

# Chłoniaki rozlane z dużych komórek B

Krzysztof Warzocha

## Definicja

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, podgrupy molekularne i podtypy immunohistochemiczne.

## Epidemiologia

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem — od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, 45/100 000 w wieku 60–64 lat do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma więcej niż 65 lat. Wiek ten uznaje się za podeszły dla tej grupy nowotworów, gdyż po jego osiągnięciu chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*).

## Etiologia

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.

Związek epidemiologiczny między zakażeniami wirusowymi a występowaniem określonych podtypów chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) jest znany od dawna. W przeciwieństwie do ludzkiego wirusa białaczki z komórek T (HTLV-1, *human T-lymphotropic virus 1*) i wirusa Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), dla pozostałych wirusów mających epidemiologiczny związek z zachorowaniem na NHL nie wykryto jak dotąd bezpośrednich mechanizmów transformujących. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią na przykład częste powikłanie zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), głównie w okresie schyłkowym choroby (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*). Przyczyną jest postępująca i głęboka immunosupresja wywołana czynnikiem patogennym. Potwierdzeniem takiego patomechanizmu jest zjawisko zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL u osób z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi oraz poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepieniach narządów. U biorców przeszczepów immunosupresja sprzyja proliferacji poliklonalnych limfocytów B zakażonych EBV i transformacji w DLBCL, zwłaszcza o lokalizacji pozawęzłowej. Ryzyko zachorowania u osoby po transplantacji serca, nerek lub szpiku jest kilkadziesiąt razy większe niż w pozostałej populacji. U chorych z AIDS ryzyko to jest prawie 100 razy większe niż w ogólnej populacji.

Niekiedy nie można wykluczyć działania kilku mechanizmów patogenetycznych naraz, jak na przykład w przebiegu EBV-pozytywnego DLBCL u osób w podeszłym wieku (*EBV+ DLBCL of the elderly*), gdzie niewydolność starzejącego się układu immunologicznego wraz z transformującym oddziaływaniem EBV mogą się przyczynić do powstania tej szczególnej histoklinicznej postaci choroby. Podobny mechanizm może zachodzić w przypadku powstania DLBCL u osób z przewlekłym procesem infekcyjnym obejmującym jamy ciała (*DLBCL associated with chronic inflammation*).

Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL należą także osoby, które z powodu innej choroby nowotworowej otrzymały wcześniej chemioterapię, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią. Szczególną grupę stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) i chłoniakiem Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*), u których dodatkowym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu wtórnych nowotworów są zaburzenia immunologiczne towarzyszące chorobie podstawowej.

## Patogeneza

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 (patrz rozdział *Patogeneza nowotworów układu chłonnego*).

Aberracje chromosomowe zwykle nie mają charakteru przypadkowego i dotyczą obszarów cechujących się aktywną rearanżacją materiału genetycznego zachodzącą w warunkach fizjologicznych. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należące do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC) w okolicie genowych *loci* dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin. W około 30–40% przypadków DLBCL dochodzi do nieprawidłowości w obrębie genu *BCL6* (3q27), który może ulec re-

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

Mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych mogą prowadzić do utraty 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 histoklinicznych, morfologicznych, molekularnych czy immunohistochemicznych DLBCL i pojawiają się zwykle w późniejszych okresach choroby. Nałożenie się tych mutacji na pierwotnie stransformowany genom komórek chłoniakowych wiąże się z selekcją klonów opornych na chemo- i radioterapię. Najlepiej poznanymi genami z tej grupy są *TP53* i gen *retinoblastoma (RB)*. Ponadto w przebiegu DLBCL może dochodzić do wielu innych wtórnych zaburzeń cytogenetycznych, w tym zaburzeń strukturalnych chromosomów, które mogą się wiązać z nabyciem przez komórki chłoniakowe oporności na stosowane leczenie (patrz rozdział *Patogeneza nowotworów układu chłonnego*).

## Obraz kliniczny

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. Powiększone węzły chłonne są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmieniona, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w tak zwane pakiety. Znaczna część chorych zgłasza występowanie objawów ogólnych pod postacią stanów gorączkowych, nocnych potów i chudnięcia. Ze względu na duże kliniczne znaczenie obecności objawów ogólnych istotne jest wykluczenie innych ich przyczyn. Jest to trudny problem diagnostyczno-różnicowy, gdyż znaczny odsetek chorych z DLBCL wykazuje upośledzenie odporności, które predysponuje ich do zwiększonej zapadalności na infekcje o różnej, nierzadko złożonej i atypowej, etiologii.

Pozostałe objawy kliniczne u chorych na DLBCL zależą od zajęcia procesem chorobowym innych niż obwodowe węzły chłonne narządów limfatycznych i pozalimfatycznych. Znaczne, a zwłaszcza szybkie powiększanie się śledziony lub wątroby może wywołać bóle brzucha. Nacieczenie wątroby może spowodować żółtaczkę. Zajęcie szpiku kostnego, oprócz zwią-

szanej leukocytozy, może się objawiać niedokrwistością i małopłytkowością. Rzadziej w takich przypadkach obserwuje się leukopenię. Należy przy tym podkreślić, że niedokrwistość nie zawsze świadczy o zajęciu szpiku procesem chorobowym. Może być także spowodowana zespołem wielu czynników prowadzących do niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD, *anemia of chronic disorders*), niedokrwistością o podłożu sekwestracyjnym w przebiegu znacznego powiększenia śledziony (hipersplenizm), a także ostrą lub przewlekłą utratą krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego i/lub towarzyszącą skazą krwotoczną małopłytkową.

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

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

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

Do innych narządów, w których dochodzi do nacieków DLBCL, należą skóra, w tym w przebiegu tak zwanego pierwotnego DLBCL skóry kończyn dolnych (*primary cutaneous DLBCL leg type*), gruczoły wydzielania zewnętrznego (tarczyca, ślinianka) oraz, rzadziej, serce wraz z osierdziem, nerki i nadnercza, narządy rozrodcze, gruczoły piersiowe i inne.

## Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie DLBCL opiera się wyłącznie na badaniu histopatologicznym, do którego należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. Ocenę histopatologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, nakładanych na skrawki materiału histopatologicznego metodą immunohistochemiczną i/lub do zawiesiny komórek uzyskanych z materiału biopcyjnego w cytometrii przepływowej (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

Komórki chłoniakowe DLBCL wykazują ekspresję antygenów pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a), w różnym odsetku przypadków BCL6, BCL2 i CD10 (20–50%) i wyjątkowo antygen

CD5 (10%). Obecnie obowiązującą klasyfikacją DLBCL jest podział zaproponowany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku, przyjmujący za podstawę diagnostyczną kryteria histopatologiczne, immunohistochemiczne, metody cytogenetyczne, molekularne i obraz kliniczny choroby.

Do jednostek histoklinicznych DLBCL zaliczają się:

- DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL NOS, *DLBCL not otherwise specified*), którego nie można zakwalifikować jednoznacznie jako specyficznego przebiegającego pod względem klinicznym i histopatologicznym jednostki chorobowej;
- chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami (THRLCBL, *T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma*), którego cechuje, oprócz obrazu histopatologicznego określonego w nazwie, przebieg kliniczny bardziej agresywny od DLBCL NOS, często z zajęciem wątroby, śledziony i szpiku;
- pierwotny DLBCL OUN (*primary DLBCL CNS, primary DLBCL central nervous system*), który ma odrębne cechy biologiczne związane z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem, w którym się rozwija (mózg, gałka oczna). Brak ekspresji białek HLA (*human leukocyte antigen*) klasy I i II pozwala komórkom chłoniaka uniknąć kontroli immunologicznej;
- pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL *leg type, primary cutaneous DLBCL leg type*), który rozwija się w postaci szybko powiększających się guzów pozawęzłowych, najczęściej w obrębie skóry kończyn dolnych (85%) i w innych obszarach (15%);
- EBV-pozytywny DLBCL wieku podeszłego (*EBV+ DLBCL of the elderly*), który nie ma charakterystycznych cech morfologicznych i fenotypowych odróżniających go od DLBCL NOS, ale patogenetycznie jest związany z infekcją EBV, stąd obecność w komórkach chłoniakowych wirusowych antygenów LMP1 i EBNA. Występuje u osób powyżej 50. roku życia, u których nie stwierdza się pierwotnych ani wtórnych niedoborów odporności, a jedynie postępującą niewydolność immunologiczną związaną z wiekiem;
- DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem (*DLBCL associated with chronic inflammation*) rozwija się w jamach ciała u osób w podeszłym wieku, zwykle po trwającym wiele lat procesie zapalnym, na przykład w przebiegu gruźliczego zapalenia płuc i opłucnej. Morfologicznie i immunofenotypowo nie różni się od DLBCL NOS, choć często można wykazać różnicowanie plazmatyczno-komórkowe komórek chłoniakowych, przebiegające z utratą ekspresji CD20 i pojawieniem się antygenu CD138.

Ponadto w obrębie DLBCL wyróżnia się: 1) warianty morfologiczne, w tym centroblastyczny, immunoblastyczny i anaplastyczny; 2) podgrupy molekularne, w tym z profilem ekspresji genów (GEP, *gene expression profiling*) charakterystycznym dla komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, *germinal center B-cell like*), aktywowanych komórek B (ABC, *activated B-cell like*), przypominających profilem ekspresję genów limfocytów B aktywowanych *in vitro* lub komórek plazmatycznych, oraz typ 3 (*type 3*), stanowiący około 15% DLBCL, nieodpowiadający profilem ekspresji żadnemu z wymienionych; 3) podtypy immunohistochemiczne, które w praktyce zastępują podgrupy molekularne oceniane za pomocą oznaczenia GEP, chociaż nie korelują z nimi w pełni. Immunohistochemicznym surogatem GCB są postaci DLBCL CD10+ oraz CD10-, BCL6+, IRF4/MUM1-. Wszystkie inne klasyfikuje się jako DLBCL spoza ośrodków rozmnażania (*non-GCB*) (patrz rozdziały *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego, Patogeneza nowotworów układu chłonnego*; ryc. 2).

## Różnicowanie

Ukierunkowanie diagnostyki różnicowej DLBCL zależy przede wszystkim od rodzaju występujących objawów. Powiększenie węzłów chłonnych towarzyszy wielu chorobom, ale najczęściej jest wynikiem zakażenia. Zakażenia bakteryjne wywołują zwykle miejscową limfadenopatię, podczas gdy infekcje wirusowe (cytomegalowirus, EBV, *herpes*, HIV) często prowadzą do uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych. Choroby powodowane przez pierwotniaki (toksoplazmoza, pelzakuwica, amebioza, schistosomatoza), poza uogólnioną limfadenopatią, prowadzą często do powiększenia śledziony. Podobny charakter ma odczyn węzłowy i śledzionowy w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów) i reakcji polekowych (hydantoina, PAS). Za odczynowym charakterem zmian przemawiają zwykle nagły początek z gorączką oraz stwierdzenie innych objawów zakażenia miejscowego, choroby zakaźnej lub autoimmunologicznej. Odczynowe węzły chłonne są przeważnie nieznacznie powiększone, miękkie, ruchome, tkliwe, a skóra nad nimi może być zaczerwieniona. Za chłoniakowym charakterem zmian przemawiają zazwyczaj podstępny początek, większe rozmiary, niebolesność, zwiększona twardość, ograniczona ruchomość, tendencje do zrastania się węzłów chłonnych z podłożem i ich łączenie się w tak zwane pakiety. W przypadku występowania jedynie objawów ogólnych choroby należy w pierwszej kolejności wykluczyć zakażenie. Rozpoznanie DLBCL jest bardzo mało prawdopodobne, jeśli objawom tym nie towarzyszą limfadenopatia, hepatosplenomegalia i/lub zmiany w innych narządach.

