniach II fazy stosowano także skojarzone leczenie bendamustyną z brentuksymabem vedotin (IIIB). Obiecującą grupą leków są przeciwciała przeciw receptorom programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed death receptor 1*), które — hamując interakcję między receptorem a ligandem PD-1/PD-L1 — przywracają aktywność limfocytów T cytotoksycznych. W badaniach II fazy przeciwciała z tej grupy leków (niwolumab i pembrolizumab) wykazały dużą efektywność w leczeniu nawrotowych/opornych postaci HL, w tym także u chorych po niepowodzeniu auto-HSCT i po uprzednim leczeniu brentuksymabem vedotin (IIA) [32, 33]. Leki te są dobrze tolerowane, jednak zwraca się uwagę na ryzyko wystąpienia powikłań o charakterze schorzeń autoimmunizacyjnych, na przykład autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy, skóry, jelit, wątroby, płuc. Niektóre doniesienia wskazują także na zwiększone ryzyko wystąpienia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u chorych poddanych allo-HSCT leczonych uprzednio przeciwciałami anty-PD1.

Dobór leczenia kolejnego rzutu zależy między innymi od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących (np. upośledzenie funkcji nerek ogranicza zastosowanie cisplatyny), rodzaju stosowanego leczenia pierwszego rzutu, na przykład skumulowaną dawką antracyklin i bleomycyny, zastosowania poprzedzającej radioterapii. Chorzy powinni być poddani ocenie po 2 kursach chemioterapii. W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej częściowej odpowiedzi należy zmienić stosowany protokół. Uzyskanie całkowitej remisji metabolicznej przed auto-HSCT poprawia rokowanie chorych [34].

Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych na HL pozostaje opcją terapeutyczną stosowaną zwykle u chorych po niepowodzeniu leczenia za pomocą allo-HSCT. Jej efektywność jest jednak ograniczona dostępnością dawcy oraz możliwością uzyskania redukcji masy nowotworowej przed przeszczepieniem. Wprowadzenie kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*) pozwala na uzyskanie długoletnich przeżyć u 20–30% pacjentów. Istnieją doniesienia o dobrej skuteczności przeszczepień haploidentycznych u chorych na HL (IIIC) [35, 36].

Napromienianie nie powinno być stosowane w monoterapii nawrotowych/opornych rozsianych postaci HL. Mogą jednak stanowić opcję terapeutyczną u chorych ze zlokalizowaną późną wznową, bez objawów B i innych wymienionych wcześniej czynników ryzyka. W tej grupie pacjentów radioterapia jako jedyna forma leczenia pozwala na osiągnięcie CR wynoszącej ponad 70% i przeżycia 5-letniego ponad 50% (IIB). Radioterapia może być też pomocna w leczeniu skojarzonym w celu eliminacji zmian resztkowych po chemioterapii ratunkowej [37].

2.17.4.1.6. Leczenie chorych w nawrocie niekwalifikujących się do auto-HSCT

Istnieje grupa pacjentów, u których ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące występują przeciwwskazania do auto-HSCT. W tej grupie chorych stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią. U chorych z późnym nawrotem można zastosować ponownie leki użyte w pierwszej linii.

2.17.4.1.7. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Wczesna ocena skuteczności leczenia w stadiach I/II powinna być wykonana po zakończeniu chemioterapii, a przed rozpoczęciem radioterapii, natomiast w stadiach zaawansowanych III/IV — po 4 cyklach chemioterapii. U chorych w stadiach zaawansowanych leczonych ABVD należy wykonać wczesną ocenę PET-CT po 2. cyklu.

Ocenę końcową przeprowadza się po zakończeniu leczenia. Powinna ona obejmować badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne oraz diagnostykę obrazową za pomocą PET-CT lub CT. Dodatni wynik badania PET-CT po zakończeniu leczenia może ujawnić obecność choroby resztkowej. Trzeba jednak pamiętać o wykluczeniu wyników fałszywie dodatnich, szczególnie jeśli PET wykonano zbyt wcześnie po zakończeniu terapii (4––6 tygodni) [38]. Kryteria odpowiedzi przedstawione w tabeli 2.17.10 opracowano w odniesieniu do wszystkich chłoniaków złośliwych. Chłoniak Hodgkina należy do chłoniaków FDG-awidnych. Nie u wszystkich pacjentów z HL badanie PET wykonuje się przed rozpoczęciem leczenia. W tych przypadkach w ocenie należy posługiwać się badaniem CT.

2.17.5. Obserwacja po leczeniu

Wizyty kontrolne powinny się odbywać co 3 miesiące przez pierwsze pół roku od zakończenia terapii, następnie co 6 miesięcy do 4. roku, a później raz w roku. Wizyta powinna obejmować: wywiad, badanie przedmiotowe, morfologię krwi z rozmazem, OB oraz badania biochemiczne. Badanie obrazowe powinny być wykonywane tylko w przypadku wystąpienia objawów klinicznych sugerujących wznowę (IIB).

U młodych osób należy kontrolować stężenie hormonów płciowych. Pacjenci, którzy byli poddani radioterapii szyi, wymagają oceny stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) raz w roku przez przynajmniej 2 lata. Podczas wizyt kontrolnych należy zwracać uwagę na objawy związane z późną toksycznością terapii — choroby serca i płuc. Ponadto u pacjentów wyleczonych z HL istnieje większe ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów (IA). Dlatego, na przykład, u osób napromienianych na śródpiersie powinno się wykonywać regularnie badania RTG klatki piersiowej, a u kobiet także mammografię [39–41].

2.17.6. Rokowanie

Rokowanie w HL jest dobre, a odsetek wyleczeń sięga 80%. Około 10% chorych (szczególnie w zaawansowanych stadiach) nie osiąga CR, a u kolejnych 20–30% pacjentów, którzy początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie, dochodzi do nawrotu choroby.

Tabela 2.17.10. Kryteria odpowiedzi na leczenie (klasyfikacja Lugano) (źródło [38])

Odpowiedź i lokalizacja	Ocena według PET-CT	Ocena według CT
Całkowita remisja	Całkowita odpowiedź metaboliczna	Całkowita odpowiedź radiologiczna (wszystkie poniższe)
Węzły chłonne i lokalizacja pozawęzłowa	*Score* 1, 2 lub 3 ze zmianą resztkową lub bez niej w skali 5-punktowej	Regresja węzłów chłonnych ≤ 1,5 cm w osi długiej Brak zmian pozawęzłowych
Zmiany niemierzalne	–	Nieobecne
Powiększenie narządów	–	Regresja do normy
Nowe zmiany	Brak	Brak
Szpik kostny	Brak wychwytu FDG w szpiku	Prawidłowy w ocenie morfologicznej; jeśli nieokreślony — negatywna immunohistochemia
Częściowa remisja	Częściowa odpowiedź metaboliczna	Częściowa remisja (wszystkie poniższe)
Węzły chłonne i lokalizacja pozawęzłowa	*Score* 4 lub 5 ze zmniejszonym wychwytem w porównaniu z badaniem wyjściowym i zmiany resztkowe niezależnie od wymiaru W ocenie wczesnej zmiany te sugerują wrażliwość na leczenie W ocenie po zakończeniu terapii zmiany te wskazują na obecność choroby resztkowej	≥ 50-proc. zmniejszenie SPD maksymalnie 6 największych węzłów i zmian pozawęzłowych Jeśli zmiana zbyt mała do oceny w CT, to należy przyjąć 5 × 5 mm jako wartość graniczną
Zmiany niemierzalne	–	Nieobecne/prawidłowe, zmniejszone, bez zwiększenia
Powiększenie narządów	–	Śledziona mniejsza o > 50% długości poza normą
Nowe zmiany	Brak	Brak
Szpik kostny	Zmiany resztkowe z wychwytem wyższym niż w prawidłowym szpiku, lecz zmniejszonym w porównaniu z badaniem wyjściowym (dopuszczalny rozlany wychwyt ze zmianami odczynowymi po chemioterapii). W przypadku utrzymujących się zmian ogniskowych w szpiku z jednoczesną odpowiedzią węzłową należy rozważyć MRI, biopsję lub powtórną ocenę	–

→

Tabela 2.17.10. cd. Kryteria odpowiedzi na leczenie (klasyfikacja Lugano) (źródło [38])

Odpowiedź i lokalizacja	Ocena według PET-CT	Ocena według CT
Brak odpowiedzi lub stabilizacja choroby	Brak odpowiedzi metabolicznej	Stabilizacja choroby
Węzły chłonne i lokalizacja pozawęzłowa	*Score* 4 lub 5 bez znaczących zmian w wychwycie FDG w badaniu wyjściowym, we wczesnej ocenie i po zakończeniu leczenia	< 50-proc. zmniejszenie SPD maksymalnie 6 największych węzłów i zmian pozawęzłowych; brak kryteriów progresji
Zmiany niemierzalne	–	
Powiększenie narządów	–	Bez progresji
Nowe zmiany	Brak	Bez progresji
Szpik kostny	Brak zmian w stosunku do badania wyjściowego	Brak
		–
Progresja choroby	Progresja metaboliczna	Progresja choroby spełniająca przynajmniej 1 z poniższych kryteriów
Węzły chłonne	*Score* 4 lub 5 ze wzrostem wychwytu w porównaniu z badaniem wyjściowym i/lub nowe ogniska FDG-awidne w przebiegu chłoniaka w ocenie wczesnej lub po zakończeniu leczenia	Progresja PPD — węzeł/zmiana nieprawidłowa z: — LDi > 1,5 cm i ze wzrostem o ≥ 50% od nadiru PPD i wzrost LDi lub SDi od nadiru — 0,5 cm dla zmian ≤ 2 cm — 1,0 cm dla zmian > 2cm W przypadku splenomegalii zwiększenie o > 50% wymiaru poprzedniego powiększenia powyżej normy. Jeśli nie było wyjściowej splenomegalii — wzrost przynajmniej o 2 cm od wartości wyjściowej
Lokalizacja pozawęzłowa		
Zmiany niemierzalne	Brak	Nowe zmiany lub progresja dotychczasowych
Nowe zmiany	Nowe zmiany FDG-awidne odpowiadające chłoniakowi	Wznowa zmian, które uległy regresji
		Nowy węzeł chłonny > 1,5 cm
		Nowy naciek pozawęzłowy > 1,0 cm
	W przypadku wątpliwości co do ich etiologii wskazana biopsja lub ponowne badanie PET	W przypadku zmiany mniejszej konieczne jednoznaczne potwierdzenie nacieku chłoniaka
Szpik kostny	Nowe lub nawrót ognisk FDG-awidnych	Nowa lub nawrotowa zmiana

PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; SPD (*sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions*) — suma wymiarów podłużnych zmian węzłowych lub naciekowych; LDi (*longest transverse diameter of a lesion*) — najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany; PPD (*cross product of the LDi and perpendicular diameter*) — iloczyn wektorowy LDi i wymiaru prostopadłego; SDi (*shortest axis perpendicular to the LDi*) — najkrótsza oś prostopadła do LDi; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny; FDG — fluorodezoksyglukoza

2.17.7. Szczególne sytuacje kliniczne

2.17.7.1. Leczenie chłoniaka Hodgkina u kobiet w ciąży

Chłoniak Hodgkina występuje głównie u osób młodych, a w około 3% dochodzi do zachorowania u kobiet będących w ciąży. Planując postępowanie terapeutyczne u chorującej na HL kobiety w ciąży, należy wziąć pod uwagę: oczekiwania pacjentki, dynamikę progresji i zaawansowanie HL oraz czas pozostały do rozwiązania. W większości przypadków możliwe jest doprowadzenie ciąży do planowego rozwiązania. W celu uniknięcia ekspozycji na promieniowanie jonizujące w ocenie stopnia zaawansowania choroby powinno się zastosować rezonans magnetyczny lub ultrasonografię (IC) [42].

Choroba rozpoznana w I trymestrze ciąży nie stanowi bezwzględnego wskazania do terminacji ciąży. Każda pacjentka powinna być oceniana indywidualnie. We wczesnych stadiach zlokalizowanych powyżej przepony, przy braku cech szybkiej progresji choroby pacjentka może pozostać pod obserwacją. Należy wówczas wcześniej indukować poród, a następnie rozpocząć standardową terapię systemową. Alternatywnie można zastosować od razu radioterapię z wykorzystaniem specjalnych osłon. Polichemioterapia stosowana w I trymestrze może się wiązać z ryzykiem wad wrodzonych u płodu, choć dane na ten temat w literaturze są sprzeczne.

W zaawansowanej ciąży można odsunąć leczenie do czasu porodu w 32.–36. tygodniu. W razie konieczności wdrożenia chemioterapii (obecność objawów B, zaawansowana choroba) można rozważyć stosowane winblastyny w monoterapii w dawce 6 mg/$/m^2$ co 2 tygodnie. Kortykosteroidy wykazują efekt przeciwchłoniakowy, przyspieszając jednocześnie dojrzewanie płodu. Istnieją też dane wskazujące, że chemioterapia ABVD może być bezpiecznie zastosowana od II trymestru ciąży (IC).

Rokowanie u pacjentek z HL rozpoznanym w okresie ciąży nie odbiega od rokowania w podobnej populacji chorych niebędących w ciąży.

