

NOWOTWORY UKŁADU CHŁONNEGO

Redakcja naukowa
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski

Warszawa 2011

Przygotowanie i druk podręcznika współfinansowany przez Unię Europejską
z Europejskiego Funduszu Społecznego



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



AUTORZY

Anna Borawska
Barbara Brzeska
Anna Dąbrowska-Iwanicka
Joanna Didkowska
Katarzyna Domańska-Czyż
Agnieszka Druzd-Sitek
Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek
Agnieszka Fijołek-Warszewska
Urszula Grzesiakowska
Renata Maryniak
Janusz Meder
Zbigniew Miśkiewicz
Włodzimierz Osiadacz
Michał Osowiecki

Beata Ostrowska
Ewa Paszkiewicz-Kozik
Barbara Pieńkowska-Grela
Hanna Połowniak-Pracka
Lidia Popławska
Joanna Romejko-Jarosińska
Grzegorz Rymkiewicz
Michał Szymczyk
Monika Świerkowska-Czeneszew
Joanna Tajer
Jan Walewski
Ewa Wiśniewska-Gorczyca
Iwona Wyleżoł

WYDAWCA

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 99/103
tel. 22 56 93 700
fax 22 56 93 712
www.cmkp.edu.pl

ISBN 978-83-62110-26-1

Skład, przygotowanie do druku, druk i oprawa

Agencja Reklamowo-Wydawnicza
A. Grzegorzcyk
www.grzeg.com.pl

Redaktor techniczny
Grażyna Dziubińska

Spis treści

I.	Rozpoznanie i plan postępowania – podejście do chorego na chłoniaka	5
	Jan WALEWSKI	
II.	Klasyfikacja chłoniaków wg WHO 2008	11
	Renata MARYNIAK	
III.	Zasady i możliwości diagnostyki patologicznej chłoniaków	19
	Grzegorz RYMKIEWICZ	
IV.	Zastosowania cytogenetyki w diagnostyce chłoniaków	31
	Barbara PIENKOWSKA-GRELA	
V.	Epidemiologia nowotworów limfoidalnych	39
	Joanna DIDKOWSKA	
VI.	Współwystępowanie chłoniaków i innych nowotworów	51
	Joanna TAJER	
VII.	Diagnostyka obrazowa chłoniaków	57
	Urszula GRZESIAKOWSKA	
VIII.	Zastosowania USG w diagnostyce chłoniaków	63
	Ewa WIŚNIEWSKA-GORCZYCA	
IX.	Badanie PET-CT w diagnostyce chłoniaków	67
	Agnieszka FIJOŁEK-WARSZEWSKA	
X.	Przewlekła białaczka limfocytowa – chłoniak z małych limfocytów B	79
	Lidia POPŁAWSKA	
XI.	Szpiczak plazmocytowy i inne gammapatie	93
	Agnieszka DRUZD-SITEK	

XII.	Chłoniaki z dużych komórek B	103
	Michał OSOWIECKI	
XIII.	Chłoniaki limfoblastyczne	113
	Beata OSTROWSKA	
XIV.	Chłoniak Burkitta	121
	Katarzyna DOMAŃSKA-CZYŻ	
XV.	Chłoniak Hodgkina	129
	Janusz MEDER	
XVI.	Chłoniaki grudkowe i strefy brzeżnej	145
	Ewa PASZKIEWICZ-KOZIK	
XVII.	Chłoniak z komórek płaszczka	157
	Michał SZYMCZYK	
XVIII.	Chłoniaki z obwodowych komórek T	165
	Monika ŚWIERKOWSKA-CZENESZEW	
XIX.	Chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego	179
	Anna BORAWSKA	
XX.	Rola radioterapii w leczeniu chorych na chłoniaki	187
	Barbara BRZESKA	
XXI.	Chłoniaki nawrotowe i oporne. Autotransplantacja komórek krwiotwórczych	191
	Joanna ROMEJKO-JAROSIŃSKA	
XXII.	Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych w leczeniu nowotworów układu chłonnego	199
	Iwona WYLEŻOŁ	
XXIII.	Leczenie wspomagające i przeciwdrobnoustrojowe	207
	Anna DĄBROWSKA-IWANICKA	
XXIV.	Etiologia zakażeń u chorych na chłoniaki	217
	Hanna POŁOWNIAK-PRACKA	
XXV.	Leczenie niedokrwistości w przypadkach chłoniaków i białaczek	227
	Jadwiga DWILEWICZ-TROJACZEK	
XXVI.	Powikłania zakrzepowo-zatorowe	239
	Jadwiga DWILEWICZ-TROJACZEK	
XXVII.	Przeciwdziałanie kardiotoksyczności leczenia chorych na chłoniaki	247
	Włodzimierz OSIADACZ, Zbigniew MIŚKIEWICZ	
XXVIII.	Standardy postępowania a badania kliniczne	253
	Jan WALEWSKI	

I. Rozpoznanie i plan postępowania – podejście do chorego na chłoniaka

Jan WALEWSKI

Nowotwory układu chłonnego obejmują grupę kilkudziesięciu jednostek chorobowych, których cechą wspólną jest pochodzenie z linii komórkowej limfoidalnej, czyli limfocyta znajdującego się na dowolnym etapie różnicowania lub dojrzewania czynnościowego. Różnice właściwości biologicznych komórek wyjściowych, coraz lepiej scharakteryzowane na poziomie genetycznym, powodują praktycznie nieograniczone zróżnicowanie obrazu klinicznego i dynamiki przebiegu tych chorób: od chorób o przebiegu burzliwym, jak ostra białaczka limfoblastyczna czy chłoniak Burkitta, do chorób przewlekłych i często nie wymagających leczenia, jak przewlekła białaczka limfocytowa, czy chłoniak strefy brzeżnej płuca[1]. Ze względu na szczególne cechy niektórych chorób, związane z dominującym umiejscowieniem tkankowym, znajdują się one w polu działania różnych specjalności lekarskich, co komplikuje proces uzgadniania standardów postępowania, a nierzadko wpływa też na losy chorych[4]. Tradycyjnie, choroby z obrazem białaczkowym i szpiczak plazmocytowy, są przypisywane kompetencjom hematologów, chłoniak Hodgkina – onkologów radioterapeutów, ziarniniak grzybiasty – dermatologów. Około połowa przypadków chłoniaków ujawnia się klinicznie w umiejscowieniu pozawęzłowym i może przypominać pierwotny nowotwór charakterystyczny dla tego umiejscowienia – najczęściej raka żołądka, raka w zakresie głowy i szyi, raka drobnokomórkowego płuca, nasieniaka lub nie-nasieniaka jądra, raka jänika, glejaka mózgu, a nawet czerniaka. W takich przypadkach, losy chorego zależą od decyzji lekarza specjalizującego się w dziedzinie, w której chłoniaki stanowią wyjątkową rzadkość.

Zachorowania na nowotwory limfoidalne stanowią ok. 5% zachorowań na wszystkie nowotwory [2], występują w każdym wieku ale ryzyko zachorowania jest największe w 7. i dalszych dekadach życia. Niektóre chłoniaki – Hodgkina, Burkitta, limfoblastyczne i pierwotne śródpiersia często występują u młodych dorosłych, w wieku 16-39 lat. Szczególna podatność chłoniaków na leki przeciwnowotworowe oraz promieniowanie jonizujące spowodowała, że

w tej grupie chorób najwcześniej w historii onkologii osiągnięto istotne sukcesy wyrażające się możliwością trwałego wyleczenia u znacznej i stale rosnącej części chorych. Także w tej grupie chorób wcześniej wykazano zasadnicze znaczenie prospektywnych badań klinicznych dla osiągnięcia postępu w leczeniu oraz krytycznie ważną rolę precyzyjnego i trafnego rozpoznania histopatologicznego i czynników rokowniczych w doborze właściwej metody leczenia.

Rycina 1.1. Nowotwory układu limfoidalnego

Rozpoznanie	Odsetek zachorowań na chłoniaki	Liczba zarejestrowanych zachorowań	6 040
PBL	25	Proporcja płci M/K	1.08
DLBCL	23	Odsetek zachorowań na nowotwory	4.6
MM	19		
Nieokreślone	14		
HL	12		
FL	4		
PTCL	3		

PBL – przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów, DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B, MM – szpiczak plazmocytowy, HL – chłoniak Hodgkina, FL – chłoniak grudkowy, PTCL – chłoniak z obwodowych limfocytów T.

Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2008, <http://epdi.coi.waw.pl/krn>

Prawidłowe ustalenie rozpoznania chłoniaka następuje zbyt często ze znacznym opóźnieniem. Najczęstszą przyczyną tego opóźnienia jest nie branie pod uwagę możliwości takiego rozpoznania przez lekarza pierwszego kontaktu lub przez patologa oceniającego materiał diagnostyczny. Dodatkowym utrudnieniem jest zróżnicowany obraz kliniczny, nierzadko błędna ocena kliniczna limfadenopatii (zbyt długotrwałe lub zbędne leczenie antybiotykami), umiejscowienia pozawęzłowe choroby przypominające inne nowotwory, niejednoznaczny obraz histopatologiczny, nie wykonanie badań immunofenotypowych i/lub molekularnych.

Rozpoczęcie leczenia w oparciu o błędne rozpoznanie może prowadzić do utraty przez chorego szansy wyleczenia w związku z zastosowaniem niewłaściwego programu chemioterapii pierwszej linii, która nie prowadzi do wyleczenia, a wywołuje oporność na inne leki zastosowane w następnym podejściu lub do nieodwracalnych konsekwencji zabiegów operacyjnych wykonywanych z zamiarem radykalnego leczenia chirurgicznego, które w przypadku chłoniaków jest z zasady zbędne (np. totalna resekcja żołądka, usunięcie narządu rodniego).

Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka powinno być ustalone w zakładzie patologii o najwyższym stopniu referencyjności, który dysponuje wszystkimi dostępnymi technikami diagnostycznymi – oprócz patomorfologii, także szerokim panelem przeciwciał do badań immunohistochemicznych, cytometrią przepływową, cytogenetyką i diagnostyką molekularną.

Ustalenie rozpoznania histopatologicznego chłoniaka wymaga pobrania węzła chłonno-ego lub innej zmienionej tkanki metodą biopsji wycinającej i wykonania badania histopatologicznego oraz immunohistochemicznego. Węzeł chłonny powinien być pobrany w całości wraz z torebką. Jeżeli jest możliwość wyboru, należy pobrać węzeł szyjny/nadobojczykowy. Punkcja aspiracyjna cienkoigłowa i badanie cytologiczne uzyskanego materiału, w zasadzie, nie powinny być jedyną podstawą rozpoznania chłoniaka, ponieważ badanie to nie pozwala na ocenę struktury tkankowej nowotworu, co jest najczęściej niezbędne do sprecyzowania typu rozrostu. Punkcja cienkoigłowa jest natomiast bardzo przydatna w weryfikacji zmian przetrwałych po leczeniu i nawrotowych.

Ważną metodą pomocniczą w diagnostyce chłoniaków jest cytometria przepływowa; pozwala ona na szybką, ilościową charakterystykę immunofenotypu komórek na podstawie względnie małej liczby komórek uzyskanych z węzła chłonnego, krwi obwodowej, szpiku, płynu mózgowo-rdzeniowego, płynu w jamie ciała lub ze zmian naciekowych w dowolnym miejscu, dostępnym punkcji cienkoigłowej. Określenie immunofenotypu ma obecnie rozstrzygające znaczenie w różnicowaniu białaczek i niektórych rodzajów chłoniaków (np. przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych komórek B [CLL/SLL], chłoniaka z komórek płaszcz (MCL), z dużych komórek B [DLBCL], strefy brzeżnej [MZL] i chłoniaków z komórek T [PTCL]). Cytometria przepływowa jest – obok analizy molekularnej, jedną z dwóch metod oceny choroby resztkowej (*minimal residual disease* [MRD]), czyli obecności komórek nowotworowych w krwi i/lub szpiku w ilości mniejszej od progu definicji zajęcia białaczkowego, której monitorowanie jest standardowym elementem leczenia białaczek i elementem badań klinicznych w wielu rodzajach chłoniaków. Materiał biopsyjny od pacjenta z podejrzeniem chłoniaka powinien być – optymalnie, przekazany do laboratorium w stanie świeżym, nieutralony. Nieprawidłowe utrwalenie tkanki jest jedną z głównych przyczyn złej jakości preparatów histologicznych, uniemożliwiającej ustalenie rozpoznania. Dostępność świeżej tkanki, umożliwia zastosowanie metody cytometrii przepływowej zawiesiny komórkowej. Metoda ta w krótkim czasie kilku godzin dostarcza precyzyjnego i wiarygodnego rozpoznania. Badania cytogenetyczne, wymagające krótkiej hodowli tkankowej, można wykonać jedynie na materiale świeżym.

Ponieważ wiarygodne rozpoznanie chłoniaka jest warunkiem trafnego wyboru leczenia, pierwszym zadaniem klinicysty jest ocena zgodności rozpoznania z obrazem klinicznym, a w razie wątpliwości, uzyskanie badania konsultacyjnego materiału wyjściowego lub pobrania nowego materiału.

Po ustaleniu precyzyjnego rozpoznania chłoniaka, następnym krokiem diagnostycznym jest określenie stanu zaawansowania choroby, co wymaga wykazania lub wykluczenia obecności zmian nowotworowych we wszystkich możliwych umiejscowieniach. W odniesieniu do chłoniaków jest to zadanie o tyle złożone, że każda lokalizacja choroby jest możliwa, a w około 40% przypadków choroba w chwili rozpoznania zajmuje narządy lub tkanki pozawęzłowe i może naśladować obraz kliniczny innego nowotworu. Ustalenie stopnia zaawansowania choroby jest ważne z kilku powodów: pozwala na określenie rokowania i zaplanowanie optymalnego leczenia, umożliwia ocenę odpowiedzi na leczenie, która jest podstawą racjonalnych decyzji leczniczych w kolejnych fazach postępowania, po uzyskaniu remisji choroby w pierwszym podejściu (obserwacja, leczenie uzupełniające,

reindukcja, leczenie podtrzymujące, konsolidacja, leczenie mieloablacyjne z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych).

Cała diagnostyka powinna być przeprowadzona energicznie, w możliwie najkrótszym czasie, ponieważ w około połowie przypadków przebieg choroby jest szybki i upływ czasu bez leczenia może eliminować kolejne opcje lecznicze i prowadzić do katastrofalnych powikłań. Taka sytuacja występuje szczególnie w przypadkach chłoniaków Burkitta oraz limfoblastycznych, które powinny być traktowane jako stan nagły w onkologii, podobnie do ostrych białaczek. Leczenie w tych przypadkach powinno być podjęte niezwłocznie, a zakres niezbędnych badań ustalony krytycznie z uwzględnieniem czynnika czasu.

Zalecany czas pełnej diagnostyki w przypadku chłoniaka wynosi 3 tygodnie, a czas do rozpoczęcia leczenia – nie dłuższy niż 2 tygodnie [4].

Zestaw badań potrzebnych do ustalenia zaawansowania i czynników rokowniczych przedstawia Tabela 1.1.

Tabela 1.1. Badania diagnostyczne niezbędne do ustalenia stopnia zaawansowania chłoniaka

Wywiad i badanie przedmiotowe, w tym ocena skóry, nosogardła i stanu neurologicznego, badanie ginekologiczne lub jąder
Badania krwi: morfologia + rozmaz, biochemia (w tym LDH), proteinogram, wirusologiczne (HIV, HBV, HCV, CMV, EBV)
Badania obrazowe: rtg klatki piersiowej (przednie i boczne), tomografia komputerowa szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, lub badanie NMR, PET/CT ¹
Badanie histopatologiczne szpiku z miednicy (2 cm) i mielogram
Badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego w chłoniakach limfoblastycznych, Burkitta, pierwotnych jądra i w razie podejrzenia klinicznego

¹ w chłoniakach DLBCL i HL (chłoniak Hodgkina)

W badaniach biochemicznych krwi należy zwrócić uwagę na aktywność LDH (dehydrogenaza mleczanowa), której podwyższenie jest związane z gorszym rokowaniem i jest przydatne w monitorowaniu przebiegu leczenia. Wykonanie proteinogramu i immunoelektroforezy surowicy pozwala na wykrycie ewentualnej hipogammaglobulinemii lub paraproteinemii i białka monoklonalnego.

Spośród badań obrazowych praktycznie najbardziej przydatną metodą w diagnostyce wstępnej jest komputerowa tomografia (KT). Pod warunkiem zachowania odpowiednich warunków technicznych metody, pozwala ona na wiarygodne ustalenie ognisk choroby w obrębie klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, a także twarzoczaszki i mózgowia. Powinna być określona wielkość węzłów chłonnych uznanych za zmienione patologicznie w ich największym poprzecznym wymiarze, a także ewentualnych ognisk pozawęzłowych choroby. W diagnostyce wstępnej przyjmuje się, że węzły chłonne o wymiarze poprzecznym powyżej 1 cm są zajęte chłoniakiem. Badanie z zastosowaniem magnetycznego rezonansu (MR) może być równie przydatne, ale jego wartość jest największa w diagnostyce zmian ograniczonych strukturami kostnymi (mózgowie, kanał kręgowy). Ultrasonografia

(USG) jest badaniem bardziej subiektywnym, o wartości zależnej od biegłości wykonującego. Jest bardzo przydatna w monitorowaniu leczenia. USG endoskopowa (endosonografia) pozwala na precyzyjne uwidocznienie zmian naciekowych żołądka, określenie ich zasięgu i topografii oraz ocenę węzłów chłonnych około-żołądkowych.

Diagnostyka obrazowa odpowiedzi na leczenie bywa trudniejsza niż diagnostyka wstępna. Po skutecznym leczeniu chorych ze zmianami wyjściowo masywnymi często pozostają zmiany tzw. resztkowe – szczególnie dotyczy to zmian w śródpiersiu, których charakteru nie można ocenić radiologicznie. Dalsza obserwacja chorych wykazuje, że zmiany te są często nieczynne i są wynikiem włóknienia i/lub szkliwienia po leczeniu. Jednak w części przypadków zmiany te są wynikiem aktywnej, przetrwałej choroby i oznaczają pierwotną oporność na leczenie, co wiąże się z poważnym rokowaniem i wymaga rozważenia dalszych opcji terapeutycznych. W różnicowaniu zmian resztkowych i choroby przetrwałej jest pomocna technika PET (*positron emission tomography* – tomografia emisyjna pozytonowa) w wersji samodzielnej lub sprzężonej z KT (PET/CT). Badanie PET/CT jest zalecane jako metoda oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na DLBCL i HL, dlatego też badanie PET/CT powinno być wykonane przed leczeniem w ramach diagnostyki zaawansowania choroby [3].

Rycina 1.2. Kryteria IWG oceny odpowiedzi chłoniaków na leczenie [3]

Odpowiedź na leczenie	Definicja	
	FDG-awidne	FDG-nieawidne
CR	Ustąpienie objawów choroby	
	PET- CT-/+	CT-
	Szpik niezajęty (morfologia → IHC / FACS / PCR)	
PR	Redukcja wymiarów zmian o $\geq 50\%$	
	PET+ w ogniskach wyjściowo PET+	PET- i CT+
PD	Wzrost wymiarów zmian o $\geq 50\%$ lub nowe zmiany	
	PET+	CT+
SD	Zmiany wymiarów $< 50\%$	
	PET+ tylko w ogniskach wyjściowo +	

Cheson BD et al. for the International Harmonization Project *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586

Badanie histopatologiczne i cytologiczne szpiku pozwala na wykrycie jego zajęcia przez chłoniaka oraz na ocenę ew. zmian ilościowych i jakościowych układu krwiotwórczego. W celu uzyskania pełnej informacji konieczne jest pobranie zarówno aspiratu do rozmazów, jak i kostki (długości 2 cm) do odwapnienia i wykonania preparatów histologicznych. Zajęcie szpiku jest częste w chłoniakach z małych limfocytów, grudkowych, limfoplazmocytowych (o niskim stopniu złośliwości histologicznej) oraz w limfoblastycznych, natomiast występuje rzadko ($<10\%$ przypadków) we wczesnych postaciach chłoniaka Hodgkina, pierwotnych chłoniakach śródpiersia z dużych komórek B i pierwotnych izo-

lowanych chłoniakach pozawęzłowych. Biopsja szpiku powinna być wykonana w każdym przypadku, w którym realistyczne jest dążenie do uzyskania całkowitej remisji choroby, a zajęcie szpiku – prawdopodobne.

W niektórych chłoniakach istnieje wysokie ryzyko pierwotnego zajęcia płynu mózgowo-rdzeniowego, które często początkowo nie powoduje dolegliwości ani objawów neurologicznych. Dotyczy to chłoniaków Burkitta, typu Burkitta, limfoblastycznych, pierwotnych chłoniaków jądra i przypadków choroby zaawansowanej z objawami systemowymi i/lub podwyższeniem LDH. W tych przypadkach należy wykonać przed leczeniem punkcję lędźwiową z pobraniem płynu i jego badaniem ogólnym (pleocytoza) i cytologicznym (morfologia komórek w osadzie po wirowaniu). W razie trudności z odróżnieniem komórek odczynowych od chłoniakowych pomocna jest cytometria przepływowa.

Oprócz określenia stanu zaawansowania choroby, konieczna jest również ocena stanu biologicznego chorego z punktu widzenia jego możliwości tolerowania toksycznego leczenia. W tym celu należy ocenić wydolność krytycznych narządów: serca, płuc, nerek i wątroby. Dla zobiektywizowania i wyrażenia parametrycznego obciążenia pacjenta wynikających z chorób współistniejących oraz określenia ich wpływu na rokowanie, stosuje się algorytmy opracowane w oparciu o badania populacyjne, np. wskaźnik zintegrowany chorób współistniejących wg Charlson i wsp. [5].

Badania wirusologiczne są istotne ze względu na ryzyko reaktywacji wirusów latentnych w następstwie intensywnej chemioterapii/immunochemioterapii. Wystąpienie chłoniaka u pacjenta z wirusem HIV oznacza rozpoznanie AIDS. W takim przypadku leczenie chłoniaka musi być podjęte równolegle z leczeniem anty-retrowirusowym o wysokiej aktywności.

W przypadkach występowania masywnych zmian nowotworowych lub wysokiej leukocytozy należy liczyć się z niebezpieczeństwem zespołu rozpadu guza (ang. tumor lysis syndrome), który jest zagrażającym życiu powikłaniem metabolicznym i wymaga odpowiednich działań profilaktycznych. W diagnostyce tego zespołu istotne jest określenie wydolności nerek, stężenia kwasu moczowego i elektrolitów (sód, potas, chlor, wapń, fosfor, magnez, dwuwęglany).

Zasadnicze elementy podejścia do chorego z możliwym rozpoznaniem chłoniaka obejmują: energiczne uzyskanie wiarygodnego rozpoznania i ocena możliwości trwałego leczenia w pierwszej linii.

Piśmiennictwo

1. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al.: The 2008WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: 5019-5032).
2. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa 2010, <http://epid.coi.waw.pl/krn>, www.onkologia.org.pl
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. for the International Harmonization Project: Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586.
4. Wennekes L, Ottavanger PB, Raemaekers JM et al.: Development and measurement of guideline-based indicators for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1436-1444.
5. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J et al.: Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245-1251.

II. Klasyfikacja chłoniaków wg WHO 2008

Renata K. MARYNIAK

W 2001 r. [1] opublikowano 3 wydanie Klasyfikacji Nowotworów Układu Krwiotwórczego i Chłonnego, Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Klasyfikacja ta wywodziła się z założeń wydanej w 1994 r. [2] „Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms” (REAL), która po raz pierwszy opisywała i definiowała „prawdziwe” (real) jednostki chorobowe w oparciu o morfologię, immunofenotyp, cechy genetyczne i kliniczne. Powstała w wyniku konsensusu wypracowanego przez liczną grupę międzynarodowych specjalistów (hematopatologów, hematologów i onkologów). Poszczególne choroby zdefiniowano tak, aby można je było w przyszłości uzupełniać o nowe informacje. REAL był pierwszą klasyfikacją chłoniaków o międzynarodowym zasięgu. Tym samym zakończył się wieloletni okres jednoczesnego funkcjonowania kilku różnych klasyfikacji.

W 2006 r. rozpoczęto proces unowocześniania 3 wydania, który zakończono 2 lata później publikacją 4 wydania Klasyfikacji WHO Nowotworów Układu Krwiotwórczego i Chłonnego [3]. Pracę tę podjęło kilka grup różnych specjalistów, którzy uzgodnili jednolitą terminologię ułatwiającą porozumiewanie się wspólnym językiem we wszystkich krajach, co ma znaczenie w badaniach epidemiologicznych, patogenezy i nad celowanymi terapiami. Podkreślono, że cechy kliniczne są ważnymi wskaźnikami rokowniczymi, a decyzje terapeutyczne to wypadkowa obrazu klinicznego i rozpoznania histopatologicznego. Uznano fakt innego przebiegu klinicznego i rokowania chłoniaków o tej samej morfologii zależnie od ich lokalizacji. Dotyczy to chłoniaków węzłowych i ich odpowiedników pierwotnie skórnych, a także MZL typu MALT w porównaniu z węzłowym MZL. Należy również wspomnieć o pierwotnie jelitowym FL, który pojawia się najczęściej w dwunastnicy w postaci mnogich polipów. Przebieg jest bezobjawowy, w związku z czym rozpoznawany jest przypadkowo, np. podczas kolonoskopii. Pozostaje zlokalizowany i leczeniem jest resekcja, a przeżycie jest bardzo dobre. Morfologicznie, fenotypowo i genetycznie jest podobny do węzłowego FL.

Znajomość cech klinicznych stanowi jedno z kryteriów definicji chłoniaka np. zmiana węzłowa czy też zmiana pozawęzłowa, dokładna pierwotna lokalizacja (skóra, śródpiersie, przewód pokarmowy, czy też ośrodkowy układ nerwowy).

W wielu chłoniakach wykazano powtarzalne zmiany genetyczne, które uznano za ważne w definiowaniu poszczególnych typów. Jednakże błędne byłoby czysto genetyczne podejście do jednostek chorobowych, ponieważ żadna translokacja nie jest specyficzna dla jednego, określonego chłoniaka, może występować w kilku różnych.

Klasyfikacja nowotworów tkanki krwiotwórczej i tkanki limfatycznej, WHO, 2008

Nowotwory z prekursorowych komórek B i T

- Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B (9 podtypów z określonymi zmianami genetycznymi, wśród nich podtyp NOS)
- Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T

Nowotwory z dojrzałych komórek B

- Przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów (CLL/SLL)
- Białaczka prolimfocytowa z komórek B
- Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL)
- Śledzionowy chłoniak/białaczka z komórek B, nieklasyfikowalny
- Rozlany śledzionowy chłoniak miazgi czerwonej z małych komórek B
- Białaczka włochatokomórkowa (HCL)
- Wariant białaczki włochatokomórkowej
- Chłoniak limfoplazmocytowy (LPL)
- Choroby łańcuchów ciężkich, Alpha, Gamma, Miu (μ)
- Szpiczak plazmocytowy
- *Plasmacytoma solitare* kości
- Szpiczak pozakostny
- Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu MALT
- Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (MZL)
- Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej dzieci
- Chłoniak grudkowy (FL)
- Chłoniak grudkowy dzieci
- Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania
- Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)
- Chłoniak rozlany z dużych komórek B inaczej nie sprecyzowany (DLBCL, NOS)
 - Chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T / histiocyty
 - DLBCL pierwotny OUN
 - DLBCL pierwotny skórny typu kończyny dolnej
 - DLBCL EBV dodatni osób w starszym wieku
- DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem
- *Lymphomatoid granulomatosis* (LYG)
- Pierwotny chłoniak śródpiersia (grasicy) z dużych komórek B (PMBL)
- Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B
- DLBCL ALK dodatni
- Chłoniak plazmablastyczny
- DLBCL powstały w wieloogniskowej chorobie Castlemana związanej z infekcją HHV8
- Pierwotny chłoniak wysiękowy
- Chłoniak Burkitta (BL)

- Nieklasyfikowalny chłoniak z komórek B z cechami pośrednimi pomiędzy DLBCL i chłoniakiem Burkitta
- Nieklasyfikowalny chłoniak z komórek B z cechami pośrednimi pomiędzy DLBCL i klasycznym chłoniakiem Hodgkina

Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK

- Białaczka prolimfocytowa z komórek T
- Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (T-LGL)
- Przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek NK
- Agresywna białaczka z komórek NK
- Choroby limfoproliferacyjne EBV dodatnie T-komórkowe wieku dziecięcego
 - Układowa EBV dodatnia choroba limfoproliferacyjna T-komórkowa wieku dziecięcego
 - Chłoniak typu *hydroa vacciniiforme*
- Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych
- Pozawęzłowy chłoniak NK/T-komórkowy, typ nosowy
- Chłoniak z komórek T związany z enteropatią
- Chłoniak śledzionowo-wątrobowy z komórek T
- Podskórny chłoniak z komórek T typu *panniculitis*
- *Mycosis fungoides*
- Zespół Sézary'ego
- Pierwotne skórne T-komórkowe CD30+ choroby limfoproliferacyjne
 - *Lymphomatoid papulosis*
 - Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T
- Pierwotny skórny chłoniak T-komórkowy gamma-delta
- Pierwotne skórne chłoniaki z obwodowych limfocytów T, rzadkie podtypy
- Chłoniak z obwodowych limfocytów T, bliżej nieokreślony
- Angioimmunoblastyczny chłoniak T-komórkowy (AITL)
- Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, ALK – dodatni
- Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, ALK – ujemny

W klasyfikacji tej pojawiło się wiele nowości, niektóre wymagają zwięzłego omówienia.

Poznano dokładniej etiologię wielu chłoniaków oraz rolę drobnoustrojów i wirusów w ich patogenezie. W postaci endemicznej chłoniaka Burkitta podkreśla się jego występowanie w rejonach endemicznych dla malarii i powiązanie z infekcją EBV. Jest to ważny czynnik, jednakże niespecyficzny ani bezpośrednio przyczynowy i wymaga dalszych badań.

W chłoniakach strefy brzeżnej (MZL) różnych okolic pozawęzłowych udokumentowano rolę długotrwałych infekcji, które prowadzą do limfoproliferacji niezależnych od stymulacji antygenowej. Modelem tej sytuacji jest chłoniak żołądka typu MALT związany z infekcją *Helicobacter pylori* [4].

Analogicznie, w części przypadków pierwotnych chłoniaków skórnych (pierwotny skórny MZL i skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania) wykazano związek z infekcją *Borellia burgdorferi* [5]. W chłoniaku typu MALT przydatków gałki ocznej odgrywa rolę infekcja *Chlamydia psittacii*. Natomiast w śledzionowym chłoniaku strefy brzeżnej (SMZL) wykazano związek z infekcją wirusem HCV [6]. Dzięki poznaniu tych mechanizmów wielu pacjentów we wczesnej fazie choroby może być skutecznie leczonych antybiotykami czy lekami antywirusowymi.

Dzięki wypracowaniu konsensusu pomiędzy dermatologami i specjalistami onkologami Klasyfikację Chłoniaków WHO 2008, po raz pierwszy pierwotne chłoniaki skórne znalazły się obok swoich węzłowych odpowiedników. Zaakceptowano po latach dyskusji ich odrębność kliniczną, pomimo podobnej morfologii i fenotypu, a także całkowicie inną biologię zależną od miejsca powstania. Z definicji pierwotnego chłoniaka skórniego wynika, że w momencie rozpoznania brak pozaskórnych objawów choroby. Dlatego też należy zawsze wykluczyć możliwość wtórnego zajęcia skóry w przebiegu chłoniaków węzłowych i białaczek, które pogarszają rokowanie i wymagają innego leczenia [7].

Dotąd nieznane były „łagodne” czy też wczesne postacie procesów limfoproliferacyjnych tak, jak to ma miejsce w powstawaniu innych nowotworów np. raków. Okazuje się, że istnieją tzw. „in situ” chłoniaki grudekowe (FL) i chłoniaki z komórek płaszczka (MCL). Dzięki powszechności badań cytometrycznych stwierdzono, że u około 70% zdrowych dorosłych można znaleźć krążące we krwi obwodowej klonalne komórki B z obecnością t(14;18) (q32;q21). Odpowiednikiem tkankowym jest wewnątrzgrudekowe nowotworzenie, tzw. FL „in situ” [8]. Są to zmiany rzadkie, przypadkowo wykrywane pojedyncze grudki chłonne w postaci monoklonalnych komórek bcl-2 i CD10+ z t(14;18), w niezmiennym węzle chłonnym. U części pacjentów można stwierdzić FL w innej lokalizacji, a u większości nie dochodzi do rozwinęcia się FL. Pacjent wymaga przebadania klinicznego, ale nie leczenia.

Podobna sytuacja to kilka opisanych przypadków „in situ” MCL z obecnością komórek z ekspresją CyklinyD1 w strefie płaszczka odczynowych grudek w węzłach o zachowanej budowie lub krążących we krwi obwodowej zdrowych osobników CD5- atypowych limfocytów z t(11;14) [9]. Jak dotąd nieznany jest dalszy przebieg izolowanych zmian tego typu [10].

W obecnej klasyfikacji chłoniaków znajdują się nowe jednostki, w których wiek jest jednym z zasadniczych kryteriów definiujących. W grupie FL i węzłowego MZL wyróżnione są warianty występujące wyłącznie u dzieci i młodzieży, różniące się klinicznie i biologicznie od morfologicznie identycznych postaci u dorosłych. Pediatryczny FL to zwykle postać zlokalizowana (węzeł szyi, pierścień Waldeyer’a lub jądro), występuje najczęściej u chłopców, histologicznie jest to G3A. Brak ekspresji białka bcl-2 i t(14;18), często ko-ekspresja CD43(+). Rokowanie jest dobre. Analogicznie, węzłowy MZL dotyczy częściej chłopców i także cechuje się dobrym rokowaniem, wymaga jedynie minimalnego leczenia.

Klasyfikacja WHO 2008 podejmuje również zagadnienia klonalnych rozrostów z komórek B, o małym potencjale histologicznej czy klinicznej progresji. Przykładem jest tzw. monoklonalna limfocytoza z komórek B, MBL [11]. Powszechność badań cytometrycznych umożliwiła wykrycie MBL u zdrowych osób, spokrewnionych z chorymi na PBL. Jedynie niewielki procent komórek krwi obwodowej posiadał fenotyp PBL z monoklonalną populacją limfocytów B CD5+ (poniżej 10%). Biologicznie nie były to komórki pokrewne z PBL, immunoglobuliny posiadały bowiem aktywność czynnika reumatoidalnego (RF). Brak jest danych aby przewidzieć, u której z tych osób pojawi się PBL.