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

Ostateczne rozpoznanie DLBCL opiera się wyłącznie na badaniu histopatologicznym. Ocena morfologiczna komórek chłoniakowych i charakter ich tkankowego wzrostu, z zachowaniem lub zatarciem prawidłowego utkania chłonnego oraz charakter odczynu podścieliska to zasadnicze elementy diagnostyki z tak pobranego materiału. W przypadku podejrzenia DLBCL ocenę histopatologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe, które pozwalają na różnicowanie chłoniaków i zmian odczynowych, między innymi poprzez barwienia na obecność łańcuchów lekkich immunoglobulin (kappa i lambda), a także nowotworów wywodzących się z innych tkanek, na przykład w wyniku barwienia na obecność cytokeratyny (marker nowotworów nabłonkowych) i/lub antygeny CD45 (antygen panlimfocytarny). Zastosowanie bardziej specyficznych przeciwciał monoklonalnych pozwala także na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego, to znaczy B-komórkowego (markery pan-B: CD19, CD20, CD22, CD79a), T-komórkowego (markery pan-T: CD2, CD3, CD7) lub komórek NK (CD16, CD56), oraz na bardziej szczegółową ocenę w zakresie linii B- (CD5, CD10, CD23) i T-komórkowej (CD4, CD8), a tym samym na ustalenie ostatecznego rozpoznania (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3B–3D).

**Tabela 34. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków według skali Ann Arbor (modyfikacja Cotswolds)**

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I), lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie 2 lub więcej grup węzłów chłonnych albo narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIE	Zajęcie 2 lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE)
IV	Rozsiane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych
Brak lub obecność objawów ogólnych choroby, tzn. gorączki (> 38°C) trwającej bez uchwytnej przyczyny > 2 tygodnie i/lub nocnych potów, i/lub chudnięcia (utrata ≥ 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 mies.), oznacza się odpowiednio literą A lub B	

Rzadziej diagnostykę różnicową DLBCL uzupełnia się badaniami cytogenetycznymi i molekularnymi, które umożliwiają ocenę klonalności komórek limfoidalnych oraz identyfikację zaburzeń genetycznych charakterystycznych dla danego podtypu chłoniaka. Molekularne badania klonalności ogranicza się do trudnych diagnostycznie przypadków różnicowania zmian chłoniakowych i odczynowych. Poszukiwanie aberracji cytogenetycznych, w tym klasyczną metodą prążkową, metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) i/lub badaniami molekularnymi (PCR, RT-PCR), jest najczęściej wykorzystywane do monitorowania choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*).

Ostatnio coraz większe znaczenie ma oznaczanie GEP, które pozwala na zdefiniowanie nowych podtypów w obrębie znanych już wcześniej jednostek histoklinicznych (GCB vs. ABC), a także na potwierdzenie rozpoznania DLBCL niespełniającego klasycznych kryteriów diagnostycznych.

## Ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor (tab. 34) i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Index*) (tab. 35). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność. W tym celu u każdego chorego z rozpoznaniem DLBCL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe. Przeprowadzając je, należy zwrócić szczególną uwagę na:

- badanie podmiotowe:
  - wiek, przeszłość chorobową pacjenta, wcześniejszą ekspozycję na substancje toksyczne, chemio- i radioterapię, zachorowania w rodzinie,

**Tabela 35. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych na DLBCL**

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

ECOG — *Eastern Cooperative Study Group*; LDH — dehydrogenaza mleczanowa

- objawy ogólne choroby, w tym gorączkę powyżej 38°C trwającą bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub nocne poty, i/lub chudnięcie (tj. utratę co najmniej 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 mies.);
- badanie przedmiotowe:
  - ocenę stanu ogólnego chorego na podstawie kryteriów zaproponowanych przez *Eastern Cooperative Study Group* (ECOG),
  - węzłowe i pozawęzłowe lokalizacje zmian chorobowych;
- badania obrazowe umożliwiające wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji zmian chorobowych niedostępnych w badaniu przedmiotowym:
  - tomografię komputerową (KT) szyi i klatki piersiowej pozwalającą na wykrycie powiększonych węzłów chłonnych szyi, śródpiersia i zmian w płucach,
  - KT jamy brzusznej i miednicy służącą do oceny narządów mięszszowych oraz węzłów chłonnych wewnątrz- i zewnątrzotrzewnowych,
  - rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*), który jest badaniem z wyboru w różnicowaniu zmian w OUN,
  - pozytonową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*), która, jeśli ma być wykorzystana do oceny odpowiedzi na leczenie, to powinna być zaplanowana przed leczeniem w celu potwierdzenia awidności i zarejestrowania zmian wyjściowych. Jest to również metoda pozwalająca między innymi na różnicowanie obszarów aktywnej tkan-



- ki nowotworowej i metabolicznie nieaktywnych (ogniska włóknienia i bliznowacenia), na przykład powstałych w wyniku leczenia, ale wtedy zwykle wymaga potwierdzenia w badaniu histopatologicznym lub w biopsji z zastosowaniem cytometrii przepływowej materiału uzyskanego metodą punkcji aspiracyjnej;
- badania endoskopowe, które wykonuje się w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego;
- badania bioptyczne dla oceny stopnia zaawansowania choroby:
- mielogram i trepanobiopsję szpiku kostnego w każdym przypadku,
  - biopsję węzłów chłonnych i/lub innych narządów pod kontrolą USG, KT lub endoskopii, gdy niemożliwe jest uzyskanie materiału diagnostycznego z obszarów dostępnych w badaniu przedmiotowym,
  - punkcję łądźwiowo-krzyżową w celu pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) do badania ogólnego, cytomorfologicznego i immunofenotypowego w uzasadnionych przypadkach klinicznych (patrz dalej);
- inne badania: morfologię krwi obwodowej, biochemiczne parametry wydolności wątroby i nerek, w tym klirens kreatyniny, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), proteinogram i immunoelektroforezę, wirusologiczną ocenę zakażeń HIV, HBV (*hepatitis B virus*), HCV (*hepatitis C virus*), EBV;
- USG serca wraz z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory w uzasadnionych klinicznie przypadkach, w tym u chorych w podeszłym wieku.