2.17.7.2. Leczenie starszych pacjentów

Pacjenci powyżej 60. roku życia stanowią około 20% populacji chorych na HL. Chemioterapia według protokołu ABVD lub BEACOPP wiąże się u nich ze znaczną toksycznością. W planowaniu leczenia należy uwzględnić wiek biologiczny pacjenta i obecność schorzeń współistniejących. W retrospektywnej analizie Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*) starszych pacjentów z HL, leczonych głównie ABVD, wykazano, że mediana PFS w grupie wiekowej 60–69 lat wynosi 22 miesiące, natomiast u chorych w wieku 70 lat i starszych — tylko 16 miesięcy. Wyniki te są jeszcze gorsze u pacjentów z chorobami serca, u których mediana PFS wynosiła jedynie 9 miesięcy. Toksyczność ABVD w tej populacji sprawia, że konieczne jest nowe podejście do leczenia starszych pacjentów [43]. Brakuje badań randomizowanych w tej populacji. Protokół PVAG (prednizon, winblastyna, adriamycyna, gemcytabina) pozwala na uzyskanie CR wynoszącego 78% u starszych chorych (IIB) [44]. Natomiast zastosowanie protokołu VEPEMB (winblastyna, cyklofosfamid, prednizolon, prokarbazyna, etopozyd, mitoksantron) umożliwia osiągnięcie 74% u tych pacjentów (IIB).

Piśmiennictwo

1. Eichenauer D.A., Aleman B.M.P., Andre M. i wsp. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann. Oncol. 2018; 29 (supl. 4): ii19–ii29.
2. Specht L., Yahalom J., Illidge T. i wsp. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014; 89: 854–862.
3. Engert A., Franklin J., Eich H.T. i wsp. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 3495–3502.
4. Engert A., Plutschow A., Eich H.T. i wsp. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 2010; 363: 640–652.
5. von Tresckow B., Plutschow A., Fuchs M. i wsp. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 907–913.
6. Raemaekers J.M., Andre M.P., Federico M. i wsp. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J. Clin. Oncol. 2014; 32: 1188–1194.
7. Radford J., Illidge T., Counsell N. i wsp. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 1598–1607.
8. Radford J., Barrington S., Counsell N. i wsp. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a 'negative' PET scan after 3 cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID trial. Blood 2012; 120: 547.
9. Andre M.P.E., Girinsky T., Federico M. i wsp. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. J. Clin. Oncol. 2017; 35: 1786–1794.
10. Engert A., Diehl V., Franklin J. i wsp. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 4548–4554.
11. Engert A., Haverkamp H., Kobe C. i wsp. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2012; 379: 1791–1799.
12. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A. i wsp. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. N. Engl. J. Med. 2011; 365: 203–212.
13. Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L. i wsp. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 3746––3752.
14. Johnson P., Federico M., Kirkwood A. i wsp. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 2016; 374: 2419–2429.
15. Press O.W., Li H., Schöder H. i wsp. US Intergroup trial of response adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. J. Clin. Oncol. 2016; 34: 2020–2027.
16. Borchmann P., Goergen H., Kobe C. i wsp. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet 2017; 390: 2790–2802.
17. Skoetz N., Trelle S., Rancea M. i wsp. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2013; 14: 943–952.
18. Connors J.M., Jurczak W., Straus D.J. i wsp. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 2018; 378: 331–344.

19. Fanale M.A., Cheah C.Y., Rich A. i wsp. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood 2017; 130: 472–477.
20. Nogova L., Reineke T., Brillant C. i wsp. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 434–439.
21. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. i wsp. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet 2002; 359: 2065–2071.
22. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. i wsp. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet 1993; 341: 1051–1054.
23. Morschhauser F., Brice P., Ferme C. i wsp. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 5980–5987.
24. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T. i wsp.; AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015; 385: 1853–1862.
25. Goodman K.A., Riedel E., Serrano V. i wsp. Long-term effects of high-dose chemotherapy and radiation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 5240–5247.
26. Ng A.K. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. Blood 2014; 124: 3373–3379.
27. Josting A., Rudolph C., Reiser M. i wsp. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 2002; 13: 1628–1635.
28. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. i wsp. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2007; 92: 35–41.
29. Moskowitz A.J., Hamlin P.A., Jr., Perales M.A. i wsp. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 456–460.
30. Santoro A., Mazza L., Pulsoni A. i wsp. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study. J. Clin. Oncol. 2016; 32: 3293–3299.
31. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. i wsp. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 2183–2189.
32. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I. i wsp. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 311–319.
33. Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. i wsp. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. J. Clin. Oncol. 2017; 35: 2125–2132.
34. Moskowitz C.H., Matasar M.J., Zelenetz A.D. i wsp. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. Blood 2012; 119: 1665–1670.
35. Genadieva-Stavrik S., Boumendil A., Dreger P. i wsp. Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Ann. Oncol. 2016; 27: 2251–2257.
36. Sureda A., Canals C., Arranz R. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study — a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica 2012; 97: 310–317.

37. Josting A., Nogova L., Franklin J. i wsp. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 1522–1529.
38. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F i wsp. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano Classification. J. Clin. Oncol. 2014; 27: 3059–3067.
39. Canellos G.P., Niedzwiecki D., Johnson J.L. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 2390–2391.
40. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015; 373: 2499–2511.
41. Yahalom B.J., Eichenauer D., Diehl V. Hodgkin Lymphoma. Cancer management. Multidisciplinary approach. Wyd. 14. Dostępne na: www. cancernetwork.com. Data dostępu: 16.12.2019 r.
42. Bachanova V., Connors J.M. How is Hodgkin lymphoma in pregnancy best treated? ASH evidence-based review 2008. Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2008: 33–34.
43. Wróbel T., Bocek P., Rybka J. i wsp. Hodgkin lymphoma of the elderly patients: a retrospective multicenter analysis from the Polish Lymphoma Study Group. Leuk. Lymphoma 2019; 60: 341–348.
44. Boll B., Bredenfeld H., Gorgen H. i wsp. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Blood 2011; 118: 6292–6298.

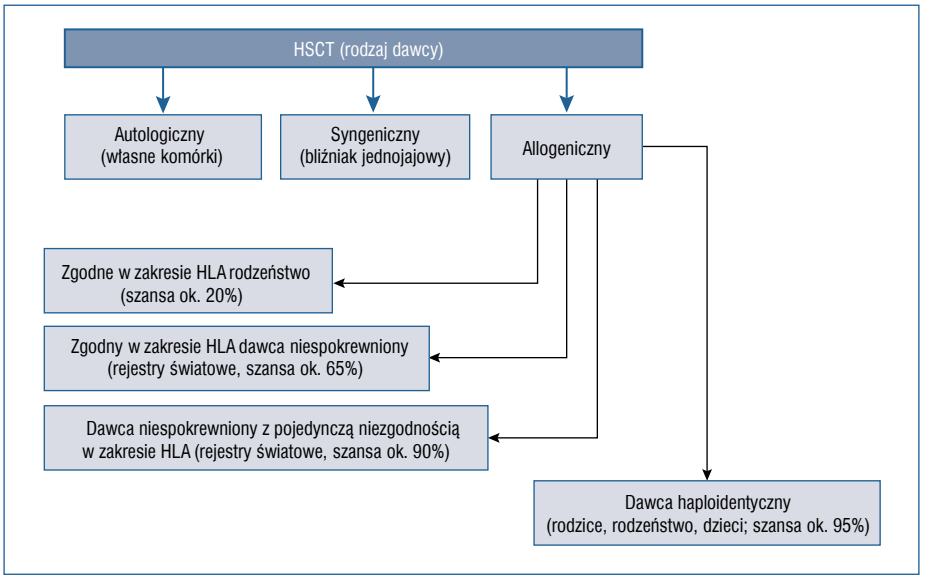
3. POSTĘPOWANIE WSPOMAGAJĄCE W NOWOTWORACH UKŁADÓW KRWIOTWÓRCZEGO I CHŁONNEGO

3.1. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Sebastian Giebel

3.1.1. Wprowadzenie

Znaczna część nowotworów cechuje się wrażliwością na chemioterapię (CTH, *chemotherapy*) i radioterapię (RTH, *radiotherapy*). Stosowanie CTH w dawkach konwencjonalnych często nie wystarczy do wyleczenia. Czynnikiem limitującym dawkowanie jest głównie mielotoksyczność. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) umożliwia stosowanie leczenia w dawkach mieloablacyjnych (kilkakrotnie większych niż stosowane rutynowo), co pozwala na znaczną intensyfikację terapii. W przypadku przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) występuje dodatkowy efekt immunologiczny — „przeszczep przeciw nowotworowi" (limfocyty dawcy aktywnie niszczą komórki nowotworowe w organizmie biorcy). Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych umożliwia wyleczenie lub zwiększa jego szanse w przypadku wielu chorób nowotworowych i stosuje się je w przypadku pierwotnej lub wtórnej niewydolności szpiku. Po raz pierwszy zastosowano je z powodzeniem w latach 60. XX wieku. Obecnie w Europie wykonuje się ponad 30 tys. tego typu zabiegów rocznie i liczba ta stale się zwiększa [1]. Procedura HSCT cechuje się dużym zróżnicowaniem w zależności od typu dawcy (ryc. 3.1.1), źródła wykorzystywanych komórek macierzystych oraz rodzaju postępowania przygotowawczego [2].



Rycina 3.1.1. Rodzaje dawców krwiotwórczych komórek macierzystych; HSCT (*hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; HLA (*human leukocyte antigens*) — ludzkie antygeny leukocytarne

3.1.2. Rodzaj dawcy

3.1.2.1. Przeszczepienia autologiczne

W przypadku przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) komórki te pobiera się od chorego, przechowuje i — po zastosowaniu terapii mieloablacyjnej — przeszczepia tej samej osobie. Procedura ta jest względnie bezpieczna — śmiertelność zależna od powikłań wynosi 0,5–5%. Efekt przeciwnowotworowy zależy jednak wyłącznie od odpowiedzi na leczenie wysokodawkowe. Warunkami powodzenia są zachowana chemio-/radiowrażliwość nowotworu, a także względnie mała masa guza. Przy dużej aktywności nowotworu zachodzi możliwość kontaminacji materiału przeszczepowego komórkami nowotworowymi i ich reinfuzji, co z kolei może skutkować nawrotem choroby.

3.1.2.2. Przeszczepienia allogeniczne

Optymalnym dawcą materiału do allo-HSCT jest członek rodziny chorego zgodny pod względem genotypu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*). Wyróżnia się 6 grup antygenów HLA podzielonych na klasy (klasa I: HLA-A, -B i -C oraz klasa II: HLA-DR, -DQ i -DP). Genotyp HLA jest układem wysoce polimorficznym, więc szansa zgodności dotyczy przede wszystkim rodzeństwa (przy założeniu odziedziczenia tych samych haplotypów przez rodzeństwo od obojga rodziców; szansa ta w odniesieniu do jedynego dziecka wynosi 1:4, a w przypadku większej liczby dzieci prawdopodobieństwo to jest wyrażone wzorem $1–0{,}75^n$, gdzie n oznacza liczbę posiadanego rodzeństwa).

W procesie doboru oznacza się również HLA rodziców, głównie w celu weryfikacji poprawności badania. U dawcy należy wykonać badania zmierzające do wykluczenia obecności chorób nowotworowych oraz czynnych infekcji (np. wirusowego zapalenia wątroby).

W wypadku osób, które nie mają zgodnego dawcy rodzinnego, poszukuje się zgodnego w zakresie HLA dawcy niespokrewnionego (wśród woluntariuszy, którzy zadeklarowali gotowość oddania komórek krwiotwórczych i zgłosili się w tym celu do jednego ze światowych rejestrów). Rejestry obejmują obecnie ponad 30 mln ochotników (w tym ok. 1,3 mln Polaków). Mimo ogromnego polimorfizmu genów HLA daje to szansę znalezienia zgodnego dawcy równą 65%. Jako zgodność rozumie się identyczność kodowanych cząsteczek HLA-A, -B, -C, -DR i -DQ. Znaczenia HLA-DP jednoznacznie nie określono. W przeciwieństwie do transplantacji narządów unaczynionych różnica grup krwi między biorcą a dawcą nie stanowi przeciwwskazania. Po HSCT biorca przyjmuje grupę krwi dawcy.

W przypadku chorób dużego ryzyka, gdy allo-HSCT jest jedyną metodą dającą możliwość wyleczenia, akceptuje się transplantacje od dawcy częściowo niezgodnego w zakresie HLA. W odniesieniu do dawców niespokrewnionych tolerancja dotyczy zazwyczaj pojedynczego *locus*. W przypadku dawców rodzinnych są też wykonywane przeszczepienia przy niezgodności całego haplotypu [3]. Dawcę haploidentycznego (w połowie zgodnego w zakresie HLA) ma prawie każdy chory. Dawcą takim mogą być rodzice, dzieci, większość rodzeństwa lub dalsza rodzina. Należy jednak wykluczyć obecność w surowicy biorcy przeciwciał swoistych dla niezgodnych cząsteczek HLA u dawcy. Zaletą jest możliwość identyfikacji dawcy i zorganizowania procedury w krótkim czasie. Istnieje wiele odmian procedury HSCT od dawcy haploidentycznego. W części z nich stosuje się inżynierię materiału przeszczepowego zmierzającą między innymi do usunięcia limfocytów T, które mogłyby wywołać chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*). Współcześnie najczęściej wykorzystuje się jednak protokół z zastosowaniem dużych dawek cyklofosfamidu we wczesnym okresie potransplantacyjnym. Postępowanie takie pozwala na zniszczenie większości pochodzących od dawcy alloreaktywnych limfocytów z zachowaniem komórek macierzystych i limfocytów pozostających w stanie spoczynku. Obniża to ryzyko wystąpienia GvHD, natomiast nie upośledza istotnie odnowy układów krwiotwórczego i chłonnego [4].

Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych wiąże się z możliwością wystąpienia reakcji „przeszczep przeciw nowotworowi". Skuteczność allo-HSCT jest potencjalnie większa niż auto-HSCT i nie ma ryzyka kontaminacji materiału przeszczepowego komórkami nowotworowymi. Z kolei jednak allo-HSCT wiąże się z koniecznością stosowania immunosupresji farmakologicznej i niebezpieczeństwem wystąpienia wielu powikłań immunologicznych. O ile główną przyczyną niepowodzeń po auto-HSCT jest nawrót lub progresja nowotworu, o tyle w przypadku allo-HSCT istotnym problemem pozostaje śmiertelność zależna od procedury, wynosząca 15–40%.