Odnosnie stopniowania w FL, to w miejsce 3 stopni, obecnie uznając brak klinicznego znaczenia odróżniania G1 od G2 (oba indolentne) określa się FL 1-2 z 3. Klinicznie ważne jest G3, stopień G3A z licznymi (>15) centroblastami oraz obecnością centrocytów. Natomiast G3B to utkanie wyłącznie z centroblastów i immunoblastów. Jeśli chłoniak zawiera utkanie rozlane i utkanie grudekowe to należy je oba określić procentowo i umieścić w rozpoznaniu.

Ponieważ definicje poszczególnych jednostek nie są ostateczne, wyodrębniane są nowe jednostki lub warianty znanych już chłoniaków jako podgrup specyficznych dla pewnych lokalizacji i określonego podłoża biologicznego. Wyrazem tego obrazu są zmiany w grupie agresywnych chłoniaków z dużych komórek B. W nowej klasyfikacji zamieszczono tam kilka nowych jednostek [12,13].

Definicja pierwotnego chłoniaka z dużych komórek B ośrodkowego układu nerwowego (CNS DLBCL) obejmuje pierwotne chłoniaki śródmózgowe i wewnątrz gałki ocznej. Sporadycznie dochodzi do rozsiewu poza CNS czy do szpiku. Jeśli pojawiają się wznowy to dotyczą piersi czy jąder, a więc innych miejsc „azylu” immunologicznego.

Pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego występuje u starszych kobiet. Guzowate zmiany zlokalizowane są na podudziach. Chłoniak ten jest bardzo agresywny, może szerzyć się do pozaskórnych lokalizacji.

EBV+ DLBCL osób >50. roku życia i starszych, bez obniżonej odporności i bez uprzedniego wywiadu chłoniaka. Zmiany są pozawęzłowe, przebieg choroby agresywny a rokowanie znacznie gorsze niż w EBV(-) DLBCL. Utkanie tworzą duże komórki, niektóre przypominające komórki R-S, elementy zapalne oraz ogniska martwicy [14]. Uważa się, że chłoniak ten powstaje w wyniku procesu obniżenia czy też „starzenia się” odporności w przebiegu biologicznego starzenia się organizmu. W tej jednostce wiek pacjenta jest jednym z kryteriów definicji chłoniaka.

Dwa inne nowe podtypy DLBCL wyodrębniono ze względu na specyfikę ich lokalizacji i określone podłoże biologiczne.

DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem i infekcją EBV ma swój prototyp w chłoniaku opisanym pierwotnie jako tzw. PAL (pyothorax associated lymphoma). Pojawia się po wielu latach ropnego zapalenia opłucnej po gruźlicy leczonej sztuczną odma opłucnową, jako masywny naciek otaczający płuco [15]. Inne lokalizacje tego chłoniaka u pacjentów z wieloletnim osteomyelitis, czy implantami metalowymi to kości, przestrzenie stawowe, otaczająca je tkanka łączna czy skóra u osób z przewlekłym zapaleniem żył z owrzodzeniami. Utkanie i fenotyp jest taki, jak w innych DLBCL, ale niekiedy dochodzi do utraty markerów komórek B. Gdy wykazują różnicowanie plazmocytowe pojawia się ekspresja CD138 i MUM1(+). Zwykle jest ekspresja EBV-LMP1(+). Przebieg jest agresywny a 5-letnie przeżycia stanowią 20-35%.

Chłoniak ten wymaga różnicowania z pierwotnym wysiękowym chłoniakiem (PEL), który także pojawia się w jamach ciała. W PEL wysięk występuje w jednej z jam ciała (opłucnej, osierdziu lub otrzewnej), nie zajmuje węzłów chłonnych. Chorują osoby z niedoborami odporności. Morfologicznie komórki są duże, anaplastyczne lub przypominają plazmablasty. Mogą sprawiać trudności diagnostyczne ponieważ posiadają ekspresję CD45(+), ale brak markerów komórek B i ekspresji bcl-6. Wykazują ekspresję CD30, EMA oraz markerów plazmocytów (CD38, Vs38c). Rokowanie jest bardzo złe.

Chłoniak plazmablastyczny to rzadki chłoniak opisany u osób HIV+ [16], ale występuje również u chorych na szpiczaka, w lokalizacji pozawęzłowej, jako wyraz transformacji plazmablastycznej szpiczaka, oraz u osób starszych bez niedoborów odporności także w lokalizacji pozawęzłowej [17]. Chłoniak ten podobnie jak 2 poprzednie może sprawiać trudności diagnostyczne. Morfologicznie przypomina wariant immunoblastyczny DLBCL, ale fenotyp B komórek jest słabo wyrażony lub nieobecny. Komórki posiadają ekspresję

różnych antygenów plazmocytów, MUM1, CD79a, EMA i CD30. Aktywność proliferacyjna jest wysoka. Przebieg jest bardzo agresywny.

Wśród nowych podtypów znajduje się ALK+ DLBCL o morfologii immunoblastycznej lub plazmablastycznej. Pojawia się w węzłach zajmując zatoki lub w postaci guza śródpiersia [18]. Może stanowić dylemat dla patologa ponieważ brak ekspresji CD45 i antygenów linii B oraz T. Komórki wykazują ekspresję EMA, antygenów plazmocytnych i ALK (+) oraz ekspresję cytoplazmatyczną IgA lub IgG, niekiedy CD57 i MUM1 (19). Genetycznie można wykazać klonalną rearanżację genów Ig. Ekspresja białka fuzyjnego (Clathrin-ALK) odpowiada t(2;17).

Jako DLBCL klasyfikowana jest również rozlana postać chłoniaka grudkowego (FL) G3B.

W Klasyfikacji WHO 2008 ustosunkowano się do trudności diagnostycznych pojawiających się niekiedy w odniesieniu do chłoniaka Burkitta (BL) i DLBCL. Poprzednio istniał termin „chłoniak Burkitta atypowy” lub *Burkitt-like* dla chłoniaków o fenotypie BL ale odmiennej morfologii.

Obecnie stworzono tymczasową kategorię – tzw. nieklasyfikowalny chłoniak z komórek B o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL i BL. W kategorii tej mieszczą się rzadkie przypadki chłoniaków o morfologii BL, ale innym fenotypie i genotypie oraz chłoniaki o morfologii DLBCL, wysokiej aktywności proliferacyjnej, a zmianach genetycznych odpowiadających BL. Takie przypadki pośrednie pomiędzy molekularnym BL a DLBCL stanowią około 22% w badaniach profili genowych. Należą tu również chłoniaki z obecnością zmian genotypowych innych niż MYC czy MYC/IG, rearanżacją MYC i bcl-2, bcl-2 i bcl-6, tzw. *double hit*, są one bardzo agresywne.

Druga tymczasowa kategoria to nieklasyfikowalny chłoniak z komórek B, z cechami pośrednimi pomiędzy DLBCL i klasycznym chłoniakiem Hodgkina.

Chłoniaki te opisywano jako *Mediastinal Grey Zone Lymphoma*. Te pośrednie postacie są rzadkie i dotyczą jedynie przypadków, które nie dają się jednoznacznie zdefiniować. PMBL (pierwotny chłoniak z dużych komórek B śródpiersia) i klasyczny chłoniak Hodgkina (cHL) wykazują podobieństwa w badaniach profili genowych. Klinicznie oba wywodzą się z komórek B. Jednakże w cHL program B jest zahamowany i w komórkach nowotworowych (R-S-H) dochodzi do zmiany fenotypu. Wyodrębnienie tej tymczasowej kategorii ma znaczenie dla wyboru optymalnej terapii. Pacjenci z chłoniakiem pośrednim mogą lepiej reagować na leczenie stosowane w przypadkach DLBCL.

W grupie chłoniaków z komórek T istotne zmiany dotyczą terminologii chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ALCL). Wyraźnie odróżnia się ALCL, ALK+ jako odrębną jednostkę od ALCL, ALK(-).

ALCL, ALK-dodatni to choroba układowa dzieci i młodych dorosłych. Zmiany dotyczą węzłów chłonnych i okolic pozawęzłowych oraz szpiku (w około 30% przypadków). Szerokie jest spektrum morfologii komórek tworzących utkanie ale zawsze można znaleźć charakterystyczne duże komórki podkowiate lub nerkowate. Fenotyp:

ALK1+, CD30+, EMA+, CD2+, CD4+, TIA1, granzyme B lub perforyna+. W badaniach genetycznych obecność t(2;5) i wariantowych translokacji; najczęstsza to t(1;2). Choroba agresywna, ale dobrze rokująca.

ALCL, ALK-ujemny to jednostka tymczasowa. Najczęściej chorują osoby dorosłe. Chłoniak dotyczy węzłów chłonnych, rzadko okolic pozawęzłowych. Całkowite przeżycie 5-letnie wynosi 49% i jest pomiędzy ALCL-ALK+ (70%) a PTCL-NOS (19%).

Dzięki badaniom ostatnich lat zmieniły się poglądy na temat chłoniaka angioimmunoblastycznego z komórek T (AITL), jednego z częstszych chłoniaków z obwodowych limfocytów T. W 80-96% nacieczonych węzłów chłonnych badanych metodą hybrydyzacji *in situ*, wykazano obecność EBV co sugerowało jego rolę w patogenezie AITL. Zainfekowane były transformowane komórki B. Uważa się jednak, że infekcja EBV nie jest przyczyną, ale raczej wynika ze stanu obniżonej odporności w wyniku choroby nowotworowej. Klinicznie jest to wyjątkowy chłoniak, z różnorodnymi towarzyszącymi objawami, między innymi uogólnioną limfadenopatią, organomegalią, zapaleniem stawów, płynem w opłucnej i jamie brzusznej, poliklonalną hypergammaglobulinemią. W badaniach laboratoryjnych obecne są wykładniki procesów autoimmunologicznych, zimne aglutyniny, kompleksy immunologiczne, przeciwciała przeciw mięśniom gładkim i antyjądrowe a także czynnik reumatoidalny.

Opisano 3 różne postacie utkania tego chłoniaka [20]. W utkaniu I typu zachowana jest architektonika węzła z przerostem ośrodków rozmnażania. Utkanie II typu to zatarcie prawidłowej architektoniki i obecność pojedynczych zanikających lub tzw. „wypalonych” ośrodków. Utkanie III typu, tzw. klasyczne występuje w 50% przypadków i cechuje się całkowitym zatarciem budowy węzła bez ośrodków rozmnażania. Obserwuje się polimorficzne nacieki z małych i średnich komórek limfoidalnych przemieszane z granulocytami, komórkami plazmatycznymi oraz histiocytami i komórkami nabłonkowatymi. Zwraca uwagę proliferacja pozawłósczkowych naczyń z pobudzonym śródbłonkiem. W otoczeniu naczyń obecne są skupienia komórek z nieregularnymi konturami jąder i obfitą, jasną cytoplazmą oraz fragmentami sieci komórek dendrytycznych. Nacieki chłoniaka przechodzą do tkanki okołowężłowej z charakterystycznym pozostawieniem drożnej zatoeki brzeżnej. Fenotyp komórek chłoniaka to CD3 i CD5+ i częściowo CD4 i CD8+. Obecnie uważa się, że populacja chłoniakowa to komórki CD4+. Towarzyszą im w różnej ilości małe i większe komórki B. Te ostatnie są CD30+ i często EBV-LMP1+. Wykazano, że różne utkania reprezentują fazy choroby i w kolejnych biopsjach przechodzą od I do III w miarę postępu procesu. We wczesnej fazie choroby rozpoznanie chłoniaka jest trudne ze względu na przerośnięte ośrodki, imitujące odczynowe, a także zmiany pomiędzy ośrodkami oraz w okolicy torebki. Rozpoznanie może ułatwić obecność obfitej sieci komórek dendrytycznych (CD21 lub CD23+) oraz na obrzeżu ośrodków komórki T CD4+ z aberrantną ekspresją CD10, bcl-6 i PD1 (programmed death1). Ta ostatnia cecha jest bardzo charakterystyczna i powtarza się w pozawęzłowych naciekach chłoniaka korelując z siecią komórek dendrytycznych. Szereg danych przemawia za tym, że komórki T-helper ośrodków rozmnażania są komórkami, z których rozwija się chłoniak AITL [21].

Należy pamiętać, że dobra współpraca klinicysty i patologa jest ważnym czynnikiem warunkującym prawidłowe rozpoznanie.

Piśmiennictwo

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (red): Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press. Lyon, 2001.
2. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK et al: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-1392.

3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES et al. (red): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon 2008.
4. Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lécuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood* 2006; 107: 3034-3044.
5. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24:1279-1285.
6. Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP et al. 2002, Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347; 89-94.
7. Cerroni L, Gatter K, Kert H. Skin lymphoma The Illustrated Guide 2009 Wiley-Blackwell 3 ed.
8. Harris NL, de Leval L I Ferry JA. Follicular Lymphoma w Hematopathology 2011. Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, Campo E, Arber DA (red.) Saunders. ELSEVIER. Philadelphia PA, str. 284-5.
9. Espinet B, Sole F, Pedro C et al. Clonal proliferation of cyclinD1 – positive mantle lymphocytes in an asymptomatic patient; an early – stage event in the development or an indolent form of a mantle cell lymphoma? 2005; *Hum Pathol.*36,1232-37.
10. Nodit L, Bahler DW, Jacobs SA et al. Indolent mantle cell lymphoma with nodal involvement and mutated immunoglobulin heavy chain genes *Hum Path* 2003; 34: 1030-4.
11. Viswanatha DS, Montgomery KD I Kathryn Foucar; Mature B-cell Neoplasms in Hematopathology 2011. Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, Campo E, Arber DA (red.) Saunders. ELSEVIER. Philadelphia PA, str. 235.
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES et al. (red). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon IARC Pres 2008; str. 233-261.
13. Prakash S, Swerdlow SH. Nodal aggressive B-cell lymphomas: a diagnostic approach. *J Clin Pathol.* 2007; 60: 1076-1085.
14. Oyama T, Ichimura K, Suzuki R et al. Senile EBV+B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 16-26.
15. Aozasa K, Takakuwa T, Nakatsuka S, Pyothorax-associated lymphoma: a lymphoma developing in chronic inflammation. *Adv Anat Pathol.* 2005; 12: 324-331.
16. Delecluse HJ, Anagnostopulos I, Dallenbach F et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 89: 1413-1420.
17. Colombo L, Loong F, Rives S et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28: 736-747.
18. Delsol G, Lamant L, Mariame B et al. A new subtype of large B-cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2:5 translocation. *Blood* 1997; 89: 1483-1490.
19. Reichard KK, McKenna RW, Kroft SF. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: report of four cases and review of the literature. *Mod Pathol.* 2007; 20: 310-319.
20. Attygalle AD, Kyriakou C, Grogg KL at al. Histologic evolution of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in consecutive biopsies: clinical correlation and insights into natural history and disease progression. *Am J Surg Pathol.* 2007 31(7):1077-88.
21. Rodriguez-Justo M, Attygalle AD, Munson P et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma with hyperplastic germinal centres: a neoplasia with origin in the outer zone of the germinal centre? Clinicopathological and immunohistochemical study of 10 cases with follicular T-cell markers. *Modern Pathology* 2009 22: 753-761.

III. Zasady i możliwości diagnostyki patologicznej chłoniaków

Grzegorz Rymkiewicz

Chłoniaki są heterogenną grupą złośliwych nowotworów układu chłonnego wymagającej prawidłowej i szczegółowej diagnostyki patomorfologicznej opartej na najnowszej klasyfikacji WHO [1,2] oraz odpowiednio dobranych metod leczenia, uzależnionych od podtypu chłoniaka [3]. Klasyfikacja WHO definiuje histokliniczne podtypy chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) i Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) ocenianych na podstawie cech morfologicznych, immunofenotypowych, cytogenetyczno-molekularnych oraz obrazu klinicznego [1]. Ilość rozpoznawanych przypadków chłoniaków wzrasta rok rocznie, szczególnie daje się zauważyć wzrost liczby zachorowań na NHL, przy podobnej zachorowalności na HL [2]. Przykładowo, Sekcja Hematopatologiczna Polskiego Towarzystwa Patologów w kooperacji z Polską Grupą Badawczą Chłoniaków zgłosiła 4518 nowych przypadków NHL i HL w roku 2006 [4]. Wartość ta wydaje się niedoszacowana, gdyż uwzględniono tylko dane z głównych ośrodków diagnostyki patomorfologicznej bez danych uzyskiwanych na przykład przez pracownie cytometrii przepływowej, w których diagnozuje się część chłoniaków bez potwierdzenia histopatologicznego. Najprawdopodobniej, orientacyjna ilość nowych zachorowań rocznie w Polsce wynosi około 6000. Trzy najczęściej występujące chłoniaki NHL to odpowiednio: *chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma* (CLL/SLL, 26%), *diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified* (DLBCL, NOS, 22%) i *plasma cell myeloma* (PCM, 10%) [4].

Szczegółowe rozpoznanie patomorfologiczne NHL i HL może być tylko ustalone przez specjalistę patomorfologa, który ma pełną dostępność do danych kliniczno-laboratoryjnych, często wymaga współdziałania wielu specjalistów i technik wysokospecjalistycznych z zakresu hematopatologii, cytometrii przepływowej i badań cytogenetyczno-molekularnych.

Polska Grupa Badawcza Chłoniaków oraz Polska Grupa ds. Hematologii Polskiego Towarzystwa Patologii, zmierzając do poprawy stanu diagnostyki chłoniaków, zaproponowała trzy poziomy referencyjności pracowni i zakładów patologii, opartych na doświadczeniu diagnostycznym patomorfologów, możliwościach korzystania z różnych dodatkowych metod diagnostycznych i współpracy z klinikami/oddziałami hemato-onkologicznymi [5].

Poziom 1 (zakres wykonywanych badań: badania histopatologiczne materiału usuniętego chirurgicznie) dotyczy szpitali niespecjalistycznych, w których zakład patologii dysponuje podstawowymi metodami diagnostycznymi, a patolog, którego praktyka ma charakter ogólny, nie współpracuje z oddziałami zajmującymi się leczeniem pacjentów onkologicznych. W takim zakładzie diagnostyka oparta jest na badaniach histopatologicznych (HP) preparatów ze skrawków parafinowych materiałów usuniętych chirurgicznie (barwienia HE, PAS i srebrzenie siateczki, ewentualnie, z niewielkim zasobem technik dodatkowych) i pozwala ocenić, czy mamy, na przykład w badanym węźle chłonnym do czynienia z przerzutem raka, stanem zapalnym, czy ewentualnie wyrazić podejrzenie lub ustalić wstępne rozpoznanie chłoniaka. Jednak w części przypadków nowotworów (np.: w guzach drobno-okrągłomórkowych, niskodojrzałych rakach, w naciekach nowotworowych w drobnych wycinkach z gastrokopii) na podstawie badań HP nie można ustalić pewnego wstępnego rozpoznania i konieczne jest wówczas wprowadzenie badań immunohistochemicznych (IH) w celu różnicowania z chłoniakami. Większość takich zakładów patologii nie dysponuje szerszym zakresem badań, toteż ta wstępna, orientacyjna i mało szczegółowa diagnostyka chłoniaków musi być uzupełniana badaniami w ośrodkach specjalistycznych dysponującymi większymi możliwościami diagnostycznymi, do których pacjent trafia na konsultację wraz z materiałem diagnostycznym. W przypadku poziomu pierwszego wskazane jest rutynowe przesyłanie wszystkich przypadków z podejrzeniem chłoniaka do ośrodków o wyższym stopniu referencyjnym.

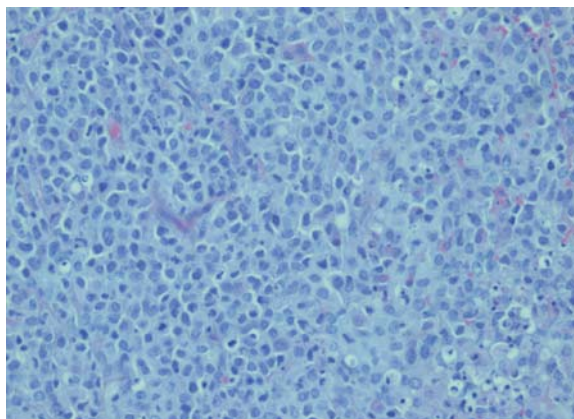
Poziom 2 (zakres wykonywanych badań: badania histopatologiczne i immunohistochemiczne materiału usuniętego chirurgicznie i szpiku, cytometria przepływowa krwi i szpiku wraz z oceną cytologiczną rozmazów, ocena mielogramów we współpracujących oddziałach/klinikach hematologicznych) tworzą zakłady patologii wyposażone w pracownię immunohistochemiczną stale współpracującą z oddziałami/klinikami hemato-onkologicznymi, w których możliwa jest diagnostyka większości przypadków chłoniaków. Uważa się, że w takim zakładzie jeden patolog powinien wykazywać szczególne zainteresowania hematopatologią i bezwzględnie współpracować z pracownią cytometrii przepływowej ww. oddziału lub kliniki w celu poprawy jakości badań diagnostycznych. Warunki drugiego poziomu referencyjności spełnia część pracowni i zakładów histopatologii dużych szpitali wojewódzkich i klinicznych, oddziałów Centrum Onkologii w Gliwicach i Krakowie, w których rozpoznaje się 40-50 przypadków chłoniaków rocznie oraz ocenia się rutynowo trepanobiopsję szpiku. Współdziałanie ośrodków pierwszego i drugiego poziomu umożliwia diagnostykę większości chłoniaków. Jednak doświadczenie ostatnich lat pokazuje, że wyżej opisany system nie funkcjonuje z powodów ekonomiczno-finansowych i oszczędnościowych w wielu szpitalach oraz olbrzymia ilość badań z pierwszego i drugiego poziomu jest diagnozowana w kilku dużych ośrodkach hemato-onkologicznych.

Poziom 3 (zakres wykonywanych badań: badania histopatologiczne, immunohistochemiczne materiału usuniętego chirurgicznie i szpiku, badanie cytologiczne rozmazów i ocena mielogramów, cytometria przepływowa krwi i szpiku, płynu mózgowo-rdzeniowego i z innych jam ciała, badanie cytologiczne z cytometrią przepływową materiału uzyskanego z pomocą biopsji cienkoigłowej, badania cytogenetyczne i molekularne materiału uzyskanego dzięki biopsji cienkoigłowej lub chirurgicznej). Kryteria te spełniają 2 ośrodki: onkologiczny i hematologiczny w Warszawie, oraz w niepełnym zakresie, ośrodek uniwersytecki w Krakowie i Poznaniu, diagnozujące około 800 – 900 nowych przypadków chłoniaków rocznie (łącznie ponad 30% wszystkich nowych przypadków NHL i HL w Polsce) [5].

W ośrodkach tych zatrudnionych jest, co najmniej dwóch specjalistów wyspecjalizowanych w hematopatologii, którzy poświęcają tej dziedzinie większość swojej praktyki diagnostycznej. Ośrodki referencyjne, poza spełnianiem warunków technicznych drugiego poziomu mają dostęp do metody cytometrii przepływowej (FCM), badań cytogenetycznych (GEN) i molekularnych (MOL). Do ośrodków tych powinny być kierowane tylko przypadki, stwarzające wyjątkowe trudności diagnostyczne lub wymagające stosowania szerokiego wachlarza metod badawczych (FCM/GEN/MOL), na przykład w diagnostyce różnicowej między: *Burkitt lymphoma* (BL), chłoniakami o cechach pośrednich między DLBCL i BL (*B-cell lymphomas, unclassifiable with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma*, inter DLBCL/BL), chłoniakami rozlanymi z dużej komórki B, bliżej nieokreślonymi (*diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, DLBCL, NOS*) z rearanżacją genu *MYC* (*MYC+*) a wysoce agresywnymi rzadszymi podtypami DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) i innymi chłoniakami LBCL (*large B-cell lymphoma*) oraz chłoniakami z limfocytów T/NK. Ośrodki referencyjne trzeciego poziomu dysponują większymi, niż poprzednie placówki, możliwościami badań immunohistochemicznych oraz współpracują z ww. pracownikami FCM/ GEN/ MOL np. w ocenie klonalności materiału utrwalonego w bloczkach parafinowych metodą multiplex PCR oraz analizą heterodupleksów.

Określenie fenotypu komórek chłoniaka NHL w tych ośrodkach może być oparte na technikach IH z wykorzystaniem skrawków z bloków parafinowych lub za pomocą FCM zawiesiny żywych komórek nowotworowych. Każda z tych metod ma swoje korzyści i ograniczenia [6-11]. Zaletą pierwszej z tych, uważanej za metodę rutynową jest ocena morfologiczna zmian architektonicznych towarzyszących naciekowi NHL (Rycina 3.1) i umiejscowienie odczynu IH (Rycina 1a) na komórkach chłoniaka i na towarzyszących komórkach nienowotworowych. Jednak metoda ta jest czasochłonna i droga w stosunku do FNAB/FCM (cytometria przepływowa materiału uzyskanego za pomocą biopsji cienkoigłowej) (Rycina 2, 3 i 3a) i zależy, od jakości utrwalania materiału histopatologicznego zatopionego w bloczkach parafinowych oraz standardu pracowni immunohistochemicznych, a ilość stosowanych przeciwciał (MoAb) w ww. pracowniach jest nadal ograniczona [5]. Ponadto, interpretacja uzyskanych odczynów IH (Rycina 1a) z uwagi na ich często słaby i ogniskowy charakter, jest często subiektywna nawet w gronie referencyjnych hematopatologów. FCM umożliwia analizę kilku parametrów jednocześnie

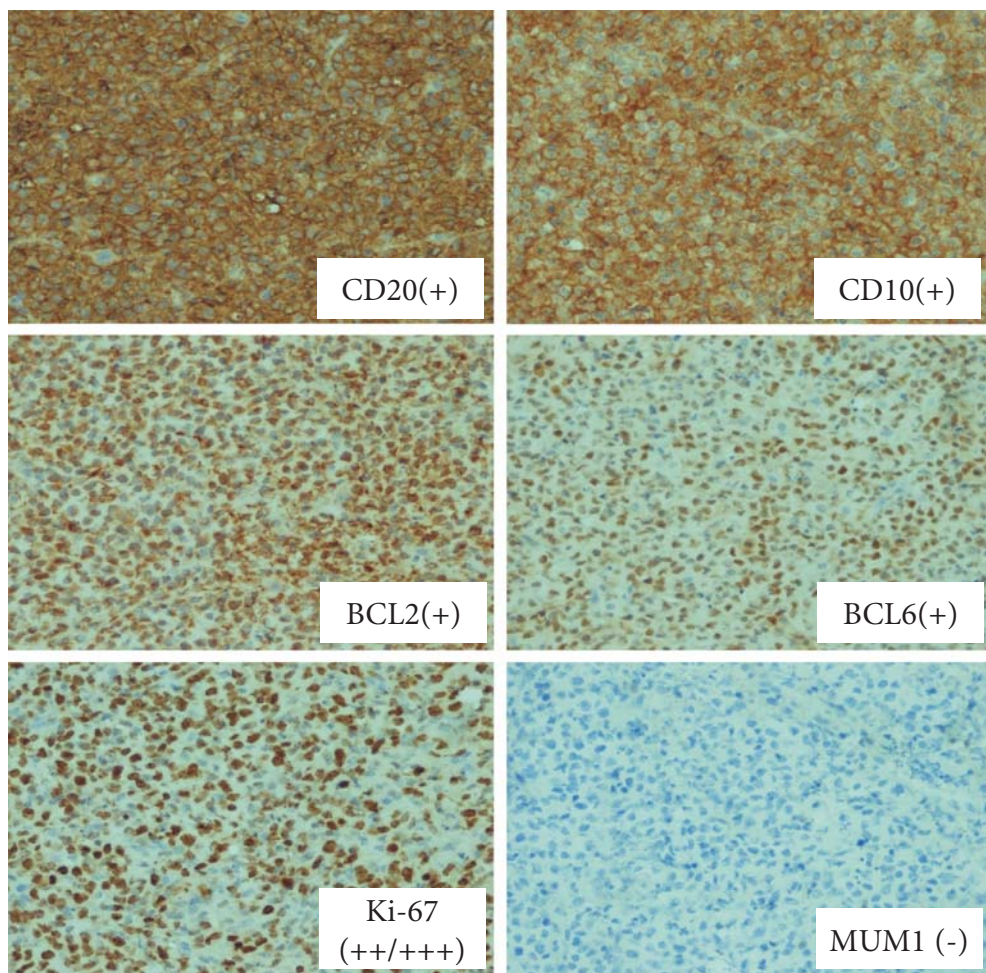
Rycina 3.1. Obraz histopatologiczny chłoniaka typu *diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified* (DLBCL, NOS). Barwienie HE. (200x)



Rycina 3.1a. Rycina 1a. Odczyny immunohistochemiczne uzyskane na badaniu histopatologicznym z ryciny 1. Komórki chłoniaka typu DLBCL, NOS charakteryzują się następującymi odczynami:

- silnym odczynem błonowym CD20(+)/CD10(+),
- średnio intensywnym odczynem cytoplazmatycznym BCL2(+),
- średnio intensywnym odczynem jądrowym BCL6(+) i brakiem odczynu jądrowego MUM1(-),
- intensywnym odczynem Ki-67(++/+++)

Profil w/w odczynów odpowiada rozpoznaniu germinal center B-cell like LBCL immunohistochemical subgroup. Barwienia IH (100x).

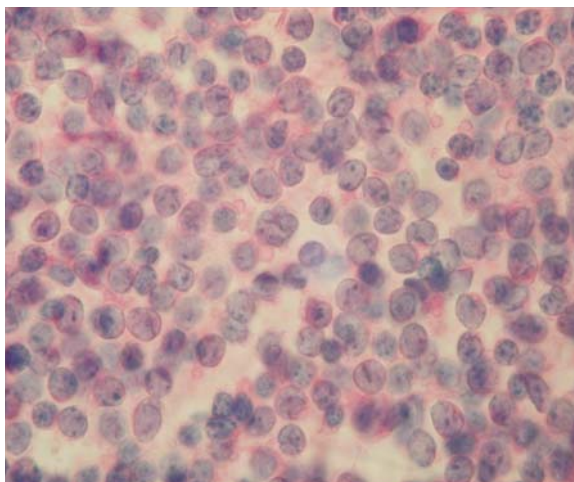


Rycina 3.2. Fotografia ukazująca sposób wykonywania biopsji cienkoigłowej guza tarczycy w celu uzyskania zawiesiny komórek do badań cytometrycznych cytogenetycznych i molekularnych. W igłę i strzykawkę znajduje się niewielka ilość soli PBS z antykoagulantem w celu utworzenia zawiesiny komórek z guza tarczycy.

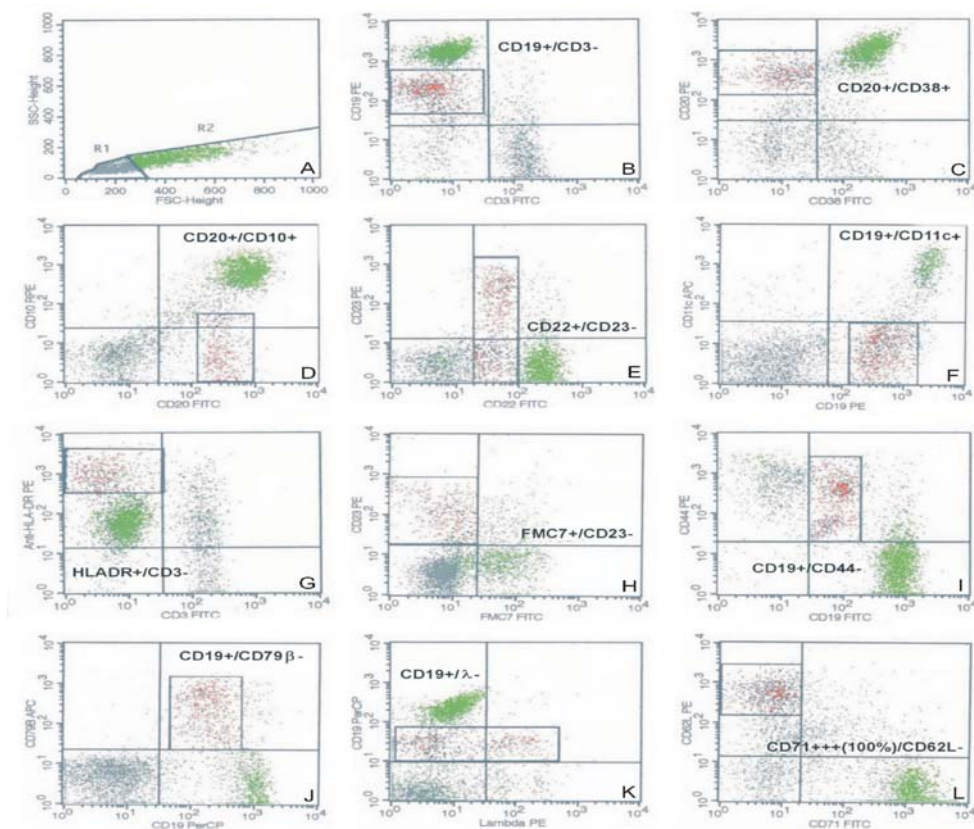


antygenów na tych samych komórkach w jednej próbie i ocenę względnej gęstości antygenów (ocena ilościowa) na współistniejących subpopulacjach komórek w badanej zawiesinie (Rycina 3 i 3a). Metoda FCM, dzięki stosowaniu negatywnych kontroli izotypowych jest dokładną i wystandaryzowaną metodą ilościową i jakościową opisującą morfologię i immunofenotyp komórek. Metoda ta charakteryzuje się bardzo wysoką czułością, wykorzystywaną między innymi: do oceny klonalności, która jest najważniejszą z cech odróżniających B-NHL od zmian o charakterze odczynowym (nienowotworowym); do poszukiwania utraty antygenów pan-T na podejrzanych limfocytach T, cechy charakterystycznej dla T-NHL; do poszukiwania niewielkich populacji komórkowych wykorzystywaną do oceny choroby resztkowej. Podkreślaną przez histopatologów wadą FCM jest brak możliwości oceny obrazu HP oraz teoretycznie utra-

Rycina 3.3. Monomorficzny obraz cytologiczny komórek chłoniaka uzyskany metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Widoczna szczelina w strukturze jądra komórkowego części komórek – cecha ta występuje często w chłoniaku z komórek płaszczka. MCL, HE (400x).