## Czynniki rokownicze

Wiele klinicznych i biologicznych czynników rokowniczych włączono do stratyfikacji chorych na DLBCL przed wprowadzeniem do leczenia rytuksymabu. Od 1993 roku w praktyce klinicznej stosowany jest IPI, który uwzględnia takie parametry, jak: wiek, stan zaawansowania choroby, liczba lokalizacji pozawęzłowych, stan sprawności chorego i aktywność LDH (tab. 35). U chorych na DLBCL leczonych za pomocą CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) wymienione parametry wyróżniają 4 grupy ryzyka, różniące się 5-letnim przeżyciem od 26% do 73%. Analiza statystyczna ponad 1000 chorych leczonych R-CHOP (rytuksymab-CHOP) wykazała, że wydłużenie czasu przeżycia po dodaniu rytuksymabu do CHOP nie zmieniło wartości progностycznej IPI w żadnej z grup ryzyka. Odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem bez niepomyślnych zdarzeń, bez progresji choroby (PFS, *progression free survival*) i z przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) wynosił w grupie niskiego ryzyka odpowiednio 81,3%, 87,0% i 91,4%, a w grupie wysokiego ryzyka — 49,5%, 55,8% i 59%.

Spośród innych czynników rokowniczych u chorych na DLBCL podkreśla się znaczenie podgrup molekularnych (GCB vs. ABC) oraz ekspresji w komórkach chłoniakowych BCL2, BCL6 i MYC. Biorąc pod uwagę wszystkich chorych na DLBCL, odsetek 5-letnich przeżyć w przypadku korzystnego typu GCB wynosi 62%, a niekorzystnego ABC — 26%. Choć wprowadzenie immunochemioterapii poprawiło wyniki w obu podgrupach molekularnych w stosunku do leczenia za pomocą CHOP, to jednak rokowanie chorych z profilem ekspresji genów o typie ABC pozostało istotnie gorsze niż z GCB. Z tego powodu oraz ze względu na fakt, że obie podgrupy molekularne mają zupełnie odmienny profil ekspresji genów zaangażowanych w potencjał proliferacyjny i antyapoptotyczny komórek chłoniakowych, przyszłe strategie terapeutyczne zmierzające do poprawy wyników leczenia mogą się istotnie różnić między obiema grupami. Badane już inhibitory wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych

zależnych od BCR, w tym kinazy Syk (fostamatinib), kinazy Brutona (ibrutinib) czy kinazy białkowej C $\beta$  (enzastaurin) i/lub czynnika transkrypcyjnego NF $\kappa$ B (bortezomib, lenalidomid), wydają się mieć silniejsze działanie w podgrupie ABC niż GCB. Różnice w skuteczności terapii ratujących R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna) *versus* R-ICE (rytuksymab, etopozyd, karboplatyna, ifosfamid) w podgrupach GCB i *non*-GCB, które ujawniły wyniki badania klinicznego *Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma* (CORAL), utrzymują w mocy prognostyczne znaczenie typowania molekularnego w DLBCL.

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

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

## Leczenie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych w przebiegu, przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Początkowo choroba obejmuje zwykle pojedynczy region węzłowy lub pozawęzłowy, ale nieleczona szybko szerzy się drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych do odległych węzłów chłonnych oraz innych narządów. Mimo agresywnego przebiegu klinicznego, DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię. Dlatego, inaczej niż w przypadku chłoniaków indolentnych, leczenie chorych na DLBCL powinno być wdrożone jak najwcześniej. U zdecydowanej większości chorych zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji (CR) i wyleczenia.

Jeżeli stan ogólny chorego pozwala na zastosowanie immunochemioterapii w pełnej intensywności dawki, zaleca się, aby przeprowadzić ją bez względu na wiek chorego, uzależniając wybór strategii leczenia od stopnia zaawansowania choroby i obecności określonych czynników rokowniczych. W pozostałych przypadkach intensywność leczenia powinna być dostosowana do wieku i stanu ogólnego pacjenta, chorób towarzyszących ocenianych według klasyfikacji CIRS (*cumulative illness rating scale*) lub Charlsona (CCI, *Charlson comorbidity index*), prawdopodobnej tolerancji planowanej chemo-/immunochemioterapii, klirensu kre-

atyniny, zaawansowania klinicznego choroby, przeszłości chorobowej pacjenta i przebytego wcześniej leczenia.

Leczeniem z wyboru DLBCL o ograniczonym stopniu zaawansowania (I–II wg Ann Arbor, bez *bulky tumor*) jest zastosowanie 2–4 cykli immunochemioterapii według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) co 21 dni oraz uzupełniającej radioterapii na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka (35–40 Gy IF-RT, *involved field radiotherapy*). Alternatywą jest przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli R-CHOP, bez uzupełniającej radioterapii.