3.1.2.3. Przeszczepienia syngeniczne

Szczególnym rodzajem dawcy jest bliźniak jednojajowy, a więc osoba identyczna pod względem genetycznym. Nie zachodzi tu konieczność stosowania immunosupresji. Ryzyko powikłań jest podobne jak w przypadku auto-HSCT, nie ma natomiast ryzyka zanieczyszczenia materiału przeszczepowego komórkami nowotworowymi. Niestety trans-

plantacje od dawców syngenicznych z powodu ich bardzo małej dostępności są rzadko wykonywane.

3.1.3. Źródła macierzystych komórek krwiotwórczych

3.1.3.1. Komórki macierzyste z krwi obwodowej

Krew obwodowa stanowi współcześnie najczęściej wykorzystywane źródło HSCT do transplantacji (99% auto-HSCT i 80% allo-HSCT) [1]. W stanie spoczynkowym ich liczba we krwi jest jednak bardzo mała. Aby móc zgromadzić wystarczający do transplantacji materiał, konieczna jest uprzednia stymulacja dawcy, zwana mobilizacją. Do tego celu stosuje się czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią [5]. Ten drugi sposób jest zarezerwowany wyłącznie dla auto-HSCT. U chorych na chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin's lymphoma*) i chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) do mobilizacji często wykorzystuje się kursy chemioterapii stosowane rutynowo w ramach leczenia systemowego. Najczęściej stosowane protokoły mobilizacji zestawiono w tabeli 3.1.1.

Komórki macierzyste z krwi obwodowej pozyskuje się metodą leukaferezy, co często wymaga założenia wkłucia centralnego. Pierwszy zabieg wykonuje się 5. dnia stosowania G-CSF, a w przypadku chemomobilizacji — w okresie wzrostu liczby neutrofilów po okresie neutropenii i potwierdzeniu, że liczba krążących we krwi komórek o fenotypie CD34+ wynosi co najmniej 10/μl; CD34 jest znacznikiem błonowym komórek macierzystych i progenitorowych. Komórki CD34+ oznacza się metodą cytometrii przepływowej.

Tabela 3.1.1. Protokoły mobilizacji komórek krwiotwórczych

Protokół	Zastosowanie
G-CSF (filgrastym lub lenograstym)	Zdrowi dawcy, PCM
Cyklofosfamid + G-CSF	PCM, NHL, HL; szeroki zakres dawek cyklofosfamidu 1,5–7 g/m^2
Ara-C 1,6 g/m^2 + G-CSF	Alternatywny dla cyklofosfamidu + G-CSF
Etopozyd 1,6 g/m^2 + G-CSF	Alternatywny dla cyklofosfamidu + G-CSF
DHAP (cisplatynana, Ara-C, deksametazon) + G-CSF	Cytoredukcja; NHL, HL
ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + G-CSF	Cytoredukcja; NHL, HL
ESHAP (etopozyd, Ara-C, cisplatyna, metylprednizolon) + G-CSF	Cytoredukcja; NHL, HL
Ara-C 2,4–12 g/m^2 + G-CSF	Ostre białaczki
G-CSF + pleryksafor	Po niepowodzeniu wcześniejszej mobilizacji; PCM, NHL, HL

G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; PCM (*plasma cell myeloma*) — szpiczak plazmocytowy; NHL (*non-Hodgkin lymphoma*) — chłoniak nie-Hodgkina; HL (*Hodgkin lymphoma*) — chłoniak Hodgkina; Ara-C — arabinozyd cytozyny

W przypadku auto-HSCT za liczbę wystarczającą do pojedynczej transplantacji uznaje się 2×10^6 komórek CD34+ w przeliczeniu na 1 kg masy ciała. Planując podwójną procedurę auto-HSCT, dąży sie do pobrania 5×10^6 komórek CD34+/kg masy ciała. W przypadku allo-HSCT liczba ta powinna przekraczać $3–4 \times 10^6$ komórek/kg masy ciała. W przypadku nieuzyskania odpowiedniej liczby komórek CD34+ po pierwszej leukaferezie zabieg można powtórzyć w kolejnych dniach.

Jeżeli mobilizacja się nie powiodła, co zdarza się w przypadku 10–40% pobrań autologicznych, zaleca się zastosowanie dodatkowo pleryksaforu — odwracalnego, selektywnego antagonisty receptora chemokinowego CXCR4 (IA). Do czynników ryzyka niepowodzenia mobilizacji zalicza się: długotrwałe stosowanie chemioterapii obejmującej leki mielotoksyczne, takie jak melfalan, analogi puryn, platynowce, stosowanie leków immunomodulujących, RTH obejmującą obszary krwiotworzenia, a także występowanie cytopenii w okresie bezpośrednio poprzedzającym mobilizację. Wskazuje się też podeszły wiek oraz zajęcie szpiku procesem chorobowym.

Komórki macierzyste przewidziane do auto-HSCT wymagają krioprezerwacji — odpowiedniej preparatyki, kontrolowanego komputerowo mrożenia i przechowywania w parach ciekłego azotu. W takich warunkach mogą być przechowywane kilka miesięcy, a nawet lat.

3.1.3.2. Szpik kostny

Szpik kostny jest współcześnie wykorzystywany głównie do allo-HSCT. Pobranie przeprowadza się w znieczuleniu ogólnym, w warunkach sali operacyjnej przez aspirację z obu kości biodrowych. Pobiera się 10–15 ml treści szpikowej w przeliczeniu na 1 kg masy ciała dawcy. Za materiał wystarczający do uzyskania wszczepu uznaje się szpik zawierający przynajmniej 2×10^6 komórek jądrzastych na 1 kg masy ciała biorcy w przypadku rodzeństwa zgodnego w zakresie HLA i przynajmniej 3×10^6/kg masy ciała biorcy w przypadku dawców niespokrewnionych. W razie niezgodności grup krwi między dawcą a biorcą, zależnie od jej kierunku, szpik należy poddać preparatyce polegającej na usunięciu erytrocytów, osocza lub obu tych składników.

W porównaniu z HSCT z krwi obwodowej transplantacja szpiku cechuje się dłuższym okresem regeneracji krwiotworzenia. Z kolei w odniesieniu do allo-HSCT ze szpiku wykazano niższe ryzyko wystąpienia przewlekłej GvHD. W większości analiz odległe wyniki dla obu źródeł komórek macierzystych były porównywalne.

3.1.3.3. Krew pępowinowa

Krew pępowinową w objętości 100–150 ml pobiera się z łożyska po przecięciu pępowiny, a następnie zamraża i przechowuje w odpowiednich bankach. Dane dotyczące komórkowości i cech HLA są dostępne w światowych rejestrach. Zalety transplantacji krwi pępowinowej od dawcy niespokrewnionego obejmują krótki czas pozyskania materiału i większą tolerancję pod względem zgodności HLA. Niestety komórkowość jest stosunkowo mała i ilość materiału zazwyczaj wystarcza tylko dla dzieci. Czas do wszczepu jest dłuższy w porównaniu z innymi źródłami komórek krwiotwórczych. Można zwiększyć prawdopodobieństwo uzyskania wszczepu, przeszczepiając jednocześnie 2 jednostki krwi pępowinowej od dwóch różnych dawców. W ostatnich latach liczba transplantacji

krwi pępowinowej znacznie się zmniejszyła — w jej miejsce stosuje się transplantacje od dawców haploidentycznych. Wynika to między innymi z dużych kosztów procedury.

3.1.4. Procedura przygotowawcza

Przed HSCT u biorcy należy dokładnie ocenić stadium nowotworu, określić wydolność narządów (wątroby, nerek, serca i płuc), wykluczyć czynne zakażenia (takie jak wirusowe zapalenie wątroby, zakażenie ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*], wirusem cytomegalii [CMV, *cytomegalovirus*], zakażenie wirusem Epsteina-Barr [EBV, *Epstein-Barr virus*]), oznaczyć grupę krwi oraz przeprowadzić konsultacje laryngologiczną, stomatologiczną i ginekologiczną.

Celem postępowania bezpośrednio przed HSCT, zwanego kondycjonowaniem, jest zwalczenie nowotworu (w przypadku allo-HSCT dodatkowo wywołanie stanu immunoablacji umożliwiającego wszczep). Leczenie może obejmować napromienianie całego ciała w skojarzeniu z CTH lub wyłącznie CTH. Wyróżnia się protokoły mieloablacyjne, protokoły o zredukowanej intensywności oraz protokoły niemieloablacyjne. Kondycjonowanie mieloablacyjne to takie, po którym nie jest możliwa odnowa autologicznej hematopoezy. Zniszczenie szpiku ma charakter nieodwracalny — transplantacja jest niezbędnym warunkiem przeżycia. U chorych na białaczki szpikowe najczęściej stosuje się busulfan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub fludarabiną, u chorych na szpiczaka plazmocytowego — duże dawki melfalanu, a w chłoniakach — protokół BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan). Protokoły o zredukowanej intensywności powodują długotrwałą (do ok. 28 dni) cytopenię, jednak w tym przypadku jest możliwa odnowa autologiczna. Z kolei protokoły niemieloablacyjne wywołują tylko nieznaczną cytopenię. Zakłada się w tym wypadku, że efektywność procedury przeszczepowej będzie zależała głównie od immunologicznej reakcji „przeszczep przeciw nowotworowi". Pozwala to ograniczyć toksyczność leczenia i stosować allo-HSCT u chorych w podeszłym wieku i z istotnymi chorobami współwystępującymi. Protokoły najczęściej stosowane w onkologii zestawiono w tabeli 3.1.2.

Oprócz CTH i RTH w przygotowaniu do allo-HSCT stosuje się też globulinę antytymocytarną. Niszczy ona limfocyty T pochodzące z materiału przeszczepowego, przyczyniając się do obniżenia ryzyka przewlekłej GvHD. Zgodnie z wynikami prospektywnych badań klinicznych powinna być stosowana przy transplantacjach od dawców niespokrewnionych i rodzinnych, zwłaszcza jeśli materiałem przeszczepowym są komórki pobierane z krwi obwodowej (IA) [6].

3.1.5. Wskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

O wskazaniach do HSCT oraz wyborze dawcy decydują: rozpoznanie, podtyp choroby (w tym czynniki ryzyka progresji), wiek, stan biologiczny chorego. Za górną granicę wieku w przypadku auto-HSCT uznaje się zazwyczaj 65 lat, a w przypadku allo-HSCT z przygotowaniem mieloablacyjnym — 55 lat. W obu przypadkach ważniejszy od wieku metrykalnego jest jednak stan biologiczny pacjenta, zwłaszcza obecność istotnych schorzeń

Tabela 3.1.2. Protokoły przygotowawcze

Nazwa	Łączna dawka	Dzienna dawka	Droga podania	Dni
Mieloablacyjne				
Cy/TBI				
Cyklofosfamid	120 mg/kg mc.	60 mg/kg mc.	*i.v.*	–6., –5.
TBI	12 Gy	4 Gy		–3., –2., –1.
TBI/Vep				
TBI	12 Gy	4 Gy		–6., –5., –4.
Etopozyd	60 mg/kg mc.	60 mg/kg mc.	*i.v.*	–3.
Cy/Vep/TBI				
Cyklofosfamid	120 mg/kg mc.	60 mg/kg mc.	*i.v.*	–6., –5.
Etopozyd	30 mg/kg mc.	30 mg/kg mc.	*i.v.*	–4.
TBI	12 Gy	4 Gy		–3., –2., –1.
Bu/Cy				
Busulfan	16 mg/kg mc. lub 12,8 mg/kg mc.	4 mg/kg mc. 3,2 mg/kg mc.*	*p.o.* *i.v.*	–7., –6., –5., –4.
Cyklofosfamid	120 mg/kg mc.	60 mg/kg mc.	*i.v.*	–3., –2.
Bu/Flu				
Busulfan	12,8 mg/kg mc.	3,2 mg/kg mc.	*i.v.*	–6., –5., –4., –3.
Fludarabina	160 mg/m^2	40 mg/m^2	*i.v.*	–6., –5., –4., –3.
Bu/Mel				
Busulfan	16 mg/kg mc. lub 12,8 mg/kg mc.	4 mg/kg mc. 3,2 mg/kg mc.	*p.o.* *i.v.*	–5., –4., –3., –2.
Melfalan	140 mg/m^2	140 mg/m^2	*i.v.*	–1.
BEAM				
Karmustyna	300 mg/m^2	300 mg/m^2	*i.v.*	–6.
Etopozyd	800 mg/m^2	200 mg/m^2	*i.v.*	–5., –4., –3., –2.
Ara-C	800 mg/m^2	200 mg/m^2	*i.v.*	–5., –4., –3., –2.
Melfalan	140 mg/m^2	140 mg/m^2	*i.v.*	–1.
CBV				
Karmustyna	300 mg/m^2	100 mg/m^2	*i.v.*	–6.
Etopozyd	800 mg/m^2	200 mg/m^2		–5., –4., –3., –2.
Cyklofosfamid	4,8–7,2 g/m^2	1,2–1,8 g/m^2	*i.v.*	–5., –4., –3., –2.
Mel				
Melfalan	200 mg/m^2	100 mg/m^2	*i.v.*	–3., –2.