Rycina 3.3a. Analiza FNAB/FCM pierwotnego chłoniaka tarczycy typu DLBCL, NOS z współistniejącym zapaleniem typu *Hashimoto thyroiditis*. Na wykresach komórki nowotworowe to duże komórki, schematycznie zielone; prawidłowe limfocyty B to komórki czerwone obramowane prostokątami a prawidłowe limfocyty T to komórki szare. **A)** Na wykresie FSC/SSC widoczne są dwie różniące się wielkością subpopulacje komórek: większe (zielone) komórki chłoniaka i mniejsze (szare) odpowiadające komórkom limfoidalnym. **B)** CD19 vs. CD3, komórki chłoniaka wykazują wyraźnie wyższą ekspresję CD19(+) niż prawidłowe limfocyty B. **C)** CD20 vs. CD38, komórki chłoniaka wykazują wyższą ekspresję CD20(+) niż prawidłowe limfocyty B a równocześnie posiadają ekspresję CD38(+) (normalne limfocyty B są CD38(-)). **D)** CD10 vs. CD20, komórki chłoniaka posiadają ekspresję obu antygenów: CD20(+) i CD10(+). Normalne limfocyty są: CD20(+) ^{weaker}/CD10(-). **E)** CD23 vs. CD22, komórki chłoniaka wykazują wyraźnie wyższą ekspresję CD22(+) ^{higher} niż prawidłowe limfocyty B, komórki chłoniaka są CD23(-) a prawidłowe limfocyty B są CD23(+/-). **F)** CD11c vs. CD19, widoczna wybitna ekspresja antygenu CD11c(+) na komórkach chłoniaka. **G)** HLADR vs. CD3, komórki chłoniaka wykazują wyraźnie niższą ekspresję HLADR(+) ^{weaker} w porównaniu do prawidłowych limfocytów B HLADR(+) ^{higher}. **H)** CD23 vs. FMC7, komórki chłoniaka są FMC7(+)/CD23(-), a normalne limfocyty B FMC7(-)CD23(+). **I)** CD44 vs. CD19, komórki chłoniaka są CD44(-), a normalne lymphocyty B i T są CD44(+). **J)** CD79b vs. CD19, komórki chłoniaka są CD19(+) ^{higher}/CD79b(-), normalne limfocyty B są CD19(+) ^{weaker} CD79b(+). **K)** CD19 vs. λ , komórki chłoniaka są λ (-), normalne lymphocyty B są częściowo (λ). **L)** CD62L vs. CD71, 100% komórek chłoniaka posiada ekspresję CD71(+++) ^{higher}/CD62L(-), a prawidłowe limfocyty B są CD71(-)/CD62L(+).



ta najbardziej wrażliwych dużych komórek nowotworowych o obfitej i delikatnej cytoplazmie podczas procedury pobierania materiału metodą biopsji cienkoigłowej i znakowania MoAg, jak to ma miejsce w przypadku komórek Reed Sternberga i Hodgkina w HL. W tym opracowaniu podam korzyści płynące z wdrożenia do algorytmu diagnostycznego w Centrum Onkologii-Instytucie (COI) (3 poziom referencyjności) poza metodami rutynowymi, metody FCM, badań GEN oraz MOL materiału uzyskanego za pomocą biopsji cienkoigłowej (FNAB, *fine needle aspiration biopsy*) [11]. Oprócz wymogów technicznych, warunkiem poprawnej diagnostyki chłoniaków jest ścisła współpraca klinicysty z patologiem, co wymaga od obu stron odpowiedniego przygotowania zawodowego oraz udostępnienie lekarzowi patologowi wszystkich danych kliniczno-laboratoryjnych. W COI lekarz patolog sam wykonuje FNAB i w ten sposób zdobywa dodatkowe dane kliniczne ułatwiające ustalenie ostatecznego rozpoznania. Liczne nieprecyzyjne lub nieprawidłowe rozpoznania podtypów NHL wynikają bardzo często z braków jakichkolwiek danych dotyczących pacjenta przesyłanych do zakładu patologii wraz z materiałem diagnostycznym.

Znaczenie badania histopatologicznego materiału pobranego chirurgicznie

Badanie HP węzła chłonnego lub innej zmienionej chorobowo tkanki pozawęzłowej traktowane jest jako standard diagnostyki chłoniaków i innych nowotworów. Pozwala ono rozstrzygnąć, na przykład, czy mamy do czynienia z przerzutem raka w węzle chłonnym, odczynem zapalnym czy chłoniakiem. Patomorfolog na podstawie swojej wiedzy i doświadczenia oraz kryteriów diagnostycznych zawartych w najnowszej klasyfikacji chłoniaków [1] różnicuje podtyp chłoniaka wykorzystując w codziennej praktyce głównie badania IH oraz dane kliniczno-laboratoryjne. Tylko nieliczne podtypy chłoniaków, o najbardziej charakterystycznej morfologii, można rozpoznać wyłącznie na podstawie badań HP. Dotyczy to głównie *nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma*, (NScHL), CLL/SLL i PCM, jednak coraz częściej w diagnostyce pierwszorazowej, zarówno w przypadku NScHL, SLL/CLL czy PCM wykonuje się pełną ocenę immunofenotypu komórek nowotworowych i ocenę czynników prognostycznych odpowiednio: ocenę ekspresji CD38 i ZAP-70 w SLL/CLL [1,12], liczby makrofagów CD68 w nacieku nowotworowym i ocenę ekspresji BCL2 na komórkach nowotworowych w NScHL [13] lub ocenę ekspresji CD27, CD28, CD44, CD56 i CD117 w PCM [14], możliwych do realizacji na 3 i częściowo 2 poziomie referencyjnym.

Znaczenie badania histopatologicznego uzupełnionego o badanie immunohistochemiczne materiału pobranego chirurgicznie

Badanie histopatologiczne wycinków tkankowych wraz z odczynami immunohistochemicznymi (HP/IH) materiału uzyskanego metodą chirurgiczną lub biopsyjną (np. podczas gastroskopii) jest rutynową i najczęściej stosowaną metodą diagnostyczną HL i NHL. Zalety badań immunohistochemicznych to możliwość posłużenia się materiałem z bloków parafinowych (archiwalnym) i oceny topografii zmian, wady – to zależność od stanu technicznego materiału (prawidłowego utrwalenia i właściwej obróbki histologicznej) i często, niejednoznaczność barwnych odczynów w preparatach. Jeżeli materiał jest niediagnostyczny i nie można ustalić pewnego rozpoznania podtypu NHL w ośrodku na 3 poziomie referencyjnym, można wykonać powtórna biopsję chirurgiczną lub nieinwazyjną FNAB/FCM. Pracownie immunohistochemiczne zakładów patologii podejmujące trud diagnostyki NHL i HL powinny dysponować szerokim panelem MoAb.

Znaczenie wprowadzania standardów pobierania i utrwalania materiału biopsyjnego dla uzyskiwanych wyników diagnostyki histopatologiczno-immunohistochemicznych

W celu uzyskiwania najwyższej jakości badań histopatologiczno-immunohistochemicznych konieczne jest wprowadzenie w każdym ośrodku standardów dotyczących pobierania przez lekarzy chirurgów odpowiedniego materiału diagnostycznego (pobierania całego i najbardziej podejrzanego węzła chłonного lub tkanek), jego szybkiego przesyłania do pracowni/zakładów patologii i odpowiedniego utrwalania. Z technicznego punktu widzenia, na ostateczną jakość badania HP/IH wpływa prawidłowe buforowanie utrwalaczy, skrócenie do maksimum przebywania, odpowiednio przygotowanej tkanki w utrwalaczu (skrócenie czasu od momentu pobrania do przygotowania blozków parafinowych). Konsekwencją braków tych standardów w Polsce często jest brak możliwości uzyskania ostatecznego rozpoznania podtypu chłoniaka. Niezadowolające wyniki diagnostyki HP/IH wiążą się przede wszystkim z niedostatecznie miarodajnymi wynikami badań IH oraz często bardzo skąpym materiałem diagnostycznym. W ocenie autora, ponad 20% materiałów nie nadaje się do ustalenia ostatecznego rozpoznania metodą HP/IH w ośrodkach specjalistycznych, a niska jakość tej metody diagnostycznej była powodem wdrożenia do rutynowej diagnostyki chłoniaków metody FNAB/FCM w Instytucie Onkologii w Warszawie.

Znaczenie badania cytologicznego materiału uzyskanego metodą biopsji cienkoigłowej

Punkcja aspiracyjna cienkoigłowa i badanie cytologiczne (CYT) (Rycina 2,3) jest pierwszym ogniwem diagnostycznym w algorytmie diagnostyki NHL i innych nowotworów w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach hemato-onkologicznych (3 i 2 poziom referencyjny), natomiast w ośrodkach hematologicznych zwykle badania FNAB nie wykonuje się. FNAB nie jest zalecaną metodą ustalania ostatecznego rozpoznania ale stanowi najwcześniejszy element diagnostyki różnicowej nowotworów.

Badanie CYT powinno być wykonywane przez lekarza patologa/cytopatologa zajmującego się m.in. diagnostyką chłoniaków, mającego doświadczenie i możliwość konfrontowania swojego rozpoznania CYT z ostatecznym rozpoznaniem histopatologicznym. Najtrafniejsze rozpoznania CYT uzyskuje się gdy patolog samodzielnie wykonuje FNAB we współpracy z lekarzem radiologiem (FNAB pod kontrolą USG i CT) i lekarzem klinicystą i ma bezpośredni kontakt z pacjentem (Rycina 2). FNAB jest powszechnie stosowaną metodą od wielu lat w diagnostyce nowotworów tarczycy, sutka, ślinianek, jak również w diagnostyce przerzutów raka do węzłów chłonnych [15,16]. Część specjalistów kwestionowała znaczenie badania CYT uzyskanego FNAB w diagnostyce chłoniaków. Jednak w 2005 r. ukazał się list otwarty Amerykańskiego Stowarzyszenia Cytologów do wydawcy Journal of Clinical Oncology [17], w którym autorzy potwierdzili, że sama FNAB jest metodą niewystarczającą do ustalenia ostatecznego rozpoznania podtypu NHL, ale w połączeniu z FCM (i ewentualnie badaniem GEN, jeśli jest ono konieczne) jako badanie diagnostyczne powinno być stosowane nie tylko w ośrodkach akademickich, ale także w centrach diagnostycznych niższego szczebla po odpowiednim przeszkoleniu.

W COI, często przed wykonaniem biopsji chirurgicznej, wykonuje się badanie FNAB. W przypadku podejrzenia HL w badaniu CYT wykonuje się badanie HP/IH potwierdzające rozpoznanie oraz określa się nowe czynniki prognostyczne [13]. W przypadku podejrzenia NHL wykonuje się badanie HP/IH materiału usuniętego chirurgicznie, albo częściej

FNAB/FCM, szczególnie w szybko rosnących: guzach śródpiersia przedniego pod kontrolą CT (w nowotworach prekursorowych z limfocytów T, T-LBL vs w chłoniakach pierwotnych śródpiersia z komórek B, PMBL) lub jamy brzusznej (BL vs inter DLBCL/BL vs DLBCL-NOS, MYC+ vs DLBCL) oraz w rutynowej diagnostyce wszystkich chłoniaków [7-11,18].

W szczególnych okolicznościach (stany naglące, brak możliwości biopsji chirurgicznej) w ośrodkach o odpowiednim doświadczeniu w zakresie cytometrii przepływowej łączna ocena CYT rozmazu uzyskana metodą FNAB oceniana przez lekarza patologa/hematologa z oceną immunofenotypu metodą FCM aspiratu komórkowego jest wystarczająca do ustalenia rozpoznania większości chłoniaków przy współpracy patologa z diagnostami laboratoryjnymi wyspecjalizowanymi w hematologii. Diagnostyka FNAB/FCM w „rękach” doświadczanego hematopatologa jest samodzielną metodą diagnostyczną niezależną od badań rutynowych, natomiast diagnostyka w rękach biologów, diagnostów laboratoryjnych niewspółpracujących bardzo ściśle z zakładami patologii nadal będzie traktowana tylko jako metoda pomocnicza. W klinikach hematologicznych nadal nie wykonuje się FNAB/FCM, być może z powodu braku wykwalifikowanej kadry specjalistów (brak lekarza patologa w takich zespołach) jak i braku szkolenia w tym zakresie.

Znaczenie badania cytometrycznego krwi i szpiku, oraz płynów z jam ciała w tym płynu mózgowo-rdzeniowego

Badanie FCM krwi i szpiku jest uznaną metodą diagnostyczną w pracowniach cytometrii przepływowej klinik hematologicznych, w których diagnozuje się ostre białaczki szpikowe i limfoblastyczne z komórek B i T (B/T –ALL) oraz chłoniaki/białaczki z obwodowych limfocytów B i T o prezentacji białaczkowej [19-22]. Podkreśla się ostatnio wysoką czułość diagnostyczną FCM w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) u chorych z pierwotnymi chłoniakami centralnego układu nerwowego (głównie *diffuse large B-cell lymphoma of central nervous system* DLBCL CNS) jak również w profilaktyce wtórnego zajęcia CNS przez wysoce agresywne chłoniaki z limfocytów prekursorowych i obwodowych [23]. W diagnostyce DLBCL CNS, rozpoznanie ustala się metodą HP/IH biopsji stereotaktycznej, zmiany dostępnej w mózgowiu lub badaniem PMR z zastosowaniem FCM. Należy również przypomnieć, że w części nowotworów jamy brzusznej (szczególnie w przypadku chłoniaka Burkitta okolicy kątniczo-krętniczej, przydatków, nerki) jak i w chłoniakach śródpiersia przedniego (szczególnie z prekursorowych z komórek T) komórki nowotworowe znajdują się często w płynach jam ciała. W takich przypadkach badanie CYT wraz z FCM i GEN są wystarczające do szybkiego ustalenia rozpoznania [18,24]. Wycinanie dużego guza jamy brzusznej i oczekiwanie na wynik histopatologiczny chłoniaka Burkitta (guz szybko odrasta) wiąże się często z licznymi powikłaniami pooperalacyjnymi, brakiem możliwości wdrożenia odpowiedniego leczenia i kończy się ostatecznie niepowodzeniem terapeutycznym.

Znaczenie badania cytometrycznego materiału uzyskanego metodą biopsji cienkoigłowej z oceną cytologiczną

Zaletami badań FCM są: szybkość analizy, dysponowanie tkanką żywą w postaci zawiesiny komórek, a więc niezmienioną przez utrwalacze i preparatykę histologiczną, możliwość badania jednoczesnej ekspresji kilku antygenów i ilościowa oraz jakościowa interpretacja wyników. Szczególną wartość ma FNAB w przypadkach powiększonych węzłów lub innych zmian guzowatych usytuowanych powierzchownie i w miejscach wymagających nakłucia

pod kontrolą USG (głównie jama brzuszna, tarczyca lub głęboko umiejscowione węzły) lub CT (głównie klatka piersiowa, grasica ze śródpiersem przednim) z jednoczesną oceną mikroskopową rozmazu cytologicznego CYT (Rycina 3) i oceną cytometryczną aspirowanej zawiesiny komórkowej (Rycina 3a). Procedura FNAB/CYT/FCM wykonywana przez zespół patologa i diagnostów laboratoryjnych jest standardem diagnostyki chłoniaków w COI w Warszawie jak i w innych ośrodkach diagnostycznych [7,25]. Ponadto, metoda ta ma ogromne znaczenie u chorych z obciążeniami klinicznymi z przeciwwskazaniem do biopsji chirurgicznej a także w przypadku trudno dostępnych miejsc do biopsji chirurgicznej, jak przestrzeń zaotrzewnowa czy śródpierście przednie.

Znaczenie badań cytogenetycznych i molekularnych materiału uzyskanego metodą biopsji cienkoigłowej lub materiału pobranego chirurgicznie

Testy cytogenetyczne [26-28] oraz techniki biologii molekularnej [29-31], wykorzystujące jako materiał diagnostyczny krew, szpik lub zawiesinę komórek uzyskanych za pomocą FNAB, mają obecnie kluczowe znaczenie w diagnostyce wielu typów nowotworów hemato-onkologicznych. Rola, jaką ww. techniki diagnostyczne odgrywają ciągle wzrasta. Badania genetyczne wykonane za pomocą klasycznych metod cytogenetycznych (badanie kariotypu metodą prążkową na żywych komórkach uzyskanych za pomocą FNAB) i cytogenetyki molekularnej (FISH, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ na żywych komórkach i tkankach zatopionych w bloczkach) jak również przy zastosowaniu technik biologii molekularnej (PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy, *polymerase chain reaction*) mają na celu wykrywanie charakterystycznych translokacji chromosomowych, często z powstaniem genu fuzyjnego widocznego w badaniach kariotypu i badaniach metodą FISH oraz potwierdzić monoklonalny charakter limfocytów B lub T za pomocą metody multiplex PCR oraz analizy heterodupleksów [30]. Szczególnie badanie rearanżacji genu *MYC* i potwierdzenie braku genu fuzyjnego *IGH/BCL2* w diagnostyce różnicowej BL z inter DLBCL/BL i DLBCL-NOS *MYC*+ oraz ocena genu fuzyjnego *CCND1/IGH* w diagnostyce różnicowej chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) odgrywają najważniejsze cytogenetyczne znaczenie diagnostyczne w COI [18,26-28].

Badania z użyciem metod biologii molekularnej są szczególnie istotne w ocenie monoklonalności receptora TcR w chłoniakach z obwodowych limfocytów T, kiedy badania HP/IH lub FCM nie potrafią zróżnicować procesu nowotworowego od procesu odczynowego [30]. Dodatkowo, ocena stopnia zmutowania części zmiennej *IGH* w CLL/SLL odgrywa rolę prognostyczną [12]. Ostatnie dane na temat profilu ekspresji genów oraz mikroRNA w chłoniakach sugerują możliwość znacznej poprawy dokładności diagnostyki różnicowej NHL po uwzględnieniu określonych markerów molekularnych. Na przykład, zaobserwowano podwyższoną ekspresję mikroRNA-155 w DLBCL, NOS a jej brak w BL [31].

Podsumowując, model skoordynowanej diagnostyki HP/IH i FNAB/FCM w jednym zakładzie patologii jest optymalnym rozwiązaniem w nowoczesnej diagnostyce chłoniaków, nie tylko na poziomie ośrodków referencyjnych (standard w COI i w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii) ale również w innych ośrodkach akademickich (poziom 2 referencyjności ośrodków diagnostycznych). Ponadto, dla prawidłowości diagnostyki chłoniaków analiza cytogenetyczno-molekularna z wykorzystaniem m.in. metody FNAB/GEN i FNAB/MOL, powinna być inkorporowana lub koordynowana w zakładzie patologii/hematopatologii.

Piśmiennictwo:

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO Classification of Tumours, Vol. 2, IARC Press. Lyon, 2008.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011, 117: 5019-5032.
3. Walewski J, Dąbrowska-Iwanicka A, Domańska-Czyż K, Rymkiewicz G. Chłoniaki o wysokiej agresywności klinicznej. *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40: 125-144.
4. Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, Olszewski W, Mioduszevska O, Stachura O. Incidence of lymphomas in Poland. The National Register Data for 2006. *Pol J Pathol* 2007, 58: 199-206.
5. Gałązka K, Mioduszevska O, Maryniak R, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Rymkiewicz G, Pieńkowska-Grela B, Gruchała A, Rudzki Z, Stachura J. Podstawowe zasady i organizacja diagnostyki patologicznej chłoniaków. *Pol J Patol* 2007, 58: 3: 1-14.
6. Mioduszevska O. Pathology of lymphoma. *Pol J Patol* 1998, Vol. 49, no. 4, supl.
7. Rymkiewicz G. Use of fine needle aspiration biopsy and flow cytometry in diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma. A review of 140 cases. 8th International Conference on Malignant Lymphoma. *Ann Oncol* 2002, Vol.13, abstrakt 316, supl 2.
8. Rymkiewicz G, Woroniecka R, Błachnio K, Pieńkowska-Grela B, Walewski J. Flow cytometry and fluorescence in situ hybridization are methods of choice for routine diagnosis of mantle cell lymphoma *Blood* 2005, 106, abstract 4659, supl 1.
9. Rymkiewicz G, Gos M, Błachnio K, Woroniecka R, Swoboda P, Pieńkowska-Grela B, Kulińska M, Borawska A, Janik P, Walewski J. Mantle cell lymphoma presenting with paraproteinemia. *Med Oncol* 2005, 22: 319-324.
10. Rymkiewicz G, Ptaszyński K, Walewski J, Błachnio K, Swoboda P, Gos M, Paszkiewicz-Kozik E, Woroniecka R, Pieńkowska-Grela B, Janik P. Unusual cyclin D1 positive marginal zone lymphoma of mediastinum. *Med Oncol* 2006, 23: 423-428.
11. Rymkiewicz G. Porównanie badań histopatologicznych i cytometrii przepływowej w diagnostyce chłoniaka z komórek płaszczka. Rozprawa doktorska Centrum-Onkologii Instytut 2007.
12. Gos M, Rymkiewicz G, Błachnio K, Swoboda P, Pieńkowska-Grela B, Janik P, Walewski J. Combined analysis of ZAP70 and CD38 expression with immunoglobulin variable heavy chain gene (IGHV) mutation status in B-cell chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. Preliminary experience from a single institution. *Acta Haematologica Polonica* 2006, tom 37, abstract 31, supl 1.
13. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010, 362: 875-85.
14. Rymkiewicz G. Charakterystyka histopatologiczna, cytologiczna i immunofenotypowa nowotworów wywodzących się z komórek plazmatycznych. "Szpiczak mnogi – kompleksowa diagnostyka i terapia" pod redakcją Jurczyszyn A. i Skotnicki A.B. 2010: 17-30.
15. Woyke S, Olszewski W. Cytodiagnostyka aspiracyjna nowotworów. *Cytologia aspiracyjna nowotworów węzłów chłonnych część 1. PZWL. Warszawa* 1979: 57-105.
16. Koss LG, Woyke S, Olszewski W. Malignant lymphomas. Aspiration Biopsy: Cytologic Interpretation and Histologic Bases. New York Igaku-Shoin 1984: 115-32.
17. Austin RM, Birdsong GG, Sidawy MK, Kaminsky DB, Benstein BD, Cibas ES, Mody DR, Guidos BJ, Moriarty AT, Rimm DL, Ehya H, Facik MS, Howell LP, Gill GW, Kurtycz DF, Powers CN, Young NA. Fine Needle Aspiration is a feasible and accurate technique in the diagnosis of lymphoma *J Clin Oncol* 2005, 36: 9029-30.

18. Pienkowska-Grela B, Rymkiewicz G, Grygalewicz B, Woroniecka R, Krawczyk P, Czyż-Domanska K, Walewski J. Partial trisomy 11, dup(11)(q23q13), as a defect characterizing lymphomas with Burkitt pathomorphology without MYC gene rearrangement. *Med Oncol*. DOI: 10.1007/s12032-010-9614-0, 2010.
19. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for haematology neoplasms. *Blood* 2008, 111: 3941-3967.
20. Sun T. Flow cytometric analysis of hematologic neoplasms. A color atlas & text. Second Edition Lippincott Williams & Wilkins 2002.
21. Jennings D, Foon KA. Recent advances in flow cytometry: Application to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood* 1997, 90: 2863-2892.
22. Tbakhi A, Edinger M, Myles J, Pohlman B, Tubbs RR. Flow cytometric immunophenotyping of non-Hodgkin's lymphomas and related disorders. *Cytometry* 1996, 25: 113-24.
23. Giebel S, Walewski J, Nowara E, Nieckula J, Ostrowska B, Rymkiewicz G, Warzocha K, Meder J, Hołowiecki A. Profilaktyka nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Rekomendacje Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG) Nowotwory 2010, 60: 161-169.
24. Ostrowska B, Rymkiewicz G, Romejko-Jarosinska J, Błachnio K, Domanska-Czyż K, Osiać W, Osowiecki M, Paszkiewicz-Kozik E, Popławska L, Rozewska D, Stobiecki J, Wojciechowska-Lampka E, Michalski W, Walewski J Fine Needle Aspiration Biopsy with Flow Cytometry Is a Reliable Method for Defining Immunophenotype of Prognostic Value in T Lymphoblastic Lymphoma, *Blood* 2009, 114; abstrakt 3928.
25. Young NA, Al-Saleem TI, Ehya H, Smith MR. Utilization of fine needle aspiration cytology and flow cytometry in the diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma *Cancer Cytopath* 1999, 84 : 252-61.
26. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma EJ, Kluin PhM. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011, 117: 2319-2331.
27. Woroniecka R, Pienkowska-Grela B, Grygalewicz B, Rygiel J, Witkowska A, Rymkiewicz G, Jarośńska-Romejko J. Significance of chromosomal markers in the diagnosis of mantle cell lymphoma. *J Appl Genet* 2002, 43: 545-53.
28. Woroniecka R, Grygalewicz B, Pienkowska-Grela B, Rymkiewicz G, Konecki R, Swoboda P, Janik P. Variant t(2;11)(p11.2;q13) translocation without IGK involvement in a case of mantle cell lymphoma (MCL) *Cancer Genet Cytogenet* 2007, 175: 154-8.
29. Swoboda P, Gos M, Rymkiewicz G, Błachnio K, Walewski J, Janik P. Semiquantitative analysis of cyclin D1, D2 and D3 mRNA in mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin's lymphomas. *Acta Biochimica Polonica* 2005, 52, abstract P8.42, supl 1.
30. Błachnio K, Rymkiewicz G, Gos M, Sadowski T, Borawska A, Ptaszyński K „Znaczenie cytometrii przepływowej w diagnostyce białaczki z dużych ziarnistych limfocytów T”, *Diagnostyka laboratoryjna* 2009, Vol 45, Number 2, 125-135.
31. Zajdel M, Rymkiewicz G, Pienkowska-Grela B, Krawczyk P, Swoboda P, Chechlińska M, Siwicki JK. MicroRNAs as potential biomarkers in the differential diagnosis of Burkitt's lymphoma vs diffuse large B-cell lymphoma. *Diagnostics & Molecular Markers* 2009, abstract P059.

IV. Zastosowania cytogenetyki w diagnostyce chłoniaków

Barbara PIEŃKOWSKA-GRELA

Zaburzenia genetyczne obecne w komórkach, pobranych z tkanki nowotworowej pacjenta, są ważnym kryterium diagnostycznym w znacznej części rozpoznawanych chłoniaków. Określone aberracje mogą także prognozować przebieg choroby i uściślać wskazania do zastosowania określonego leczenia, co staje się coraz istotniejsze w dobie rozwoju terapii celowanej molekularnie. Badanie cytogenetyczne pozwala wykryć i zdefiniować takie zaburzenia technikami analizy kariotypu i fluorescencyjnej hybrydyzacja *in situ*. Ze względu na obserwowany wzrost zachorowalności z jednej strony, z drugiej zaś postępy w diagnostyce i skuteczności leczenia chorób nowotworowych, potrzeba wykonywania badań cytogenetycznych w diagnostyce nowotworów sukcesywnie wzrasta.

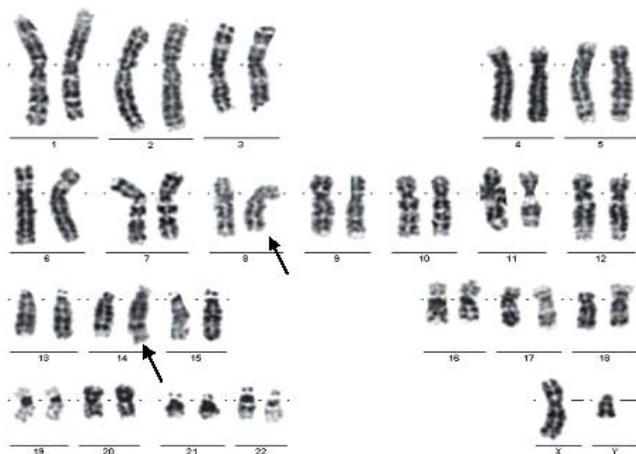
Klasycznie, przedmiotem badania cytogenetycznego są chromosomy komórki nowotworowej w tzw. badaniu kariotypowym. Chromosomy odkryto i nazwano w XIX wieku, ale dopiero w drugiej połowie XX stulecia określono ich liczbę i strukturę w prawidłowych komórkach człowieka. Ostatecznie ustalono, że człowiek posiada w komórce somatycznej 46 chromosomów (Tjio, Levan 1956). Lata 70. XX wieku przyniosły przełom w diagnostyce cytogenetycznej. Wówczas to wprowadzono techniki różnicowego barwienia prążkowego, umożliwiające pełną ocenę kariotypu badanych komórek (Wang Fedoroff 1972). Wzorec prawidłowych, barwionych różnicowo chromosomów stanowi do dzisiaj morfologiczny punkt odniesienia w badaniach cytogenetycznych (ISCN, Schaffer i wsp. 2009). Współczesne możliwości techniczne pozwalają cytogenetykowi oceniać zarówno zaburzenia liczby i struktury chromosomów metafazowych, jak i status określonych genów/wybranych regionów zdespiralizowanej nici DNA w jądrze interfazowym.

Klasyczna technika cytogenetyczna – kariotypowanie

W chłoniakach, materiałem do analizy cytogenetycznej jest głównie materiał z biopsji zmienionych nowotworowo węzłów chłonnych. Warunkiem powodzenia badania jest

uzyskanie wzrostu komórek nowotworu w hodowli *in vitro*. Preparaty cytogenetyczne, zawierające metafazy, barwione są dla uzyskania prążków G (*G-banding*), które pozwalają na identyfikację poszczególnych chromosomów i określenie odstępstw od ich prawidłowej liczby i struktury (Ryc. 4.1).

Rycina 4.1. Kariotyp komórki z translokacją $t(8;14)(q24;q32)$ w przypadku chłoniaka Burkitt'a. Strzałki wskazują zmienione kopie chromosomów 8 i 14. (*materiały własne SPCyt, COI*)



Analiza kariotypowa wykonywana jest w mikroskopie świetlnym, zwykle przy użyciu komputerowego systemu analizy obrazu. Kariotypowanie nie jest procesem odbywającym się automatycznie: używane w laboratoriach komputerowe systemy wyposażone w „moduł do kariotypowania” pozwalają jedynie na przybliżoną ocenę kariogramu. Kluczowymi czynnikami prawidłowej interpretacji są wiedza i doświadczenie diagnosty, który na podstawie uzyskanego wzoru chromosomów ocenia obecność bądź brak aberracji kariotypowych. W pojedynczym badaniu ocenianych jest zwykle 20 metafaz, a istotne aberracje prawidłowego muszą wykazywać charakter nielosowy, zgodnie z obowiązującymi zasadami (E.C.A., European Leukemia-Net; Pieńkowska-Grela 2004). Należy podkreślić, że analiza kariotypowa pozwala na ocenę całego genomu komórki białaczkowej, ujawniając wszystkie występujące aberracje, o ile przemieszczony materiał jest nie mniejszy niż kilka milionów par zasad.

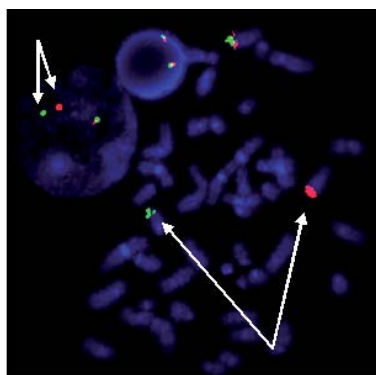
Dzięki analizie prążkowej można jednoznacznie określić w komórkach chłoniaka obecność określonych, diagnostycznie ważnych translokacji, takich jak $t(11;14)(q13;q32)$ w chłoniaku z komórek płaszczka Weigert i wsp. czy $t(8;14)(q24;q32)$ w chłoniaku Burkitt'a (*Burkitt's lymphoma, BL*). Zech i wsp. Analiza kariotypowa pozwala także na wykrycie utrat/powieleń kopii chromosomów bądź ich fragmentów np. $dup(1q)$ - zmiana wtórna w BL.

Fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH) z użyciem specyficznych sond DNA

Technika FISH pozwala na detekcję ilościowych i strukturalnych aberracji nie tylko w metafazach, ale też w jądrach interfazowych badanych komórek (Ryc. 2). Dzięki zastosowaniu zróżnicowanych sond molekularnych można wykryć różnorakie, także stosunkowo

małe zmiany (ok.100 tysięcy par zasad). Sonda to oznaczony fluoroforem, znany odcinek DNA, którego długość skorelowana jest z obszarem badanego genu. Posiada ona zdolność do hybrydyzacji (specyficznego wiązania) z komplementarną sekwencją DNA komórki nowotworowej pacjenta, co pozwala na detekcję badanego („świeącego”) obszaru w mikroskopie fluorescencyjnym (Pinkel i wsp. 1986). Oznaczone w ten sposób zaburzenia ilości kopii czy struktury badanego genu mają, w określonej sytuacji klinicznej, znaczenie diagnostyczne. Zastosowanie różnych barwników fluorescencyjnych pozwala na równoczesną detekcję kilku obszarów DNA, a uzyskany obraz uwidacznia położenie i wzajemne relacje badanych genów. Dodatkową zaletą tej metody jest jej użyteczność przy badaniu materiału archiwalnego (skrawki parafinowe).

Rycina 4.2. Rearanżacja genu *MYC* widoczna w obrazie fluorescencyjnym. Technika FISH z zastosowaniem dwukolorowej sondy rozdzielczej, znakującej gen *MYC* (LSI *MYC* BAR, Abbot Lab.). Rozdzielenie dwukolorowego sygnału sondy (strzałki) wskazuje na pęknięcie w obrębie genu i translokację z jego rozdzieleniem. Sygnał kolokalizacyjny (zielony+czerwony) wskazuje pozycję kompletnego genu *MYC*. (materiały własne SPCyt, COI)



Ocena wzoru znakowania FISH jest obwarowana licznymi wskazaniem (granica błędów zależna m.in. od typu użytej sondy czy rodzaju nowotworu, wskazana minimalna liczba analizowanych komórek w zależności od rodzaju zmiany itp). Rozpoznanie zaburzenia na przykład „obecność fuzji” czy „rearanżacja genu” w większości przypadków jest jednoznaczne, jednak pełna interpretacja wyniku, zwłaszcza w sytuacjach nietypowych, wymaga dużego doświadczenia. Wynik badania FISH dotyczy jedynie obszarów komplementarnych do użytej sondy DNA i nie dostarcza informacji o zaburzeniach innych genów. Dzięki tej technice można jednoznacznie określić w komórkach nowotworowych obecność fuzji genowych np. *IGH/CCND1* czy rearanżacji onkogenów np. *MYC*. Analiza FISH pozwala także na ocenę liczby kopii badanych genów (delekcje, powielenia) i statusu genów istotnych w stratyfikacji do grupy wysokiego ryzyka pacjentów ze szpiczakiem mnogim (utrata genu *TP53* czy fuzja *FGFR3/IGH*), czy przewlekłą białaczką limfocytową (utrata genów *TP53* lub *ATM*).

W diagnostyce hematologicznej opisany powyżej metody stosowane są często równolegle, ponieważ ekspertyza uzyskana przy użyciu jednej z nich może być niewystarczająca lub niepełna. Precyzyjna ocena statusu wybranych genów w technice FISH nie

mówi nic o ewentualnie istniejących w komórce innych aberracjach, zaś całościowa informacja uzyskana podczas kariotypowania jest znacznie mniej szczegółowa ze względu na niższą rozdzielczość metody. Szczególnie w przypadku diagnozy różnicowej bądź niepewności co do rozpoznania, dopiero uzupełniające się wyniki kariotypowania i FISH pozwalają na uzyskanie miarodajnej opinii.