W przypadku DLBCL o większym stopniu zaawansowania (II z *bulky tumor* oraz III–IV wg Ann Arbor) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6–8 cykli immunochemioterapii R-CHOP co 21 dni. Uzupełniająca radioterapia na zajęte pola jest postępowaniem opcjonalnym i to jedynie wtedy, gdy choroba wyjściowa spełniała kryteria *bulky* (> 10 cm). Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej z zastosowaniem schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan), wspomaganą auto-HSCT należy rozważyć u chorych poniżej 65. roku życia, u których uzyskano CR, ale którzy wyjściowo według IPI mieli chorobę wysokiego ryzyka (> 2 obciążające czynniki rokownicze). W przeciwieństwie do chłoniaków indolentnych, obecnie brak danych uzasadniających terapię podtrzymującą rytuksymabem u chorych na DLBCL.

U chorych na DLBCL, którzy nie uzyskali CR po immunochemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć alternatywną chemioterapię (tab. 36). Po zastosowaniu 2–4 cykli takiego leczenia, chorego należy kwalifikować do auto-HSCT. Podobną strategię terapeutyczną zaleca się także u każdego chorego na DLBCL w przypadku nawrotu choroby. Badanie III fazy CORAL, którego celem było między innymi określenie optymalnej terapii ratunkowej, nie wykazało istotnych różnic skuteczności i toksyczności schematów R-ICE *versus* R-DHAP w tym wskazaniu klinicznym. Następcze subanalizy tego badania wskazują jednak, że leczenie ratunkowe za pomocą R-DHAP może być bardziej korzystne w podgrupie molekularnej GCB niż w ABC. Pacjenci, u których nie można przeprowadzić intensywnej chemioterapii i auto-HSCT ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaką zastosowano w pierwszej linii. Przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) rozważa się jedynie u młodszych chorych (< 55. rż.) w kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą auto-HSCT.

## Kryteria odpowiedzi na leczenie

W celu oceny skuteczności leczenia DLBCL stosowano do niedawna kryteria zaproponowane przez *International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas* z 1999 roku. Opierały się one na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz pomiarach rozmiarów węzłów chłonnych za pomocą KT i zajęcia szpiku kostnego w trepanobiopsji. W przypadku DLBCL i HL, ale nie pozostałych chłoniaków, kryteria te zostały zaktualizowane przez *International Harmonization Project* w 2007 roku, poprzez włączenie w proces diagnostyczny wyników badań immunohistochemicznych, cytometrii przepływowej i PET. W ten sposób występująca uprzednio kategoria całkowitej remisji niepotwierdzonej (CRu, *complete remission unconfirmed*) przestała istnieć, gdyż wątpliwe przypadki powinien rozstrzygać wynik badania PET (tab. 37).

**Tabela 36. Schematy chemioterapii wykorzystywane w leczeniu chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL)**

Immuno-/chemioterapia	Dawka	p.o./i.v.*	Dzień/dni (d. )
Rytuksymab	375 mg/m <sup>2</sup>	<i>i.v.</i>	d. 1.**
CHOP: cyklofosfamid doksorubicyna winkrystyna prednizon	750 mg/m <sup>2</sup> 50 mg/m <sup>2</sup> 1,4 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup>	<i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>p.o.</i>	d. 1. d. 1. d. 1. d. 1.–5.
CHOEP: cyklofosfamid doksorubicyna winkrystyna etopozyd prednizon	750 mg/m <sup>2</sup> 50 mg/m <sup>2</sup> 1,4 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup>	<i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>p.o.</i>	d. 1. d. 1. d. 1. d. 3.–5. d. 1.–5.
ACVBP: cyklofosfamid doksorubicyna windezyne bleomycyna prednizon	1200 mg/m <sup>2</sup> 75 mg/m <sup>2</sup> 2 mg/m <sup>2</sup> 10 mg/m <sup>2</sup> 60 mg/m <sup>2</sup>	<i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>p.o.</i>	d. 1. d. 1. d. 1. i 5. d. 1. i 5. d. 1.–5.
Hyper-CVAD (cykl 1. i 3.): cyklofosfamid doksorubicyna winkrystyna deksametazon MA (cykl 2. i 4.): metotreksat cytarabina	300 mg/m <sup>2</sup> 25 mg/m <sup>2</sup> 2 mg 40 mg 1000 mg/m <sup>2</sup> 3000 mg/m <sup>2</sup>	<i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i>	d. 1.–3. d. 4.–5. d. 4. d. 1.–4. i 11.–14. d. 1. d. 2.–3.
ICE: etopozyd karboplatyna ifosfamid	100 mg/m <sup>2</sup> Maks. 800 mg 5000 mg/m <sup>2</sup>	<i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i> (24-godz. wlew)	d. 1.–3. d. 2. d. 2.
DHAP: deksametazon cytarabina cisplatyna	40 mg 2000 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup>	<i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i>	d. 1.–4. d. 2. d. 1.
ESHAP: etopozyd metylprednizolon cytarabina cisplatyna	60 mg/m <sup>2</sup> 500 mg/m <sup>2</sup> 2000 mg/m <sup>2</sup> 25 mg/m <sup>2</sup>	<i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i>	d. 1.–4. d. 1.–4. d. 5. d. 1.–4.
Dexa-BEAM: deksametazon karmustyna etopozyd cytarabina melfalan	8 mg 60 mg/m <sup>2</sup> 75–150 mg/m <sup>2</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> 20 mg/m <sup>2</sup>	<i>p.o.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i> <i>i.v.</i>	d. 1.–10. d. 2. d. 4.–7. d. 4.–7. d. 3.