→

Tabela 3.1.2. cd. Protokoły przygotowawcze

Nazwa	Łączna dawka	Dzienna dawka	Droga podania	Dni
O zredukowanej intensywności*				
Flu/TBI				
Fludarabina	120 mg/m^2	30 mg/m^2	*i.v.*	–6., –5., –4., –3.
TBI	8 Gy	4 Gy		–3., –2.
Flu/Bu2				
Fludarabina	160 mg/m^2	40 mg/m^2	*i.v.*	–5., –4., –3., –2.
Busulfan	8 mg/kg mc. lub 6,4 mg/kg mc.	4 mg/kg mc. 3,2 mg/kg mc.	*p.o.* *i.v.*	–5., –4.
Flu/Mel				
Fludarabina	150 mg/m^2	30 mg/m^2	*i.v.*	–7., –6., –5., –4., –3.
Melfalan	140 mg/m^2	70 mg/m^2	*i.v.*	–2., –1.
Niemieloablacyjne				
Flu/TBI				
Fludarabina	90 mg/m^2	30 mg/m^2	*i.v.*	–4., –3., –2
TBI	2 Gy	2 Gy		0.
Flu/Cy/TBI**				
Fludarabina	150 mg/m^2	30 mg/m^2	*i.v.*	–6., –5., –4., –3., –2
Cyklofosfamid	29 mg/kg mc.	14,5 mg/kg mc.	*i.v.*	–6., –5
TBI	2 Gy	2 Gy		–1

*W poszczególnych ośrodkach dawki fludarabiny i dni jej stosowania się różnią; **stosowane w protokołach uwzględniających cyklofosfamid podawany jako immunosupresja po transplantacji (dotyczy głównie transplantacji od dawców haploidentycznych); TBI (*total body irradiation*) — napromienianie całego ciała; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie; Ara-C — arabinozyd cytozyny

współistniejących. Wprowadzenie protokołów przygotowania o zmniejszonej intensywności pozwoliło na stosowanie allo-HSCT nawet u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

Najczęstszym wskazaniem do allo-HSCT są białaczki oraz zespoły mielodysplastyczne, do auto-HSCT zaś — chłoniaki (zwłaszcza szpiczak plazmocytowy). Procedurę auto-HSCT rozważa się również jako opcję postępowania w niektórych nowotworach litych. Najczęstsze wskazania u dorosłych, zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Przeszczepiania Szpiku (*American Society for Blood and Marrow Transplantation*), opublikowanymi w 2015 roku, zestawiono w tabeli 3.1.3 (IIA) [7]. Wskazań do allo-HSCT nie różnicowano ze względu na rodzaj dawcy; w świetle współczesnych analiz w niewielkim stopniu wpływa on bowiem na wyniki transplantacji (IIIB) [7].

Tabela 3.1.3. Wskazania* do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych dorosłych (źródło [7])

Wskazanie	Allogeniczne HSCT (allo-HSCT)	Autologiczne HSCT (auto-HSCT)
Ostra białaczka szpikowa		
CR1, niskie ryzyko	N	C
CR1, pośrednie ryzyko	S	C
CR1, wysokie ryzyko	S	C
CR2	S	C
CR3+	C	C
Bez remisji	C	N
Ostra białaczka promielocytowa		
CR1	N	N
CR2, remisja molekularna	C	S
CR2, bez remisji molekularnej	S	N
CR3+	C	N
Bez remisji	C	N
Wznowa po auto-HSCT	C	N
Ostra białaczka limfoblastyczna		
CR1, standardowe ryzyko	S	C
CR1, wysokie ryzyko	S	N
CR2	S	C
CR3+	C	N
Bez remisji	C	N
Przewlekła białaczka szpikowa		
Faza przewlekła 1, nietolerancja TKI	C	N
Faza przewlekła 1, oporność na TKI	C	N
Faza przewlekła 2+	S	N
Faza akceleracji	S	N
Faza blastyczna	S	N
Zespoły mielodysplastyczne		
Ryzyko niskie/pośrednie-1	C	N
Ryzyko pośrednie-2/wysokie	S	N
Ostra białaczka szpikowa/zespół mielodysplastyczny wtórne do terapii	S	N

→

Tabela 3.1.3. cd. Wskazania* do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych dorosłych (źródło [7])

Wskazanie	Allogeniczne HSCT (allo-HSCT)	Autologiczne HSCT (auto-HSCT)
Włóknienie szpiku i zespoły mieloproliferacyjne		
Pierwotne, niskie ryzyko	C	N
Pierwotne, pośrednie/wysokie ryzyko	C	N
Wtórne	C	N
Zespoły hipereozynofilowe, oporność	R	N
Dyskrazje plazmocytów		
Szpiczak plazmocytowy, początkowa odpowiedź	D	S
Szpiczak plazmocytowy, chemiowrażliwa wznowa	C	S
Szpiczak plazmocytowy, oporność	C	C
Białaczka plazmatycznokomórkowa	C	C
Pierwotna amyloidoza	N	C
Zespół POEMS	N	R
Wznowa po auto-HSCT	C	C
Chłoniak Hodgkina		
CR1 (PET-ujemny)	N	N
CR1 (PET-dodatni)	N	C
Pierwotna oporność, wrażliwy na CTH	C	S
Pierwotna oporność, niewrażliwy na CTH	C	N
Pierwsza wznowa, wrażliwy na CTH	S	S
Pierwsza wznowa, niewrażliwy na CTH	C	N
Druga lub kolejna wznowa	C	S
Wznowa po auto-HSCT	C	N
Chłoniak rozlany z dużych komórek B		
CR1 (PET-ujemny)	N	N
CR1 (PET-dodatni)	N	C
Pierwotna oporność, wrażliwy na CTH	C	S
Pierwotna oporność, niewrażliwy na CTH	C	N
Pierwsza wznowa, wrażliwy na CTH	C	S
Pierwsza wznowa, niewrażliwy na CTH	C	N
Druga lub kolejna wznowa	C	S
Wznowa po auto-HSCT	C	N

→

Tabela 3.1.3. cd. Wskazania* do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych dorosłych (źródło [7])

Wskazanie	Allogeniczne HSCT (allo-HSCT)	Autologiczne HSCT (auto-HSCT)
Chłoniak grudkowy		
CR1	N	C
Pierwotna oporność, wrażliwy na CTH	S	S
Pierwotna oporność, niewrażliwy na CTH	S	N
Pierwsza wznowa, wrażliwy na CTH	S	S
Pierwsza wznowa, niewrażliwy na CTH	S	N
Druga lub kolejna wznowa	S	S
Transformacja do chłoniaka agresywnego	C	S
Wznowa po auto-HSCT	C	N
Chłoniak z komórek płaszcza		
CR1/PR1	C	S
Pierwotna oporność, wrażliwy na CTH	S	S
Pierwotna oporność, niewrażliwy na CTH	C	N
Pierwsza wznowa, wrażliwy na CTH	S	S
Pierwsza wznowa, niewrażliwy na CTH	C	N
Druga lub kolejna wznowa	C	S
Wznowa po auto-HSCT	C	N
Chłoniaki z komórek T		
CR1	C	C
Pierwotna oporność, wrażliwy na CTH	C	S
Pierwotna oporność, niewrażliwy na CTH	C	N
Pierwsza wznowa, wrażliwy na CTH	C	S
Pierwsza wznowa, niewrażliwy na CTH	C	N
Druga lub kolejna wznowa	C	C
Wznowa po auto-HSCT	C	N
Chłoniak limfoplazmocytowy		
CR1	N	N
Pierwotna oporność, wrażliwy na CTH	N	C
Pierwotna oporność, niewrażliwy na CTH	R	N
Pierwsza lub kolejna wznowa, wrażliwy na CTH	R	C
Pierwsza lub kolejna wznowa, niewrażliwy na CTH	R	N
Wznowa po auto-HSCT	C	N

→

Tabela 3.1.3. cd. Wskazania* do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) u chorych dorosłych (źródło [7])

Wskazanie	Allogeniczne HSCT (allo-HSCT)	Autologiczne HSCT (auto-HSCT)
Chłoniak Burkitta		
CR1	C	C
Pierwsza lub kolejna wznowa, wrażliwy na CTH	C	C
Pierwsza lub kolejna wznowa, niewrażliwy na CTH	C	N
Wznowa po auto-HSCT	C	N
Chłoniaki skórne z komórek T		
Wznowa	C	C
Wznowa po auto-HSCT	C	N
Chłoniak plazmablastyczny		
CR1	R	R
Wznowa	R	R
Przewlekła białaczka limfocytowa		
CR1+, wysokie ryzyko	C	N
Białaczka prolimfocytowa z komórek T	R	R
Białaczka prolimfocytowa z komórek B	R	R
Transformacja do chłoniaka agresywnego	C	C
Nowotwory lite		
Nowotwory z komórek zarodkowych, wznowa	N	C
Nowotwory z komórek zarodkowych, oporność	N	C
Mięsak Ewinga, wysokie ryzyko	N	C
Rak piersi, adjuwantowo, wysokie ryzyko	N	D
Rak piersi, przerzutowy	D	D
Rak nerki, przerzutowy	D	N

*Klasyfikacja wskazań: S — wskazanie standardowe, udokumentowane wynikami badań klinicznych; C — wskazanie standardowe, niewystarczająco udokumentowane wynikami badań klinicznych; R — wskazanie standardowe, dotyczy chorób rzadkich, w odniesieniu do których zebranie dowodów klinicznych jest niemożliwe; D — wskazanie rozwojowe, możliwe do rozważenia w ramach prospektywnych obserwacji klinicznych; GNR — generalnie niezalecane; CR — całkowita remisja; TKI (*tyrosine kinase inhibitor*) — inhibitor kinaz tyrozynowych; POEMS — polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białko monoklonalne, zmiany skórne; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; CTH (*chemotherapy*) — chemioterapia; PR (*partial remission*) — częściowa remisja

U dzieci allo-HSCT stosuje się głównie w ostrych białaczkach w pierwszej remisji i z dużym ryzykiem nawrotu oraz w drugiej i kolejnej remisji, a także u chorych na NHL z chemiowrażliwym nawrotem choroby. Z kolei auto-HSCT jest standardową metodą leczenia wybranych pacjentów z mięsakiem Ewinga i nerwiakiem zarodkowym.

3.1.6. Okres potransplantacyjny

3.1.6.1. Wszczep

Materiał przeszczepowy podaje się biorcy w formie infuzji dożylnej. Zasiedlenie szpiku i podjęcie funkcji zajmują 10–21 dni. Czas wszczepu definiuje się jako pierwszy z 3 kolejnych dni, w których liczba neutrofilów we krwi obwodowej przekracza 0,5 G/l. W przypadku allo-HSCT potwierdzeniem wszczepu jest wynik badania chimeryzmu określający, czy komórki krwi i szpiku wykazują cechy genetyczne dawcy. Do czasu regeneracji krwiotworzenia chory pozostaje w fazie pancytopenii. Agranulocytoza wymaga hospitalizacji w specjalnych izolowanych stanowiskach, które w przypadku allo-HSCT powinny być wyposażone w filtry przeciwbakteryjne i w laminarny napływ powietrza z wymuszonym dodatnim ciśnieniem. Stosuje się farmakologiczną profilaktykę przeciwbakteryjną, przeciwgrzybiczą i przeciwwirusową oraz substytucję krwinek czerwonych i płytek krwi. Konieczne są stały nadzór lekarsko-pielęgniarski oraz monitorowanie morfologii i parametrów biochemicznych krwi. W przypadku transplantacji z przygotowaniem niemieloablacyjnym taki reżim sanitarny nie jest wymagany.

3.1.6.2. Toksyczność leczenia mieloablacyjnego

Najczęstsze — wczesne i przemijające — powikłania leczenia mieloablacyjnego to nudności i wymioty, zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego oraz utrata owłosienia. Do ciężkich powikłań należą: krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, zespół niedrożności zatokowej wątroby, zespół przesiękania naczyń włosowatych, rozsiane krwawienie do pęcherzyków płucnych, mikroangiopatia zakrzepowa, zespół samoistnego zapalenia płuc. Toksyczność terapii wysokodawkowej może się również ujawniać po miesiącach czy latach w formie późnych powikłań (niepłodność, niewydolność tarczycy, zaćma, wtórne nowotwory). Konieczne jest wieloletnie monitorowanie chorych pod tym kątem.

3.1.6.3. Zakażenia

Procedury HSCT (zwłaszcza allo-HSCT) wiążą się z długotrwałym deficytem odporności. Odporność nieswoista odnawia się już w momencie uzyskania wszczepu, a w odniesieniu do limfocytów B i T rekonstytucja trwa, odpowiednio, kilka miesięcy i kilka lat. Występuje duże ryzyko zakażeń o różnej etiologii, zależnie od czasu, jaki upłynął od HSCT. W okresie do wszczepu dominują infekcje bakteryjne, Gram(+) i Gram(–), grzybicze (*Candida*, *Aspergillus*) i wirusowe — wirusem opryszczki pospolitej. Później często dochodzi do zakażeń patogenami oportunistycznymi (np. CMV, EBV, grzybami *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocytis jiroveci*) oraz bakteriami otoczkowymi. Na każdym etapie (zwłaszcza w ciągu pierwszych 100 dni po HSCT) konieczne jest dokładne monitorowanie zakażeń i niezwłoczne włączanie odpowiedniego leczenia. Szczególnie dużą rolę odgrywa

wykrywanie bezobjawowych reaktywacji CMV i włączenie wyprzedzającego leczenia gancyklowirem lub walgancyklowirem. Chorzy po allo-HSCT powinni być poddani specjalnemu programowi szczepień ochronnych.