Rola badań cytogenetycznych

Za początek epoki cytogenetyki hematoonkologicznej można uznać rok 1960. W komórkach szpiku pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (chronic myeloid leukemia, Cmt) zaobserwowano wówczas charakterystyczną nieprawidłowość kariotypu – małą strukturę chromosomową nazwaną chromosomem Filadelfia (*Philadelphia*, Ph) (Nowell, Hungerford 1960). Znacznie później określono skład i pochodzenie tej zmiany jako wzajemną translokację pomiędzy chromosomami 9 i 22 z punktami pęknięć, odpowiednio, w prążku 9q34 i 22q11 (Rowley 1973). Zdefiniowanie genów ulegających rearanzacji i późniejsze badania przyniosły dowód, że gen fuzyjny *BCR/ABL1* na chromosomie Ph jest czynnikiem wywołującym CML, a nie tylko jej markerem (Daley i wsp. 1990). Druga z odkrytych aberracji związana jest z chłoniakiem Burkitt'a. W 1967 roku w komórkach takich chorych zaobserwowano zmianę strukturalną jednego z chromosomów grupy C, która później została zdefiniowana jako translokacja pomiędzy chromosomami 8 i 14 (Manolov, Manolova 1972). W rezultacie tej zmiany, określonej ostatecznie jako t(8;14)(q24;q32) dochodzi do przeniesienia części kodującej genu *MYC* (lokalizacja 8q24), w region regulatorowy genu ciężkiego łańcucha immunoglobulin *IGH* (14q32) lub wariantowo, w sąsiedztwo genów łańcuchów lekkich lambda *IGL* (22q11) lub kappa *IGK* (2p12), a nadprodukcja białka *MYC* prowadzi do nadmiernego wzrostu klonu komórek obciążonych aberracją (Hecht, Aster 2000). Translokacje takie występują we wszystkich przypadkach BL (cecha diagnostyczna), nie są jednak specyficzne dla tego chłoniaka. Z niską częstością notowane są również w innych nowotworach, zwykle będąc sygnałem progresji/wzrostu agresywności (Boerma i wsp. 1976).

Badanie cytogenetyczne może zdefiniować aberracje chromosomowe w komórkach nowotworu i rozpoznać te, których obecność przynosi określony skutek kliniczny. Obecnie, dostęp do takiej wiedzy, a także dobra współpraca między klinicystą i cytogenetykiem jest nie do przecenienia w diagnostyce chłoniaków. W wiodących ośrodkach onkologicznych na świecie badanie cytogenetyczne jest jednym z obowiązujących etapów procesu diagnostycznego. Aktualnie obowiązująca klasyfikacja nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego, opublikowana w 2008 roku przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization*, WHO), oparta jest przede wszystkim na znajomości zaburzeń genetycznych, wyróżniających typy chłoniaków, o określonych cechach morfologicznych, cytochemicznych, immunofenotypowych i klinicznych (Svierdlow i wsp. 2008). Poznanie podłoża genetycznego i molekularnego nowotworów stało się podstawą reklasyfikacji wielu chłoniaków w stosunku do wcześniej obowiązujących klasyfikacji.

W grupie chłoniaków (*Lymphoid Neoplasms*), zarówno prekursorowych (*Precursor Lymphoid Neoplasms*) jak i dojrzałych (*Mature B-Cell Neoplasms* oraz *Mature T-Cell & NK-Cell Neoplasms*) specyficzne dla określonych typów aberracje chromosomowe i odpowiadające im zaburzenia genów są wykrywane w laboratoriach cytogenetycznych, często

stanowiąc o rozpoznaniu (Tabela 1). Aberracje cytogenetyczne pozwalają na potwierdzenie diagnozy wielu z tych nowotworów, szczególnie w najczęstszej grupie wywodzącej się z limfocytów B. Dzięki technice FISH można też potwierdzić diagnozę przez jednoznaczne określenie obecności w komórkach nowotworowych fuzji genowych np. *IGH/CCND1* w chłoniaku w komórek płaszczka czy rearanżacji genu *MYC* w chłoniaku Burkitt’a.

Tabela 4.1. Kliniczne znaczenie aberracji cytogenetycznych w chłoniakach (wybór, wg WHO 2008).

Rozpoznanie	Zaangażowane obszary chromosomów	Zaburzenie	Znaczenie kliniczne	Metoda detekcji
Białaczki /Chłoniaki prekursorowe, limfoblastyczne				
B komórkowy z t(9;22)	t(9;22)(q34;q11)	fuzja <i>BCR/ABL1</i>	złe rokowanie, wskazane leczenia ITK&	KARIO FISH
B komórkowy z aberracjami 11q23	11q23	rearanżacja <i>MLL</i>	złe rokowanie *	KARIO FISH
B komórkowy z hiperdiploidią	powielenie kopii chromosomów	hiperdiploidia	dobra prognoza	KARIO
T komórkowy	14q32 14q11, 7p14	<i>IGH</i> <i>TCR</i>	w badaniach	FISH KARIO
Białaczki/Chłoniaki z dojrzałych komórek				
Przewlekła białaczka limfocytowa/Chłoniak z małych limfocytów B	17p13	delecja <i>TP53</i>	agresywny przebieg	FISH
	11q23	delecja <i>ATM</i>	agresywny przebieg	
	13q14	delecja 13q14	dobrze rokowanie**	
Szpiczak plazmacytowy	powielenia kopii chromosomów	hiperdiploidia	ryzyko standardowe	KARIO
	utruty kopii chromosomów	hipodiploidia	ryzyko pośrednie	KARIO
	t(11;14)(q13;q32)	fuzja <i>CCND1/IGH</i>	ryzyko standardowe	KARIO FISH
	del(13)(q14~q34)	delecja 13	ryzyko pośrednie	KARIO
	t(4;14)(p16;q32)	fuzja <i>FGFR3/IGH</i>	ryzyko pośrednie	FISH
	t(14;16)(q32;q23)	fuzja <i>IGH/MAFC</i>	ryzyko wysokie	FISH
	t(14;20)(q32;q11)	fuzja <i>IGH/MAFC</i>	ryzyko wysokie	FISH
Pozawęzłowy szpiczak strefy brzeżnej(MALT)	t(11;18)(q21;q21)	fuzja <i>API2/MALT1</i>	oporność na eradycję <i>H.pylori</i>	FISH KARIO
Chłoniak z komórek płaszczka	t(11;14)(q13;q32)	fuzja <i>CCND1/IGH</i>	diagnostyka	KARIO FISH
Chłoniak Burkitt’a	t(8;14)(q24;q32)#	rearanżacja <i>MYC</i>	diagnostyka	KARIO FISH

* z wyjątkiem translokacji t(11;19) związanej z dobrą prognozą & ITK inhibitory kinaz tyrozynowych (np. imatinib)

** jeśli to jedyna aberracja # lub wariantowo t(2;8) lub t(8;22)

W określonych jednostkach klinicznych obciążenie pewnymi zaburzeniami genetycznymi ma ważne znaczenie predykcyjne. Takim markerem prognostycznym jest obecność translokacji t(9;22)(q34;q11) z fuzją *BCR/ABL1* w chłoniaku prekursorowym (Schultz i wsp. 2009), czy występowanie del(17p), powodującej utratę genu supresorowego *TP53* w chłoniaku z małych limfocytów B (Hallek i wsp. 2008). Rezultatem obecności hybrydowego białka BCR/ABL w komórkach jest nadmierna aktywacja ich podziałów i zaburzenie zdolności różnicowania, natomiast zaburzenia białka *TP53* prowadzą do utraty jego prawidłowej funkcji w kontroli cyklu komórkowego. Analiza FISH pozwala także na ocenę liczby kopii badanych genów (utrata, powielenie) i fuzji genów istotnych w stratyfikacji do grupy wysokiego ryzyka pacjentów ze szpiczakiem mnogim (utrata genu *TP53*, fuzja *FGFR3/IGH*) (Dimopoulos i wsp. 2011). Wymienione standardy diagnostyczne tworzone przez międzynarodowe grupy badawcze uwzględniają badanie cytogenetyczne w szerszym niż cytowany wymiarze, co znajduje odbicie w zaleceniach krajowych ekspertów i towarzystw naukowych.

Leczenie

Koniec XX wieku przyniósł znaczny postęp w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego. Dzięki wprowadzeniu skojarzonej chemioterapii, transplantacjom szpiku oraz zastosowaniu terapii biologicznej, długość i jakość życia pacjentów uległa znacznej poprawie. W chłoniakach najczęściej stosowaną formą leczenia pozostaje chemioterapia. Punktem krytycznym jest wybór rodzaju leczenia: bardziej intensywnego u pacjentów z nowotworem wysoce agresywnym, zaś zredukowanie intensywności chemioterapii u tych, u których można wykluczyć obecność cech niekorzystnych rokowniczo. W przypadku chłoniaków NHL (*Non Hodgkin Lymphoma*) o wyższym stopniu złośliwości i agresywnym przebiegu można uzyskać dziś wysoki odsetek wyleczeń, są jednak grupy pacjentów, na przykład z chłoniakiem Burkitt'a, którzy od początku wykazują oporność na leczenie konwencjonalne. W takich przypadkach stosuje się wysoko dawkowaną chemioterapię, która jednocześnie stanowi ogromne obciążenie organizmu. Jest więc bezwzględnie konieczne szybkie wyodrębnienie takich pacjentów, gdyż zastosowania agresywnej metody leczenia przynosi korzyści jedynie przy jej natychmiastowym wdrożeniu. Badaniem potwierdzającym diagnozę BL jest cytogenetycznie stwierdzona rearanżacja genu *MYC* bądź translokacja t(8;14). W przypadku chłoniaków indolentnych o mniejszym stopniu złośliwości trudno jest uzyskać całkowite wyleczenie. Rola lekarza ogranicza się często do regularnej obserwacji, a konkretna terapia rozpoczyna się w razie progresji choroby. Progresja zaś następuje najszybciej u pacjentów obciążonych cytogenetycznymi czynnikami złego rokowania, jakimi są wspomniane wcześniej delecje genów *TP53* czy *ATM*. Wszystkie te aberracje znajdują odbicie w kariotypie i/lub obrazie FISH i mogą być rutynowo oznaczane w pracowniach cytogenetyki hematologicznej.

Przyszłością terapii onkologicznej jest indywidualizacja leczenia – dopasowanie leku do potrzeb konkretnego chorego, w oparciu o określone cechy komórek jego nowotworu. Istotny postęp w rozumieniu molekularnych zjawisk patogenezy chłoniaków spowodował, że dziś dysponujemy nowymi możliwościami wybiórczego (celowanego) leczenia nowotworów. Terapie celowane polegają na zaatakowaniu komórek nowotworowych, bez naru-

szenia zdrowej tkanki. Potwierdzenie obecności molekularnego celu (defektu) w komórce nowotworowej konkretnego pacjenta jest więc nieodzownym warunkiem rozpoczęcia leczenia celowanego.

Leków, w pełnym tego słowa znaczeniu „celowanych”, jest jeszcze stosunkowo niewiele. Obecnie są to przede wszystkim inhibitory kinaz tyrozynowych (Imatinib) oraz w pewnej mierze przeciwciała monoklonalne, które wykorzystują mechanizm blokowania określonego receptora (rituximab, alemtuzumab, bortezomib). Innym lekiem tej grupy jest przeciwciało monoklonalne trastuzumab (herceptyna), skuteczny w leczeniu raka piersi z zaburzeniami genu *HER2*. Leczenie celowane może być efektywne tylko u tych pacjentów, u których komórki nowotworu wykazują cechę molekularną będącą celem terapii, a taką nieprawidłowość łatwo stwierdzić badaniem cytogenetycznym. Badanie to pozwala na jednoznaczny wybór docelowej grupy pacjentów. W przypadku imatinibu są to chorzy z fuzją *BCR/ABL* w CML bądź ALL. Wśród chłoniaków natomiast, obecność delecji genu *TP53* [del(17p)], wykrytej cytogenetycznie u pacjenta z białaczką/chłoniakiem limfocytowym (CLL/SLL) stanowi wskazanie do zastosowania alemtuzumabu i allotransplantacji. Tu decyzja o podaniu pacjentowi konkretnego przeciwciała zależy od podtypu genetycznego zdiagnozowanej choroby. Obecnie w UE zarejestrowanych jest kilkanaście leków, spełniających kryteria terapii celowanej. Kilkadziesiąt dalszych jest w trakcie badań, zaawansowanych prób klinicznych lub rejestracji (m.in. inhibitor genu *SYC*, fostamatinib w agresywnych chłoniakach B-komórkowych czy przeciwciało antyCD30: brentuximab vedotin w chłoniaku Hodgkina).

Pełne badanie cytogenetyczne dostarcza obszernej informacji, dotyczącej zmian genetycznych w komórce nowotworowej, jednak ze względu na czułość stosowanych metod nie może się równać poziomem detekcji z przeprowadzanym wybiórczo, wysokorozdzielczym badaniem stricte molekularnym np. oceną mutacji. W diagnostyce chłoniaków badania molekularne zalecane są stosunkowo rzadko. Niektóre z zaawansowanych technik molekularnych dostarczają jednak istotnych informacji klinicznych i mogą być w przyszłości wykorzystywane szerzej.

Idealem diagnostycznym byłaby zatem ścisła współpraca klinik i oddziałów, w których leczeni są chorzy na chłoniaki, z wyspecjalizowanymi laboratoriami cytogenetycznymi i molekularnymi, z zapewnieniem warunków umożliwiających pełną dostępność wykonywanych oznaczeń.

Piśmiennictwo

1. Boerma EG, Siebert R, Kluin PM, Baudis M. (2009) Translocations involving 8q24 in Burkitt lymphoma and other malignant lymphomas: a historical review of cytogenetics in the light of today's knowledge. *Leukemia*;23(2):225-234.
2. Daley G.Q., Van Etten R.A., Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990; 247: 824–830.
3. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, Rajkumar SV, San Miguel J, Chanan-Khan A, Ludwig H, Joshua D, Mehta J, Gertz M, Avet-Loiseau H, Beksac M, Anderson KC, Moreau P, Singhal S, Goldschmidt H, Boccadoro M, Kumar S, Giral S, Munshi NC, Jagannath S; (2011) International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*;117: 4701-4705.

4. E.C.A. Permanent Working Group for Cytogenetics and Society <http://www.eurogentest.org/web/info/public/unit1/guidelines/cytogenetics/index.xhtml>.
5. European Leukemia Net-Workpackage Cytogenetics <http://www.leukemia-net.org>.
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. (2008) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*;111:5446-56.
7. Hecht JL, Aster JC. (2000) Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol*.18: 3707-3721
8. Manolov G, Manolova Y (1972): Marker band in one chromosome 14 from Burkitt lymphomas. *Nature*, 237(5349):33-4.
9. Nowell P, Hungerford D. (1960) Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J. Natl. Cancer Inst.*; 25: 85–109.
10. Pieńkowska-Grela B. (red). Analiza cytogenetyczna w nowotworach hematologicznych. Poradnik. Sekcja Cytogenetyki Hematologicznej PTGC, Warszawa (2004).
11. Pinkel D., Sraume T., Gray J.W. (1986). Cytogenetic analysis using quantitative high sensitivity, fluorescence hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:2934-2938.
12. Rowley J.D. (1973) A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*; 243: 290–293.
13. Schaffer L.G., Slovak M.L., Campbell L.J (eds); ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Karger, Basel 2009.
14. Schultz K.R, Bowman W.P., Aledo A., Slayton W.B., Sather H., Devidas M., Wang C., Davies S.M., Gaynon P.S., Trigg M., Rutledge R., Burden L., Jorstad D., Carroll A., Heerema N.A., Winick N., Borowitz M.J., Hunger S.P., Carroll W.L., Camitta B.J.(2009) Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *Clin Oncol.*;27:5175-8.
15. Sverdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.) . WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.
16. Tjio J.H, Levan A. (1956) The chromosome number of man. *Hereditas*. 42: 1-6.
17. Wang H.C. Fedoroff S. (1972) Banding in human chromosomes treated with trypsin. *Nature New Biol*. 235, 52 54.
18. Weigert O, Unterhalt M, Hiddemann W, Dreyling M. (2009) Mantle cell lymphoma: state-of-the-art management and future perspective. *Leuk Lymphoma*. 50:1937-50.
19. Zech, L, Haglund, U, Nilsson, K. i wsp.. Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas. *Int. J. Cancer* 1976;17: 47-56.

V. Epidemiologia nowotworów układu chłonnego

Joanna DIDKOWSKA

Nowotwory układu chłonnego w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych X Rewizja (ICD X) reprezentowane są w rozdziale „Nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej krwiotwórczej i tkanek pokrewnych”. W opracowaniach epidemiologicznych zwykle wydziela się dwie grupy chłoniaków poddawanych oddzielnym analizom: chłoniak Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina określane w nomenklaturze angielskiej mianem NHL: *non-Hodgkin lymphoma*. Do grupy chłoniaków nie-Hodgkina zalicza się: chłoniaki grudkowe (C82), chłoniaki rozlane (C83), obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (C84), inne i nieokreślone postacie chłoniaków nie-Hodgkina (C85) oraz inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (C96) [1].

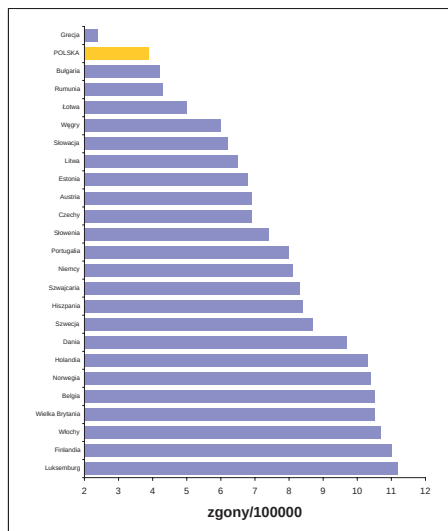
W krajach rozwiniętych na przełomie dekady lat 80. i 90. ubiegłego wieku rozpoczął się spadek umieralności z powodu wielu schorzeń nowotworowych u obu płci. Szczególnie widoczny był sukces związany z chłoniakiem Hodgkina – długoletnie malejące trendy umieralności świadczą o coraz lepszych sposobach kontrolowania tego schorzenia. Do połowy lat 90. obserwowano jednak w krajach rozwiniętych i USA, a także w Polsce rosnący trend umieralności z powodu nowotworów układu chłonnego, szczególnie chłoniaków nie-Hodgkina i szpiczaka. Pod koniec XX wieku w krajach rozwiniętych nastąpiło znaczne wyhamowanie tej tendencji.

Chłoniaki nie-Hodgkina (non-Hodgkin lymphomas – NHL)

Chłoniaki nie-Hodgkina są ósmą przyczyną zachorowań na nowotwory na świecie u mężczyzn i jedenastą u kobiet. Szacuje się, że chorobę tę diagnozuje się rocznie u około 200 000 mężczyzn i 157 000 kobiet. Liczba zgonów wynosi około 109 000 u mężczyzn i 82 000 u kobiet [2]. Chłoniaki nie-Hodgkina stanowią 3% zachorowań i zgonów na choroby nowotworowe u mężczyzn i 2,5% u kobiet. 40% zachorowań notuje się w krajach Ameryki Północnej i Unii Europejskiej (por. rys. 5.1).

Najwyższe współczynniki zachorowalności notuje się w USA, Australii i Europie Zachodniej (powyżej $10/10^5$). W Europie Środkowej zachorowalność utrzymuje się na poziomie około $4/10^5$. Najniższa zachorowalność charakteryzuje kraje środkowej i południowo-wschodniej Azji ($<3/10^5$) (rys. 1). W Europie największą częstość obserwuje się w krajach Beneluksu, Finlandii i Włoszech (powyżej $10/10^5$), najniższą na Bałkanach i w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce (rys. 5.1).

Rys. 5.1. Częstość występowania chłoniaków nie-Hodgkina w Europie, obie płcie



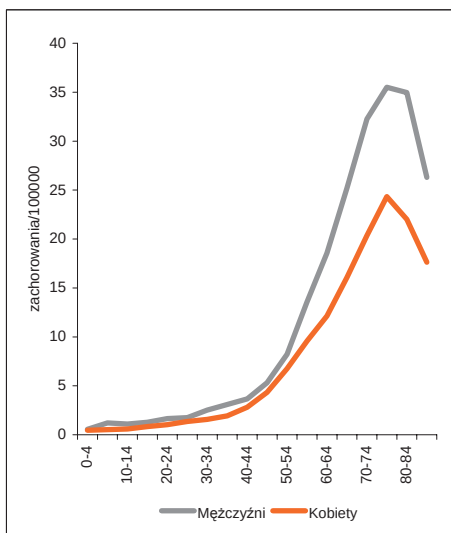
Rozkład geograficzny wskazuje na specyfikę niektórych typów: chłoniak Burkitta, który w krajach rozwiniętych stanowi do 20-30% chłoniaków u dzieci, występuje szczególnie często u dzieci we wschodniej Afryce stanowiąc 25-44% wszystkich chłoniaków [3,4]. Obserwuje się wzrost częstości występowania chłoniaka z komórek T w południowej Japonii i w niektórych częściach Afryki [3]. Wśród imigrantów do krajów wysokiego ryzyka (USA, Europa Zachodnia) zachorowalność zwykle utrzymuje się na poziomie kraju pochodzenia, natomiast dzieci imigrantów przejmują ryzyko kraju, w którym się urodziły [5,6].

Około 30% chłoniaków w USA stanowią chłoniaki grudekowe [5]. W Europie udział chłoniaków grudekowych szacowany jest na około 20% [5]. Większość chłoniaków nie-Hodgkina rozwija się w węzłach chłonnych, chociaż w USA około 20-30% ma lokalizację pozawęzłową [7,5]. W krajach azjatyckich ta lokalizacja chłoniaków nie-Hodgkina jest stosunkowo rzadsza (4-7%) [6,8]. Pewnym wyjątkiem jest chłoniak z obwodowych komórek T, który w ponad 80% manifestuje się w umiejscowieniu pozawęzłowym oraz chłoniak grudekowy (*follicular*), który w zaledwie 9% występuje w umiejscowieniu pozawęzłowym [9]. W krajach europejskich (Francja – 42%, Dania – 33%, Izrael – 34%) i niektórych krajach arabskich (Kuwejt – 52%) lokalizacja pozawęzłowa jest znacznie częstsza.

Wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka w większości nowotworów i taka zależność widoczna jest również w przypadku chłoniaków nie-Hodgkina. Prawidłowość ta jest widoczna dla obu płci i wszystkich badanych populacjach bez względu na rasę. Wraz z wiekiem wzrasta ryzyko zachorowania i zgonu z powodu chłoniaków nie-Hodgkina (por. rys. 2), przy czym po 45. roku życia następuje znaczne przyspieszenie tego wzrostu. Zwiększanie ryzyka chłoniaków nie-Hodgkina wraz wiekiem prawdopodobnie wynika z osłabienia funkcji układu immunologicznego i wzrostu podatności na infekcje [10]. Chłoniaki nie-Hodgkina występują około 1.5-2 razy częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. W krajach Unii Europejskiej wskaźnik ten wynosi około 1.4. Przewaga zachorowań u mężczyzn dotyczy wszystkich podtypów chłoniaków z wyjątkiem chłoniaków tarczycy [10]. W amerykańskich badaniach wykazano, że zachorowalność na chłoniaki nie-Hodgkina była około 40-70% wyższa wśród

białych. Jedynie w przypadku chłoniaków z obwodowych komórek T notowano wyższą zachorowalność wśród Afroamerykanów [9].

Rys. 5.2. Średnia roczna zachorowalność w grupach wieku na chłoniaki nie-Hodgkina Polska 2004-2008



Szacuje się, że około 1/4 osób z wrodzonym niedoborem odporności może zachorować na nowotwory w ciągu swojego życia, z czego około 50% mogą stanowić chłoniaki nie-Hodgkina [11]. Chorzy na AIDS mają około 60-100 krotnie wyższe ryzyko zachorowania na chłoniaki nie-Hodgkina niż populacja generalna [10]. Wraz z zwiększającym się stosowaniem leków immunosupresyjnych po przeszczepieniach narządów i szpiku oraz w leczeniu chorób autoimmunologicznych, zanotowano wzrost liczby zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina. Ryzyko zachorowania po przeszczepieniu allogenicznym jest sześciokrotnie wyższe niż w populacji generalnej, przy czym gwałtownie wzrasta w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu. Ryzyko zachorowania pacjentów z przeszczepioną nerką jest trzykrotnie niższe niż pacjentów z przeszczepami innych organów [12].

Podwyższone ryzyko zachorowania na chłoniaki nie-Hodgkina stwierdzono u osób chorych na choroby o podłożu autoimmunologicznym. Wśród osób z zespołem Sjögrena ryzyko względne w porównaniu do populacji generalnej zostało oszacowane na poziomie RR=40 [13]. Zwiększone ryzyko chłoniaków nie-Hodgkina stwierdzono u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, przy czym za główny czynnik ryzyka uważa się immunologiczne konsekwencje choroby (przewlekła stymulacja układu odpornościowego, zmniejszenie aktywności cytokin i komórek NK (*natural killer*) i podatność na zakażenia wirusem Epsteina-Barr) [14]. W badaniach prowadzonych we Włoszech w końcu XX wieku wykazano, że u pacjentów z celiakią główną przyczyną zgonu były chłoniaki. W badaniach amerykańskich ryzyko względne zachorowania u pacjentów z celiakią oszacowano na poziomie RR=9 [15].

Zakażenie wirusem HTLV-1 (*human T-lymphotropic virus*) jest chorobą występującą endemicznie w południowo-zachodniej Japonii, na Karaibach i południowo-wschodniej części USA. U około 4-5% zakażonych rozwija się chłoniak/białaczka z komórek T doro-

słych (*adult T-cell leukemia/lymphoma* – ATL). Szacuje się, że na terenach endemicznego występowania wirusa HTLV-1 około 50% chłoniaków stanowi chłoniak/białaczka z komórek T dorosłych [10]. Zakażenie wirusem EBV z rodzaju *Herpes* (wirus Epsteina-Barr) wywołującym mononukleozę zakaźną jest bardzo rozpowszechnione – przeciwciała wykrywa się u 80-90% młodych dorosłych w większości krajów. Uważa się, że wirus EBV jest czynnikiem współdziałającym w powstawaniu wielu chorób nowotworowych wywodzących się z limfocytów B. Zakażenie tym wirusem w połączeniu z zakażeniem pierwotniakiem *Plasmodium falciparum* jest jednym z ważniejszych czynników ryzyka chłoniaka Burkitta. W wielu badaniach sugerowano związek między zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) a wzrostem ryzyka zachorowania na chłoniaki nie-Hodgkina wywodzące się z limfocytów B i T. Na podstawie meta-analizy 15 badań łączne ryzyko względne (RR) zostało oszacowane na poziomie 2.5 (95% CI 2.1-3.1) w badaniach kliniczno-kontrolnych i 2.0 (95% CI 1.8-2.2) w badaniach kohortowych [16].

Analiza ekspozycji zawodowej na niektóre substancje wskazuje na zwiększone ryzyko zachorowania na chłoniaki nie-Hodgkina wśród osób narażonych głównie na środki owadobójcze, pestycydy oraz pył. Stosowanie pestycydów, a szczególnie herbicydów wiąże się z 2-8-krotnym wzrostem ryzyka zachorowania na chłoniaki nie-Hodgkina. W wielu badaniach wykazano, że ryzyko wynikające z narażenia na kwas 2,4-dichlorofenoksyoctowy wzrasta z czasem trwania ekspozycji na ten związek [10].

Promieniowanie jonizujące przez wiele lat uważane było za czynnik ryzyka chłoniaków nie-Hodgkina. Nowsze badania wskazują jednak, że chłoniaki, w przeciwieństwie do białaczek, rzadko są indukowane przez promieniowanie jonizujące. W badaniach osób szczególnie narażonych na promieniowanie jonizujące (radiolodzy, technicy radiologii, pracownicy elektrowni atomowych) nie wykryto nadwyżki zachorowań [10]. Wzrost zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina wśród chorych na chorobę Hodgkina wydaje się być niezależny od radioterapii i wynikać raczej z immunosupresji i zmian w układzie odpornościowym [17].

Chłoniaki nie-Hodgkina stanowiły w 2008 roku w Polsce 2% zachorowań na nowotwory u mężczyzn i 1,9% u kobiet. Co roku diagnozuje się około 2600 nowych zachorowań, przy nieznacznej przewadze zachorowań u mężczyzn – w 2008 roku zanotowano 1327 zachorowań u mężczyzn i 1260 u kobiet. Podobny udział chłoniaków nie-Hodgkina notuje się wśród zgonów nowotworowych (1.6% u mężczyzn i 1.8% u kobiet). Liczba zgonów z tego powodu wynosiła w 2008 roku 842 u mężczyzn i 744 u kobiet.

Udział chłoniaków nie-Hodgkina w strukturze nowotworów jest silnie uzależniony od wieku. Wśród dzieci (0-19 lat) chłoniaki nie-Hodgkina stanowiły 7,7% zachorowań (4,5% zgonów) u chłopców i 6,7% zachorowań (7% zgonów) u dziewcząt. U młodych dorosłych (20-44 lata) chłoniaki nie-Hodgkina również częściej występowały u mężczyzn (w 2008 roku 5,8% zachorowań, 5,3% zgonów) niż u kobiet (2,3% zachorowań, 2,2% zgonów). W pozostałych grupach wiekowych chłoniaki nie-Hodgkina stanowiły 1.5-2% zachorowań i zgonów.

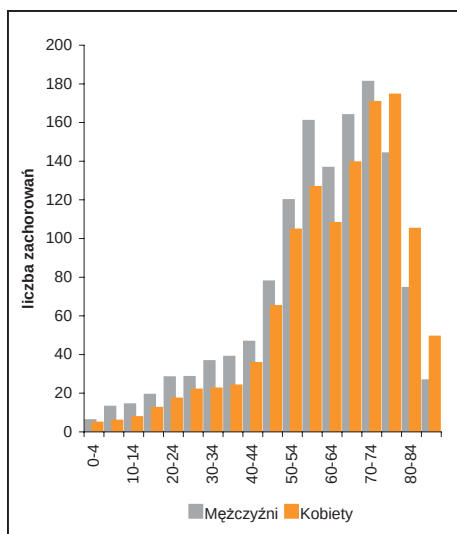
Większość zachorowań (ponad 40% u mężczyzn i ponad 50% u kobiet) występuje u starszych osób powyżej 65. roku życia; 3% zachorowań u obu płci i około 1% zgonów występuje o dzieci (0-19 lat). Największa część zgonów z powodu chłoniaków nie-Hodgkina notowana jest w najstarszej grupie wiekowej (60% u mężczyzn, 70% u kobiet).

Wzrost liczby zachorowań i zgonów z wiekiem rozpoczyna się u obu płci po 45. roku życia, a najwięcej zachorowań przypada w siódmej i ósmej dekadzie życia (rys. 3). Po 75. roku życia widoczna jest przewaga zachorowań (i zgonów) w populacji kobiet (co wynika z przewagi kobiet w starszych rocznikach). Do połowy piątej dekady życia współczynniki

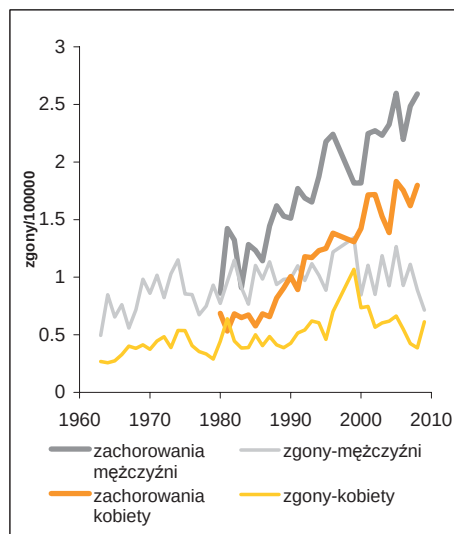
zachorowalności nie przekraczają $3/10^5$. Po 45. roku życia częstość występowania chłoniaków nie-Hodgkina gwałtownie wzrasta, osiągając szczyt w ósmej dekadzie życia. Zagrożenie tymi nowotworami rośnie szybciej w populacji mężczyzn (rys. 5.3).

Trendy czasowe umieralności z powodu chłoniaków nie-Hodgkina w najmłodszej grupie wiekowej u obu płci wskazują na utrzymującą się od kilku dekad malejącą tendencję. Wśród młodych dorosłych (między 20. a 44. rokiem życia) u obu płci utrzymuje się rosnący trend zachorowalności. W ostatniej dekadzie nastąpiła zmiana kierunku trendu umieralności, co sugeruje postęp w leczeniu tych nowotworów (rys. 5.4). Podobne zjawisko występuje u obu płci wśród osób w średnim wieku (44-64 lat): przy rosnącym trendzie zachorowalności w ostatniej dekadzie notuje się spadek umieralności (rys. 5.5). Wśród najstarszych osób krzywe zachorowalności i umieralności biegną prawie równolegle (rys. 5.6), co może świadczyć o braku postępu lub trudnościach w leczeniu osób najstarszych (zjawisko to widoczne jest w wielu lokalizacjach nowotworowych).

Rys. 5.3. Średnia roczna liczba zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina Polska 2004-2008

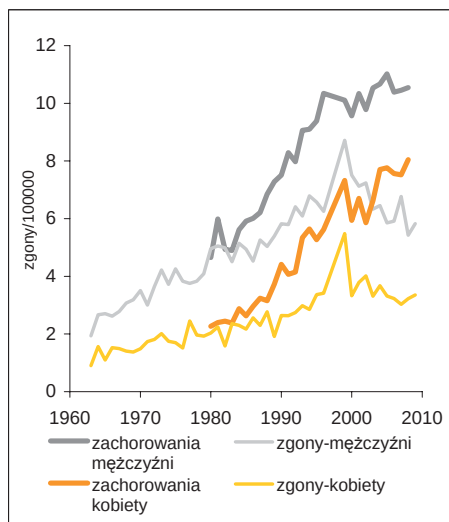


Rys. 5.4. Zachorowalność i umieralność z powodu chłoniaków nie-Hodgkina w Polsce, grupa wieku 20-44 lat

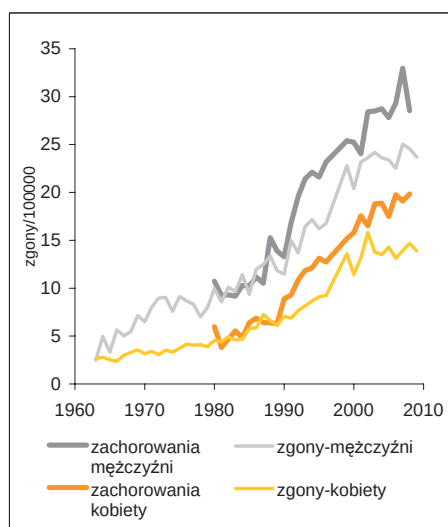


Umieralność z powodu chłoniaków nie-Hodgkina w Polsce wykazuje podobną tendencję do obserwowanej w innych krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych – po okresie gwałtownego wzrostu częstości tego schorzenia trwającym do połowy lat 90. ubiegłego wieku kolejne dekady przyniosły spadek umieralności (rys. 5.7 i 5.8). Wartość współczynników plasuje Polskę na pozycji kraju o niskim ryzyku tego schorzenia (por. rys. 5.7 i 5.8).