\*Doustnie (*p.o.*)/dożylnie (*i.v.*); \*\*rytuksymab podaje się w powolnym wlewie *i.v.*, po wcześniejszej premedykacji niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i przeciwhistaminowymi. Jest stosowany w 1. dniu danego cyklu immunochemioterapii. W leczeniu ratunkowym, a także w celu mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia, wykorzystuje się zwykle chemioterapię wg schematów ICE, DHAP, ESHAP, Dexa-BEAM, w połączeniu z rytuksymabem lub bez

**Tabela 37. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie chorych na DLBCL według *International Harmonization Project* z 2007 roku**

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

CR — całkowita remisja; FDG — fluorodezoksyglukoza; PET — pozytonowa tomografia emisyjna; PR — częściowa remisja; SD — stabilizacja choroby; SPD — suma wymiarów zmian naciekowych; KT — tomografia komputerowa

Po zakończeniu leczenia chorzy na DLBCL w CR powinni być oceniani za pomocą badania podmiotowego i przedmiotowego co 3 miesiące w 1. roku, co 6 miesięcy w 2. roku, a następnie nie rzadziej niż raz na rok. Badania dodatkowe, w tym morfologię krwi obwodowej i aktywność LDH, powinno się wykonywać w 3., 6., 12. i 24. miesiącu od zakończenia leczenia, a następnie tylko wtedy, gdy pojawią się uzasadnione wskazania kliniczne. Badania KT w 6., 12. i 24. miesiącu od zakończenia leczenia, chociaż nie są obligatoryjne, mogą ułatwić wczesne wychwycenie wznowy choroby. Kontrolne wykonywanie badania PET nie jest wskazane.

## Rokowanie

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

Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, a tylko 10% z nich występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem DLBCL i tylko u części z nich (ok. 30%) ma przewagę nad konwencjonalną chemioterapią, a u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia.

U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy. Całkowity odsetek uzyskiwanych wyleczeń chorych na DLBCL wynosi obecnie około 60%.

## Szczególne sytuacje kliniczne

### Postępowanie u chorych na DLBCL w podeszłym wieku

W przypadku DLBCL za wiek podeszły uznaje się przekroczenie 65. roku życia, po osiągnięciu którego chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do auto-HSCT. Zachorowania w tym wieku częściej charakteryzuje podgrupa molekularna ABC, wariant immunoblastyczny i zależność onkogenezy od upośledzenia odporności i/lub zakażenia EBV. Dlatego rokowanie w tej grupie chorych jest gorsze od obserwowanego u młodszych chorych, tym bardziej że intensywność dawki stosowana u młodszych chorych jest zwykle większa. Przed podjęciem leczenia chorych na DLBCL w podeszłym wieku należy, oprócz oceny stopnia zaawansowania choroby (Ann Arbor) i czynników rokowniczych (IPI), dokonać oceny wydolności serca z uwzględnieniem frakcji wyrzutowej, a w przypadku występowania przewlekłych schorzeń układu oddechowego — badań wydolnościowych za pomocą spirometrii. W każdym przypadku należy ocenić występowanie chorób towarzyszących według klasyfikacji CIRS-G (CIRS-Geriatrics) lub CCI. U osób starszych (> 75.–80. rż.) dodatkowo obligatoryjnie należy przeprowadzić ocenę geriatryczną (CGA, *Comprehensive Geriatric Assessment*), w tym funkcjonalną (ADL, *activities of daily living*). Należy pamiętać, aby ostatecznej oceny w tym zakresie dokonać po prefazie poprzedzającej zasadnicze leczenie cytoredukcyjne, która

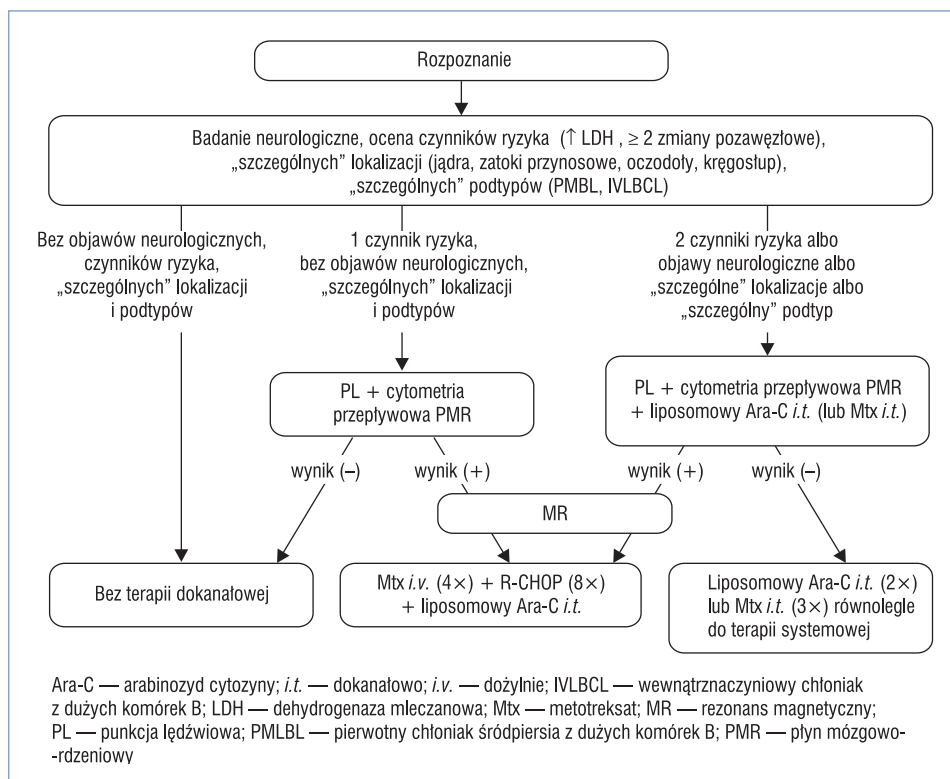
powinna zakładać podawanie przez kilka dni steroidów w połączeniu z winkrystyną i/lub cyklofosfamidem lub bez.