3.1.6.4. Choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi"

Ostra GvHD występuje umownie do 100. dnia po allo-HSCT i jest wyrazem alloreaktywności obecnych w materiale przeszczepowym limfocytów dawcy wobec organizmu biorcy. Klinicznie objawia się zajęciem skóry (rumień, wysypka, pęcherze, złuszczanie), jelit (biegunka, ból, niedrożność) i wątroby (żółtaczka). Profilaktyka polega na stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) w skojarzeniu z metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu. Przy transplantacjach z przygotowaniem o zredukowanej intensywności stosuje się też inhibitor kalcyneuryny w skojarzeniu z sirolimusem, inhibitorem kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (IB). Przy transplantacjach haploidentycznych oraz od dawców niespokrewnionych z niezgodnością w zakresie HLA immunosupresja może polegać na stosowaniu cyklofosfamidu w dniach 3. i 4. po allo-HSCT, a następnie inhibitora kalcyneuryny w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. Leczenie ostrej GvHD polega na stosowaniu glikokortykosteroidów (zazwyczaj metylprednizolonu w początkowej dawce 2 mg/kg mc./d.). W przypadku steroidooporności leczenie jest indywidualizowane.

Przewlekła GvHD, występująca po 100. dniu od allo-HSCT, ma złożoną patogenezę i różnorodną symptomatologię. Może być kontynuacją procesu ostrego lub występować w konsekwencji nieprawidłowej odnowy limfocytów powstałych już w organizmie biorcy z komórek macierzystych (w drugim przypadku objawy przypominają obraz chorób z autoagresji). Do najczęstszych objawów należą zmiany: w obrębie skóry (twardzinopodobne lub przypominające liszaj płaski, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie przydatków), błon śluzowych (zapalenie, zespół suchości jamy ustnej), oczu (suche zapalenie spojówki i twardówki), przewodu pokarmowego (zespół złego wchłaniania), wątroby (cholestaza), płuc (zarostowe zapalenie oskrzelików), powięzi i stawów (zapalenie). Oprócz leczenia immunosupresyjnego, obejmującego zazwyczaj stosowanie prednizonu w początkowej dawce 1 mg/kg masy ciała w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny, konieczna jest opieka wielospecjalistyczna. W postaciach opornych stosuje się między innymi mykofenolan mofetylu, sirolimus, fotoferezy pozaustrojowe, imatynib, rytuksymab, ruksolitynib.

3.1.7. Nawrót choroby

W przypadku dużego ryzyka nawrotu nowotworu po allo-HSCT należy rozważyć wczesne ograniczenie leczenia immunosupresyjnego, profilaktyczne infuzje limfocytów dawcy, a także leczenie podtrzymujące, na przykład inhibitorami kinaz tyrozynowych u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia (IIIA) [8].

W przypadku stwierdzenia nawrotu wybór postępowania zależy od masy i dynamiki nowotworu. W chorobach o wolnym przebiegu z silnym spodziewanym efektem „przeszczepu przeciw nowotworowi" mogą wystarczyć zmniejszenie lub zaprzestanie immunosupresji oraz infuzje limfocytów dawcy. W odniesieniu do nowotworów o agresywnym

przebiegu celowe są stosowanie leczenia cytoredukcyjnego i ponowna transplantacja od tego samego lub innego dawcy ze zmianą protokołu przygotowawczego i ewentualnie źródła komórek krwiotwórczych. W przypadku progresji po auto-HSCT należy rozważyć allo-HSCT.

3.1.8. Aspekty organizacyjno-prawne

W Polsce leczenie z zastosowaniem HSCT można prowadzić wyłącznie w ośrodkach z odpowiednim zezwoleniem ministra zdrowia. Działalność w tym zakresie koordynuje Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do spraw Transplantacji „Poltransplant". Listy uprawnionych ośrodków są dostępne na stronie internetowej: www.poltransplant.org.pl. Kwestie związane z testowaniem, przechowywaniem i dystrybucją komórek krwiotwórczych podlegają nadzorowi Krajowego Centrum Bankowania Tkanek i Komórek (www.kcbtik.pl).

Piśmiennictwo

1. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. i wsp. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Bone Marrow Transplant. 2017; 52: 811–817.
2. Apperley J., Carreras E., Gluckman E., Masszi T. (red.). Hematopoietic stem cell transplantation. Forum Service Editore, Genoa 2012.
3. Lee C.J., Savani B.N, Mohty M. i wsp. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica 2017; 102: 1810–1822.
4. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J. i wsp. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using non-myeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol. Blood Marrow Transplant. 2008; 14: 641–650.
5. Mohty M., Hübel K., Kröger N. i wsp. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014; 49: 865–872.
6. Baron F., Mohty M., Blaise D. i wsp. Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica 2017; 102: 224–234.
7. Majhail N.S., Farnia S.H., Carpenter P.A. i wsp. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2015; 21: 1863–1869.
8. Giebel S., Czyz A., Ottmann O. i wsp. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Cancer 2016; 122: 2941–2951.

3.2. Leczenie żywieniowe*

Stanisław Kłęk, Aleksandra Kapała

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem wartości naukowych dowodów i kategorii rekomendacji. Zasady postępowania powinny być zawsze interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur.

1. Jakość naukowych dowodów

I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)

III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce lub/i opiniach ekspertów

2. Kategorie rekomendacji

A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C — Wskazania określane indywidualnie

***Rozdział jest tłumaczeniem pracy:** Kłęk S., Kapała A. Nutritional treatment. *Oncol. Clin. Pract.* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0028. Należy cytować wersję pierwotną.

Przedrukowano za zgodą z: Kłęk S., Kapała A. Leczenie żywieniowe. Onkol. Prakt. Klin. Edu. 2018; 4 (4): 257–267

3.2.1. Definicje

Zespół kacheksja/anoreksja nowotworowa (czyli kacheksja nowotworowa), zwany także zespołem CAC (*cancer anorexia/cachexia syndrome*), jest to zespół objawów charakteryzujący się poważną, długotrwałą, niezamierzoną i postępującą utratą masy ciała, który w małym stopniu odpowiada na konwencjonalne leczenie żywieniowe i może być związany z anoreksją, astenią i odczuwaniem wczesnej sytości [1, 2]. Występuje on nawet u ponad 75% pacjentów w różnych stadiach choroby.

Kacheksję definiuje się jako zespół zaburzeń, w którym stwierdza się [3]:
— przetrwałą utratę beztłuszczowej masy ciała;
— brak odpowiedzi całkowitej na leczenie żywieniowe;
— stopniowe pogorszenie stanu sprawności.

Jednym z pierwszych objawów zespołu kacheksja/anoreksja u pacjentów onkologicznych jest jadłowstręt o różnym stopniu nasilenia i różnym tempie rozwoju. Początkowo pacjenci zgłaszają zaburzenia smaku i powonienia, wymuszoną zmianę diety i nawyków żywieniowych. W kolejnych etapach nasilenia jadłowstrętu opisywane jest stopniowe lub nagłe zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, uczucie szybkiego nasycenia, mdłości. U pacjentów onkologicznych anoreksja nie jest związana z zaburzeniami psychicznymi, a u jej podłoża leżą zmiany nowotworowe opisane poniżej. Kacheksja następująca w wyniku anoreksji wraz z mechanizmami metabolicznych i immunologicznych zmian wywołanych przez nowotwór tworzy zespół przyczynowo-skutkowy.

Zgodnie z wytycznymi ustalonymi podczas konferencji *European Association for Palliative Care* (EAPC) rozpoznaje się ją w przypadku stwierdzenia:
— utraty masy ciała ≥ 5% w ciągu 6 miesięcy lub
— utraty masy ciała > 2% w ciągu 6 miesięcy, jeżeli wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) < 20 kg/m^2, lub
— utraty masy ciała > 2% wraz z obniżeniem wskaźnika ALM (*appendicular lean mass index*).

Należy pamiętać o tym, że kacheksja może rozwijać się od początku choroby nowotworowej, niejednokrotnie jej objawy wyprzedzają samą diagnozę. U około 50% pacjentów onkologicznych stwierdza się objawy kacheksji już w momencie diagnozy. Leczenie przeciwnowotworowe — chirurgiczne, chemioterapeutyczne, radioterapeutyczne, nowoczesne leki celowane — związane jest również z utratą masy ciała. Nie należy jednak przyjmować tego objawu za naturalną konsekwencję leczenia onkologicznego, jeśli u pacjentów wraz z utratą masy ciała obserwuje się jednocześnie zaburzenia łaknienia, zmianę smaku i powonienia, astenię.

Niestety, mimo wiedzy, że zespół kacheksja/anoreksja rozwija się od początku choroby nowotworowej, jego diagnostyka jest znacznie opóźniona, co rzutuje na efekty terapeutyczne samego leczenia onkologicznego. W ocenie, jaką przeprowadziła Góraj [4], czas pomiędzy rozpoznaniem choroby nowotworowej a diagnozą kacheksji wynosił średnio 18 miesięcy (15,5 miesiąca u kobiet i 22,2 miesiąca u mężczyzn).

Przyczyn wystąpienia zespołu kacheksja/anoreksja jest wiele, a do najważniejszych należą:
— zaburzenia odżywiania (przeszkoda mechaniczna, spadek łaknienia);
— nasilenie procesów metabolicznych i katabolicznych;

Tabela 3.2.1. Zaburzenia metaboliczne u chorych na nowotwory

Węglowodany
Zwiększona glukoneogeneza z aminokwasów, mleczanów i glicerolu
Zwiększony wychwyt i obrót glukozy
Insulinooporność
Tłuszcze
Zwiększona lipoliza
Zwiększony obrót glicerolu i kwasów tłuszczowych
Oksydacja tłuszczów niehamowana przez glukozę
Zmniejszona lipogeneza
Zmniejszona aktywność lipazy lipoproteinowej
Niestały wzrost poziomu NEFA w surowicy
Niestały wzrost poziomu tłuszczów w surowicy
Białka
Zwiększony katabolizm białek mięśni
Zwiększony całkowity obrót białek
Zwiększona synteza białek w wątrobie
Zmniejszona synteza białek mięśni

NEFA (*non-esterified fatty acids*) — wolne kwasy tłuszczowe

— zwiększenie utraty składników odżywczych;
— zaburzenia wchłaniania składników odżywczych;
— nasilenie reakcji zapalnych (np. wskutek działania cytokin prozapalnych);
— zwiększenie zapotrzebowania na składniki odżywcze;
— działania niepożądane leczenia przeciwnowotworowego (zaburzenia smaku, spadek łaknienia, nudności, wymioty, biegunki).

Na poziomie komórkowym za powstawanie kacheksji odpowiadają przede wszystkim patologiczna neuroendokrynna odpowiedź stresowa (niewystarczająca aktywność hormonów anabolicznych i/lub nadmierna aktywność kataboliczna), a także zaburzenie regulacji ze strony autonomicznego układu nerwowego (aktywacja układu współczulnego) [1].

Grabiec i wsp. [5] podkreślają, że w kacheksji zawsze występują znaczące zmiany w metabolizmie, polegające na wzroście wydatkowania energii w spoczynku oraz zaburzeniach przemian węglowodanów, białek i lipidów (tab. 3.2.1).

Bardzo ważne jest zrozumienie różnicy pomiędzy wyniszczeniem prostym, występującym bez związku z chorobą nowotworową, a kacheksją nowotworową, polegającej na współistnieniu zaburzeń ogólnoustrojowych i występowaniu niedożywienia w przypadku tej ostatniej. Implikacje kliniczne tego faktu są bowiem znamienne: bez zmniejszenia nasilenia kacheksji (czyli bez leczenia choroby nowotworowej lub zmniejszenia jej objawów) nie ma możliwości poprawy stanu odżywienia.

3.2.2. Konsekwencje zespołu kacheksja/anoreksja nowotworowa

Kacheksja nowotworowa niesie ze sobą bardzo poważne następstwa kliniczne. Można je podzielić na pierwotne i wtórne. Do pierwotnych zalicza się:

— zmniejszenie masy ciała;
— zmniejszenie stężenia białek: osłabienie siły mięśniowej, upośledzenie odporności;
— zanik mm. oddechowych, pogorszenie sprawności wentylacyjnej (niedodma, hipoksja, zapalenia płuc);
— zanik kosmków, osłabienie perystaltyki jelit — zaburzenia trawienia i wchłaniania;
— zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej;
— niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia;
— bradykardia, spadek kurczliwości mięśnia sercowego;
— zrzeszotnienie kości.

Utrata masy ciała w okresie przed włączeniem chemioterapii zwiększa liczbę powikłań, zmniejsza niepowikłany czas stosowania leczenia, zmniejsza odsetek odpowiedzi oraz obniża jakość życia [6, 7]. Utrata masy ciała okazała się złym czynnikiem rokowniczym w przypadku pacjentów z rakiem prostaty, okrężnicy i odbytnicy oraz płuca. Pacjenci z ubytkiem masy ciała otrzymywali mniejsze początkowe dawki cytostatyków, mimo to częściej występowały u nich bardziej nasilone działania niepożądane, a chemioterapia była skrócona średnio o 1 miesiąc [7].

Podobne były obserwacje Berclaza i wsp. [8]. Autorzy ci stwierdzili, że BMI jest czynnikiem rokowniczym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi [8]. Taka sama konkluzja towarzyszyła obserwacjom chorych na raka jelita grubego [9].

Dla klinicysty szczególnie ważne są przede wszystkim powikłania wtórne: wzrost częstości zakażeń, zaburzenie gojenia ran (wytrzewienie, nieszczelność zespoleń przewodu pokarmowego), przedłużenie pobytu w szpitalu oraz wzrost kosztów leczenia [1]. Powikłania wtórne obejmują również nasilenie i wzrost częstości infekcji, depresję, lęk, nasilenie zachowań aspołecznych, izolację pacjentów, a w końcu zaniechanie leczenia.

Konsekwencje kacheksji są szczególnie zauważalne w przypadku leczenia przeciwnowotworowego, bowiem zaburza ona w stopniu znamiennym jego tolerancję: nasila nudności i wymioty, nasila odczyny śluzówkowe, zwiększa ryzyko powikłań. Dotyczy to zarówno chemioterapii, jak i radioterapii, gdyż utrata masy ciała dotyczy 66% pacjentów po chemioterapii i radioterapii [10, 11].