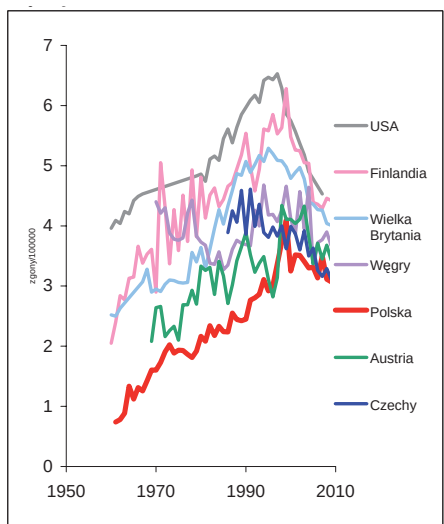
Rys. 5.5. Zachorowalność i umieralność z powodu chłoniaków nie-Hodgki-
na Polska, grupa wieku 45-64 lat



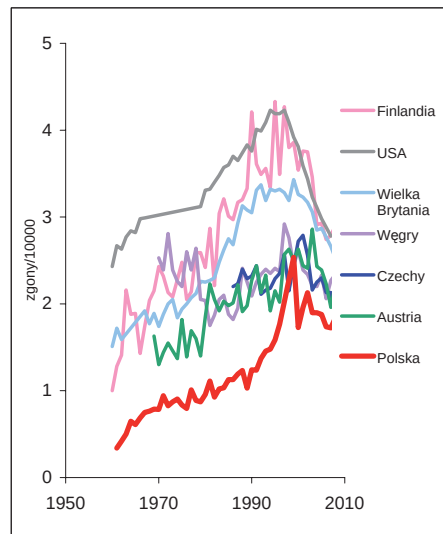
Rys. 5.6. Zachorowalność i umieralność z powodu chłoniaków nie-Hodgki-
na Polska, grupa wieku 65 lat i więcej



Rys. 5.7. Trendy czasowe umieralności z powodu chłoniaków nie-Hodgki-
na w wybranych krajach, mężczyźni



Rys. 5.8. Trendy czasowe umieralności z powodu chłoniaków nie-Hodgki-
na w wybranych krajach, kobiety



Wskaźniki 5-letnich przeżyć dla chłoniaków nie-Hodgki-
na w Polsce oszacowane dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002 wynosiły 42,8% dla mężczyzn i 48,5% dla kobiet (46% obie płcie łącznie) [18] i były o około 6 punktów procentowych niższe niż średnia dla krajów europejskich wynosząca 52% [19] i o ponad 20 punktów procentowych niższe niż wynoszące 67% dla 17 rejestrów w USA [20].

Chłoniak Hodgkina – (Hodgkin lymphoma – HL)

Chłoniak Hodgkina (HL) jest stosunkowo rzadkim schorzeniem onkologicznym. Szacuje się, że na świecie rocznie notuje się około 40 000 zachorowań u mężczyzn i około 27 000 u kobiet [2]. Występuje on z częstością około $1/10^5$ w większości populacji świata. Wyjątkiem są kraje leżące u wschodnich wybrzeży Morza Śródziemnego i w Azji Mniejszej (Izrael – $3,8/10^5$, Cypr – $3,6/10^5$, Liban – $3,5/10^5$, Irak – $3,3/10^5$, Czarnogóra $3,3/10^5$, Macedonia i Albania – ponad $3/10^5$). Drugim obszarem podwyższonego ryzyka zachorowania są rozwinięte kraje Europy Zachodniej, szczególnie skandynawskie oraz Ameryka Północna, gdzie zachorowalność wynosi $2,5/10^5$. Niska zachorowalność jest charakterystyczna dla krajów Dalekiego Wschodu (Chiny Japonia – $0,4/10^5$) [2].

Chłoniak Hodgkina występuje nieco częściej wśród mężczyzn; w zależności od regionu wskaźnik mężczyźni/kobiety wynosi 1,5-2. HL stanowi zaledwie 0,5% zachorowań na nowotwory złośliwe i 0,4% zgonów oraz około 10% zachorowań na chłoniaki w krajach rozwiniętych [21].

Obserwacja trendów zachorowalności na HL jest utrudniona ze względu na małą liczbę przypadków. Długoterminowe obserwacje w Finlandii i Norwegii wskazują na rosnące zagrożenie tym nowotworem do połowy lat 70. ubiegłego wieku, po czym rozpoczął się spadek częstości zachorowań. Obserwacje w krajach Europy Zachodniej, a zwłaszcza w Wielkiej Brytanii, również wskazują na malejącą tendencję zachorowalności po 1970 roku [22].

Trendy umieralności z powodu HL zostały drastycznie odwrócone przez zmianę leczenia, która miała miejsce w latach 60. i 70. ubiegłego wieku (rys. 5.9). Nieuleczalna choroba, jaką był HL jeszcze w połowie XX wieku, stała się jednym z najlepiej leczonych nowotworów. W Anglii i Walii umieralność z powodu HL spadła o ponad dwie trzecie u obu płci we wszystkich grupach wiekowych, a szczególnie spektakularny był spadek u dzieci: liczba zgonów zmniejszyła się z 16 rocznie w latach 60. XX wieku do 1 zgonu obecnie [23]. W krajach Europy Wschodniej obniżanie się wskaźników umieralności było znacznie wolniejsze. Te różnice w tempie spadku umieralności przekładają się na różnice we wskaźnikach przeżyć: w USA dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2001-2007 wskaźnik przeżyć 5-letnich wynosił 84% [20], w krajach europejskich uczestniczących w badaniu Eurocare wskaźnik ten wynosił 80,1 dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002 [19], w Polsce natomiast 74% dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002 [18]. Pięcioletnie przeżycie w populacji dzieci według rejestrów europejskich i amerykańskich przekracza 90%.

Chłoniak Hodgkina charakteryzuje się bimodalnym przebiegiem krzywej zależności częstości występowania od wieku z pierwszym szczytem zachorowań około 25.-30. roku życia i drugim około 70. roku życia (rys. 5.10). Obserwowana jest tendencja do spłaszczania się ekstremum około 70. roku życia i utrzymywania się jednoszczytowego rozkładu z maksimum około 25.-30. roku życia [23].

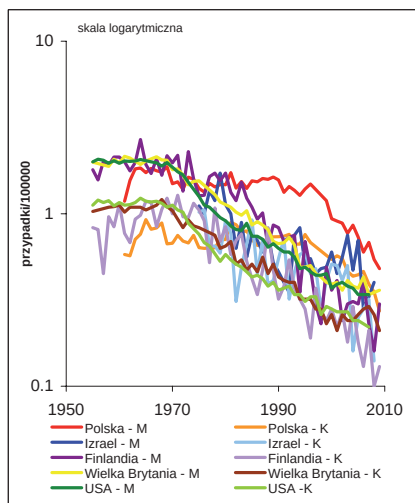
Od dawna uważa się, że różnice w obrazie epidemiologicznym HL u dzieci, młodych dorosłych i osób starszych powinny być wskazówką do poszukiwania odrębnych czynników etiologicznych. HL wśród dzieci jest bardziej powszechny w krajach ubogich, a jego obraz epidemiologiczny pokrywał się z obrazem charakterystycznym dla występowania choroby Heinego-Mediny przed wprowadzeniem szczepień. Jedna z hipotez wyjaśniająca szczyt zachorowań wśród młodych dorosłych w krajach rozwiniętych sugeruje, że wynika on z późnych infekcji popularnymi czynnikami zakaźnymi, które rzadko powodują HL, ale mogą być potencjalną przyczyną, jeśli zakażenie odsunięte jest w czasie do wieku dojrzewania lub wczesnej dorosłości [23]. HL u młodych dorosłych częściej występuje wśród osób z wyższych warstw społecznych.

Głównym czynnikiem zakaźnym, który wydaje się być jednym z ważniejszych czynników ryzyka, jest wirus Epsteina-Barr (EBV). Wiele badań kohortowych wskazuje, że osoby, które przeszły mononukleozę zakaźną mają 3-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na HL. Zwiększone ryzyko zachorowania utrzymuje się około 20 lat po przejściu mononukleozy zakaźnej, przy czym zmniejsza się wraz z upływem czasu, ale zwiększa się wraz z późniejszym wiekiem infekcji. Genom wirusa znaleziono w komórkach nowotworowych u około 1/3 – 1/2 pacjentów. Z drugiej strony, genom wirusa EBV w materiale biologicznym znaleziono w zaledwie 21-39% przypadków zachorowań u osób z wcześniejszą mononukleozą zakaźną i w około 30-40% przypadków zachorowań u młodych dorosłych [23]. W dotychczasowych badaniach nie uzyskano spójnego obrazu roli zakażeń wirusem EBV w etiologii chłoniaka Hodgkina.

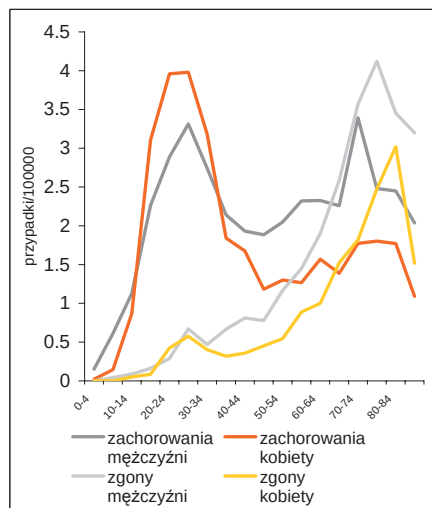
Ryzyko zachorowania jest wyższe u osób z niedoborami odporności, chociaż niższe niż ryzyko zachorowania na chłoniaki nie-Hodgkina w tej grupie. Nadwyżkę zachorowań obserwuje się wśród osób zarażonych HIV, a zwłaszcza u osób z rozwiniętym AIDS, u których ryzyko względne oszacowano na poziomie $RR=10$. Podobnie podwyższone ryzyko ($RR=6$) obserwuje się u osób po allogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego, przy czym w 5 na 6 przypadków w materiale biologicznym nowotworu znajdowano genom wirusa EBV [24].

W wielu badaniach podkreśla się rolę narażenia zawodowego na niektóre czynniki fizyczne i chemiczne. Wykazano podwyższone ryzyko zachorowania wśród pracowników przemysłu drzewnego oraz wśród osób narażonych na herbicydy z grupy fenoksykwasów i chlorofenole, ale dowody nie były spójne i nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego. Narażenie na promieniowanie jonizujące nie wydaje się być związane z ryzykiem chłoniaka Hodgkina.

Rys. 5.9. Umieralność z powodu chłoniaka Hodgkina w wybranych krajach



Rys. 5.10. Zachorowalność i umieralność z powodu chłoniaka Hodgkina w Polsce, 2005-2009



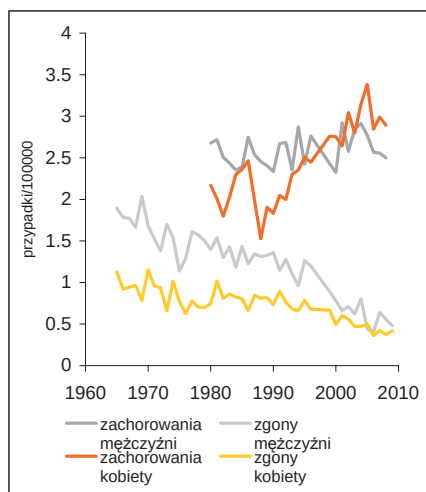
Chłoniak Hodgkina stanowił w 2008 roku w Polsce około 0,5% zachorowań na nowotwory. Co roku diagnozuje się ponad 700 nowych zachorowań, przy nieznacznej przewadze zachorowań u mężczyzn – w 2008 roku zanotowano 362 zachorowań u mężczyzn i 348

u kobiet. Udział chłoniaka Hodgkina wśród zgonów nowotworowych nie przekracza 0,3%. Liczba zgonów z tego powodu wynosiła w 2008 roku 125 u mężczyzn i 110 u kobiet.

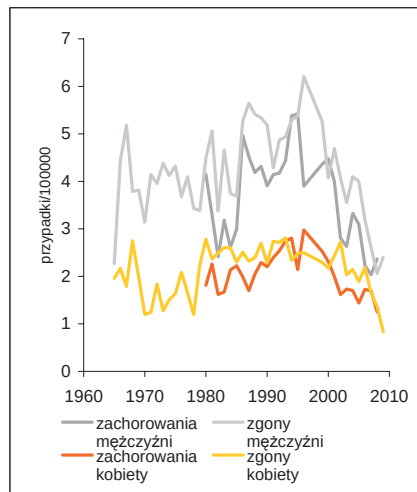
Rozkład zachorowalności i umieralności z powodu ziarnicy złośliwej w zależności od wieku wskazuje na bimodalny przebieg krzywej z maksimum w trzeciej dekadzie życia i drugim ekstremum w ósmej dekadzie życia (rys. 5.10). W grupie starszej młodzieży i młodych dorosłych (15-34 lat) występuje 43% zachorowań u mężczyzn i 54% zachorowań u kobiet. Na ósmą dekadę życia przypada około 10% zachorowań zarówno u mężczyzn jak i kobiet.

W polskiej populacji widoczne są dwie tendencje wyraźnie zależne od wieku (rys. 5.11-5.12). Wśród dzieci (0-19 lat) i młodych dorosłych (20-44 lat) widoczna jest nieznaczna tendencja rosnąca zachorowalności przy widocznie malejącej tendencji umieralności (rys. 11). Wśród osób w średnim wieku (45-65 lat) i starszych (powyżej 65. roku życia) utrzymuje się malejąca tendencja zarówno zachorowalności, jak i umieralności (rys. 5.12).

Rys. 5.11. Zachorowalność i umieralność z powodu chłoniaka Hodgkina, Polska, grupa wieku 20-44 lat



Rys. 5.12. Zachorowalność i umieralność z powodu chłoniaka Hodgkina, Polska, grupa wieku 65 i więcej lat



Umieralność z powodu HL w Polsce wykazuje tendencję podobną do obserwowanej w innych krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych – po okresie dość stabilnych współczynników umieralności trwającym do początku lat 90. ubiegłego wieku kolejne dekady przyniosły spadek umieralności (rys. 9). Wskaźniki przeżyć dla chłoniaka Hodgkina wynoszą w Polsce 71,5% dla mężczyzn i 77,6% dla kobiet [18]. Średnia dla krajów europejskich dla obu płci wynosi 81,4% [19].

Szpiczak plazmocytowy (plasma cell myeloma – MM)

Szpiczak plazmocytowy jest schorzeniem onkologicznym diagnozowanym na świecie u ponad 100 000 osób rocznie [2]. Szpiczak występuje z częstością około $1,4/10^5$. Najwyższą częstość występowania tego schorzenia notuje się w krajach Ameryki Północnej (Kanada, USA – $3,8/10^5$), Europy Zachodniej i Północnej (Włochy – $4/10^5$, Norwegia, Belgia – $3,8/10^5$) oraz w Nowej Zelandii i Australii ($3,8/10^5$) [2]. Wyjątkowo wysoką częstość zachorowań obserwuje się wśród Maorysów w krajach Polinezji [25] i na Martynice ($5,7/10^5$) oraz w Izraelu ($5,5/10^5$). Częstość występowania szpiczaka jest około dwukrotnie wyższa

u Afroamerykanów niż u białych [26]. Schorzenie to z kolei zdecydowanie rzadziej występuje w populacjach afrykańskich (poniżej $1/10^5$) i azjatyckich (poniżej $0,8/10^5$). Szpiczak występuje około 1,5 razy częściej wśród mężczyzn. Wskaźnik mężczyźni/kobiety jest dość stabilny bez względu na region geograficzny [2].

Za zwiększenie częstości występowania szpiczaka w ostatnim stuleciu wydają się być odpowiedzialne czynniki środowiskowe. Molekularne i cytogenetyczne zmiany w przebiegu szpiczaka są przedmiotem badań, ale dokładne przyczyny tych zaburzeń w większości są nieznane. W znacznej liczbie przypadków szpiczak jest poprzedzony gammopatią monoklonalną (MGUS – *monoclonal gammopathy of underetmined significance*), która zwykle częściej występuje u osób powyżej 50 roku życia, a u 80-latków występuje u około 5% populacji [26]. Prawdopodobnie wiek jest głównym czynnikiem ryzyka, powodując zwiększenie częstości występowania szpiczaka (rys. 13). Szpiczak jest rzadkim schorzeniem przed 30. rokiem życia (poniżej 0,3% zachorowań).

Narażenie na promieniowanie jest dość dobrze poznanym czynnikiem ryzyka. Osoby, które przeżyły wybuch bomby jądrowej mają wyraźnie zwiększone ryzyko zachorowania na szpiczaka. Wśród weteranów z Wielkiej Brytanii narażonych na promieniowanie jądrowe podczas prób atomowych na Pacyfiku zidentyfikowano 36 osób ze szpiczakiem (na 1500 narażonych) [27]. Dane z obiektów jądrowych w USA i Wielkiej Brytanii potwierdzają związek narażenia na promieniowanie jonizujące i ryzyka zachorowania na szpiczaka mnogiego. W wielu badaniach wykazano również związek ryzyka zachorowania wraz ze wzrostem dawki i czasu trwania ekspozycji [25]. W badaniu osób, które przeżyły wybuchy bomby atomowej w Japonii, wykazano wzrost ryzyka u osób, które otrzymały dawkę większą niż 1 Gray [26].

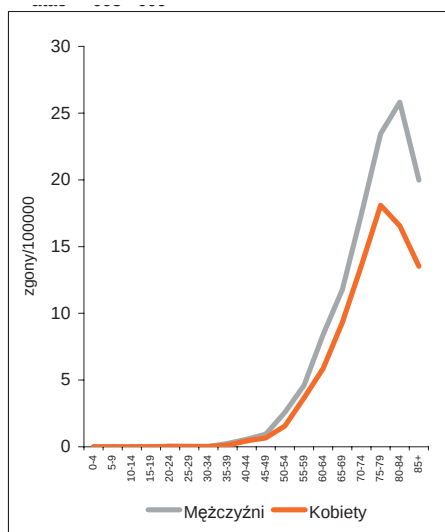
Badania dotyczące ryzyka narażenia zawodowego na rozmaite substancje chemiczne nie wykazały dotychczas powtarzalnego związku typu dawka-efekt dla szpiczaka. Najwięcej uwagi poświęcono pestycydom wykazując wzrost ryzyka zachorowania w 10 z 14 badań (ryzyko względne oszacowano na 3,2-8,2) [25]. Niektóre badania szacują ryzyko rozwoju szpiczaka u osób narażonych na farby i rozpuszczalniki na poziomie 5,5-10 [25]. Po eksplozji w zakładach przemysłowych w Seveso we Włoszech powodującej narażenie na dioksyny w ciągu 10 lat po katastrofie ryzyko zachorowania na szpiczaka oszacowano na 3,2 u mężczyzn (95% CI 0,8-13,3) i 5,2 u kobiet (95% CI 1,2-22,6) [26].

Otyłość może być związana ze wzrostem ryzyka zachorowania na szpiczaka. W dużym kontrolnym badaniu przypadków w Kanadzie wykazano ponad dwukrotny wzrost ryzyka u osób z BMI powyżej 30 kg/m² w porównaniu z osobami o normalnej wadze (BMI < 25 kg/m²) [28]. Zwiększoną częstość występowania szpiczaka u pacjentów z otyłością wiąże się z kumulacją dioksyn w tkance tłuszczowej [25].

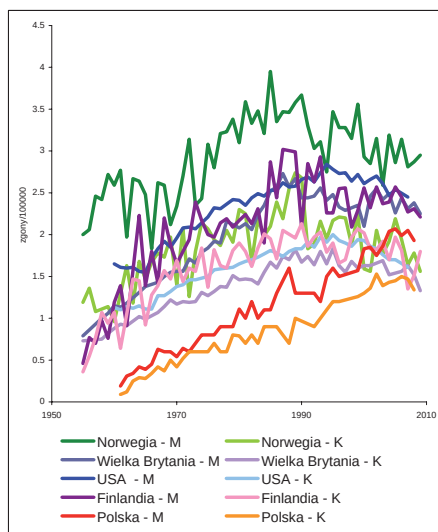
Od dawna istnieje przekonanie, że stymulacja układu odpornościowego jest ważnym chorobotwórczym czynnikiem w ewolucji szpiczaka. W czterech badaniach kohortowych wykazano podwyższone ryzyko szpiczaka u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RR: 3.3-9.5) [25]. Zwiększona częstość występowania szpiczaka u chorych na AIDS podkreśla potencjalną rolę wirusów w patogenezie tego schorzenia. Podobnie w wielu badaniach wykazano związek zarażenia wirusem małym 40 (SV-40), którego RNA znaleziono w osoczu 89% pacjentów ze szpiczakiem [25].

W Polsce rocznie diagnozuje się około 1200 przypadków zachorowań na szpiczaka (w 2008 roku 559 zachorowań u mężczyzn i 613 u kobiet). Liczba zgonów wynosi około 1100 (w 2008 roku 529 zgonów u mężczyzn i 563 u kobiet). Większość zachorowań i zgonów występuje po 40. roku życia (rys. 5.13). Od połowy lat 60. ubiegłego wieku notowano w Polsce wzrost umieralności. W początku XXI wieku nastąpiło zahamowanie wzrostu umieralności (szczególnie w populacji kobiet – rys. 5.14).

Rys. 5.13. Umieralność z powodu szpiczaka mnogiego według wieku w Polsce w latach 2005-2009



Rys. 5.14. Umieralność z powodu szpiczaka mnogiego w wybranych krajach



Wskaźniki przeżyć chorych na szpiczaka wynoszą w Polsce 28% (28,1% dla mężczyzn i 28,1% dla kobiet) [18]. Średnia dla krajów europejskich dla obu płci wynosi 35,9% [19].

Piśmiennictwo

1. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Tom I. UWM Vesalius Kraków 1994.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, dostęp z dnia 28.07.2011.
3. Boyle P, Levin E (Eds.) World Cancer Report. IARC, Lyon 2008.
4. Echimane AK, Ahnoux AA, Adoubi I, Hien S, M'Bra K, D'Horpock A, Diomande M, Anongba D, Mensah-Adoh I, Parkin DM (2000) Cancer incidence in Abidjan, Ivory Coast: first results from the cancer registry, 1995–1997. *Cancer* 89:653–663.
5. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD (1998) Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's lymphoma classification project. *Ann Oncol* 9:717–720.
6. Herrinton LJ, Goldoft M, Schwartz SM, Weiss NS (1996) The incidence of non-Hodgkin's lymphoma and its histologic subtypes in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control* 7:224–230.
7. Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa SS (1997) The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. *Int J Cancer* 72:923–930.
8. Intratumorachai T, Wannakraioj P, Chaimongkol B, Bhoopat L, Lekhakula A, Thamprasit T, Suwanwela N, Suthipinthawong C, Prayoonwiwat W, Meekungwal P, Sirijerachai C, Pairojkul C (1996) Non-Hodgkin's Lymphomas in Thailand. A retrospective pathologic and clinical analysis of 1391 cases. *Cancer* 78:1813–1819.

9. Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS (2000) Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 92:1240–1251.
10. Müller AMS, Gabriele Horst G., Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology *Ann Hematol* (2005) 84: 1–12 DOI 10.1007/s00277-004-0939-7.
11. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS (1992) Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* 52:5465s–5467s.
12. Adami J, Gabel H, Lindelof B, Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B, Ekbom A, Adami HO, Granath F (2003) Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 89:1221–1227.
13. Mariette X (2001) Lymphomas complicating Sjogren's syndrome and hepatitis C virus infection may share a common pathogenesis: chronic stimulation of rheumatoid factor B cells. *Ann Rheum Dis* 60:1007–1010.
14. Gridley G, McLaughlin JK, Ekbom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG, Hoover R, Fraumeni JF Jr (1993) Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 85:307–311.
15. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI (2003) Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 115:191–195.
16. Marcucci F, Mele Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities *A BLOOD*, 10 Vol. 117, No 6, Feb 2011. doi:10.1182/blood-2010-06-275818.
17. Boice JD Jr (1992) Radiation and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 52:5489s–5491s.
18. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002. Centrum Onkologii-Instytut. Warszawa 2009.
19. Brenner H., Francisci S., de Angelis R., Marcos-Gragera R., Verdecchia A., Gatta G., Allemani C., Ciccolallo L., Coleman M., Sant M. Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000–2002. *Eur J Cancer*. 2009 Apr;45(6):1028–41.
20. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SE, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/.
21. Banerjee D. Recent Advances in the Pathobiology of Hodgkin's Lymphoma: Potential Impact on Diagnostic, Predictive, and Therapeutic Strategies . *Advances in Hematology Volume 2011*, Article ID 439456, 19 pages, doi:10.1155/2011/439456.
22. Adamson P, Bray F, Costantini AS, Tao M-H, Weiderpass E, Roman E. Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. *Eur J Cancer* 43 (2007) 391–401.
23. Swerdlow A. J. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* Vol. 30, Supplement 1, June 2003.
24. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohmé I, Forsberg B, Eklund B, Fjeldborg O, Friedberg M, Frödin L, Glatte E, Halvorsen S, Holm NV, Jakobsen A, Jørgensen HE, Ladefoged J, Lindholm T, Lundgren G, Pukkala E. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964–1986. *Int J Cancer* 1995; 60:183–189.
25. Durie BGM. Epidemiology of Multiple Myeloma and Related Disease. W: Berenson JR. (Ed.) *Biology and Management of Multiple Myeloma*. Humana Press 2004.
26. Sirohi B, Powlec R. Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis. *Eur J Cancer* 42 (2006): 1671–1683.
27. Rabbitt-Roff S. Incidence of multiple myeloma in UK veterans exposed to atomic radiation in Pacific Nuclear tests. *Occup and Environ Med* 2003; 60:e18–e36.
28. Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, et al. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol* 2004;159: 259–68.

VI. Współwystępowanie chłoniaków i innych nowotworów

Joanna TAJER

Nowotwory mnogie stanowią około 5,5 – 8,5% wszystkich nowotworów opisywanych w literaturze medycznej. Wczesna diagnostyka i nowoczesne metody leczenia chemicznego i napromieniania pozwalają na uzyskanie wzrostu odsetka przeżyć całkowitych i długiego czasu remisji u coraz większej liczby chorych na nowotwór, u których w okresie obserwacji rozpoznawany jest kolejny nowotwór.

Wtórne pierwotne nowotwory mogą rozwijać się wkrótce lub w długim okresie czasu po wyleczeniu pierwszego nowotworu. Pojęcie mnogich nowotworów wprowadził jako pierwszy w 1889 roku Billroth, a zmodyfikowali je Warren i Gates w 1932 roku.

W 1991 roku Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) uznała następujące kryteria mnogich nowotworów:

- 1) oba muszą być potwierdzone histologicznie, że są nowotworami złośliwymi,
- 2) muszą być oddzielone od siebie przez co najmniej 2 cm zdrowej tkanki, lub jeżeli znajdują się w tym samym narządzie, to musi upłynąć okres dłuższy niż 5 lat pomiędzy rozpoznaniem pierwotnego i drugiego ogniska,
- 3) należy wykluczyć możliwość, że drugi guz jest zmianą przerzutową z ogniska pierwotnego.

W 1995 roku WHO przyjęła definicję pierwotnych nowotworów mnogich:

- 1) rozpoznanie dwóch lub większej liczby pierwotnych nowotworów mnogich nie zależy od czasu ich wystąpienia,
- 2) nowotwór pierwotny rozwija się w swoim umiejscowieniu, nie stanowi części istniejącego już procesu nowotworowego, nie jest jego rozsiewem, przerzutem ani wznową,
- 3) tylko jeden nowotwór może być rozpoznany w jednym narządzie lub w narządach parzystych w przypadku stwierdzenia w obu lokalizacjach procesu rozrostowego o tym samym utkaniu histopatologicznym,
- 4) warunek poprzedni traci swoją ważność w przypadku wystąpienia różnego utkania histologicznego,

5) nowotwór wieloogniskowy jednorodny histologicznie występuje w postaci wielu ognisk w obrębie danego narządu np.: skóry, uważany jest za pojedynczy nowotwór.

Rozróżnia się dwa rodzaje pierwotnych mnogich nowotworów: symultaniczne lub synchroniczne, jeśli okres między rozpoznaniem pierwszego i drugiego jest krótszy niż 6 miesięcy, oraz metachroniczne, jeśli przekracza 6 miesięcy.

Do czynników ryzyka sprzyjających powstawaniu mnogich pierwotnych nowotworów zalicza się: zaburzenia genetyczne, upośledzenie funkcji układu immunologicznego, ekspozycję na karcinogeny środowiskowe, następstwa przebytego leczenia przeciwnowotworowego. Genetycznie uwarunkowane nowotwory mnogie, szczególnie często występujące u ludzi młodych, opisywane są w przebiegu zespołu Lynch II, Muir-Torre'a, Turcota, Cowdena, Li-Fraumani.

Prawdopodobieństwo wystąpienia mnogich rozrostów złośliwych wzrasta w przypadku ekspozycji na czynniki zewnętrzne:

- 1) zakażenie EBV, Papillomavirus,
- 2) leki immunosupresyjne i przeciwnowotworowe, głównie odpowiedzialne za rozwój ostrych białaczek czy mięsaka Kaposiego,
- 3) promieniowanie jonizujące i ultrafioletowe,
- 4) chemiczne: tytoń – wpływ na powstawanie nowotworów górnych dróg oddechowych, płuc, układu pokarmowego, układu moczowego, raka szyjki macicy; alkohol i tytoń – nowotwory głowy i szyi, płuc, układu pokarmowego, metale np.: kadm – rak gruczołu krokowego, płuc, nerek.

Ryzyko rozwoju drugiego nowotworu pierwotnego jest tym większe, im dłuższy czas przeżycia chorego po leczeniu ogniska pierwotnego. Na występowanie drugiego pierwotnego nowotworu w większym stopniu narażeni są chorzy, u których guz pierwotny rozpoznano przed 60. rokiem życia i jeśli nowotwór był w niskim stopniu zaawansowania.

Ostatnie badania dowodzą, że 30-letnie skumulowane ryzyko wystąpienia wtórnego pierwotnego nowotworu u pacjentów diagnozowanych z powodu chłoniaka Hodgkina przed 30. rokiem życia, wynosi u kobiet 26%, gdy w ogólnej populacji 9%, i 18% u mężczyzn, gdy w ogólnej populacji 7%. Oceniono, że ryzyko wystąpienia białaczki wynosi 17/10 000 rocznie, a guzów litych 29/10 000. Ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej (AML) po wyleczeniu chłoniaka Hodgkina, wzrasta w ciągu pierwszych 10 lat przeżycia i wiąże się z przebytym leczeniem lekami alkilującymi. Rokowanie w tej grupie pacjentów jest złe a średnie przeżycie nie przekracza jednego roku. Zastąpienie schematu MOPP przez ABVD zmniejszyło ryzyko występowania AML. Zwiększone o 2,5% ryzyko występowania AML opisano u chorych leczonych według schematu eskalowany BEACOPP, w stosunku do 0,4% w grupie leczonej według schematu COPP – ABVD. Zwiększone ryzyko występowania AML po zakończeniu leczenia chłoniaka Hodgkina występowało także u chorych leczonych napromienianiem według techniki wielkopolowej: napromienianie całego układu chłonnego TLI, a także metodą skojarzoną MOPP i radioterapia. Wzrost odsetka zachorowań opisano u pacjentów młodszych niż 30. rok życia w momencie rozpoznania chłoniaka Hodgkina. W grupie tej 12-miesięczne przeżycia dotyczyły 8-10% populacji.

Po wyleczeniu chłoniaka Hodgkina wzrasta także ryzyko występowania chłoniaków nieziarniczych. Wyindukowane chłoniaki należą zwykle do grupy o wysokiej złośliwo-

ści w lokalizacji pozawęzłowej, najczęściej w przewodzie pokarmowym. Prawdopodobną przyczyną ich rozwoju jest przedłużony okres zaburzeń funkcji układu immunologicznego związanych z immunosupresyjnym działaniem terapii chłoniaka Hodgkina.

U chorych wyleczonych z chłoniaka Hodgkina obserwuje się zwiększone ryzyko występowania guzów litych, a w szczególności raka piersi, płuc, przewodu pokarmowego, trzyczcy, mięsaków, czerniaka. Umiejscowienie wtórnych nowotworów litych zależy m.in. od zastosowanej chemioterapii, radioterapii – wielkości pól, dawki, a także czynników środowiskowych – palenia papierosów.

Rak piersi występuje najczęściej 10-15 lat po zakończonej terapii z powodu HL.