Po ukończeniu prefazy, którą coraz częściej zaleca się u wszystkich chorych w podeszłym wieku, należy dokonać ich podziału na 2 zasadnicze grupy: 1) kwalifikujących się do leczenia prowadzonego z intencją wyleczenia; 2) zakwalifikowanych jedynie do leczenia paliatywnego. W pierwszym przypadku leczenie nie odbiega od terapii prowadzonej u młodszych chorych (< 65. rż.), poza koniecznością rozważenia stosowania profilaktyki przeciwinfekcyjnej za pomocą lewofloksacyny, kotrimoksazolu i acyklowiru. Konieczne może być monitorowanie stanu chorego i częstsze wizyty kontrolne pomiędzy kolejnymi cyklami chemioterapii, zwłaszcza na początku leczenia, w celu szybszego wychwycenia powikłań narządowych, w tym gorączki neutropenicznej, zespołu lizy guza i innych. Ponadto należy rozważyć stosowanie hydrokortyzonu pomiędzy cyklami immunochemioterapii i przez jakiś czas po zakończeniu leczenia w celu uniknięcia objawów niewydolności kory nadnerczy. W przypadku leczenia paliatywnego strategia postępowania powinna być modyfikowana w zależności od aktualnej sytuacji klinicznej. Przy braku przeciwwskazań do podawania antracyklin można zastosować immunochemioterapię według schematu mini-R-CHOP, który — poza rytuksymabem — zakłada zmniejszenie dawek wszystkich leków cytostatycznych wchodzących w skład standardowego schematu R-CHOP. W przypadku obecności przeciwwskazań (frakcja wyrzutowa < 50%, istotna choroba serca w wywiadzie) należy rozważyć immunochemioterapię bez antracykliny (R-COP, rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub zastąpienie jej etopozydem (R-CEOP, rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon). Przy polineuropatii należy rozważyć odstawienie winkrystyny (R-CHP, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon), a w cukrzycy unikać steroidów (R-CHO, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna). Trzeba pamiętać o konieczności redukcji dawek stosowanych cytostatyków, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zależnie od zmniejszenia wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), innych powikłań narządowych i/lub zmniejszenia wydolności czynnościowej organizmu ocenianej według klasyfikacji ADL.

## 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 dla ustalenia rozpoznania jest ocena cytomorfologiczna PMR, uzupełniona o immunofenotypizację z zastosowaniem cytometrii przepływowej. W przypadku obecności wyłącznie zmian miąższowych badanie PMR może dać wynik negatywny. W takiej sytuacji należy wykonać MR i w razie stwierdzenia zmian budzących podejrzenie nacieku chłoniaka dążyć do potwierdzenia histopatologicznego z materiału uzyskanego drogą biopsji stereotaktycznej. W wyjątkowych przypadkach rozpoznanie zajęcia OUN bywa stawiane wyłącznie na podstawie symptomatologii.

Najczęściej identyfikowanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zmian w OUN w przebiegu DLBCL są: 1) obecność co najmniej 2 zmian pozawęzłowych; 2) szczególne umiejscowienia choroby (jądra, oczodół, zatoki przynosowe, kręgosłup); 3) zwiększona aktywność LDH w surowicy; 4) szczególne podtypy histologiczne chłoniaka, w tym pierwotny chłoniak śródpiersia



**Rycina 13.** Profilaktyka i leczenie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego u chorych na DLBCL w ramach programu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków

i chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B. W takich przypadkach uzasadnione jest włączenie diagnostyki PMR do algorytmu oceny wyjściowego stopnia zaawansowania choroby i zastosowanie profilaktyki dokanałowej u wszystkich chorych na DLBCL z obecnością co najmniej 2 czynników ryzyka albo „szczególnych” lokalizacji lub podtypów histologicznych chłoniaka. Przy rozpoznaniu subklinicznego zajęcia OUN konieczne jest stosowanie terapii analogicznej jak w przypadkach jawnych klinicznie (ryc. 13).

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*) w czasie pierwszej profilaktycznej punkcji łądźwiowej wskazane jest podanie dokanałowe arabinozydu cytozyny (Ara-C) w postaci liposomalnej w dawce 50 mg lub metotreksatu (Mtx) w dawce 15 mg. Po wykluczeniu zajęcia OUN, a przy obecności wymienionych czynników ryzyka, istnieją wskazania do kontynuacji profilaktyki, to znaczy dodatkowego 2-krotnego podania liposomalnej postaci Ara-C w dawce 50 mg lub 3-krotnego podania Mtx w dawce 15 mg równoległe do leczenia systemowego. Przesłankami do wyboru liposomalnej postaci Ara-C są dane kliniczne potwierdzające jej skuteczność w leczeniu chorych z jawnym klinicznie zajęciem OUN i mniejsza wymagana liczba punkcji łądźwiowych.

W przypadku wykazania zajęcia OUN, w tym stwierdzenia komórek chłoniakowych w PMR w badaniu cytometrycznym, należy włączyć intensywne leczenie, z uwzględnie-



niem cytostatyków stosowanych dokanałowo oraz dużych dawek Mtx dożylnie. Zgodnie z zaleceniami PLRG proponowany jest następujący schemat chemioterapii w rytmie co 21 dni: Mtx 1,5 g/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniu 1., rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> w dniu 2., CHOP od dnia 3., liposomalna postać Ara-C 50 mg *i.t.* w dniu 4. Łącznie przewiduje się podanie 8 cykli R-CHOP, w tym co najmniej 4-krotnie z Mtx *i.v.* Liposomalną postać Ara-C należy stosować do wykazania ujemnego wyniku badania PMR w 2 kolejnych badaniach. W przypadku oporności stosuje się napromienianie OUN. Wtórne zajęcie OUN jest także wskazaniem do auto-HSCT wraz z radioterapią całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w ramach postępowania przygotowawczego do transplantacji.

