

## 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-

równy 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	Wychwył FDG	Badanie obrazowe	Zajęcie wskazujące na chłoniaka
Węzły chłonne	Wyczuwalne	Chłoniak awidny	PET-CT	Zwiększony wychwył FDG
	Wyczuwalne	Chłoniak nieawidny	CT	Powiększenie węzłów chłonnych niewyjaśnione inną przyczyną
Śledziona	Wyczuwalna, powiększona	Chłoniak awidny	PET-CT	Rozlany wychwył FDG, pojedyncza zmiana, zmiany prosówkowate, guzki
		Chłoniak nieawidny	CT	> 13 cm długości pionowej, naciek, guzki
Wątroba	Wyczuwalna, powiększona	Chłoniak awidny	PET-CT	Rozlany wychwył 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 zajęcia 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)
<b>Ograniczony</b>		
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
<b>Zaawansowany</b>		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętejmi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy
<b>Uwagi:</b> 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 skalę służącą 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 płaszczka (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 śledzony i wątroby mierzonych odpowiednio poniżej lewego i prawego łuku żeberowego 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 śledzony i wątroby, według obecnie obowiązującej klasyfikacji z Lugano, ocenę zajętych narządów i tkanek należy prowadzić na podstawie badania PET-CT w chłoniakach fluoro-deoksyglukozy (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 wychwyty w pierścieniu Waldeyera lub lokalizacjach pozawęzłowych z wysokim fizjologicznym wychwytem FDG lub wychwytem śledzienia lub szpiku (np. po chemioterapii lub czynnikach wzrostu) może być powyżej prawidłowego wychwyty śródpiersia i/lub wątroby. W takich przypadkach można uznać całkowitą odpowiedź metaboliczną, jeśli wychwyty w wyjściowo zajętych obszarach nie jest większy niż w otaczających prawidłowych tkankach, nawet jeśli tkanka ma wysoki fizjologiczny wychwyty	Zmniejszenie wymiarów wyjściowo ocenianych i mierzalnych węzłów chłonnych/mas węzłowych do $\leq 1,5$ 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 $\geq 50\%$ 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])**

<b>Odpowiedź i umiejscowienie</b>	<b>Odpowiedź na podstawie PET-CT</b>	<b>Odpowiedź na podstawie CT</b>
Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Śledziona musi się zmniejszyć o > 50% długości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony
Nowe zmiany	Nie występują	Nie występują
Szpik kostny	Reszktowy wychwyty powyżej wychwyty prawidłowego szpiku, ale poniżej wychwyty wyjściowego (dopuszcza się rozlany wychwyty 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
<b>Brak odpowiedzi lub choroba stabilna</b>	<b>Brak odpowiedzi metabolicznej</b>	<b>Choroba stabilna</b>
Oceniane, mierzalne węzły chłonne/ /masy węzłowe, zmiany pozawęzłowe	Punktacja 4 lub 5 w ocenie etapowej lub po zakończeniu leczenia, bez istotnych różnic wychwyty 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
<b>Choroba progresywna</b>	<b>Progresywna choroba metaboliczna</b>	<b>Choroba progresywna wymagająca <math>\geq 1</math> kryterium PPD</b>
Jeden oceniany, mierzalny węzeł chłonny/masy węzłowe	Punktacja 4 lub 5 w skali 5PS ze zwiększoną intensywnością wychwyty FDG w porównaniu z wyjściowym i/lub Nowe, odpowiadające chłoniakowym, zmiany FDG-awidne stwierdzone podczas oceny etapowej lub po zakończeniu leczenia	Pojedynczy węzeł/zmiana musi być nieprawidłowa w zakresie: — LDi > 1,5 cm i — zwiększył się o $\geq 50\%$ od nadiru PPD i zwiększenie od nadiru LDi lub — SDi o 0,5 cm dla zmian $\geq 2$ 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 $\geq 2$ 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
Szpicz 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 okolice pozaotrzewnową. Zmiany pozawęzłowe obejmują narządy mięszone (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), wychwyty FDG może być większy niż w śródpiersiu z pełną odpowiedzią metaboliczną, ale nie powinien być wyższy niż otaczający fizjologiczny wychwyty (np. w szpiku kostnym wynikający z chemioterapii lub krwiotwórczych czynników wzrostu); \*\*PET 5PS: 1 — bez wychwyty powyżej tła; 2 — wychwyty > śródpiersia; 3 — wychwyty > śródpiersia, ale > od wątroby; 4 — wychwyty umiarkowanie > od wątroby; 5 — wychwyty znacznie wyższy od wątroby i/lub nowe zmiany; X — nowe obszary wychwyty 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 lesions) — 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. Mieralne węzły chłonne muszą mieć LDi powyżej 1,5 cm. Mieralne 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 mieralne; mogą dotyczyć węzłów chłonnych, mas węzłowych lub zmian pozawęzłowych, których nie uznano za dominujące lub mieralne, albo zmian, których nie można zmierzyć w dwóch wymiarach lub monitorować ilościowo, w tym: wysięki opłucnowe, okołosierdziowe 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

Rozpoznanie 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 monoklonalnych, 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 uwidoczono 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 nacieki 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. 2.1.3) i innych chłoniaków agresywnych, FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) w odniesieniu do FL (*patrz* rozdz. 2.1.1), 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 (wychwyty FDG poniżej lub równy wychwytywi 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 wychwyty FDG w czasie trwania leczenia, dlatego często w IA może być obecna zmiana rezidualna z wychwytem FDG powyżej wychwyty 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 (wychwyty FDG powyżej wychwyty 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 (wychwyty FDG umiarkowany, powyżej wychwyty wątroby) lub 5 punktów (wychwyty FDG znacznie wyższy od wychwyty 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 wychwyty FDG jest mniejszy od wyjściowego. U chorego, który uzyskuje 4 lub 5 punktów według 5PS z intensywnością wychwyty 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 prostokątnych mnogich zmian (SPD, *sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions*). 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 zewnątrztrzewnowo, 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.L., 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 Lymphoma 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](http://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., Mikhael 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.