Wśród kobiet napromienianych według techniki płaszczowej występuje 30-krotny wzrost zachorowania na raka piersi, w porównaniu z resztą populacji. Grupa największego ryzyka to kobiety napromieniane na obszar klatki piersiowej, gdy były w wieku 30-35 lat bądź młodsze. Badania dowiodły, że ryzyko wystąpienia raka piersi w ciągu 20 lat jest 8-krotnie wyższe w grupie chorych, która otrzymała dawkę całkowitą powyżej 42 Gy w porównaniu do niższej dawki całkowitej, a po 30 latach wynosi 29%. Wielkość pól napromienianych także wpływa na ryzyko wystąpienia raka piersi. Wśród kobiet napromienianych według techniki wielkopolowej występowało prawie 3-krotnie wyższe ryzyko raka piersi niż w grupie napromienianych tylko na śródpierście. W trakcie 25-letniej obserwacji pacjentek napromienianych polami płaszczowymi zauważono, że w grupie kobiet leczonych przed 20. rokiem życia ryzyko wystąpienia raka piersi wyniosło 34%, dla osób leczonych w 20.-30. roku życia 22%, a dla chorych powyżej 30. roku życia 3,5%. Wśród czynników zwiększających ryzyko rozwoju wtórnego nowotworu po radioterapii wymienia się: zaburzenia naprawy uszkodzeń DNA, wielkość dawki i sposób frakcjonowania dawki – ponad 3-krotnie mniejsze ryzyko występowania raka piersi dla niższych dawek frakcyjnych. Niektóre badania kliniczne wskazały, że wtórny rak piersi charakteryzuje się nieco innymi cechami biologicznymi w porównaniu do pierwotnego raka piersi m.in. wysoką proliferacją i ekspresją genów oraz wyższym stopniem aberracji chromosomów, co może powodować agresywniejszy przebieg choroby i niekorzystny wpływ na przeżycia całkowite. Zastosowanie techniki pól wydzielonych zmniejszyło zachorowalność na drugi nowotwór. Nadal problematyczna pozostaje kwestia monitorowania kobiet leczonych z powodu chłoniaka Hodgkina i zagrożonych wystąpieniem indukowanego raka piersi. NCCN rekomenduje badania przesiewowe w grupie pacjentów napromienianych na obszar klatki piersiowej przed 30. rokiem życia w czasie od 8 do 10 lat po leczeniu. Zalecane jest wykonywanie mammografii i rezonansu magnetycznego piersi. U osób wyleczonych z chłoniaka Hodgkina, występuje zwiększone ryzyko raka płuc, co częściowo wynika z następczego zastosowania leków alkilujących, napromieniania oraz palenia papierosów. Tak jak w przypadku wyindukowanego raka piersi, znaczącą rolę w rozwoju wtórnego raka płuca odgrywa dawka napromieniania. Obszar płuca, który otrzymał dawkę powyżej 30 Gy lub wyższą był prawie 10-krotnie bardziej narażony na wystąpienie raka płuca, niż obszar, który otrzymał 5 Gy. Ryzyko wystąpienia wyindukowanego raka płuca znacznie zwiększało (49 x) stosowanie leków alkilujących w schemacie MOPP, zwłaszcza u osób palących i napromienianych na obszar klatki piersiowej. Wydaje się, że badaniem przesiewowym w tej grupie chorych może być tomografia komputerowa. Rokowanie dla tych chorych jest złe i pomimo wczesnej diagnozy oraz adekwatnego leczenia czas średniego przeżycia nie przekracza roku.

Wśród młodych osób wyleczonych z chłoniaka Hodgkina znacznie wzrasta ryzyko zachorowania na raka przewodu pokarmowego zwłaszcza przełyku, żołądka, jelita grubego, trzustki i wątroby. Obserwuje się znaczący trend we wzrastającym ryzyku zachorowań na raka żołądka, co wiąże się z dawką napromieniania w zależności liniowej 0,84 na każdy otrzymany Gy. Chemioterapia nie zwiększa ryzyka występowania raka żołądka, z wyjątkiem prokarbazyny. U pacjentów po leczeniu HL wykrywa się również wyindukowane inne nowotwory: brodawkowaty rak tarczycy, mięsaki tkanek miękkich i kości, czerniaki złośliwe. Udowodniono bezpośredni wpływ napromieniania na indukcję tych nowotworów. Współcześnie stosowanie niższych dawek frakcyjnych, całkowitych, wydzielonych pól napromieniania może znacznie zredukować ryzyko występowania nowotworów związaneego z bezpośrednim działaniem promieniowania jonizującego. Wśród chorych na chłoniaki nieziarnicze (NHL) po wyleczeniu, wraz z wydłużeniem okresu obserwacji wzrasta ryzyko rozwoju zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML). Obserwuje się także występowanie guzów litych: raka pęcherza moczowego, płuc, przewodu pokarmowego, regionu głowy i szyi, tarczycy, ośrodkowego układu nerwowego, mięsaków, czerniaka oraz raków skóry. Wśród pacjentów leczonych w latach 80. XX wieku m.in. napromienianiem według technik wielkopolowych: TBI, HBI, TNI, u których wcześniej stosowano chemioterapię zwłaszcza chlorambucil i cyklofosfamid, ryzyko wystąpienia AML było prawie 9-krotnie wyższe niż w ogólnej populacji. Wiele badań opisywało wzrost ryzyka wystąpienia AML u pacjentów z chłoniakiem indolentnym leczonych fludarabiną.

Występowanie raka pęcherza po wyleczeniu NHL jest związane ze stosowaniem programów zawierających cyklofosfamid a następnie napromienianiem, co daje prawie 5-krotny wzrost zachorowań, zwykle w okresie 10 lat i więcej po pierwotnej diagnozie. Opisany jest także 3-krotny wzrost ryzyka zachorowania na raka płuca, głównie u mężczyzn, w porównaniu z resztą populacji. U pacjentów leczonych wyłącznie chemicznie według CHOP opisuje się wzrost odsetka zachorowań na raka jelita grubego. Częściej występuje również rak jelita cienkiego, żołądka, odbytu, trzustki. Wiele analiz dotyczy występowania nowotworów skóry towarzyszących nowotworom układu chłonnego, szczególnie czerniaka i raka kolczystokomórkowego.

W 1954 roku Custer użył pojęcia *composite lymphoma* opisując symultaniczne, jednoczasowe występowanie chłoniaka Hodgkina z innym chłoniakiem w tej samej tkance, potwierdzone biopsją. Modyfikację tego terminu wprowadził w 1977 roku Kim, opisując synchroniczny i metachroniczny rozwój dwóch lub więcej form chłoniaka złośliwego u tego samego pacjenta. Jak dotychczas w piśmiennictwie opisano około 100 przykładów współistnienia nieziarniczego chłoniaka złożonego z komórek B i T. Rokowanie w tej grupie chorych zależy od odpowiedzi na leczenie bardziej agresywnej komponenty T. Znacznie rzadziej obserwuje się jednoczesne występowanie dwóch nowotworów wywodzących się z utkania chłonnego i krwiotwórczego np.: szpiczaka plazmocytowego i przewlekłej białaczki szpikowej. Nie wiadomo czy jednoczasowe występowanie nowotworów pochodzących z różnych linii komórkowych to wynik mutacji, czy zmiana przypadkowa, ale pozostaje trudny problem diagnostyczny.

U chorych z PBL ryzyko rozwoju drugiego nowotworu jest o 10-20% wyższe niż w populacji ogólnej. Najczęściej opisuje się współwystępowanie czerniaka, mięsaków i raka

płuca. Główną przyczyną może być upośledzenie funkcji układu immunologicznego w przebiegu samej choroby a także sposób leczenia.

Znane jest także zjawisko metachronicznego występowania nowotworów układu chłonnego po wyleczeniu guzów litych. W przypadku pacjentów operowanych z powodu raka nerki wtórne nowotwory pierwotne rozpoznano u 27% chorych, w tym najczęściej występowały: rak prostaty, rak piersi, rak jelita grubego, rak pęcherza moczowego i chłoniaki nieziarnicze.

W związku ze wzrastającą liczbą zachorowań na mnogie nowotwory istnieje potrzeba prowadzenia szczegółowej, wnikliwej obserwacji, trwającej przez całe życie chorych z wywiadem onkologicznym pierwotnego nowotworu złośliwego. Dokładna opieka onkologiczna może zapewnić wcześniejsze rozpoznanie nowych ognisk nowotworowych, poprawić skuteczność leczenia, a tym samym wpłynąć na przedłużenie życia chorych na mnogi nowotwór pierwotny. Należy dążyć do weryfikacji histopatologicznej pojawiających się w okresie obserwacji zmian, po radykalnym leczeniu onkologicznym guza pierwotnego, co może się przyczynić do rozpoznania kolejnego nowotworu we wczesnym stopniu zaawansowania i włączenia adekwatnego leczenia. Również istotnym elementem poprawy wyników leczenia chorych na mnogie nowotwory pierwotne jest zmniejszenie wpływu czynników zewnętrznych jak i optymalizacja leczenia pierwszego nowotworu.

Piśmiennictwo

1. Zielińska-Kaźmierska B., Neskromna A. Mnogi pierwotny nowotwór błony śluzowej jamy ustnej – opis przypadku. *Współcz. Onkol* 2004; 7: 360-362.
2. Baxi S.S., Matasar M. J. State-of-art Issues in Hodgkin's Lymphoma Survivorship. *Curr Oncol Rep* 2010; 12: 366-373.
3. Josting A., Wiedenmann S., Franklin J., et al.: Secondary Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Patients Treated for Hodgkin's Disease: A Report From the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3440-3446.
4. Kirkorian J.G., Burke J.S., Rosenberg S.A., et al. Occurrence of non-Hodgkin's lymphoma after therapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 452-458.
5. De Bruin M.L., Sparidans J., van't Veer M.B., et al. Breast Cancer Risk in Female Survivors of Hodgkin's Lymphoma: Lower Risk After Smaller Radiation Volumes. *J Clin oncol* 2006; 27: 4239-4246.
6. Broeks A., Braaf L.M., Wessels L.F.A., et al. Radiation-associated breast tumors display a distinct gene expression profile. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 540-547.
7. Sanna G., Lorizzo K., Rotmeusz N., et al. Breast cancer in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma survivors. *Ann Oncol* 2007; 18: 288-292.
8. Milano M.T., Li H., Guil M.H., et al. Long-Term Survival Among Patients With Hodgkin's Lymphoma Who Developed Breast Cancer: A Population-Based Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5088-5096.
9. van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Hagenbeek A., et al: Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 312-325.
10. Ng K., Bernardo M.V., Weller E., et al. Second malignancy after Hodgkin's disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risk and risk factors. *Blood* 2002; 100: 1989-1996.

11. Sacchis S., Marcheselli L., Bari A., et al. Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow-up study. *Haematologica* 2008; 93: 398-404.
12. Travis L.B., Weeks J., Curtis R.E., et al. Leukemia following low-dose total body irradiation and chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 565-571.
13. Moser E.C., Noordijk E.M., van Leeuwen F.E., et al. Risk of second cancer after treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma; an EORTC cohort study. *Haematologica* 2006; 91: 1481-1488.
14. Hemminki K., Jiang Y., Steineck G. Skin cancer and non-Hodgkin's lymphoma as second malignancies: markers of impaired immune function? *Eur J Cancer* 2003; 39: 223-229.
15. Campidelli C., Sabattini E., Piccioli M., et al. Simultaneous occurrence of peripheral T-cell lymphoma unspecified and B-cell small lymphocytic lymphoma. Report of 2 cases. *Human Pathology* 2007; 38: 787-792.
16. Hisada M., Biggar R. J., Greene M. H., et al. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98: 1979-1981.
17. Rabbani F., Reuter V. E., Katz J., et al. Second primary malignancies associated with renal cell carcinoma: influence of histologic type. *Urology* 2000; 56: 399-403.

VII. Diagnostyka obrazowa chłoniaków

Urszula GRZESIAKOWSKA

Badania obrazowe w onkologii służą do wykrywania choroby, pomagają ustalić rozpoznanie. Głównym ich zadaniem jest jednak dokładna ocena stopnia zaawansowania choroby nowotworowej oraz ocena skuteczności leczenia i monitorowanie przebiegu.

Nowotwory układu chłonnego stanowią ogromne wyzwanie dla radiologa, ponieważ mogą zajmować prawie wszystkie narządy i występować w każdej lokalizacji.

Najłatwiej więc można omówić badania obrazowe w chłoniakach, dzieląc je na obszary anatomiczne, które zajmują, ponieważ objawy radiologiczne są raczej związane z lokalizacją chłoniaka a nie z jego typem histologicznym.

Podstawową lokalizacją chłoniaków są węzły chłonne. Te położone obwodowo, powierzchniowo (szyjne, pachowe i pachwinowe) są łatwo dostępne badaniu palpacyjnemu oraz badaniu ultrasonograficznemu.

Wszystkie pozostałe lokalizacje wymagają badań obrazowych.

Klatka piersiowa

Węzły w klatce piersiowej, przede wszystkim węzły górnego przedniego śródpiersia są bardzo często lokalizacją chłoniaka Hodgkina i części chłoniaków nie-Hodgkina.

Zmiany te są dobrze widoczne już na przeglądowym zdjęciu klatki piersiowej, najlepiej wykonanym w dwóch projekcjach.

Na takim zdjęciu ocenia się szerokość guza śródpiersia w stosunku do szerokości klatki piersiowej, co decyduje o stopniu zaawansowania.

Poza lokalizacją węzłową w śródpiersiu zajęta może być również grasica.

Choroba może również zajmować węzły wnęk płucnych czy węzły tylnego śródpiersia.

Dla dokładnej oceny wszystkich węzłów w obrębie klatki piersiowej metodą z wyboru jest badanie tomografii komputerowej z dożylnym podaniem środka cieniującego.

W badaniu tym można dokładnie ocenić wielkość wszystkich powiększonych węzłów chłonnych. Należy jednak pamiętać, że ocena zajęcia węzłów chłonnych procesem cho-

robowym opiera się jedynie na ocenie ich wielkości, co jest obarczone pewnym błędem. Dotyczy to również badania rezonansem magnetycznym.

Bardzo duże guzy śródpiersia w bardzo agresywnych postaciach chłoniaka mogą naciekać ścianę klatki piersiowej, powodując nawet destrukcje struktur kostnych. Wszystkie te objawy są dobrze widoczne w tomografii komputerowej. Guzy śródpiersia mogą również naciekać duże naczynia czy osierdzie. Dla dokładnej oceny tych objawów skuteczniejsze jest badanie magnetycznego rezonansu.

Największe trudności w ocenie zmian napotyka radiolog w monitorowaniu leczenia.

Często po zakończeniu leczenia w śródpiersiu utrzymuje się nieprawidłowa tkanka, która może być zmianą rezydualną – zwłóknieniem bliznowatym lub niewyleczoną tkanką nowotworową. Nie da się tego zróżnicować w oparciu o badania obrazowe, dlatego w monitorowaniu leczenia obecnie stosuje się coraz częściej badania czynnościowe, przede wszystkim PET-CT.

Poza zajęciem węzłów śródpiersia i wnęk nacieki chłoniacze mogą również występować w tkance płucnej. Zajęcie tkanki płucnej jest zawsze objawem zaawansowania choroby, występuje najczęściej w IV stadium zaawansowania.

Objawy zajęcia tkanki płucnej w badaniu radiologicznym mogą być bardzo różne. Mogą to być nacieki mięszone, podobne do zmian zapalnych, nacieki śródmiąższowe ale także nacieki guzowate czy wręcz guzki w mięszu płucnym.

Ta różnorodność objawów stanowi dodatkowe utrudnienie w diagnostyce różnicowej.

Ponieważ zmiany te występują u chorych z zaawansowaną chorobą, poddawanych długiej i toksycznej chemioterapii zawsze wymagają one różnicowania z powikłaniami leczenia – przede wszystkim z nietypowymi zakażeniami (grzybice, atypowe zapalenia płuc). Różnicowanie takie właściwie nie jest możliwe w oparciu o badania obrazowe. Jedyną metodą rozpoznania pozostaje badanie bakteriologiczne lub odpowiedź na zastosowane leczenie.

Badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, wykonane w celu oceny stopnia zaawansowania chłoniaka musi być wykonane według następującego protokołu:

1. badanie z dożylnym podaniem środka cieniującego
2. obszar badania – od poziomu dolnej szyi (C6-C7) aż do zachyłków żebrowych przepony.

Opisując takie badanie radiolog powinien podać wielkość wszystkich wykrytych zmian – węzłów w okolicach nad- i podobojczykowych, pachowych, śródpiersia i wnęk płucnych.

Poniważ badanie tomografii komputerowej jest badaniem powtarzalnym pomiar wszystkich zmian ułatwi monitorowanie oraz ocenę odpowiedzi na leczenie.

Jama brzuszna

Podstawową lokalizacją dla wszystkich typów chłoniaków w jamie brzusznej są węzły chłonne – zaotrzewnowe, wewnątrzotrzewnowe (węzły kreski), węzły położone przy dużych naczyniach. Powiększone węzły chłonne kreski i przestrzeni zaotrzewnowej są dostępne dla badania ultrasonograficznego ale tylko w niektórych przypadkach. Pacjenci otyli, duża zawartość gazowa w jelitach – wszystko to bardzo ogranicza skuteczność tego badania.. Dlatego metodą z wyboru dla oceny zmian węzłowych w jamie brzusznej pozostaje badanie tomografii komputerowej.

Dla zapewnienia dobrej skuteczności tego badania konieczne jest wypełnienie pętli jelitowych środkiem cieniującym dodatnim – Gastrografią. Należy dążyć do dokładnego wypełnienia całego jelita cienkiego, co oznacza podawania doustne kontrastu w czasie nie

krótszym niż jedna godzina. Niedokładne wypełnienie jelit może powodować błędną ocenę zarówno węzłów przestrzeni zaotrzewnowej, miednicy jak i węzłów kreski.

Podobnie jak we wszystkich pozostałych lokalizacjach ocena zajęcia węzłów chłonnych procesem chorobowym opiera się na ocenie ich wielkości co stanowi poważne ograniczenie tej metody.

Badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej powinno być wykonane według stałego protokołu:

1. badanie z dożylnym podaniem środka cieniującego
2. powinno obejmować całą jamę brzuszną od kopuł przepony aż do pachwin
3. jelita powinny być dobrze wypełnione dodatnim środkiem cieniującym (Gastrografina).

Radiolog, oceniając takie badanie, musi ocenić wszystkie widoczne węzły chłonne, w tym węzły pod odnogami przepony, które często są zajęte chorobą. Należy podać dokładne wymiary wszystkich widocznych węzłów, co ułatwi monitorowanie leczenia. Należy również dokładnie ocenić wątrobę i śledzionę z podaniem największych wymiarów obu tych narządów.

Drugą lokalizacją chłoniaków w jamie brzusznej jest wątroba i śledziona. Nacieki chłoniacze w tych narządach najlepiej widoczne są w badaniu ultrasonograficznym i właśnie to badanie jest metodą z wyboru w tej ocenie. Przewyższa ono zarówno badanie tomografii komputerowej, w którym jedynym objawem może być powiększenie obu narządów jak i rezonans magnetyczny.

Opisana powyżej lokalizacja zmian chłoniacych, zarówno w chłoniaku Hodgkina jak i nie-Hodgkina uważana jest za lokalizację typową.

Inna, tak zwana pozawęzłowa lokalizacja występuje przede wszystkim w chłoniakach Hodgkina.

Według definicji WHO pozawęzłowa lokalizacja chłoniaka występuje w tych przypadkach, gdy jest to jedyne ognisko choroby.

Chłoniaki pozawęzłowe występują w 25 do 40% przypadków.

Poniżej przedstawiono objawy radiologiczne najczęściej występujących chłoniaków pozawęzłowych.

Przewód pokarmowy

W przewodzie pokarmowym mogą występować prawie wszystkie chłoniaki nie-cHodgkina, ale ponad 90% stanowią chłoniaki typu MALT.

50 – 70% chłoniaków przewodu pokarmowego to chłoniaki żołądka. Jednocześnie jest to najczęstsza lokalizacja pozawęzłowa. 20% chłoniaków występuje w jelicie cienkim i tylko 5-10% w jelicie grubym.

Chłoniaki żołądka w badaniach obrazowych zawsze wymagają różnicowania z rakiem żołądka. Różnicowanie to nie zawsze jest możliwe i w wielu przypadkach ostateczne rozpoznanie ustala się w badaniu mikroskopowym po operacji.

Chłoniaki jelita cienkiego wymagają zawsze różnicowania z chorobami zapalnymi jelit, przede wszystkim chorobą Crohna. I w tym przypadku różnicowanie w oparciu o badania obrazowe nie jest łatwe i często konieczna jest weryfikacja mikroskopowa.

Najradsze nacieki w jelicie grubym wymagają różnicowania zarówno ze zmianami zapalnymi i naciekami raka.

Najlepszą metodą do uwidocznienia zmian w obrębie żołądka jest tomografia komputerowana z wypełnieniem żołądka dużą ilością wody dla jego rozdęcia i lepszego uwidocznienia zmian w ścianie żołądka oraz z dożylnym podaniem środka cieniującego.

Nacieki w obrębie jelit zarówno cienkiego jak i grubego łatwiej jest wykryć w konwencjonalnym badaniu radiologicznym z doustnym podaniem barytu czy wlewem doobyticznym.

Jelita ze względu na ich kręty przebieg są trudne do oceny w badaniu tomografii komputerowej. Nacieki jelit w tym badaniu są widoczne tylko wtedy, gdy są dostatecznie rozległe i towarzyszy im guz, przekraczający 2 cm średnicy.

W ocenie jelit lepszą metodą jest rezonans magnetyczny, ponieważ można wykonać badanie w różnych płaszczyznach, co lepiej uwidacznia jelita. Żadne z tych badań nie nadaje się do różnicowania wykrytych zmian.

Zajęcie przewodu pokarmowego może wystąpić również w chorobie zaawansowanej. Najczęściej wtedy nacieki chłoniacze szerzą się przez ciągłość od węzłów kreski czy dużych naczyń.

Trzustka również może być zajęta procesem chłoniaczym, najczęściej w przypadkach zaawansowanych kiedy nacieki szerzą się od strony węzłów. Pierwotne zajęcie tego narządu jest niezwykle rzadkie.

Układ moczowy

Pierwotna lokalizacja nacieków chłoniaka w nerce jako lokalizacja pozawęzłowa jest bardzo rzadka. Częściej nacieki przechodzą i obejmują nerkę od strony węzłów zaotrzewnowych.

Podstawowym badaniem w diagnostyce zmian w nerkach jest tomografia komputerowa. Nacieki chłoniaka w nerkach mogą mieć różny obraz w tym badaniu. Mogą obejmować całą nerkę, powodując jej obrzęk i powiększenie imitując nacieki zapalne. Mogą występować w postaci nacieków ogniskowych, guzowatych w czym przypominają inne pierwotne nowotwory lub przerzuty nowotworowe do nerek. Nie można postawić rozpoznania chłoniaka nerki jedynie na podstawie badania obrazowego.

Chłoniaki mogą również występować w pęcherzu moczowym. I w tych przypadkach w badaniach obrazowych nie różnią się od innych zmian nowotworowych w tej lokalizacji.

W przypadku lokalizacji w pęcherzu badanie rezonansu magnetycznego przewyższa badanie tomografii komputerowej w ocenie miejscowej rozległości zmian.

Ośrodkowy układ nerwowy

Pierwotny chłoniak mógu jest niezwykle rzadki, stanowi 1-3% wszystkich chłoniaków. Znacznie częściej zajęcie mózgu jest wynikiem uogólnionej progresji choroby.

Zmiany ogniskowe w mózgu najczęściej występują w okolicach okołokomorowych, istocie białej obu półkul oraz ciele modzelowatym. Mogą występować w postaci pojedynczego ogniska lub wielogniskowo.

Pojedyncze ognisko w mózgu zawsze wymaga różnicowania z glejakami. W badaniu rezonansu magnetycznego, które jest badaniem z wyboru w diagnostyce tego regionu ogniska chłoniaka od glejaków odróżnia relatywnie niski sygnał w obrazach T2-zależnych.

Poza strukturami mózgu chłoniaki często występują w postaci nacieków w oponach, co można wykryć jedynie badaniem rezonansu magnetycznego.

Pierwotne zajęcie rdzenia kręgowego występuje niezwykle rzadko. Najczęściej zmiany szerzą się na kręgosłup rdzeń kręgowy przez ciągłość od strony nacieków w węzłach chłonnych.

W ocenie zajęcia opon oraz rdzenia kręgowego metodą z wyboru jest badanie rezonansu magnetycznego.

Głowa i szyja

Chłoniaki na szyi w lokalizacji typowej zajmują węzły chłonne, co jest dobrze dostępne w badaniu ultrasonograficznym.

Pozawęzłowa lokalizacja chłoniaka w tym rejonie najczęściej dotyczy migdałków, głównie podniebiennych. Jest to druga co do częstości lokalizacja pozawęzłowa.

Inne rzadsze lokalizacje to zatoki oboczne nosa, oczodoły lub tkanki miękkie struktur głębokich twarzoczaszki. W każdej z tej lokalizacji metodą diagnostyczną, która najbardziej kompleksowo ocenia zmiany jest tomografia komputerowa.

W badaniach obrazowych nacieki chłoniacze mają podobny obraz do znacznie częstszych w tym rejonie raków. Obie te patologie zawsze muszą być różnicowane między sobą, co nie jest możliwe na podstawie badań obrazowych. O rozpoznaniu decyduje wynik badania mikroskopowego pobranego materiału.

Szczególną postacią chłoniaka pozawęzłowego jest chłoniak oczodołu. Zajmuje on zwykle tkanki miękkie oczodołu w większości przypadków pozastoiżkowo. W przypadkach zaawansowanych nacieki wypełniają zarówno stożek jak i tkanki pozastoiżkowe. I w tych przypadkach o rozpoznaniu decyduje badanie mikroskopowe.

W różnicowaniu należy brać pod uwagę nacieki zapalne.

Chłoniaki oczodołów w większości przypadków mają dobre rokowanie i leczone są miejscowo, co wyróżnia je wśród reszty chłoniaków.

W diagnostyce obrazowej metodą z wyboru jest rezonans magnetyczny, który znakomicie uwidacznia wszystkie struktury oczodołu. Badanie tomografii komputerowej ma przewagę jedynie w ocenie destrukcji kostnej, która w chłoniakach występuje niezwykle rzadko.

Kości

Pierwotny chłoniak kości jest niezwykle rzadką jednostką chorobową. Stanowi około 5% wszystkich pierwotnych guzów kości.

Równocześnie wśród złośliwych guzów kości jest jednostką o najlepszym rokowaniu, z wysokim odsetkiem 5-letnich przeżyć.

W badaniach obrazowych pierwotny chłoniak kości ma objawy identyczne jak guzy drobnokomórkowe, do których zresztą jest zaliczany. Od pierwotnego guza Ewinga odróżnia go jedynie znacznie mniejszy nacieki w tkankach miękkich, otaczających kość.

Pierwotny chłoniak kości może występować w każdym wieku u ludzi dorosłych jednak szczyt zachorowań przypada na 50-60 lat. Może również występować prawie w każdej lokalizacji w szkielecie ale najczęściej dotyczy kości długich w okolicach dużych stawów.

Chłoniaki kości w odróżnieniu od innych guzów kości zawsze są leczone zachowawczo w sposób skojarzony – napromienianiem połączonym z chemioterapią.

Podobnie jak we wszystkich pierwotnych guzach kości podstawowym badaniem jest klasyczne zdjęcie radiologiczne kości. Dla oceny rozległości zmiany i dobrego zaplanowania napromieniania metodą z wyboru jest badanie rezonansem magnetycznym.

Podsumowanie

Badania obrazowe są podstawową metodą do wykrywania zmian lecz rozpoznanie musi opierać się na badaniu mikroskopowym pobranej tkanki.

W ocenie stopnia zaawansowania chłoniaków badania obrazowe są podstawową metodą. Dla pełnego wystopniowania tej choroby konieczny jest następujący zestaw badań obrazowych:

1. zdjęcie klatki piersiowej w dwóch projekcjach z pomiarem wielkości guza w śródpiersiu
2. badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z dożylnym podaniem środka cieniującego
3. badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej z oceną wątroby i śledziony
4. badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy z dożylnym podaniem środka cieniującego oraz doustnym podaniem pozytywnego środka kontrastowego.

W przypadku występowania objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego, kości itp. należy poszerzyć diagnostykę o dodatkowe badania – badanie rezonansu magnetycznego, zdjęcia kostne lub pasaż przewodu pokarmowego.

Te same badania służą do monitorowania przebiegu oraz oceny odpowiedzi na leczenie. Rola innych metod oceny odpowiedzi na leczenie jest omówiona w osobnych rozdziałach.

Każdy nawrót choroby wymaga ponownego wystopniowania według przedstawionego powyżej algorytmu.

Piśmiennictwo

1. Aiken A.H., Glastonbury C.: „Imaging Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma in the head and neck“ 2008, Radiol Clin N Am 46, 363-378.
2. Chua S.C., Rozalli F.I., O'Connor S.R.: „Imaging features of primary extranodal lymphomas“ 2009, Clinical Radiol 64, 574-588.
3. Delbeke D., Stroobans S., de Kerville E. i in.: „Expert opinions on Positron Emission Tomography and computed tomography imaging in lymphoma“ 2009, The Oncologist, 14, 30-40.
4. Engin G., Korman U.: „Gastrointestinal lymphoma: a spectrum of fluoroscopic and CT findings“ 2010, Diagn Interv Radiol, 10, 130-132.
5. Ghai S., Pattison J., Ghai S. i in.: „Primary gastrointestinal lymphoma: spectrum of imaging findings with pathologic correlation 2007“ Radiographics, 27, 1371-1388.
6. Haldorsen I.S., Espeland A., Larsson E.M.: „Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging“ 2011, Am J Neuroradiol, 10, 1-9.
7. Haque S., Meng L., Abrey L.E i in.: „Imaging of lymphoma of central nervous system, spine and orbit“ 2008, Radiol Clin N Am, 46, 339-361.
8. Hwang S.: „Imaging of lymphoma of the musculoskeletal system“ 2008, Radiol Clin N Am, 46, 379-396.
9. Kwee T.C., Kwee R.M., Nievelstein R.A.: „Imaging in staging of malignant lymphoma: a systemic review“ 2008, Blood, 111, 2, 504-516.

VIII. Zastosowanie USG w diagnostyce chłoniaków

Ewa GORCZYCA- WIŚNIEWSKA

Ultrasonografia ze względu na dostępność, niski koszt, nieinwazyjność jest ważną metodą obrazową mającą szerokie zastosowanie w klinice chłoniaków jako:

1. badanie pierwszego kontaktu wykrywające zmiany podejrzane o chłoniaczy charakter
2. wygodne narzędzie do wykonania biopsji celowanej w celu pobrania materiału do badań cytologicznych lub histopatologicznych
3. jedna z metod obrazowych przy ustalaniu stopnia zaawansowania klinicznego choroby
4. łatwa w wykonaniu, nieinwazyjna, bez/lub ze środkami kontrastującymi wczesna metoda oceny skuteczności leczenia onkologicznego
5. narzędzie do diagnostyki powikłań związanych z terapią
6. badania „okresowe” kontrolne w okresie remisji.

W ostatnich 10 latach pojawiły się specjalistyczne metody ultradźwiękowe, które coraz częściej stają się podstawową metodą obrazową stosowaną w diagnostyce i leczeniu chłoniaków. Są to przede wszystkim:

- endoskopowa ultrasonografia EUS – niezwykle przydatna w diagnostyce chłoniaków śródpiersia, żołądka, jelit, trzustki
- echokardiografia ECHO -konieczny element przy ustalaniu wskazań lub przeciwwskazań do danej terapii i oceny jej skutków ubocznych
- ultrasonografia wysokiej rozdzielczości HRUS – niezbędna w ocenie zmian węzłowych, chłoniaków narządów położonych powierzchownie: tarczycy, sutka, jąder, oczodołów, ślinianek, jak również chłoniaków skóry
- badania przezpochwowe TV, transrektalne TR i przezcewkowe TRU – bez których trudno obecnie mówić o chłoniakach w narządach rodnych, gruczole krokowym, pęcherzu moczowym czy odbytnicy
- techniki obrazujące przepływy naczyniowe w zmianach chłoniaczych: obrazowanie dopplerowskie (Color, Power, tzw. Doppler kierunkowy i inne). Dożylne podanie środka

kontrastującego (np.SONOVUE) pozwala na precyzyjną ocenę unaczynienia oraz wykonanie badań czynnościowych zarówno węzłów jak i zmian pozawęzłowych.

Chłoniaki nie-Hodkina (*Non-Hodkin Lymphoma* – NHL) ze względu na dużą różnorodność komórek limfoidalnych obecnych w różnych narządach mogą manifestować się różnymi objawami klinicznymi i licznymi bardzo zróżnicowanymi obrazami ultrasonograficznymi związanymi z powiększeniem węzłów chłonnych (adenopatia szyjna, pachowa, płyn w jamach opłucnej, splenomegalia, wodobrzusze, obrzęk kończyn) oraz naciekami/guzami chłoniaczymi pozawęzłowymi i pozalimfatycznymi (NHL oczodołu, ślinianki, tarczycy, sutka, płuca i opłucnej, serca i osierdzia oraz przewodu pokarmowego, trzustki, nerek, nadnerczy, narządów rozrodczych).

U prawie 95% chorych z chłoniakiem Hodgkina – (HL) występuje niebolesne powiększenie węzłów chłonnych, często tworzących pakiety. Najczęściej zajęte są węzły chłonne powyżej przepony: szyjne, nadobojczykowe, pachowe i śródpiersia.

Dzisiaj trudno sobie wyobrazić diagnostykę obwodowych węzłów chłonnych bez badań USG [1]. Prawidłowy węzeł chłonny w badaniu USG cechuje się: owalnym kształtem, ze stosunkiem długości do szerokości >2 ($L/W > 2$), największym wymiarem poprzecznym <10 mm, hiperechogeniczną wnęką, jednorodną hipoechogeniczną korą. W obrazowaniu Dopplerowskim unaczynienie powinno być widoczne jedynie we wnęcie i odwnętkowo [2].

Natomiast typowy obraz sonograficzny chłoniaczych zmian węzłowych to [3,4,5]:

- liczne, powiększone węzły chłonne >2 cm, bez martwicy, z tendencją do tworzenia pakietów
- kulisty kształt węzłów: stosunek długości do szerokości $L/W < 2$
- obniżona echogeniczność i mozaikowa echostruktura
- nie rzadko wzmocnienie akustyczne za węzłem
- brak prawidłowego hiperechogenicznego echa wnęki
- wzmożone unaczynienie w technikach Dopplerowskich: widoczne naczynia wnękowe i obwodowe; współczynnik oporu naczyniowego $RI > 0,7$
- zajęcie węzłów chłonnych podżuchwowych, potylicznych i zagardłowych sugeruje NHL
- HL typowo zajmuje najpierw dolne węzły szyjne.

Badanie USG jest najczęściej wykonywanym badaniem obrazowym narządów położonych powierzchownie (tarczycy, sutka, ślinianek) oraz jamy brzusznej. Jest idealną metodą do oceny zarówno narządów mięszzowych jak i zmian węzłowych.

Poniżej wyszczególniono nieprawidłowe obrazy ultrasonograficzne, które powinny wzbudzić niepokój onkologiczny i uruchomić dalszą diagnostykę w kierunku chłoniaka:

1. zmiany ogniskowe hipoechogeniczne (o obniżonej echogeniczności w stosunku do otaczających tkanek) w narządach mięszzowych
2. zmiany ogniskowe bez wyraźnej torebki lub z pseudotorebką
3. zmiany o jednorodnej echostrukturze, świadczącej o zwiększonej komórkowości
4. nieprawidłowe, najczęściej zwiększone, chaotyczne unaczynienie zmian ogniskowych
5. powiększone, kuliste węzły chłonne, bez widocznej wnęki, z patologicznym unaczynieniem, często tworzące pakiety, zwłaszcza gdy towarzyszy im:

- obecność wolnego płynu w jamie opłucnej, otrzewnej, osierdziu
- zaburzenie perystaltyki jelit
- zakrzepica żylna w układzie wrotnym, żyłach nerkowych i VCI, żyłach kończyn
- powiększenie śledziony
- odcinkowe pogrubienie ścian żołądka, jelit.