## Zakażenie HCV

U chorych na DLBCL przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić kompleksową diagnostykę wirusologiczną, w tym przede wszystkim na obecność przebytego lub aktywnego zakażenia HCV, HBV i HIV. W razie stwierdzenia przeciwciał anty-HCV należy poszerzyć diagnostykę wirusologiczną, w tym ocenić wiramię i stopień uszkodzenia wątroby. W przypadku nieprawidłowości w biochemicznej ocenie czynności wątroby zaleca się biopsję gruboigłową tego narządu celem wykluczenia między innymi marskości. Jest to szczególnie ważne u chorych, u których jest planowana chemioterapia w wysokich dawkach i/lub auto-HSCT. O włączeniu leczenia przeciwwirusowego decydują typowe kryteria dla leczenia infekcji HCV, tak jak w populacji bez NHL. Jeśli nie stwierdza się wskazań do leczenia przeciwwirusowego, leczenie przeciwcłoniakowe należy przeprowadzić tak jak u osób bez tej infekcji. Ryzyko konsekwencji groźnych dla życia reaktywacji HCV i wirusowego zapalenia wątroby jest na tyle znikome, że nie powinno wpływać na decyzje o leczeniu przeciwnowotworowym. Należy jednak pamiętać o tym, że u osób z przebyłym zakażeniem w okresach cyklicznych limfopenii w trakcie chemioterapii może dojść do zwiększenia wirēmii. Po zakończeniu chemioterapii następuje zwykle ponowny spadek wirēmii, ale paradoksalnie może także wystąpić zapalenie wątroby w mechanizmie zależnym od rekonstrukcji immunologicznej (IRH, *immune reconstitution hepatitis*). Trzeba podkreślić, że zapalenie wątroby w mechanizmie IRH w przebiegu infekcji HCV rzadko ma przebieg groźny dla chorego i ryzyko tego powikłania nie powinno wpływać na decyzję o leczeniu DLBCL. Jednak należy pamiętać, że chorzy z przewlekłą infekcją HCV mają zwiększone ryzyko choroby wenookluzyjnej wątroby po auto-HSCT.

## Zakażenie HBV

W przeciwieństwie do HCV, przebyta lub przewlekła infekcja HBV stanowi czynnik ryzyka reaktywacji i związanej z nią śmiertelności u chorych leczonych z powodu 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, obciążonej bardzo wysoką śmiertelnością. Dlatego profilaktyka przeciwwirusowa lamiwudyną powinna być rozważana rutynowo u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV, a czas jej trwania obejmuje od 7 dni przed rozpoczęciem chemioterapii do 6 miesięcy po jej zakończeniu. Przedłużenie tego leczenia można rozważyć u chorych z wysokim wyjściowym poziomem HBV DNA, zdefiniowanym jako większy niż  $2 \times 10^4$  kopii/ml. U chorych bez wcześniejszego kontaktu z HBV należy rutynowo zalecać czynną immunizację przed rozpoczęciem leczenia, o ile wcześniej nie zostali poddani szczepieniom.

## Zakażenie HIV

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

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

Bardzo ważnymi czynnikami rokowniczymi u chorych leczonych z powodu NHL w przebiegu HIV, poza IPI, pozostają wyjściowa liczba obwodowych limfocytów  $CD4+$  i odpowiedź na leczenie antyretrowirusowe. Dlatego chorych na DLBCL z infekcją HIV należy leczyć, nie przerywając HAART, podając należne schematy leczenia. Schematy o zredukowanej intensywności należy rozważyć u chorych z liczbą komórek  $CD4+$  poniżej  $100/mm^3$  we krwi obwodowej. Szczególnej uwagi wymagają profilaktyka zmian w OUN i leczenie dokanałowe oraz terapia wspomagająca w trakcie chemioterapii. Kwalifikacja chorych do wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT powinna się odbywać na podstawie takich samych kryteriów jak w grupie chorych bez zakażenia HIV.

## Zalecane piśmiennictwo

- Cheson B.D., Leonard J.P. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 613–621.
- Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. i wsp. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–586.
- 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. Engl. J. Med.* 2002; 346: 235–242.
- Dzietczenia J., Wróbel T. Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego. *Hematologia* 2013; 1: 7–14.
- 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.
- Juszczynski P. Struktura genetyczna chłoniaków rozlanych z dużych komórek B: od mikromacierzy DNA do celowanej terapii. *Hematologia* 2010; 1: 15–28.
- Kalinka-Warzocho E. Leczenie chorych z chłoniakami i współistniejącym zakażeniem wirusami HCV, HBV lub HIV. *Hematologia* 2010; 4: 296–305.
- Michallet A.S., Coiffier B. Treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematologia* 2010; 1: 29–40.

- Pfreundschuh M., Trümper L., Österborg A. i wsp. CHOP-like chemotherapy plus rituximab compared with CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the Mabthera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 379–391.
- Prochorec-Sobieszek M. Pułapki w diagnostyce chłoniaków z komórek B. *Hematologia* 2010; 4: 271–279.
- 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.
- Sarkozy C., Coiffier B. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: a review of potential difficulties. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 1–10.
- Sehn L.H., Donaldson J., Chhanabhai M. i wsp. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5027–5233.
- Sehn L.H. Paramount prognostic factors that guide therapeutic strategies in diffuse large B-cell lymphoma. American Society of Hematology Education Program. *Blood* 2012; 120: 402–409.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press 2008.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 987–994.
- Thieblemont C., Briere J., Mounier N. i wsp. The germinal center/activated B cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a Bio-CORAL study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4079–4087.
- Winter J.N., Weller E.A., Horning S.J. i wsp. Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. *Blood* 2006; 107: 4207–4213.
- Ziepert M., Hasenclever D., Kuhnt E. i wsp. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20<sup>+</sup> B-cell lymphoma in the rituximab era. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2373–2380.