Należy pamiętać, że co najmniej 50% pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową doświadcza nasilonych zaburzeń kachektycznych, a 10% umiera tylko z tego powodu [12].

3.2.3. Leczenie

Z uwagi na fakt, że zespół kacheksja/anoreksja nowotworowa jest kombinacją czynników jego leczenie nie jest proste, ale skuteczna interwencja jest możliwa. W badaniu przeprowadzonym przez Temel i wsp. [13] stwierdzono, że dzięki zastosowaniu terapii wieloczynnikowej u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca możliwe było wydłużenie czasu przeżycia o średnio 2 miesiące (11,6 *vs.* 8,9 miesiąca, p = 0,02).

Interwencja medyczna w zespole kacheksja/anoreksja powinna skupiać się na trzech aspektach [14]:
— zapewnieniu aktywności fizycznej;
— zmniejszeniu nasilenia stanu zapalnego;
— zapewnieniu prawidłowej podaży składników odżywczych.

Dzięki wysiłkowi fizycznemu możliwe jest przywrócenie procesów anabolicznych w mięśniach, zmniejszenie katabolicznego wpływu kacheksji i nasilenia stanu zapalnego [14]. Zachęcenie pacjentów do podjęcia aktywności nie jest łatwe, ale nie powinno to być powodem niepodejmowania takich prób [15].

Zmniejszenie stanu zapalnego można uzyskać za pomocą wspomnianej aktywności fizycznej, ale również stosując leki i substancje o działaniu przeciwzapalnym. Wśród leków największą grupę stanowią niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W jednej z ostatnich metaanaliz wykazano, że są one skuteczne nie tylko w podstawowym zakresie swojego działania, ale także mogą zapobiegać utracie masy ciała [16–18].

Niezaprzeczalnie najważniejszym aspektem walki z zespołem kacheksja/anoreksja jest zapewnienie prawidłowej podaży składników odżywczych. Podaż ta może być upośledzona z powodu zwiększenia zapotrzebowania (wzrost tempa metabolizmu), zwiększonej utraty masy ciała, ale przede wszystkim zmniejszonego przyjmowania pokarmów. Przyczyną wystąpienia tego ostatniego jest wtórny jadłowstręt (*secondary anorexia*) wywołany przewagą sygnałów hamujących apetyt w podwzgórzu, takich jak uwalnianie proopiomelanokortyny, oraz anoreksygennym działaniem cytokin prozapalnych (IL-1α, IL-1β, IL-6, TNF-α) [5].

3.2.4. Zapewnienie prawidłowej podaży składników odżywczych

3.2.4.1. Ogólne zasady leczenia żywieniowego

Prawidłowa interwencja żywieniowa powinna składać się z następujących elementów:
- oceny stanu odżywienia i rodzaju zaburzeń;
- oceny wskazań do leczenia i zapotrzebowania na składniki odżywcze;
- określenia drogi interwencji (dojelitowa, dożylna lub mieszana);
- przygotowania programu żywienia;
- prawidłowej podaży składników odżywczych;
- monitorowania przebiegu i wyników leczenia.

3.2.4.2. Ocena stanu odżywienia

Ocenę stanu odżywienia przeprowadza się w celu identyfikacji chorych zagrożonych niedożywieniem lub niedożywionych, określenia rodzaju i stopnia niedożywienia oraz monitorowania skuteczności leczenia żywieniowego. Dokonuje się jej najczęściej na podstawie:
- wywiadu żywieniowego i badań antropometrycznych (aktualnej masy ciała, niezamierzonego ubytku masy ciała, BMI, obwodu ramienia, grubości fałdu nad mięśniem trójgłowym, siły ucisku dłoni, bioimpedancji);
- badań biochemicznych (stężenia w surowicy albumin, prealbumin, transferyny);
- całkowita liczba limfocytów (CLL);
- skali oceny przesiewowej (np. *Mini Nutritional Assessment*, *Malnutrition Universal Screening Tool* — MUST, *Nutritional Risk Screening* 2002 — NRS 2002 i *Subjective Global Assessment* — SGA).

Skale NRS 2002 i SGA są obowiązkowe w Polsce zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 15 września 2011 roku — za pomocą jednej z nich należy ocenić stan odżywienia każdego pacjenta przy przyjęciu do szpitala (nie dotyczy Szpitalnego Oddziału Ratownictwa).

3.2.5. Leczenie żywieniowe

Leczenie żywieniowe (żywienie kliniczne) jest to postępowanie lekarskie obejmujące ocenę stanu odżywienia, ocenę zapotrzebowania na substancje odżywcze, zlecanie i podawanie odpowiednich dawek energii, białka, elektrolitów, witamin, pierwiastków śladowych i wody w postaci zwykłych produktów odżywczych, płynnych diet doustnych lub sztucznego odżywiania, monitorowanie stanu klinicznego i zapewnienie optymalnego wykorzystania wybranej drogi karmienia. Jest ono integralną częścią terapii. Polega na podaży drogą pozajelitową lub dojelitową (lub obiema jednocześnie) substratów energetycznych i azotu w ilościach pokrywających aktualne potrzeby chorych, którzy nie mogą odżywiać się normalnie lub odżywiają się w sposób niedostateczny.

Wskazania do leczenia żywieniowego:

— spodziewany brak możliwości włączenia diety doustnej przez ponad 7 dni, nawet jeżeli pacjent jest w dobrym stanie odżywienia,
— obecne niedożywienie [niezależnie od jego rodzaju: niedożywienie proste, związane z chorobą (kacheksja), sarkopenia],
— brak możliwości utrzymania dziennego spożycia pokarmów > 60% zalecanej normy przez ponad 10 dni.

U dorosłych niedożywienie rozpoznaje się w razie spełnienia przynajmniej jednego z poniższych kryteriów:

1. BMI < 18,5 kg/m^2;
2. Utrata masy ciała (niezamierzona) > 10% (czas bez znaczenia) albo > 5% w ciągu ostatnich 3 miesięcy oraz jedno z:
   - BMI < 20 kg/m^2, jeżeli wiek < 70 lat lub BMI < 22 kg/m^2, jeżeli wiek > 70 lat, lub
   - wskaźnik beztłuszczowej masy ciała (FFMI, *fat free mass index*) < 15 (K) lub < 17 (M) kg/m^2.

Inne parametry, takie jak: stężenie albumin < 3,0 g/dl, prealbumin < 10,0 mg/dl, transferyny < 150 mg/dl, CLL < 1000/mm^3, obrazują duże ryzyko niedoboru żywieniowego i mają wartość rokowniczą.

Należy stanowczo podkreślić, że nie ma wiarygodnych danych klinicznych wskazujących na ryzyko przyspieszenia wzrostu nowotworu i rozwoju choroby wskutek stosowania leczenia żywieniowego. Wiadomo również, że głodówka nie hamuje rozwoju nowotworu, ale istotnie pogarsza stan chorego — w rezultacie śmierć z powodu niedożywienia może nastąpić szybciej aniżeli z powodu samej choroby.

3.2.5.1. Zapotrzebowanie na składniki odżywcze

Podaż białka u dorosłego człowieka z chorobą nowotworową powinna wynosić 1,2–2,0 g/kg mc./dobę, a podaż energii 25–30 kcal/kg mc./dobę. W przypadku pacjentów

prawidłowo odżywionych lub niedożywionych przeliczenia powinno się dokonywać na aktualną masę ciała, zaś w przypadku pacjentów otyłych — na idealną masę ciała.

Leczenie żywieniowe powinno być kompletne i uwzględniać wszystkie niezbędne składniki (aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, elektrolity, pierwiastki śladowe, witaminy — retinol, kalcyferol, tokoferol, witamina K, tiamina, ryboflawina, pirydoksyna, witamina B_{12}, kwas pantotenowy, kwas foliowy, niacyna, kwas askorbinowy i woda).

Składniki prawidłowej diety, czyli elektrolity, witaminy i pierwiastki śladowe, powinny być podawane w ilościach pokrywających zapotrzebowanie dobowe (RDA, *recommended daily allowances*). Nie wolno podawać zwiększonych ilości mikroskładników bez udokumentowanego niedoboru bądź sytuacji klinicznej, która na pewno taki niedobór wywoła, jak na przykład niedobór witaminy B_{12} po całkowitej gastrektomii.

Wyboru optymalnej metody leczenia żywieniowego dokonuje się poprzez analizę:
— stanu klinicznego chorego;
— stopnia i rodzaju niedożywienia;
— planowanego czasu żywienia;
— typu i celu terapii: leczenie chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia, leki celowane z zamiarem radykalnym lub paliatywnym.

Za metodę z wyboru uznaje się żywienie drogą przewodu pokarmowego (żywienie dojelitowe — żywienie enteralne, *enteral nutrition*), które obejmuje:
— podaż drogą doustną (w tym wzbogacenie diety kuchennej, czyli fortyfikacja diety),
— stosowanie przemysłowych płynnych diet doustnych (*sip feeding*),
— żywienie do żołądka (zgłębnik lub przetoka odżywcza, czyli gastrostomia),
— żywienie do jelita cienkiego (zgłębnik lub przetoka odżywcza, czyli jejunostomia).

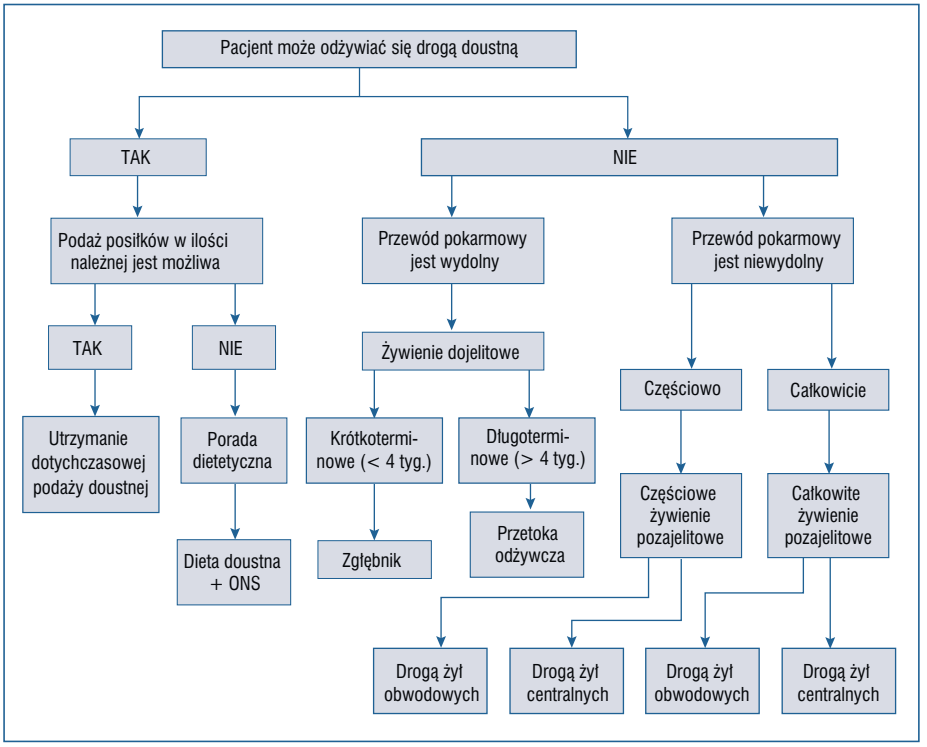
Żywienie dojelitowe zawsze ma pierwszeństwo nad żywieniem pozajelitowym, chyba że stwierdza się przeciwwskazania, którymi mogą być: niedrożność przewodu pokarmowego (porażenna lub mechaniczna); ciężki wstrząs; niedokrwienie jelit; nieustępujące biegunki lub wymioty; upośledzenie wchłaniania drogą przewodu pokarmowego lub przetoki przewodu pokarmowego bez możliwości wykorzystania odcinka jelita położonego poniżej przetoki w wystarczającym zakresie.

Rodzaj interwencji powinien zostać wybrany w następujący sposób:
A. Dieta doustna:
1. Poradnictwo dietetyczne — w pierwszej kolejności,
2. Doustne suplementy pokarmowe [doustne diety pitne (ONS, *oral nutritional supplements*)] — jako element poradnictwa albo osobna interwencja;

B. Żywienie sztuczne:
1. Dojelitowe (czyli drogą przewodu pokarmowego, ale przy użyciu zgłębnika/przetoki odżywczej),
2. Pozajelitowe (dożylne),
3. Łączone (do- i pozajelitowe).

3.2.5.1.1. Poradnictwo dietetyczne

Poradnictwo dietetyczne powinno być rozważane na każdym etapie leczenia pacjenta z chorobą nowotworową. Powinno się to robić jak najwcześniej, idealnie tuż po rozpoznaniu choroby nowotworowej, tak aby utrzymać prawidłową masę ciała i zapobiegać



Rycina 3.2.1. Algorytm wyboru interwencji żywieniowej; ONS (*oral nutritional supplements*) — doustne diety pitne

niedożywieniu. Wszystkie działania powinny być dostosowane do rodzaju i stopnia zaawansowania nowotworu oraz stosowanego leczenia.