Ocena żołądka i jelit w badaniu USG przez powłoki brzuszne wymaga nowoczesnego sprzętu, dużego doświadczenia lekarza wykonującego badanie oraz prawidłowego przygotowania chorego do badania. Dlatego nie rzadko skuteczność diagnostyczna przesiewowych badań USG jamy brzusznej jest niezadowalająca a chłoniaki przewodu pokarmowego bywają wykrywane w zaawansowanym stadium choroby. Rozwiązaniem tych trudności jest połączenie badania endoskopowego z badaniem USG (EUS). Endosonografia z możliwością wykonania biopsji celowanej radykalnie zmieniła wczesną diagnostykę i ocenę stopnia zaawansowania chłoniaków śródpiersia, serca, żołądka, jelit i trzustki.

Podobnie ocena USG gruczołu krokowego w badaniu przezodbytniczym (TRUS) przeszła na stałe do onkologii urologicznej a badania USG przezpochwowe (TV) do schematu wczesnego wykrywania nowotworów jajnika i macicy [6].

Omawiając diagnostykę obrazową chłoniaków należy wspomnieć także o typowych obrazach ultrasonograficznych chłoniaków nerek (powiększone nerki, okrągłe, z pseudotorbielami), NHL trzustki (powiększona, o obniżonej echogeniczności, ale bez poszerzenia dróg żółciowych, bez objawów klinicznych ostrego zapalenia) oraz chłoniaka żołądka (znaczne pogrubienie ściany z patologicznym unaczynieniem).

Podejrzenie chłoniaka zawsze wymaga weryfikacji mikroskopowej a posługiwanie się obrazem USG w czasie wykonywania biopsji pozwala na bardzo precyzyjne pobranie materiału cytologicznego lub histologicznego do dalszych badań specjalistycznych.

Dzięki wykrywaniu zmian bardzo wczesnych i małych, nowoczesna ultrasonografia ze stosowaniem środków kontrastowych coraz częściej wpływa na ocenę stopnia zaawansowania klinicznego chłoniaka. Dobrym przykładem są zmiany pozawęzłowe w chłoniakach nieziarniczych w śledzionie czy wątrobie [7], narządzie rodym, jądrach, tarczycy, sutku oraz zmiany węzłowe obwodowo i w śródpiersiu oraz jamie brzusznej (dostępne w badaniach USG endoskopowych USG: przezprzełykowym, EUS żołądka, jelit, TR odbytnicy).

Obecnie badanie USG nie jest jeszcze metodą obrazową stosowaną rutynowo przy ocenie skuteczności leczenia onkologicznego RECIST opartej na pomiarach wielkości zmian chorobowych w badaniu TK. Jednak prowadzone badania z zastosowaniem nowoczesnych technik USG i kontrastów ultradźwiękowych dowodzą, że w badaniu USG różnice w unaczynieniu i echostrukturze zmiany ogniskowej uchwytne są znacznie wcześniej niż widoczna w TK zmiana wielkości [8].

Piśmiennictwo

1. Ahuja AT, Ying M.; Sonographic Evaluation of Cervical Lymph Nodes. *AJR* 2005; 184:1691-1699.
2. Ying M, Ahuja A. Sonography of neck lymph nodes. *Clin Radiol* 2003; 58:351 –358.
3. Ahuja A, Ying M. Sonography of neck lymph nodes. *Clin Radiol* 2003; 58:359 –366.
4. Ahuja AT, Ying M, et al.; 'Pseudocystic' appearance of non-Hodgkin's lymphomatous nodes: an infrequent finding with high-resolution transducers. *Clin Radiol* 2001; 56:111 –11.

5. Picardi Mm, Ciancia R et al.; Estimation of bulky lymph nodes by power Doppler ultrasound scanning in patients with Hodgkin's lymphoma: a prospective study; *Haematologica/the hematology journal* | 2006; 91(7).
6. van Nagell JR Jr, DePriest PD, et al.; Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer*. 2007 May 1;109(9):1887-96.
7. Picardi M, Soricelli et al.; Contrast-enhanced harmonic compound US of the spleen to increase staging accuracy in patients with Hodgkin lymphoma: a prospective study. *Radiology*. 2009 May;251(2):574 -82.
8. Lassau N, Chami L, et al.: Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) with quantification of tumor perfusion: a new diagnostic tool to evaluate the early effects of antiangiogenic treatment. *Eur Radiol*. 2007 Dec;17 Suppl 6:F89-98.

IX. Badanie PET/CT w diagnostyce chłoniaków

Agnieszka FIJOŁEK-WARSZEWSKA

Połączenie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z tomografią komputerową (CT) – PET/CT jest jednym z najnowszych osiągnięć w dziedzinie diagnostyki obrazowej. Niniejszy rozdział omawia zastosowanie badania PET/CT w diagnostyce chłoniaków. Zaprezentowane zostały podstawowe informacje dotyczące badania PET (w tym podstawy metaboliczne), informacje dotyczące badania PET/CT, a następnie omówiono zastosowanie badania w ocenie stopnia zaawansowania oraz we wczesnej i końcowej ocenie skuteczności leczenia chłoniaków.

Podstawy badania PET

Standardowe techniki obrazowe jak rentgen, CT, MRI, USG dostarczają głównie informacji o zmianach struktur anatomicznych. Ważnym ograniczeniem tych technik diagnostycznych jest fakt, że ocena zmian chorobowych opiera się głównie na podstawie kryterium wielkości. Dla przykładu chorobowo zmieniony węzeł chłonny, poniżej 10 mm w osi krótkiej, nie będzie uznany jako patologiczny w oparciu o kryteria oceny CT [1,2], podczas gdy powiększone odczynowo (w przebiegu infekcji) węzły chłonne mogą zostać błędnie zinterpretowane jako związane z procesem rozrostowym.

Podczas gdy CT, MRI dostarczają informacji o zmianach strukturalnych metoda PET dostarcza informacji dotyczących aktywności metabolicznej zmian. Polega ona na zastosowaniu cząsteczek typowych dla danego szlaku metabolicznego, znakowanych izotopem o krótkim czasie połowicznego rozpadu, emitującym podczas rozpadu pozytron.

Po podaniu radiofarmaceutyku jest on gromadzony przez komórki o zwiększonym metabolizmie, a detekcja rozpadu izotopu dostarcza informacji o lokalizacji ogniska wzmożonego wychwytu. Emitowany pozyton po przebyciu kilku milimetrów łączy się z elektronem w tkankach i ulega anihilacji emitując dwa kwanty promieniowania gamma o energii 511 keV poruszające się w dwóch przeciwnych kierunkach (pod kątem 180 stopni). Pierścieniowo skonstruowany detektor rejestruje pary kwantów promieniowania i kompute-

rowo tworzy obraz lokalizacji promieniowania/emitowania pozytonów, a co za tym idzie lokalizację miejsca zwiększonego gromadzenia znacznika.

Najczęściej stosowanym radiofarmaceutykiem jest fluorodeoksyglukoza (FDG) – analog glukozy wyznakowany fluorem ^{18}F o czasie połowicznego rozpadu 109 minut. Zwiększony wychwyt ^{18}F -FDG przez komórki nowotworowe wynika z faktu, zaobserwowanego przez Otto Heinricha Warburga, że szybko dzielące się komórki nowotworowe wykazują wysokie zapotrzebowanie na ATP-azę wytwarzaną w procesie glikolizy [3].

Cząsteczka ^{18}F -FDG z krwioobiegu wychwytywana jest przez komórki, podobnie jak glukoza, przez błonowe transportery glukozy (GLUT). Komórki nowotworowe bardziej intensywnie niż zdrowe komórki wychwytyują FDG dzięki zwiększonej liczbie błonowych transporterów glukozy (GLUT 1). W komórkach FDG jest przez pierwszy enzym szlaku glikolizy, heksokinazę, przekształcana w FDG-6 fosforan. W komórkach nowotworowych nastawionych na glikolizę jako podstawowe źródło energii zwiększona jest ekspresja heksokinazy w porównaniu do komórek zdrowych. FDG-6 fosforan nie jest substratem dla kolejnych enzymów szlaku glikolizy, nie może również dyfundować na zewnątrz komórki ani ulegać defosforylacji do FDG – zostaje uwięziony w komórce. W szybkim czasie gromadzi się więc w komórkach nowotworowych w znacznie większej ilości niż w otaczających zdrowych komórkach. Dopiero po rozpadzie izotopu fluoru, którym wyznakowana jest cząsteczka, zostaje ona przekształcona do postaci, w której jest metabolizowana w tym samym szlaku co glukoza, z wytworzeniem nieradioaktywnych produktów końcowych.

Właściwa ocena aktywności metabolicznej glukozy w tkankach wymaga specjalnego przygotowania pacjenta do badania. Pacjent powinien być 4-6 godzin po ostatnim posiłku, tak by poziom glukozy i insuliny nie były zbyt wysokie. Mierzony przed wstrzyknięciem FDG poziom glukozy nie powinien przekraczać 150 mg/dl, a w przypadku pacjentów z cukrzycą 200 mg/dl. Pacjent powinien unikać 24 godziny przed badaniem wysiłku fizycznego celem zminimalizowania wychwytu znacznika w mięśniach. Po wstrzyknięciu znacznika powinien przez 40-90 minut odpoczywać, unikając aktywności mięśniowej oraz pić wodę niegazowaną ok. 1 litra celem właściwego klirensu znacznika.

Fizjologicznie znacznik gromadzi się w tkankach wychwytyjących glukozę takich jak mózg, wątroba, miokardium, tkanka mięśniowa, tkanka tłuszczowa brunatna. Fizjologiczne, miernie zwiększone, gromadzenie znacznika może występować w tkance limfatycznej gardła, śliniankach, grasicy u dzieci oraz w przetrwałej grasicy u dorosłych, w proksymalnej części żołądka, jelicie grubym (głównie we wstępnicy), w jądrach, macicy i jajnikach w zależności od fazy cyklu miesięcznego. FDG wydalone jest z moczem w formie niezmienionej, stąd w badaniu widoczna zwiększona aktywność w układzie kielichowo-miedniczkowym nerek, moczowodach, pęcherzu moczowym. Fizjologiczne, zwiększone gromadzenie znacznika, może utrudniać interpretację zmian w tych lokalizacjach np. zmiany w CUN, układzie moczowym.

Wyniki fałszywie ujemne mogą pojawiać się w przypadku zmian małych – rozdzielczość metody PET to ok 5-8 mm, stąd zmiany poniżej tej wielkości, potencjalnie wychwytyjące znacznik, mogą nie zostać uwidocznione. Niektóre typy nowotworów nie wykazują wzmożonego metabolizmu glukozy – należą do nich rak prostaty, rak oskrzelowo-pęcherzykowy, rak jasnokomórkowy nerki, rak żołądka o utkaniu śluzowym, postaci indolentne mięsaków. Spośród chłoniaków niższym poziomem gromadzenia FDG, mogący powodować wyniki fałszywie ujem-

ne, cechują się postaci indolentne chłoniaków nieziarniczych, przewlekła białaczka limfocytowa CLL, chłoniak z małych limfocytów SLL, chłoniak MALT, chłoniaki przewodu pokarmowego.

Wyniki fałszywie dodatnie najczęściej wynikają z współwystępowania infekcji jak również obecności odczynów zapalnych po przebytych leczeniach wykazujących wzmożone gromadzenie FDG. W śródpiersiu często przyczyną wyników fałszywie dodatnich jest fizjologiczna aktywność metaboliczna w grasicy oraz zwiększona jej aktywność po przebytych leczeniach. Rozlane zwiększone gromadzenie znacznika w śledzionie oraz w szpiku kostnym może być związane ze stosowaniem czynników wzrostu lub z odczynowym pobudzeniem szpiku kostnego po zastosowanej chemioterapii.

W interpretacji wychwytu znacznika wykorzystuje się w praktyce klinicznej ocenę wizualną oraz półilościową SUV (*standardized uptake value* – wystandaryzowana wielkość wychwytu). Do czynników mających wpływ na ogólny poziom wychwytu znacznika należą: czas od podania znacznika do momentu akwizycji (wychwyt znacznika rośnie z czasem do 90 min po wstrzyknięciu znacznika), poziom glukozy w trakcie badania, wielkość zmiany, heterogenność guza, a także parametry rekonstrukcji obrazu [4].

Badanie PET/CT

Obecnie powszechnie stosowane są systemy PET/CT umożliwiające niemal jednoczasowe wykonywanie badania CT i badania PET. Połączenie informacji uzyskiwanych z obrazowania czynnościowego (PET) oraz anatomicznego (CT) zwiększa czułość i specyficzność badania. W badaniu Freudenberga i współpracowników [6] porównano czułość badania FDG PET/CT z badaniami CT oraz PET wykonywanymi oddzielnie oraz z badaniami PET oraz CT wykonanych oddzielnie lecz interpretowanych łącznie, u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem. Na grupie 27 pacjentów oceniono czułość samego badania CT na 78%, samego badania FDG PET na 86%, podczas gdy badań CT i PET wykonanych oddzielnie, ale ocenianych i porównywanych jednocześnie na 93% oraz badania PET/CT na 93%. Wyniki wskazują, iż informacje uzyskane w badaniu czynnościowym muszą być uzupełnione o badanie anatomiczne (CT lub MRI) celem pełnej oceny. Pozwala to głównie uniknąć fałszywie pozytywnych wyników badania PET np. wychwytu w tkance tłuszczowej brunatnej, układzie moczowym.

Istnieje wiele protokołów wykonywania badania PET/CT. Obecnie najbardziej optymalnym wydaje się wykonywanie badania poczynając od *low dose* CT bez kontrastu dożylnego, a następnie wykonanie akwizycji PET z korekcją atenuacji w oparciu o badanie *low dose* CT. W zależności od problemu klinicznego można wykonać dodatkowe badanie CT z kontrastem dożylnym, przy czym niektórzy z badaczy wskazują na brak konieczności rozszerzania badania PET/CT o badanie CT z kontrastem dożylnym w chłoniakach [7]. Wg stanowiska *Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma* podczas wstępnej oceny stopnia zaawansowania choroby powinno się rutynowo wykonać diagnostyczne badanie CT z podaniem kontrastu dożylnego za pomocą skanera CT lub PET/CT. W przypadku wykonywania badania PET/CT do oceny skuteczności terapii nie wymaga się przeprowadzenia oddzielnego badania CT z kontrastem lub badania PET/CT z podawaniem kontrastu dożylnego, jeśli podczas wstępnej oceny stopnia zaawansowania nie stwierdzono zajęcia wątroby lub śledziony [5].

Przydatność badania PET/CT w poszczególnych typach chłoniaków

^{18}F -FDG jest najczęściej używanym znacznikiem w badaniach PET oraz PET/CT w chłoniakach (zarówno HL i NHL), a co za tym idzie o najlepiej udokumentowanej wartości diagnostycznej w ocenie stopnia zaawansowania i ocenie skuteczności leczenia poszczególnych typów chłoniaków.

W retrospektywnym badaniu Elstrom i współpracownicy porównali wyniki badania FDG-PET wykonane u 172 pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem, z oceną histopatologiczną wg klasyfikacji WHO [13]. Najczęstszym rozpoznaniem był chłoniak rozlany z dużych komórek B – Diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL (n. 51) następnie chłoniak Hodgkina – Hodgkin lymphoma HL (n. 47), chłoniak grudkowy – Follicular lymphoma FL (n. 42), chłoniak strefy brzeżnej – marginal zone lymphoma MZL (n. 12), chłoniak z komórek płaszczka – Mantle cell lymphoma MCL (n. 7), chłoniak z obwodowych komórek T-Peripheral T-cell lymphoma PTCL (n. 5).

Badanie FDG-PET było dodatnie u 161 (94%) pacjentów, u 11 (6%) pacjentów ujemne, w tym dodatnie u 100% pacjentów z DLBCL oraz MCL, u 98% pacjentów z HL i FL. Podczas gdy w przypadku MZL jedynie w 67% oraz w przypadku PTCL w 40%.

Pojedynczy przypadek HL ujemny w badaniu FDG-PET dotyczył wczesnej wznowy potwierdzonej histopatologicznie w podopłucnowym guzku płuca o średnicy poniżej 10 mm, pojedynczy przypadek FL ujemny w badaniu FDG-PET dotyczył przypadku zmiany w jelicie cienkim potwierdzonej w badaniu endoskopowym. Przyczyną wyników fałszywie ujemnych w obu powyższych przypadkach była wielkość zmian poniżej rozdzielczości PET.

Badanie wskazuje, że typ histopatologiczny jest podstawowym czynnikiem określającym przydatność metody FDG-PET w ocenie chłoniaków. W przypadku typowych awidnych postaci chłoniaków: DLBCL, MCL, HL, FL metoda może być użyteczna w ocenie aktywności metabolicznej zmian resztkowych nawet w przypadku braku badania wyjściowego.

W badaniu Dolberta i współpracowników [14] oceniano korelację pomiędzy typem histologicznym chłoniaka Hodgkina, a intensywnością wychwytu FDG: badanie nie wykazało znamiennych zmian różnic w gromadzeniu FDG zależnym od typu histologicznego.

Oprócz powszechnie stosowanego ^{18}F -FDG dostępne są również inne obiecujące radiofarmaceutyki: zarówno znakowane fluorem ^{18}F , jak na przykład ^{18}F fluorotymidyna (FLT) – marker proliferacji komórkowej, jak również węglem ^{11}C np. ^{11}C -metionina – marker metabolizmu białek. Zaletą fluorotymidyny w porównaniu do FDG może być fakt, iż nie jest ona wychwytywana przez tkanki w stanach zapalnych, co potencjalnie może być przydatne w ocenie skuteczności leczenia u pacjentów po radioterapii lub z współwystępującą infekcją. Niestety nie ma jeszcze wystarczającej liczby badań oceniających zastosowanie tych radiofarmaceutyków w diagnostyce poszczególnych typów chłoniaków.

PET/CT w ocenie stopnia zaawansowania choroby

Przydatność badania PET/CT w ocenie stopnia zaawansowania chłoniaków jest wysoka. Badania wykazują wyższą czułość FDG-PET (84%) w porównaniu do badania CT (79%) [15,16], dodatkowo część badaczy wskazuje na wysoką czułość badania w ocenie zajęcia szpiku kostnego co może pozwalać na uniknięcie rutynowo wykonywanej biopsji szpiku kostnego [17].

W badaniu Mooga i współpracowników obejmującym 60 pacjentów: 27 z HL oraz 33 z NHL w 8% przypadków ocena choroby na podstawie badania PET/CT wykazywała wyższy stopień zaawansowania w porównaniu z oceną przeprowadzoną na podstawie badania CT [18].

W retrospektywnym badaniu Schodera i współpracowników [19] wykazano iż w 44% przypadków wyniki badania PET/CT miały wpływ na zmianę postępowania, w 21% przypadków w ocenie na podstawie badania PET/CT choroba miała wyższy stopień zaawansowania niż w oparciu o inne badania.

Podobne wyniki uzyskano w retrospektywnym badaniu Naumanna i współpracowników [20] – w 20% przypadków nastąpiła zmiana stopnia oceny zaawansowania choroby, co w 18% przypadków miało potencjalny wpływ na zmianę postępowania terapeutycznego.

Na podstawie wieloośrodkowego badania przeprowadzonego we Włoszech [21] oceniającego stopień zaawansowania chłoniaka Hodgkina w oparciu o badanie CT oraz badanie FDG PET/CT określono, że badanie PET/CT jest bardziej czułe głównie w przypadku zajęcia narządów pozalimfatycznych (IV stopień zaawansowania). Zmiana oceny stopnia zaawansowania wiązała się w 11 przypadkach (6%) ze zmianą terapii. W przeprowadzonym badaniu nie zaobserwowano różnic zależnych od typu histologicznego HL.

Z uwagi na tezę, że rozdzielczość badania PET może być niewystarczająca do wykrycia umiarkowanego zajęcia szpiku kostnego, rutynową praktyką jest wykonywanie biopsji szpiku. Niektórzy badacze wskazują jednak na możliwość nieinwazyjnej oceny zajęcia szpiku kostnego w oparciu o badanie PET/CT. W retrospektywnym badaniu Mooga i współpracowników [22] porównano badania 78 pacjentów, u których wykonano biopsję szpiku kostnego, badanie PET/CT oraz w przypadku rozbieżności dodatkowo MRI. Badanie wykazało czułość 81% i specyficzność 100% badania PET/CT w detekcji zajęcia szpiku kostnego. Jedynie w 4 przypadkach wynik badania PET był fałszywie ujemny.

W wydaniu online Journal of Clinical Oncology ukazał się 8.08.2011 artykuł badaczy z Uniwersytetu w Lipsku oraz Uniwersytetu Medycznego Charité w Niemczech wskazujący na wysoką czułość i specyficzność badania PET/CT w ocenie zajęcia szpiku kostnego u dzieci z HL. Autorzy wskazują, że nieinwazyjne badanie PET/CT może być alternatywą dla inwazyjnej biopsji szpiku kostnego i może wyeliminować biopsje szpiku kostnego z rutynowo wykonywanych procedur w ocenie stopnia zaawansowania choroby. W ocenie wyjściowej wykonano CT klatki piersiowej, MRI lub CT szyi, brzucha i miednicy, biopsje szpiku kostnego w stopniu zaawansowania powyżej IIA. U dzieci u których podejrzewano zajęcie kości zalecano wykonanie scyntygrafii kości. U 175 pacjentów wykonano zarówno badanie PET/CT wyjściowe jak i biopsję szpiku kostnego. U 45 (26%) spośród 175 badanie PET było dodatnie w ocenie zajęcia szpiku kostnego. Tylko u 7 pacjentów (4%) spośród 175 wynik biopsji szpiku kostnego był dodatni, u wszystkich 7 obserwowano zmiany w układzie kostnym w badaniu PET/CT. Badania porównano w wynikami badań CT, MRI, scyntyografią kości. Nie uwidoczniono w badaniu PET/CT wyników fałszywie ujemnych. Główny autor dr Sandra Purz wskazuje na 100% czułość i 100% ujemną wartość predykcyjną badania PET w porównaniu do wyników biopsji szpiku kostnego, CT lub MRI.

Przeprowadzono kilka badań oceniających możliwość wykorzystania badania PET/CT celem różnicowania pomiędzy postaciami agresywnymi i indolentnymi chłoniaka. Mimo iż badania te nie potwierdziły tezy, że na podstawie badania PET/CT można zróżnicować postać agresywną od indolentnej, to w badaniu Schodera i współ. [23] zwrócono uwagę na fakt iż postacie indolentne miały SUV niższy niż postaci agresywne. Autorzy pracy zasugerowali, że wartość SUV powyżej 10 może przemawiać za większym prawdopodobieństwem postaci agresywnej chłoniaka.

W niektórych postaciach indolentnych NHL przyjmowana jest strategia *wait and watch* do momentu znamienego powiększenia zmian / progresji w badaniu CT. Niektórzy z

badaczy proponują rozszerzenie obserwacji o badanie FDG-PET/CT i rozważenie terapii w przypadku wzrostu aktywności metabolicznej zmian przy braku znamiennego ich powiększenia [24].

Badanie PET/CT po zakończeniu leczenia

Zaletą badania PET w ocenie skuteczności leczenia jest jego zdolność do rozróżniania zmian aktywnych metabolicznie od martwicy lub zwłóknienia w zmianach resztkowych, obecnych po leczeniu u prawie 60% pacjentów, bez innych klinicznych lub biochemicznych dowodów obecności choroby. Konwencjonalna, anatomiczna diagnostyka obrazowa nie pozwala na dokonanie takiego rozróżnienia, ponieważ morfologiczne cechy tych tkanek są często nie do odróżnienia.

W retrospektywnym badaniu Cremeriusa na grupie 27 pacjentów stwierdzono, że 15 pacjentów z potwierdzoną histopatologicznie aktywną chorobą po leczeniu oraz 11 spośród 12, którzy byli wolni od choroby zostali prawidłowo ocenieni w badaniu FDG-PET. W porównaniu z badaniem CT badanie FDG-PET wykazało wyższą specyficzność (92% vs 17%), dokładność (96% vs 63%) oraz wartość predykcyjną dodatnią (94% vs 60%) [27].

Mikhaeel i współpracownicy [28] porównali dokładność badania PET z badaniem CT w ocenie skuteczności leczenia u 49 pacjentów z agresywną postacią NHL. Badania PET przed i po leczeniu były wykonane u 45 pacjentów, 33 pacjentów miało wykonane badanie CT przed i po leczeniu. Wznowę procesu rozrostowego stwierdzono u 100% pacjentów z dodatnim wynikiem badania PET i u 17% z wynikiem ujemnym.

W retrospektywnym badaniu Zinzanigo [29] u 75 pacjentów z HL lub agresywnym NHL po chemioterapii i u części pacjentów także po radioterapii, zaobserwowano korelację pomiędzy wynikami badania PET a wznową choroby. 59 (79%) pacjentów miało wynik badania PET ujemny po zakończeniu leczenia, podczas gdy u 16 pacjentów stwierdzono wynik dodatni. U 14 spośród 16 pacjentów z wynikiem dodatnim wystąpiła wznowa procesu rozrostowego, średnio 9 miesięcy od zakończenia terapii, podczas gdy żaden z 59 pacjentów z ujemnym wynikiem badania PET nie miał wznowy procesu rozrostowego.

Z uwagi na znaczny wzrost wykorzystania badania PET w ocenie chłoniaków ziarniczych i nieziarniczych oraz fakt, iż kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej do oceny odpowiedzi na leczenie chłoniaków opublikowane w 1999 r. opierały się głównie na tomografii komputerowej i nie uwzględniały badania PET jako składowej w ocenie odpowiedzi na leczenie, powołano w 2007. *International Harmonization Project in Lymphoma* mający na celu ustalenie kryteriów oraz stworzenie wytycznych dotyczących przeprowadzania i interpretacji badania PET z zastosowaniem ^{18}F -FDG w celu oceny leczenia agresywnych chłoniaków (Tab. 1) [32].

Ogólnie stosowana jest definicja dodatniego wyniku badania PET, wykorzystująca ocenę wizualną w postaci ogniskowego lub rozproszonego wychwytu FDG w odniesieniu do tła w miejscu niezgodnym z normalną budową anatomiczną/fizjologiczną. Zgodnie z wytycznymi *International Harmonization Project in Lymphoma* w przypadku interpretacji badań PET, wykonanych w celu oceny odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii, sama wizualna ocena wystarcza do określenia, czy wynik badania PET jest dodatni czy ujemny (Tab. 2). Podejścia ilościowe i półilościowe np. wykorzystanie wystandaryzowanej wielkości wychwytu, SUV i ilościowe wydają się zbędne [5]. Badanie PET po zakończeniu lecze-

nia powinno być wykonywane co najmniej 3 tygodnie od zakończenia chemioterapii oraz 8-12 tygodni od zakończenia radioterapii celem zminimalizowania intensywności zmian odczynowych potencjalnie utrudniających interpretację badania PET [5]. W przypadku dodatniego badania PET po zakończonym leczeniu, co sugeruje aktywną chorobę, należy w miarę możliwości zawsze potwierdzić aktywną chorobę badaniem histopatologicznym, a jeśli nie jest to możliwe należy powtórzyć badanie PET za 6 tygodni (szczególnie w przypadku tylko jednego dodatniego ogniska).

Tabela 9.1. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie według *International Harmonization Project in Lymphoma 2007*

Odpowiedź	Określenie	Zmiany węzłowe	Śledziona, wątroba	Szpik
Całkowita remisja (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian chorobowych	a – chłoniaki avidne, lub dodatnie badanie wyjściowe PET – badanie PET ujemne niezależnie od wielkości zmian przetrwałych. b – chłoniaki o zmiennej avidności lub ujemne badanie wyjściowe PET – wielkość węzłów w CT musi wrócić do normy ($\leq 1,5\text{cm}$ lub $\leq 1,0\text{cm}$ zależnie od wielkości wyjściowej)	Niepowiększone, ustąpienie zmian ogniskowych	Ustąpienie nacieków w powtórnej biopsji, immunohistochemia negatywna, jeżeli morfologia niejednoznaczna
Częściowa remisja (PR)	Regresja zmian mierzalnych i brak nowych	$\geq 50\%$ zmniejszenie wymiarów SPD do 6 największych zmian, brak wzrostu innych zmian. a – chłoniaki avidne lub dodatnie badanie wyjściowe PET – PET dodatni w 1 lub więcej miejscach uprzednio zajętych b – chłoniaki o zmiennej avidności lub ujemne badanie wyjściowe PET – regresja zmian w CT	$\geq 50\%$ zmniejszenie wymiarów SPD zmian ogniskowych lub największego wymiaru zmiany pojedynczej, bez wzrostu wielkości narządów	Szpik zajęty przy spełnionych innych kryteriach CR. Nie ocenia się stopnia regresji zmian w szpiku, jeżeli przetrwały po leczeniu. Rodzaj komórek powinien być sprecyzowany
Choroba stabilna (SD)	Bez regresji, bez progresji	a – chłoniaki avidne lub dodatnie badanie wyjściowe PET – PET dodatni w miejscach uprzednio zajętych, bez nowych zmian w PET i CT b – chłoniaki o zmiennej avidności lub ujemne badanie wyjściowe PET – wielkości zmian w CT bez zmian		
Nawrót lub progresja (PD)	Nowa zmiana lub wzrost uprzednio obecnej o $>50\%$ w stosunku do najmniejszej wielkości	Wystąpienie nowej zmiany lub zmian $>1,5\text{ cm}$ w dowolnej osi, wzrost SPD o $\geq 50\%$ więcej niż jednego węzła lub $\geq 50\%$ wzrostu najdłuższego wymiaru węzła o uprzednim wymiarze $>1\text{ cm}$ w osi krótkiej. PET dodatni w przypadku chłoniaków avidnych lub dodatniego badania wyjściowego PET	Wzrost o $>50\%$ SPD uprzednio obecnych zmian w stosunku do najmniejszej wielkości	Wystąpienie lub nawrót zajęcia

SPD *sum of product diameters* – suma iloczynów wymiarów prostopadłych

Tabela 9.2. Zalecane kryteria oceny badania PET po zakończeniu leczenia u chorych z chłoniakami

Lokalizacja i wielkość zmiany	Badanie PET pozytywne	Badanie PET negatywne
węzłowa i pozawęzłowa ≥ 2 cm	wychwyt znacznika jest rozlany lub ogniskowy i wyższy od wychwytu w MBPS ¹ (niezależnie od lokalizacji zmiany)	brak wychwytu lub wychwyt znacznika jest rozlany i mniejszy od wychwytu w MBPS
węzłowa i pozawęzłowa <2cm	wychwyt znacznika > od otaczającego tła ² nawet jeżeli jest $\leq$ od wychwytu znacznika w wątrobie	brak wychwytu
zmiany w wątrobie i śledzionie ³	jeśli wychwyt znacznika wyższy, niż w pozostałym miększu śledziony/wątroby	wychwyt mniejszy lub równy wychwytowi pozostałemu miększu wątroby
w płucach ⁴ $\geq 1,5$ cm	wychwyt znacznika jest wyższy od wychwytu w MBPS	wychwyt znacznika jest niższy od wychwytu w MBPS
w płucach ⁴ <1,5 cm	wychwyt znacznika > od otaczającego tła nawet jeżeli jest $\leq$ od wychwytu znacznika w wątrobie	brak wychwytu

1 – pula krwi narządów śródpiersia (*mediastinal blood pool structures* – MBPS)

2 – przyjęcie za punkt odniesienia intensywność wychwytu otaczających tkanek wynika z zaniżania odczytywanej intensywności wychwytu małych zmian z powodu efektu uśredniania (*partial volume effect* – PVE)

3 – w przypadku rozlanego wzrostu intensywności znacznika w śledzionie za punkt odniesienia przyjmuje się intensywność gromadzenia znacznika w wątrobie

4 – tylko wtedy gdy były PET(+) przed leczeniem

Badanie PET/CT w trakcie leczenia

Wyniki badań obrazowych były wykorzystywane jako czynniki prognostyczne także przed wprowadzeniem PET, zgodnie z kliniczną obserwacją, że pacjenci szybko odpowiadający na zastosowane leczenie mają wyższe szanse na uzyskanie dłuższego przeżycia oraz dłuższego czasu wolnego od progresji.

W ostatnich latach badacze zwrócili uwagę, że wczesne badanie PET ma wysoką wartość rokowniczą. U prawie 80% chorych z HL stwierdzano ujemne badanie PET już po 2 cyklach ABVD. Prawdopodobieństwo 2 letniego przeżycia wolnego od choroby u chorych PET negatywnych po 2 cyklu ABVD wynosiło 95% natomiast u chorych PET dodatnich 15%. Zwraca uwagę fakt, że różnice te były widoczne zarówno u chorych z niskim (0-2) jak i wysokim (3-7) międzynarodowym wskaźnikiem prognostycznym (IPS), co sugeruje wyższość rokowniczą wczesnej oceny PET nad IPS [26].

W ocenie wczesnego badania PET początkowo korzystano z kryteriów stosowanych po zakończonym leczeniu. Jednak okazało się, że podejście to jest zbyt rygorystyczne – głównie w kwestii kwalifikacji chorych do intensywnego leczenia. W badaniu Hutchingsa i współpracowników wartość predykcyjna negatywnego wyniku badania PET wykonanego w trakcie leczenia była >95%, natomiast wartość predykcyjna dodatniego wyniku wczesnego badania PET tylko 60% [25]. U 10% pacjentów w obrębie zmian chorobowych utrzymywał się rozlany nieznacznie wzmożony wychwyt znacznika tzw. minimalny wychwyt rezydualny (*minimal residual uptake* – MRU) który wg kryteriów stosowanych po zakończonym leczeniu oceniany był jako wynik dodatni.

Badacze zaproponowali przyjęcie innych kryteriów badania dodatniego i ujemnego w ocenie wczesnego badania PET.

Na spotkaniu w Lugano w 2008 r. Malik Juweid zaproponował, aby za punkt odniesienia przyjąć wychwyt stwierdzany w wątrobie (Tab. 3). Przy przyjęciu kryteriów Juweida ujemna wartość predykcyjna zmniejsza się o 1%, natomiast dodatnia wartość predykcyjna rośnie o 20% (z 41 do 61%) w porównaniu do pracy Hutchingsa.

W przypadku wykonywania badań w trakcie leczenia termin badania powinien być zaplanowany tuż przed kolejnym cyklem chemioterapii np. od 17 do 21 dnia w cyklu 21 dniowym lub od 10 do 14 dnia w cyklu 14-dniowym [5].