Większość pacjentów może otrzymywać zbilansowane posiłki lekkostrawne, o kaloryczności 25–30 kcal/kg masy ciała/dobę. Część chorych może jednak wymagać podaży diet bezlaktozowych, niskotłuszczowych lub wprowadzenia pewnych restrykcji, na przykład ograniczenia podaży błonnika nierozpuszczalnego, cukrów prostych lub suplementacji różnych związków aktywnych w zależności od wskazań medycznych. Pacjenci z przewlekłą biegunką mogą odnieść korzyść z modyfikacji diety BRAT (mało dojrzałe banany, biały ryż, pieczone jabłka, tosty pszenne) bądź diety o niskiej zawartości cząsteczek FODMAP (tzw. fermentujących krótkołańcuchowych sacharydów). Należy stanowczo podkreślić, że wskazania do diet restrykcyjnych, właściwy bilans białka i energii diety doustnej powinien ustalić odpowiednio wykwalifikowany dietetyk. Należy poinformować pacjenta o ryzyku związanym ze stosowaniem niezbilansowanych diet alternatywnych (dieta Gersona, dieta Budwig, diety ketogeniczne, diety głodówkowe), suplementów alternatywnych (np. amigdaliny, dużych dawek witaminy C), co może się przełożyć na pogorszenie stanu odżywienia, rozwój licznych powikłań, a w konsekwencji odroczenie lub przerwanie terapii. Dietetyk powinien być zatrudniony w każdym szpitalu zajmującym się leczeniem chorych onkologicznych.

W każdej fazie leczenia bardzo przydatne mogą się okazać doustne suplementy pokarmowe (doustne płynne diety przemysłowe — ONS). Ich podstawową zaletą jest skład i niewielka objętość, co w przypadku chorych ze znacznie zmniejszonym apetytem może być sposobem na zapewnienie odpowiedniej podaży składników odżywczych.

Doustne suplementy pokarmowe to żywność specjalnego przeznaczenia medycznego do stosowania pod nadzorem medycznym, podstawowe wskazania do ich stosowania przy sprawnym odruchu połykania to obecność niedożywienia i ryzyko jego rozwoju. Doustne suplementy pokarmowe oraz przemysłowe diety dojelitowe produkowane są z wysokiej jakości produktów naturalnych, dodatkowo są klinicznie wolne od laktozy i puryn, nie zawierają cholesterolu i glutenu. W przeciwieństwie do diet dojelitowych ONS zawierają dodatki smakowe i znacznie zmniejszoną ilość wody.

Zarówno ONS, jak i diety dojelitowe dostępne na rynku różnią się składem, przeznaczeniem i postacią. Tylko właściwy dobór preparatu do problemu zdrowotnego chorego, z uwzględnieniem aktualnego stanu przewodu pokarmowego, gwarantuje osiągnięcie zamierzonego celu, jakim jest wsparcie żywieniowe chorego niedożywionego lub zagrożonego niedożywieniem.

Istnieje kilka klasyfikacji diet przemysłowych:

1. W zależności od kompletności składu:
   - kompletne: zawierają wszystkie makro- i mikroskładniki,
   - niekompletne: zawierają jeden lub kilka składników;
2. W zależności od kaloryczności:
   - hipokaloryczne: < 1 kcal/ml, zazwyczaj 0,5–0,6 kcal/ml,
   - izokaloryczne: około 1 kcal/ml, zazwyczaj 0,9–1,2 kcal/ml,
   - hiperkaloryczne: > 1 kcal/ml, zazwyczaj 1,3–2,4 kcal/ml;
3. W zależności od zawartości białka i energii:
   - wysokoenergetyczne: zwiększona zawartość tłuszczów > 30%,
   - wysokobiałkowe: zwiększona zawartość białka 20–25% i około 7–8 g białka na 100 ml diety,
   - mieszane;
4. W zależności od stopnia hydrolizy białka:
   - polimeryczne: całe cząsteczki białkowe,
   - oligomeryczne (peptydowe): krótkie łańcuchy peptydowe do 50 aminokwasów,
   - monomeryczne (elementarne): pojedyncze aminokwasy;
5. W zależności od zastosowania:
   - diety przeznaczone do stosowania w określonych chorobach (cukrzyca, choroby nerek, wątroby, układu oddechowego itp.) bądź określonych sytuacjach klinicznych (zespół złego wchłaniania, immunosupresja, dysfagia, przygotowanie do zabiegu chirurgicznego itp.).

U pacjenta z chorobą nowotworową mogą być używane wszystkie typy ONS w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej, nie tylko te *stricte* do stosowania w chorobie nowotworowej.

Poprawa jakości życia poprzez wpływ żywienia na dominujące objawy ze strony przewodu pokarmowego i jadłowstręt ma kluczowe znaczenie na każdym etapie leczenia onkologicznego, ale szczególnego znaczenia nabiera interwencja w czasie aktywnego

Tabela 3.2.2. Dolegliwości często zgłaszane przez chorych na nowotwory i podstawowa porada dietetyczna

Problem	Porada dietetyczna
Nudności i wymioty	Właściwe nawodnienie rozpocząć już 2–3 dni przed CHT, płyny z dodatkiem imbiru, kostek lodu, coca-cola, unikanie mięty Posiłki małe i częste, zimne Delikatne potrawy: koktajle mleczno-owocowe, zupy, musy, galaretki, naleśniki, jajecznica, dodatek ONS Eliminacja produktów ciężkostrawnych, smażonych, o dużej zawartości błonnika
Biegunka	Modyfikacja diety BRAT (banany, tosty pszenne, jabłka, ryż) Dieta o niskiej zawartości cząsteczek FODMAP W niektórych przypadkach eliminacja laktozy (schematy CHT zawierające 5-FU, irynotekan, kapecytabinę) Probiotyki, doustne roztwory elektrolitów Napar z czarnych jagód, kakao naturalne na wodzie
Zaparcia	Po uregulowaniu zaparć (farmakologiczne, mechaniczne) włączenie diety z podwyższoną zawartością błonnika (rozpuszczalnego i nierozpuszczalnego) oraz odpowiednie nawodnienie Naturalne sorbitole ze śliwek, gruszek, cukru brzozowego Kiszonki naturalne
Jadłowstręt, zmiany węchu, smaku	Zalecenia jak w wypadku nudności i wymiotów, dodatkowo: — marynowanie produktów mięsnych w musie jabłkowym przed obróbką termiczną — bogatoenergetyczne ONS o możliwie najmniejszej objętości — zwiększenie zawartości lekkostrawnych tłuszczów w diecie (masło i tłuste produkty mleczne)

CHT — chemioterapia; ONS (*oral nutritional supplements*) — doustne suplementy pokarmowe

Tabela 3.2.3. Źródła składników pokarmowych w doustnych suplementach pokarmowych i przemysłowych dietach dojelitowych

Składnik	
Białko	Kazeinowe i serwatkowe frakcje białek mleka krowiego, białko soi i grochu, owoalbuminy z jaj, żelatyna (hydrolizat kolagenu), hydrolizaty aminokwasów pochodzących z mięsa np. kurczaka, dodatek pojedynczych aminokwasów, np. lizyny, aminokwasów rozgałęzionych, glutaminy, argininy
Węglowodany	Polisacharydy i maltodekstryny głównie z kukurydzy
Tłuszcze	Większość dostępnych na rynku olejów roślinnych: słonecznikowy, sojowy, kokosowy, kukurydziany, winogronowy, szafranowy, rzepakowy, oliwa z oliwek oraz olej rybi
Błonnik	Różne frakcje, 6 podstawowych: celuloza, inulina, fruktooligosacharydy, skrobia oporna na trawienie, polisacharydy sojowe, guma arabska
Mikroskładniki	Dodatek witamin, minerałów i pierwiastków śladowych

leczenia przeciwnowotworowego. W tej fazie chorzy zazwyczaj wymagają diety lekkostrawnej o odpowiedniej teksturze, smacznej (doprawionej wg preferencji chorego) i zróżnicowanej, czasami w postaci półpłynnej lub przetartej (np. zupy krem, koktajle mleczne, musy i przeciery z owoców, warzyw, mięsa, z dodatkiem ONS).

Pacjenci, u których leczenie zostało zakończone, a którzy doznali trwałego upośledzenia czynnościowego układów i narządów (np. chorzy z kolostomią lub ileostomią, zaburzeniami połykania i żucia po leczeniu z powodu nowotworów regionu głowy i szyi oraz przełyku, po rozległych resekcjach przewodu pokarmowego, z przewlekłym zapaleniem jelit o charakterze popromiennym czy zespołami złego wchłaniania), mogą wymagać doboru szczególnego jadłospisu, a niektórzy mogą wymagać opieki żywieniowej przez lata od zakończonego leczenia, czasem dożywotnio.

3.2.5.1.2. Stymulacja apetytu

U niektórych chorych samo zwiększenie podaży białka i energii nie jest wystarczające z uwagi na znaczny jadłowstręt, a poradnictwo dietetyczne oraz suplementacja diety są w tych wypadkach nieskuteczne. Dopiero farmakologiczne leczenie zespołu anoreksja/ /kacheksja zwiększa możliwość przyjmowania zwykłego pokarmu i/lub suplementów pokarmowych.

Klasycznym lekiem stymulującym apetyt, a zarazem efektywnym środkiem w walce z kacheksją nowotworową jest octan megestrolu (OM). Jego mechanizm działania opiera się na zahamowaniu wydzielania cytokin prozapalnych, głównie IL-1 oraz TNF [2]. Prowadzi to do zmniejszenia stężenia markerów stanu zapalnego [19].

Do głównych efektów działania OM należą [2]:
— stymulacja łaknienia wyrażona poprawą apetytu u 70% pacjentów i wzrostem ilości spożywanych pokarmów o ponad 30%,
— przyrost masy ciała i zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w organizmie;
— poprawa samopoczucia;
— redukcja zmęczenia.

U większości pacjentów najlepszy wynik działania OM jest zauważalny po mniej więcej 4–6 tygodniach leczenia, w sytuacji gdy stosowana jest dawka należna leku [2].

Efekt OM można wzmocnić poprzez jego połączenie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (diklofenak, ibuprofen). Kombinacja taka przyniosła bardzo dobry efekt w grupie chorych na nowotwory przewodu pokarmowego oraz nowotwory głowy i szyi [21, 22].

Zachowanie tkanki tłuszczowej dzięki OM spełnia również funkcję ochronną w stosunku do ulegającej degradacji tkanki mięśniowej (zmniejsza proteolizę fibryli mięśniowych).

Reasumując, OM jest wartościowym lekiem stymulującym apetyt w dobrze dobranych grupach chorych, przy uwzględnieniu przeciwwskazań do stosowania tego leku.

Zgodnie z zaleceniami *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) z 2017 roku lekami zalecanymi w leczeniu kacheksji są: octan megestrolu (siła rekomendacji słaba, poziom dowodów wysoki), glikokortykosteroidy (siła rekomendacji słaba, poziom dowodów wysoki), niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3 (siła rekomendacji słaba, poziom dowodów niski). Pozostałe grupy leków, takie jak: kannabinoidy, androgeny, w tym selektywne modulatory aktywności receptora androgenowego (SARMs), NLPZ, aminokwasy, agoniści greliny, nie uzyskały rekomendacji do leczenia kacheksji, a poziom dowodów oceniono jako niski.

3.2.6. Żywienie dojelitowe drogą sztuczną (zgłębnik lub przetoka odżywcza)

W przypadku braku możliwości użycia najbardziej fizjologicznej drogi naturalnej (doustna) żywienia należy zastosować drogę dostępu sztucznego (zgłębnik lub przetoka odżywcza).

Jeśli planujemy żywienie dojelitowe przez okres do 4 tygodni, wystarczy żywienie przez zgłębnik. Jeśli planowany czas żywienia przekracza 4 tygodnie, należy dążyć do wytworzenia przetoki odżywczej (gastro- lub jejunostomii). Do żołądka można stosować polimeryczne diety standardowe, podczas gdy do jelita nie zaleca się innych diet aniżeli oligomeryczne.

W sztucznym żywieniu nie stosuje się już diet kuchennych. Diety przemysłowe mają bardzo precyzyjnie skomponowany skład i zawierają wszystkie potrzebne organizmowi składniki, a refundacja ze strony NFZ jest szeroko dostępna.

3.2.7. Żywienie pozajelitowe (dożylne)

W przypadku braku możliwości zastosowania leczenia żywieniowego drogą przewodu pokarmowego leczenie to musi zostać podane drogą dożylną. Żywienie pozajelitowe może być jedynym sposobem dostarczania substancji odżywczych [całkowite żywienie pozajelitowe (TPN, *total parenteral nutrition*)] lub może być stosowane jako dodatek do żywienia dojelitowego lub diety doustnej [częściowe żywienie pozajelitowe (PPN, *partial parenteral nutrition*)].

Żywienie pozajelitowe może być prowadzone przy użyciu:

— cewnika, którego końcówka znajduje się w żyle centralnej (tzw. żywienie pozajelitowe drogą żył centralnych);
— kaniuli założonej do żyły obwodowej (żywienie pozajelitowe drogą żył obwodowych);
— przetoki tętniczo-żylnej;
— portu naczyniowego wszczepionego pod skórę klatki piersiowej (TID, *totally implanted device*).

W żywieniu pozajelitowym należy wykorzystywać metodę jednego worka (*all-in-one*). Pozwala ona na podaż wszystkich składników zmieszanych w jednym pojemniku w tym samym czasie. Żywienie tą metodą może być prowadzone przy użyciu mieszanin sporządzonych na oddziałach poprzez zmieszanie wszystkich półpreparatów, mieszanin przygotowanych w aptekach szpitalnych w technologii mieszalnika lub przy użyciu worków wielokomorowych (dwu- lub trójkomorowych).

3.2.8. Leczenie żywieniowe u chorych w opiece paliatywnej

W sytuacji gdy nie ma możliwości zastosowania skutecznego leczenia przeciwnowotworowego, należy choremu zapewnić właściwą opiekę paliatywną. Celem jest łagodzenie objawów i poprawa jakości życia. Jednym z elementów takiej opieki jest leczenie żywieniowe.

Leczenie żywieniowe powinno być prowadzone dopóty, dopóki chory wyraża na nie zgodę i dopóki nie rozpoczęła się jeszcze faza umierania. Interwencją z wyboru jest po-

radnictwo dietetyczne z użyciem ONS i żywienie drogą przewodu pokarmowego. Żywienie pozajelitowe jest stosowane w niektórych przypadkach. Z praktycznego punktu widzenia istotne jest rozróżnienie paliatywnej fazy choroby, która może trwać wiele miesięcy, a nawet lat, od terminalnej fazy choroby, która trwa najwyżej dni bądź tygodnie. W opiece paliatywnej zasady kwalifikacji chorych do leczenia żywieniowego są takie same jak u chorych leczonych z zamiarem wyleczenia, zgodnie z zaleceniami ESPEN z 2017 roku. Z kolei prowadzenie chorych w terminalnej fazie choroby powinno się opierać na jak najprostszym i najmniej inwazyjnym dla chorego postępowaniu — najlepiej niewielkich ilościach pokarmów doustnych i ONS. Faza umierania, czyli godziny bądź dni poprzedzające śmierć chorego, stanowi przeciwwskazanie do żywienia sztucznego. W tej fazie wystarczą niewielkie ilości płynów podawane doustnie bądź podskórnie. Zanim jednak pacjent znajdzie się w fazie terminalnej, może być kandydatem do żywienia pozajelitowego w warunkach domowych. W praktyce najczęstszymi wskazaniami do żywienia pozajelitowego są: choroba zrostowa i wielopoziomowa niedrożność przewodu pokarmowego poza możliwościami leczenia chirurgicznego (najczęściej nowotwory ginekologiczne lub inny rozsiew nowotworowy do otrzewnej), krańcowe wyniszczenie i jadłowstręt, zespół krótkiego jelita, zespół jejunostomii końcowej, nowotwory głowy i szyi uniemożliwiające wprowadzenie dostępu do żywienia dojelitowego.

Pomocnym elementem jest zastosowanie kortykosteroidów i progestagenów w celu zwiększenia łaknienia, modyfikowania zaburzeń metabolicznych i zapobiegania pogorszeniu jakości życia.

Kontrowersje budzi całkowite domowe żywienie pozajelitowe chorych w nieuleczalnych stadiach nowotworu. W skali światowej choroby nowotworowe są najczęstszym wskazaniem do prowadzenia żywienia w warunkach domowych (ok. 40%), aczkolwiek między poszczególnymi krajami występują znaczące różnice. W Polsce chorzy na nowotwory, szczególnie w ich zaawansowanej fazie, bardzo rzadko są kwalifikowani do żywienia domowego.

Piśmiennictwo

1. Sobotka L. Podstawy żywienia klinicznego. Krakowskie Wydawnictwo Scientifica, Kraków 2014.
2. Krzemieniecki K. Leczenie wyniszczenia nowotworowego — dobrodziejstwo dla chorych a przekleństwo dla NFZ? Krytyczna analiza zjawiska terapii wyniszczenia nowotworowego w Polsce. Współczesna Onkologia. 2008; 12(1): 38–42.
3. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011; 12(5): 489–495, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7, indexed in Pubmed: 21296615.

4. Góraj E. Ocena stadium zaawansowania wyniszczenia nowotworowego w momencie rozpoznania oraz jakościowa i ilościowa analiza zastosowanego leczenia wyniszczenia u chorych leczonych onkologicznie, Raport podsumowujący. http://www.moneopharma.pl/img/WN-ONK-13-Raport-Koncowy.pdf (2014).
5. Grabiec K, Burchert M, Milewska M, et al. Systemic and local mechanisms leading to cachexia in cancer. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. 2013; 67: 1397–1409, doi: 10.5604/17322693.1085135.
6. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, et al. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? Eur J Cancer. 1998; 34(4): 503–509, doi: 10.1016/s0959-8049(97)10090-9, indexed in Pubmed: 9713300.
7. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med. 1980; 69(4): 491–497, doi: 10.1016/s0149-2918(05)80001-3, indexed in Pubmed: 7424938.
8. Berclaz G. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. Annals of Oncology. 2004; 15(6): 875–884, doi: 10.1093/annonc/mdh222.
9. Manilich E, Vogel JD, Kiran RP, et al. Key factors associated with postoperative complications in patients undergoing colorectal surgery. Dis Colon Rectum. 2013; 56(1): 64–71, doi: 10.1097/DCR.0b013e31827175f6, indexed in Pubmed: 23222282.
10. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. BMC Cancer. 2010; 10: 50, doi: 10.1186/1471-2407-10-50, indexed in Pubmed: 20170547.
11. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, et al. Cancer-Related Fatigue: The Scale of the Problem. The Oncologist. 2007; 12(suppl_1): 4–10, doi: 10.1634/theoncologist.12-s1-4.
12. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2010; 1(1): 1–5, doi: 10.1007/s13539-010-0002-6, indexed in Pubmed: 21475699.
13. Nipp RD, Greer JA, El-Jawahri A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010; 363(8): 733–742, doi: 10.1056/NEJMoa1000678, indexed in Pubmed: 20818875.
14. Aapro M, Arends J, Bozzetti F, et al. ESMO (European School of Medical Oncology). Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. Ann Oncol. 2014; 25(8): 1492–1499, doi: 10.1093/annonc/mdu085, indexed in Pubmed: 24569913.
15. Maddocks M, Murton AJ, Wilcock A. Therapeutic exercise in cancer cachexia. Crit Rev Oncog. 2012; 17(3): 285–292, doi: 10.1615/critrevoncog.v17.i3.60, indexed in Pubmed: 22831159.
16. Ries A, Trottenberg P, Elsner F, et al. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. Palliat Med. 2012; 26(4): 294–304, doi: 10.1177/0269216311418709, indexed in Pubmed: 21865295.
17. Solheim TS, Fearon KCH, Blum D, et al. Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review. Acta Oncol. 2013; 52(1): 6–17, doi: 10.3109/0284186X.2012.724536, indexed in Pubmed: 23020528.
18. Isenring EA, Capra S, Bauer JD, et al. The impact of nutrition support on body composition in cancer outpatients receiving radiotherapy. Acta Diabetol. 2003; 40 Suppl 1(3): S162–S164, doi: 10.1007/s00592-003-0054-6, indexed in Pubmed: 14618461.
19. Mantovani G, Macció A, Bianchi A, et al. Megestrol acetate in neoplastic anorexia/cachexia: clinical evaluation and comparison with cytokine levels in patients with head and neck carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. International Journal of Clinical and Laboratory Research. 1995; 25(3): 135–141, doi: 10.1007/bf02592554.
20. McQuellon R, Moose D, Russell G, et al. Supportive use of megestrol acetate (Megace) with head/neck and lung cancer patients receiving radiation therapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2002; 52(5): 1180–1185, doi: 10.1016/s0360-3016(01)02782-1.

21. Lundholm K, Gelin J, Hyltander A, et al. Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. Cancer Res. 1994; 54(21): 5602–5606, indexed in Pubmed: 7923204.
22. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC, et al. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. Br J Cancer. 1999; 79(3-4): 495–500, doi: 10.1038/sj.bjc.6690077, indexed in Pubmed: 10027319.
23. Zang J, Hou M, Gou HF, et al. Antiemetic activity of megestrol acetate in patients receiving chemotherapy. Support Care Cancer. 2011; 19(5): 667–673, doi: 10.1007/s00520-010-0886-x, indexed in Pubmed: 20419494.
24. Zhan P, Wang Q, Qian Q, et al. Megestrol acetate in cancer patients with anorexia-cachexia syndrome: a meta-analysis. Transl Cancer Res. 2013; 2(2): 74–79, doi: 10.3978/j.issn.2218-676X.2013.04.13.

Załącznik

***Nutritional Risk Screening* 2002 — wstępne badanie przesiewowe**

	Pytanie	Tak	Nie
1	BMI < 20,5		
2	Utrata masy ciała w ciągu ostatnich 3 mies.		
3	Zmniejszone przyjmowanie posiłków w ciągu ostatniego tygodnia		
4	Czy pacjent jest ciężko chory, np. przebywa na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM)?		

Tak — w przypadku odpowiedzi twierdzącej na choćby 1 pytanie konieczne jest wykonanie kolejnego etapu badania przesiewowego przy użyciu drugiej części tabeli Nutritional Risk Screening 2002
Nie — jeżeli odpowiedź na wszystkie pytania brzmi „Nie", badanie przesiewowe należy powtórzyć po tygodniu

***Nutritional Risk Screening* 2002**			
Pogorszenie stanu odżywienia		**Nasilenie ciężkości choroby (= zwiększone zapotrzebowanie na składniki odżywcze)**	
0 pkt: brak	Stan odżywienia prawidłowy	0 pkt: brak	Normalne zapotrzebowanie na składniki odżywcze
1 pkt: lekkie niedożywienie	Utrata masy ciała > 5% w ciągu 3 mies. lub przyjmowanie pożywienia < 50–75% zapotrzebowania w ciągu ostatniego tygodnia	1 pkt: lekkie niedożywienie	Złamanie kości biodrowej Choroby przewlekłe z ostrymi powikłaniami: marskość wątroby, POChP, przewlekła hemodializa, cukrzyca, choroby nowotworowe
2 pkt: średnie niedożywienie	Utrata masy ciała > 5% w ciągu 2 mies. lub BMI 18,5–20,5 z towarzyszącym pogorszeniem stanu ogólnego lub przyjmowanie pożywienia w granicach 25–60% normalnego zapotrzebowania w ciągu ostatniego tygodnia	2 pkt: średnie niedożywienie	Duże operacje brzuszne, udar mózgu, ciężkie zapalenie płuc, złośliwe choroby hematologiczne
3 pkt: ciężkie niedożywienie	Utrata masy ciała > 5% w ciągu 1 mies. (> 15% w ciągu 3 mies.) lub BMI < 18,5 z towarzyszącym pogorszeniem stanu ogólnego lub przyjmowanie pożywienia w granicach 0–25% normalnego zapotrzebowania w ciągu ostatniego tygodnia	3 pkt: ciężkie niedożywienie	Uraz głowy, przeszczepienie szpiku kostnego, pacjenci wymagający intensywnej terapii (stan oceniony w skali APACHE na > 10 pkt.)
Razem: ..... pkt		**Razem: ..... pkt**	
Wiek		**Jeżeli chory ma > 70 lat, dodaj 1 punkt do sumy punktów**	
SUMA PUNKTÓW: ...			
Suma punktów ≥ 3 oznacza ryzyko niedożywienia i konieczność rozpoczęcia wspomagania (leczenia) żywieniowego Suma punktów < 3 oznacza, że należy powtórzyć badanie przesiewowe po tygodniu			

SUBIEKTYWNA GLOBALNA OCENA STANU ODŻYWIENIA (SGA)

I. Wywiad

1. Wiek (lata) ..... **Wzrost** (cm) ..... **Masa ciała** (kg) ..... **Płeć** □K □M

2. Zmiana masy ciała Utrata masy w ciągu ostatnich 6 miesięcy ..... (kg) .....(%)

Zmiana masy ciała w ciągu ostatnich 2 tygodni:

□ Zwiększenie □ Bez zmian □ Zmniejszenie

3. Zmiany w przyjmowaniu pokarmów

□ Bez zmian □ Zmiany: czas trwania ..... (tygodnie)

Rodzaj diety:

□ zbliżona do optymalnej dieta oparta na pokarmach stałych

□ dieta płynna kompletna

□ dieta płynna hipokaloryczna

□ głodzenie

4. Objawy ze strony przewodu pokarmowego (utrzymujące się > 2 tygodni)

□ Bez objawów □ Nudności □ Wymioty □ Biegunka □ Jadłowstręt

5. Wydolność fizyczna

□ Bez zmian □ Zmiany: czas trwania ..... (tygodnie)

Rodzaj:

□ praca w ograniczonym zakresie

□ chodzi

□ leży

6. Choroba a zapotrzebowanie na składniki odżywcze:

Wzrost zapotrzebowania metabolicznego wynikający z choroby

□ Brak □ Mały □ Średni □ Duży

II. Badania fizykalne

Należy określić stopień zaawansowania (0 — bez zmian, 1 — lekki, 2 — średni, 3 — ciężki): .....

□ Utrata podskórnej tkanki tłuszczowej nad mięśniem trójgłowym i na klatce piersiowej

□ Zanik mięśni (czworogłowy, naramienny)

→

- ☐ Obrzęk nad kością krzyżową
- ☐ Obrzęk kostek
- ☐ Wodobrzusze

III. Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (SGA):

- ☐ Prawidłowy stan odżywienia
- ☐ Podejrzenie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia
- ☐ Wyniszczenie
- ☐ Duże ryzyko żywieniowe

Najważniejszą zasadą podczas tworzenia opracowań o charakterze wytycznych powinna być świadomość wielospecjalistycznego podejścia w opiece nad chorymi na nowotwory oraz poziom dowodów naukowych uzasadniających wybór określonego sposobu postępowania. Konieczne są opracowania ukazujące perspektywę postępowania uwzględniającą zarówno aktualne standardy, jak i nowe wartościowe wyniki badań, pochodzące z wiarygodnych, wysokiej jakości doniesień naukowych, w tym randomizowanych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz, opisów przypadków klinicznych. Dynamiczny rozwój badań naukowych paradoksalnie sprawia, że obecnie możliwości szerokiego testowania nowych cząsteczek są znacznie ograniczone. Jedyną możliwością umieszczenia ich w wytycznych, wśród uznanych sposobów postępowania, pozostaje zatem opinia ekspertów. Powyższe założenia znajdują odbicie nie tylko w tematyce poszczególnych rozdziałów, ale także w ujednoliconej strukturze ich kolejnych podrozdziałów.

Z „O wytycznych postępowania
diagnostyczno-teraputycznego”

16-0032.022.001