Tabela 9.3. Proponowane przez Juweida zmiany w kryteriach oceny wczesnego badania PET

Lokalizacja i wielkość zmiany	Badanie PET pozytywne	Badanie PET negatywne
Węzłowa i pozawęzłowa ≥ 2 cm	wychwyt znacznika jest wyższy od wychwyty w wątrobie (niezależnie od lokalizacji zmiany)	brak wychwyty lub wychwyt znacznika jest niższy od wychwyty w wątrobie (nawet jeśli jest wyższy niż w MBPS ¹)
Węzłowa i pozawęzłowa < 2 cm	wychwyt znacznika $>$ od otaczającego tła ² nawet jeżeli jest $\leq$ od wychwyty znacznika w wątrobie	brak wychwyty
Zmiany w wątrobie i śledzionie	jeśli wychwyt znacznika wyższy, niż w pozostałym miąższu wątroby	wychwyt mniejszy lub równy wychwytywi pozostałemu miąższu wątroby
w płucach ³ $\geq 1,5$ cm	wychwyt znacznika jest wyższy od wychwyty w wątrobie	wychwyt znacznika jest niższy od wychwyty w wątrobie (nawet jeśli jest wyższy niż w MBPS)
w płucach ³ $< 1,5$ cm	wychwyt znacznika $>$ od otaczającego tła nawet jeżeli jest $\leq$ od wychwyty znacznika w wątrobie	brak wychwyty

1 – pula krwi narządów śródpiersia (*mediastinal blood pool structures* – MBPS)

2 – przyjęcie za punkt odniesienia intensywności wychwyty otaczających tkanek wynika z zaniżania odczytywanej intensywności wychwyty małych zmian z powodu efektu uśredniania (PVE)

3 – tylko wtedy gdy przed leczeniem były PET(+)

Badanie PET/CT w kontrolnej ocenie po leczeniu

Retrospektywne badania wskazują, że – większa liczba wznów procesu rozrostowego jest rozpoznawana w sytuacjach wznowy klinicznej w porównaniu do badań obrazowych asymptomatycznych pacjentów [10]. Badanie PET również nie wykazuje na podstawie dotychczasowych badań istotnej przewagi nad obserwacją kliniczną.

Jerusalem i współpracownicy [31] przeprowadzili badanie oceniające przydatność badania FDG/PET w rozpoznaniu przedklinicznej wznowy procesu rozrostowego u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina. Badanie wykonywano u 36 pacjentów co 4-6 miesięcy przez 2-3 lata po zakończeniu leczenia. Badanie kontrolne po 4-6 tygodniach było wykonywane

w każdym przypadku abnormalnego gromadzenia znacznika. 11 pacjentów miało dodatni wynik badania PET, z których tylko u 5 potwierdzono wznowę. U wszystkich 5 pacjentów niemal jednocześnie wystąpiła wznowa w badaniu klinicznym, laboratoryjnym lub CT. Nie rozpoznano wznowy w żadnym z przypadków ujemnego badania PET. U 6 z 11 pacjentów wynik badania PET był fałszywie dodatni, jednak w każdym z tych przypadków badanie kontrolne PET po 4-6 tygodniach wykluczyło wznowę.

Piśmiennictwo:

1. Dorfman RE, Alpern MB, Gross BH, Sandler MA. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. *Radiology*. 1991;180:319–322.
2. Glazer GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *AJR*. 1985;144:261–265.
3. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123:309–314.
4. Weber WA. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. *J Nucl Med*. 2005;46:983–995.
5. Malik E. Juweid Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 5 (February 10), 2007: pp. 571–578.
6. Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:325–329.
7. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging – do we need contrast-enhanced CT? *Radiology*. 2004;232:823–829.
8. Israel O, Front D, Epelbaum R, et al. Residual mass and negative gallium scintigraphy in treated lymphoma. *J Nucl Med*. 1990;31:365–368.
9. Front D, Bar-Shalom R, Israel O. The continuing clinical role of gallium 67 scintigraphy in the age of receptor imaging. *Semin Nucl Med*. 1997;27:68–74.
10. von Schulthess G.K. *Molecular Anatomic Imaging PET-CT Integrated Modality Imaging* Lippincott Williams & Wilkins 2003.
11. Paul R. Comparison of Fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med*. 1997;28:288–292.
12. Kostakoglu et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer*. 2002 Feb 15;94(4):879–88.
13. Elstrom et al. Utility of FDG PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood*. Ret FDG-classification. 2003 May 5;101(10):3875–3875-6.
14. Dobert N. et. al., Positron emission tomography in patients with Hodgkin's disease: correlation to histopathologic subtypes; *Cancer Biother Radiopharm*. 2003 Aug; 18(4):565–71.
15. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al: Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 86:266–273, 2001.
16. Najjar F, Hustinx R, Jerusalem G, et al. PET for staging low-grade NHL. *Cancer Biother Radiopharm*. 2001;16:297–304.
17. Sandra Purz, Christine Mauz-Körholz, Dieter Körholz, et al. [18F]fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Detection of Bone Marrow Involvement in Children and Adolescents With Hodgkin's Lymphoma *JCO* Aug 8, 2011; published online on August 8, 2011; DOI:10.1200/JCO.2010.32.4996.

18. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology*. 1997;203:795–80.
19. Schoder H, Meta J, Yap C, et al. Effect of whole-body 18F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. *J Nucl Med*. 2001;42:1139–114.
20. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 2004;90:620–62.
21. Rigacci et al. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol* (2007) 86:897–903.
22. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol*. 1998;16:603–60.
23. Schoder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:4643–465.
24. Blum RH, Seymour JF, Wirth A, MacManus M, Hicks RJ. Frequent impact of [18F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography on the staging and management of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2003;4:43–4.
25. Hutchings M, Mikhael NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16:1160–116.
26. Mikhael, N.G., et al., FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005. 16(9): p. 1514–1523.
27. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, Zimny M, Osieka R, Buell U. Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun*. 1998;19:1055–106.
28. Mikhael NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: comparison with CT. *Leuk Lymphoma*. 2000;39:543–553.
29. Zinzani PL, Fanti S, Battista G, et al. Predictive role of positron emission tomography (PET) in the outcome of lymphoma patients. *Br J Cancer*. 2004;91:850–85.
30. Schot B, van Imhoff G, Pruim J et al. Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in chemosensitive relapsed lymphoma. *Br J Haematol*. 2003;123:282–287.
31. Jerusalem G, Beguin Y et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2003;14:123–130.
32. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579–58.

X. Przewlekła białaczka limfocytowa

Lidia POPŁAWSKA

Epidemiologia, charakterystyka i rozpoznanie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęściej występującym typem białaczki, stanowiąc około 25-30% białaczek osób dorosłych, z częstością zachorowań 4: 100 000/rok. Jest chorobą nowotworową limfocytów B, w której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów i ich nadmiernej akumulacji w naciekanym szpiku, węzłach chłonnych, śledziony, rzadziej innych narządów. Występuje u osób starszych, średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 65 lat, mężczyźni chorują dwukrotnie częściej niż kobiety. Rozpoznanie CLL opiera się na stwierdzeniu hiperlimfocytozy B-komórkowej 5000/ μ L lub większej trwającej co najmniej 3 miesiące. Klonalne pochodzenie limfocytów wymaga oznaczenia fenotypu za pomocą cytometrii przepływowej. Limfocyty wykazują ekspresję komórek B: CD19, CD23, słabą ekspresją CD20, CD79b oraz immunoglobulin powierzchniowych sIg (IgM lub IgD) z obecnością jednego z łańcuchów lekkich κ lub λ oraz koekspresję antygenu CD 5 linii T-komórkowej. Zwykle brak ekspresji: CD10, cykliny D1 i FMC7. Limfocyty w rozmazie krwi mają wygląd dojrzałych komórek, z wąskim rąbkiem cytoplazmy i zbitym jądrem komórkowym [1]. Ponadto stwierdza się fragmenty rozpadłych limfocytów tzw. cienie Gumprechta. Czynniki warunkujące rozpoznanie CLL przedstawiono w Tabeli 10.1.

Tabela 10.1. Rozpoznanie CLL

Limfocytoza $>5000/\mu$ L

Charakterystyczny rozmaz krwi

Limfocyty atypowe/ niedojrzałe $< 55\%$ w rozmazie

Słaba ekspresja sIg (IgM lub IgD) z obecnością lekkich łańcuchów κ lub λ

Antygeny powierzchniowe linii B: CD19, CD20 (słaba), CD23

Antygen powierzchniowy linii T: CD5

Przebieg choroby w początkowym okresie jest bezobjawowy i często rozpoznanie stawiane jest przypadkowo, na podstawie rutynowo wykonanej morfologii krwi. Pierwszymi objawami choroby są najczęściej objawy ogólne: utrata masy ciała >10% w ciągu 6 miesięcy, podwyższona temperatura ciała utrzymująca się 2 tygodnie bez cech zakażenia, poty, osłabienie. W badaniu przedmiotowym stwierdza się limfadenopatię obwodową, rzadziej powiększenie śledziony i/lub wątroby. Może wystąpić zajęcie tkanki chłonnej pierścienia Waldeyera, rzadko innych narządów. Cechą charakterystyczną są zaburzenia układu odpornościowego związane z czynnościową niewydolnością limfocytów B pod względem produkcji przeciwciał i skłonność do zakażeń. Ponadto zaburzenia regulacji układu odpornościowego prowadzą w części przypadków do występowania niedokrwistości hemolitycznej czy małopłytkowości immunologicznej.

Rozpoznanie stawia się na podstawie obecności klonalnej hiperlimfocytozy B-komórkowej potwierdzonej badaniem cytometrii przepływowej i charakterystycznego obrazu rozmazu krwi obwodowej [1]. Inne badania nie są konieczne do postawienia właściwej diagnozy. Badanie szpiku kostnego jest rekomendowane przed rozpoczęciem leczenia mielosupresyjnego i w celu diagnostyki przyczyn niejasnych cytopenii. W rozmazie szpiku naciek limfocytów przekracza często 30% przy prawidłowej jego komórkowości. W surowicy krwi stwierdza się zazwyczaj podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), podwyższone stężenie beta2-mikroglobuliny, niskie stężenie immunoglobulin (rzadko stwierdza się gammapatię monoklonalną, najczęściej w zakresie IgM) oraz czasami dodatni bezpośredni test antyglobulinowy. Zalecane jest wykonanie badań obrazowych (tomografii komputerowej lub USG jamy brzusznej i miednicy oraz rtg klatki piersiowej) w celu oceny wyjściowego zaawansowania choroby i oceny odpowiedzi na leczenie. Ponadto zalecane są badania wirusologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby B i C oraz zakażenia CMV i HIV.

Wykonanie badań cytogenetycznych szczególnie badania metodą FISH (*fluorescent in situ hybridization*) oraz badań molekularnych pozwala na ocenę czynników rokowniczych białaczki.

Niezbędne jest badanie cytometrią przepływową, które poza stwierdzeniem obecności typowego fenotypowo białczkowego klonu nowotworowego pozwala na ocenę markerów CD38 i ZAP-70, mających znaczenie rokownicze.

Rozpoznanie różnicowe

W rozpoznaniu różnicowym CLL należy uwzględnić monoklonalną limfocytozę B-komórkową (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*), w której liczba komórek o charakterystycznym dla CLL fenotypie wynosi poniżej 5000/ μ L we krwi, ponadto nie występują objawy choroby i nie dochodzi do zajęcia szpiku, śledziony czy limfadenopatii. W 1-2% rocznie obserwuje się progresję MBL w CLL.

Chłoniak z małych limfocytów B (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) jest uznawany za tę samą chorobę co CLL [2]. Charakteryzuje się brakiem obrazu białczkowego, liczba limfocytów o identycznym immunofenotypie co CLL we krwi wynosi poniżej 5000/ μ L, nie stwierdza się zajęcia szpiku kostnego i cytopenii z wyparcia, charakterystyczne jest występowanie limfadenopatii. Obraz histopatologiczny węzłów chłonnych i innych objętych naciekiem narządów jest identyczny z CLL. W celu różnicowania z CLL należy wykluczyć obecność hiperlimfocytozy we krwi obwodowej. SLL występuje jedynie u około 5% chorych.

Prolimfocytowa białaczka B-komórkowa (*B-PLL*, *B-cell prolymphocytic leukemia*) występuje rzadko i stanowi 1% białaczek limfocytowych, występuje po 60. roku życia, najczęściej 65-69 lat, równie często u kobiet i mężczyzn. Charakteryzuje się obecnością we krwi obwodowej prolimfocytów stanowiących >55% całości limfocytozy [3]. W obrazie klinicznym częściej niż w CLL występuje splenomegalia przy nieobecności limfadenopatii. Komórki białaczkowe wykazują często brak ekspresji CD5 i CD23 oraz silną ekspresję CD20. Rokowanie jest złe, ponieważ białaczka słabo reaguje na leczenie. Średnie przeżycie wynosi 30-50 miesięcy.

Ponadto CLL wymaga różnicowania z:

- chłoniakiem z komórek płaszczu (patrz rozdział „Chłoniak z komórek płaszczu”)
- chłoniakiem śledzionowym, najczęściej chłoniakiem strefy brzeżnej (patrz rozdział Chłoniaki grudkowe i strefy brzeżnej)
- chłoniakiem strefy brzeżnej (patrz rozdział „Chłoniaki grudkowe i strefy brzeżnej”)
- białaczką włochatokomórkową (HCL, *hairy cell leukemia*): rzadki nowotwór stanowiący 2-3% białaczek osób dorosłych, najczęściej z komórek B, charakteryzuje się obecnością komórek limfoidalnych z wypustkami cytoplazmy naciekającymi krew obwodową, szpik i narządy limfatyczne. Fenotyp komórek charakteryzuje obecność antygenów pan-B: CD11c, CD103, CD25, FMC7. Często konieczne jest wykonanie trepanobiopsji szpiku z barwieniem na włókna retikulino-we. Próba uzyskania aspiratu szpiku często jest nieskuteczna (*punctio sicca*). Limfocyty białaczkowe wykazują aktywność fosfatazy kwaśnej odpornej na hamowanie winianem (TRAP, *tartrate resistant acid phosphatase*). HCL jest przewlekłą, mało agresywną chorobą, o średnim przeżyciu około 10 lat.

Różnicowanie CLL z innymi chłoniakami na podstawie immunofenotypu i zaburzeń cytogenetycznych przedstawiono w Tabeli 10.2 [4].

Przebieg kliniczny i czynniki rokownicze

Przebieg kliniczny CLL jest bardzo zróżnicowany. U części chorych przebieg jest przewlekły, często latami niewymagający leczenia, a przeżycia są długie, nawet 10-20-letnie. U pozostałej liczby chorych wcześniej występują wskazania do leczenia i dochodzi do szybkiej progresji po zastosowanym leczeniu. Do oceny stopnia zaawansowania CLL od wielu lat stosowane są zamiennie dwie klasyfikacje Rai [5] i Bineta [6]. Uwzględniają one parametry kliniczne jak limfadenopatia i hepatosplenomegalia oraz laboratoryjne jak niedokrwistość i małopłytkowość. Wadą pierwotnych klasyfikacji było nieuwzględnianie badań obrazowych oraz przyczyn niedokrwistości czy małopłytkowości. W ostatnio prezentowanych modyfikacjach klasyfikacji jedynie cytopenie z wyparcia spowodowane naciekiem białaczkowym szpiku decydują o kwalifikacji do grupy wysokiego ryzyka. Cytopenie autoimmunologiczne zazwyczaj dobrze reagują na leczenie i w mniejszym stopniu wpływają na rokowanie. Klasyfikacja wg Rai z odsetkami chorych, u których białaczka jest rozpoznawana w danym stopniu oraz medianami czasu przeżycia przedstawia [4,5,7] Tabela 10.3.

Tabela 10.2. Różnicowanie CLL z innymi chłoniakami na podstawie immunofenotypu i zaburzeń cytogenetycznych (Gribben JG, Blood 2010) [4]

Chłoniak	sIg	cIg	CD5	CD10	CD23	CD43	Cyklina D1	Białko Bcl-6 *	Zaburzenia genetyczne (%)	Gen IgVH
CLL	+	-/+	+	-	+	+	-	-	del 13q (50); del 11q (20); trisomia 12 (20); del 17p (10)	50% niezmutowany
LPL	+	+	-	-	-	-/+	-	-	t(9;14)-PAX5R	zmutowany
MCL	+	-	+	-	-	+	+	-	t(11;14)-BCL1R	niezmutowany, (rzadko zmutowany)
FL	+	-	-	+	-/+	-	-	-	t(14;18)-BCL2R	zmutowany
MZL węzłowy i pozawęzłowy	+	-/+	-	-	-/+	-/+	-	-	Trisomia 3, t(11;18)-API2/MLT; t(1;14)-BCL10R	zmutowany
MZL śledzionowy	+	-/+	-	-	-	-	-	-	del 7q21-32(40)	50% zmutowany

LPL – chłoniak limfoplasmocytowy (lymphoplasmacytic lymphoma)

MCL – chłoniak z komórek płaszczu (mantle cell lymphoma)

FL – chłoniak grudekowy (follicular lymphoma)

MZL – chłoniak strefy brzeżnej (marginal zone lymphoma)

+ oznacza ponad 90% komórek dodatnich, -/+ mniej niż 50% komórek dodatnich, - mniej niż 10% komórek dodatnich

*Fragmenty genomu mogą występować w MZL, MCL

Tabela 10.3. Klasyfikacja stopni zaawansowania wg Rai

Stopień zaawansowania	Odsetek chorych	Definicja	Mediana przeżycia
Niskie ryzyko 0	30	Limfocytoza $>5000/\mu\text{L}$	> 10 lat
Pośrednie ryzyko I II	25 25	Limfocytoza $>5000/\mu\text{L}$ i limfadenopatia Limfocytoza $>5000/\mu\text{L}$ i splenomegalia i/lub hepatomegalia z/bez limfadenopatii	7 lat
Wysokie ryzyko III IV	10 10	Limfocytoza $>5000/\mu\text{L}$ i Hb <11 g/dl z/bez limfadenopatii/ splenomegalii Limfocytoza $>5000/\mu\text{L}$ i małopłytkowość $<100\ 000/\mu\text{l}$ z lub bez limfadenopatii/splenomegalii	1,5- 3 lata

Klasyfikacja Bineta uwzględnia zajęcie 5 obszarów limfatycznych, są to 3 grupy węzłów chłonnych: szyjne, pachowe i pachwinowe – jedno- lub obustronne oraz śledziony, wątroby. Klasyfikację wg Bineta przedstawia Tabela 10.4 [4,6,7].

Tabela 10.4. Klasyfikacja stopni zaawansowania wg Bineta

Stopień zaawansowania	Odsetek chorych	Definicja	Mediana przeżycia
A	60	Zajęcie ≤ 3 obszarów limfatycznych	>10 lat
B	30	Zajęcie >3 obszarów limfatycznych	7 lat
C	10	Hb <10 g/dl lub małopłytkowość $< 100\ 000/\mu\text{l}$	1,5- 2,5 lat

Mediana czasu przeżycia jest zróżnicowana zależnie od stopnia zaawansowania białaczki. U ponad 60% chorych jest ona rozpoznawana w niskim stopniu zaawansowania. Nawet jednak wówczas może cechować się agresywnym przebiegiem. Na dynamikę białaczki wpływa bowiem szereg innych czynników prognostycznych. Najważniejszymi są:

- wartość bezwzględnej limfocytozy we krwi obwodowej $>30 \times 10^9/\text{l}$
- czas podwojenia limfocytozy ≤ 12 miesięcy.

Oba te parametry wpływają na przeżycie całkowite (OS) i i czas wolny od progresji (PFS). Innymi klinicznymi wskaźnikami prognostycznymi są wiek i płeć (starszy wiek i płeć męska – pogarszają rokowanie). Ponadto znaczenie ma charakter nacieku szpiku kostnego – guzkowy czy rozlany, stężenie beta 2 mikroglobuliny (B2M) w surowicy, obecność rozpuszczalnego antygenu CD23, aktywność kinazy tymidynowej i LDH. Duże znaczenie prognostyczne ma stwierdzenie w badaniu molekularnym mutacji genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin w jego zmiennym odcinku IGHV. Chorzy z mutacją IGHV mają szanse przeżycia nawet powyżej 20 lat, podczas gdy OS z niezmutowanym IGHV wynosi około 8 lat [8,9]. Zaburzenia cytogenetyczne pogarszające rokowanie wykrywane badaniem FISH to wg siły znaczenia prognostycznego:

del(17p13) – mediana przeżycia 2-3 lata (występuje u mniej niż 10% chorych)

del(11q22) – mediana przeżycia 6-7 lat (występuje u około 20% chorych).

Mediana przeżycia przy prawidłowym kariotypie podobnie jak przy trisomii 12 wynosi 9 lat.

Del 13q14 występuje u ponad 50% chorych i jeśli jest jedyną aberracją – poprawia rokowanie (mediana przeżycia 11 lat) [10]. Monitorowanie zmian cytogenetycznych wykazuje możliwość ich ewolucji [11]. W przypadku pojawienia się del(17p13) lub del(11q22) mediana przeżycia wynosi jedynie 1,3 lat [12]. W przypadku del(17p13) lub mutacji obejmującej locus genu p53 może dochodzić do chemiooporności i pogorszenia rokowania [13-15]. W przypadku del11 lub mutacji genu ATM położonego w locus 11q23, również pogarsza się rokowanie [16]. Istotne znaczenie pogarszające rokowanie ma ekspresja CD38 stwierdzana w > 30% komórek [8] oraz ZAP-70 stwierdzany w >20% komórek. W części przypadków CLL wysoka ekspresja CD38 i ZAP-70 koreluje z brakiem mutacji somatycznej IGHV. Ekspresja CD38 może ulegać zmianom w czasie trwania choroby. Wykazano, że ZAP-70 ma większą siłę prognostyczną niż stan mutacji IGVH. Znaczenie rokownicze ma również czas upływający od rozpoznania do włączenia leczenia <12 miesięcy oraz odpowiedź na leczenie i czas jej trwania. Brak CR po zastosowaniu leczenia Fludarabiną oraz wczesny nawrót/progresja <6-12 miesięcy po leczeniu są złymi czynnikami prognostycznymi. Niekorzystne czynniki prognostyczne w CLL przedstawia Tabela 10.5.

Tabela 10.5. Niekorzystne czynniki prognostyczne w CLL

Stopień zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania: III/IV wg Rai, C wg Bineta
Czas podwojenia limfocytozy ≤12 miesięcy
Limfocytoza >30 x 10 ⁹ /l
Zaawansowany wiek zachorowania
Płeć męska
Czas od rozpoznania do leczenia <12 miesięcy
Zła odpowiedź na leczenie
Czas trwania odpowiedzi na leczenie <6-12 miesięcy
Rozlany naciek szpiku
Brak mutacji genu IGHV
Ekspresja ZAP-70 >20% komórek
Ekspresja CD38 >30% komórek
del 11q22
Mutacja genu ATM
del 17p13
Mutacja genu p 53
Stężenie β2- mikroglobuliny w surowicy >3,5 mg/l
Wysoka aktywność kinazy tymidynowej w surowicy
Wysokie stężenie rozpuszczalnego receptora CD23 w surowicy

W przebiegu CLL, w ok. 10-20% przypadków, dochodzi do rozwoju niedokrwistości autoimmunohemolitycznej, rzadziej do małopłytkowości lub granulocytopenii autoimmunologicznej czy aplazji czysto czerwono krwinkowej. Zaburzenia te najczęściej dobrze reagują na leczenie i zazwyczaj nie pogarszają istotnie przebiegu CLL. Typowe są zaburzenia odporności w przebiegu choroby wynikające głównie z hipogammaglobulinemii, częste infekcje (zarówno bakteryjne jak wirusowe) występujące u chorych bywają częstą przyczyną zgonów. Rokowanie znacznie pogarsza transformacja CLL w chłoniaka rozlanego z komórek B (DLBC, *diffuse large B-cell lymphoma*), nosząca nazwę zespołu Richtera, występująca u ok. 10% chorych i zazwyczaj szybko prowadząca do zgonu. Rzadko CLL ulega transformacji w inne typy chłoniaków jak chłoniak z komórek płaszczka czy Hodgkina. Zaburzenia układu odpornościowego w przebiegu CLL są też przyczyną występowania wtórnych nowotworów jak rak skóry, rak oskrzela, czerniak i innych.

Leczenie

CLL jest chorobą przewlekłą, często długotrwale przebiega bezobjawowo i bywa przypadkowo rozpoznana na podstawie morfologii krwi. W okresie bezobjawowym choroby wskazana jest obserwacja, tzw. strategia patrz i czekaj (*watch and wait*). Zastosowanie leczenia w tej fazie CLL nie wpływa na wydłużenie OS, natomiast może powodować szereg objawów ubocznych. Badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz kontrolę parametrów morfologii krwi należy przeprowadzać co 3-12 miesięcy [1]. Czynniki prognostyczne nie mają wpływu na czas rozpoczęcia leczenia. Wskazaniami do rozpoczęcia leczenia są [1,3]:

- objawy ogólne
- zaawansowany okres kliniczny (Rai III-IV, Binet C)
- cytopenie związane z nacieczeniem szpiku
- niedokrwistość i/lub małopłytkowość autoimmunologiczna oporne na kortykosteroidy
- masywna limfadenopatia >10 cm w największym wymiarze lub/i jej powikłania
- masywna splenomegalia >6 cm poniżej lewego łuku żebrowego
- wzrost limfocytozy >50% w okresie krótszym niż 2 miesiące lub podwojenie limfocytozy w okresie krótszym niż 6 miesięcy.

CLL pozostaje chorobą nieuleczalną przy zastosowaniu konwencjonalnych metod leczenia. Dotychczas celem leczenia było eliminowanie objawów ogólnych przeciwdziałanie cytogeniom i kontrolowanie leukocytozy. Obecnie w związku z wprowadzeniem nowych metod leczenia celem jest, szczególnie u młodszych osób uzyskanie CR, a nawet eradykacja choroby resztkowej co wpływa na wydłużenie przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego. Metody leczenia stosowane w CLL przedstawia Tabela 10.6.

Tabela 6. Metody leczenia stosowane w CLL

Leki alkilujące (chlorambucil, cyklofosamid) ± kortykosteroid
Schematy leczenia zawierające leki alkilujące ± antracykliny (COP, CHOP)
Analogi puryn (fludarabina, kladrybina, pentostatyna)
Schematy leczenia zawierające analogi puryn (FC, FCM, CC, CMC)
Przeciwciała monoklonalne (rytuksymab, alemtuzumab)
Immunochemioterapia (RFC, RCC, FCA, RFCA)
Procedury przeszczepowe (auto, allo, RIC)
COP – cyklofosamid, winkrystyna, prednizon; CHOP – cyklofosamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon; FC – fludarabina, cyklofosamid, FCM – fludarabina, cyklofosamid, mitoksantron, CC – kladrybina, cyklofosamid; CMC – kladrybina, mitoksantron, cyklofosamid; RFC- rituksymab, fludarabina, cyklofosamid; RCC – rituksymab, kladrybina, cyklofosamid; FCA – fludarabina, cyklofosamid, alemtuzumab; RFCA – rituksymab, fludarabina, cyklofosamid, alemtuzumab; RIC – przeszczep ze zredukowanym kondycjonowaniem (<i>reduced intensity conditioning</i>)

Chlorambucil jest lekiem o najdłużej udokumentowanej skuteczności w CLL, stosowanym od ponad 40 lat. Nadal jest wskazany u osób starszych, nie kwalifikujących się do bardziej agresywnego leczenia. Pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 40-70% chorych, przy niewielkim odsetku CR: 0-7% [17,18]. Może być podawany z prednizonem. Najczęściej stosowane dawkowanie chlorambucilu:

0,4 mg-0,8 mg/kg p.o., 1. dnia, co 15 dni

10 mg/m²/d, 1-7 dzień, co 28 dni, do 12 miesięcy.

Analogi nukleozydów purynowych cechują się silniejszym działaniem przeciwbiałaczkowym, indukując większy odsetek odpowiedzi i całkowitych remisji oraz dłuższy czas trwania remisji, nie wpływając jednak na czas przeżycia. Fludarabina stosowana w monoterapii indukuje 60-80% ogółu odpowiedzi i 5-20% CR [18-20]. Podobna jest skuteczność kladrybiny.

Fludarabina w porównaniu ze schematami chemioterapii zawierającymi antracykliny, jak CHOP i CAP indukuje odsetek odpowiedzi w: 71,1%; 71,5%; 58,2%. Wpływa na wyższy odsetek CR odpowiednio: 40,1%; 29,6%; 15,2% odpowiednio, różnice te są znamienne statystycznie. Nie powoduje jednak wydłużenia przeżycia. Odsetek powikłań infekcyjnych (<5%) i częstość indukowanej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (<2%) były we wszystkich grupach podobne. Fludarabina częściej wywoływała przedłużoną małopłytkowość, natomiast istotnie rzadziej nudności i wymioty oraz nie powodowała wyłysienia [21]. Fludarabina w monoterapii stosowana jest w dawce 25 mg/m²/d i.v. lub 40 mg/m² p.o. przez 5 dni. Analogi puryn stosowane z cyklofosamidem działają synergistycznie. Fludarabina z cyklofosamidem (FC) jest bardziej skuteczna niż w monoterapii dając, odsetek odpowiedzi 74-94% i CR 23-38% [18-20]. Skuteczność kladrybiny z cyklofosamidem (CC) jest podobna jak FC [22]. Najwyższą skuteczność terapeutyczną w CLL ma immunochemioterapia z zastosowaniem fludarabiny, cyklofosamidu i rituksymabu (FCR), obecnie uważana jest za standard leczenia tej choroby. W prospektywnym, randomizowanym badaniu porównującym skuteczność schematu FCR z FC stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi: 95% vs 88%, wyższy odsetek CR: 52% vs 27% oraz PFS: 76,6% vs 62,3%. Zaobserwowano

również trend do wydłużenia 2-letniego przeżycia całkowitego w grupie FCR: 91% vs 88%. Stosowanie schematu FCR powodowało istotnie większą toksyczność hematologiczną przy ogólnej dość dobrej tolerancji [23]. Leczenie programem FCR jest również bardziej skuteczne od FC w przypadkach nawrotowej i opornej CLL, wydłuża czas wolny od progresji (PFS), zwiększa odsetek odpowiedzi i CR [24,25]. U osób starszych, z innymi czynnikami obciążającymi można stosować modyfikację schematu FCR, ze zmniejszonymi dawkami cytostatyków – FCR-lite [26]. Schematy dawkowania FCR i FCR- lite przedstawia Tabela 10.7.

Tabela 7. Schematy dawkowania

	FC i.v.*	FC p.o.*	FC- lite i.v.*
Fludarabina – 3 dni	25 mg/m ² /d	40 mg/m ² /d	20 mg/m ² /d
Cyklofosfamid – 3 dni	250 mg/m ² /d	400 mg/m ² /d	150 mg/m ² /d
Rytuksymab i.v. – 1 dzień	Kurs 1: 375 mg/m ² ; kursy 2-6: 500 mg/m ² i.v.		

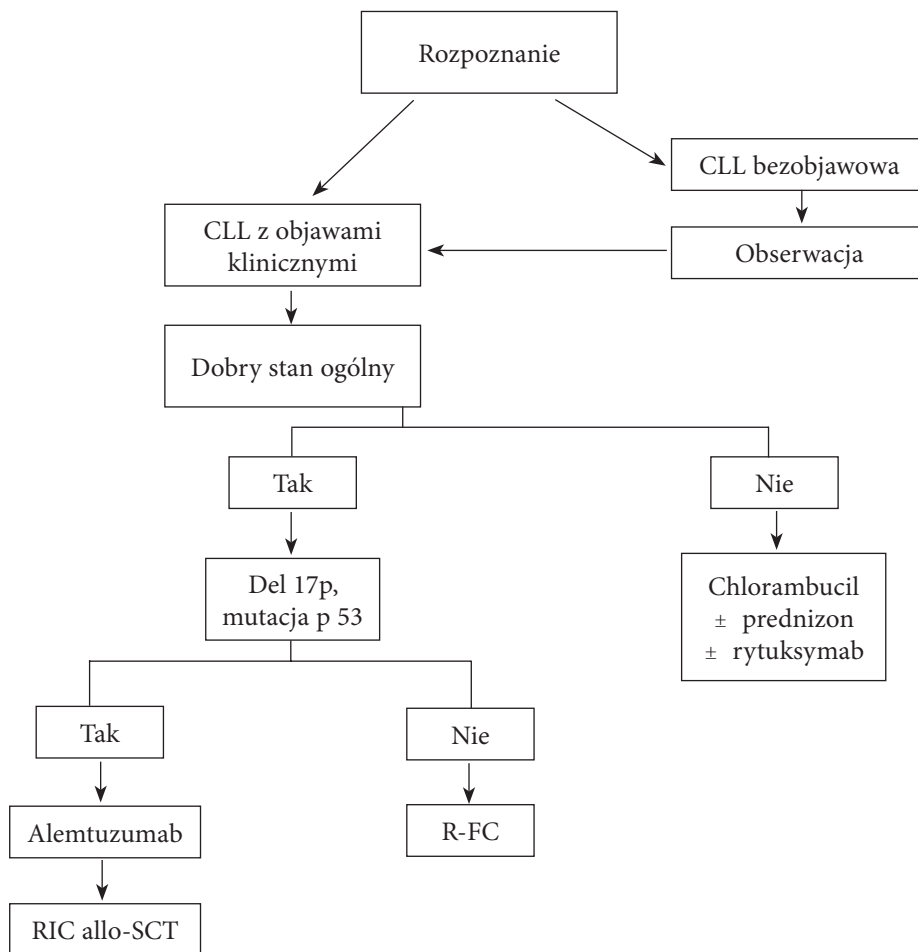
* cykl co 28 dni

W związku z immunosupresyjnym działaniem Fludarabiny w czasie jej stosowania i do 2-3 miesięcy po odstawieniu wskazane jest stosowanie profilaktyki przeciwwirusowej i przeciwbakteryjnej w postaci Acykloviru 3 x 400 mg i Biseptolu 960 mg 3 x w tygodniu doustnie. Alemtuzumab (MabCampath) jest uzyskanym metodą inżynierii genetycznej humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD52 wiążącym antygen obecny na limfocytach B i T, skutecznym w leczeniu CLL. W porównaniu z chlorambucilem u nieleczonych pacjentów powoduje wydłużenie PFS i wydłuża czas do włączenia następnej linii leczenia. Odsetek odpowiedzi po alemtuzumabie i chlorambucilu wynosił odpowiednio 83% i 55%, natomiast CR: 24% i 2%. U części chorych alemtuzumab powodował też eliminację choroby resztkowej. Alemtuzumab wykazuje znaczną skuteczność w eliminacji nacieków białaczkowych i małą skuteczność u chorych ze znaczną limfadenopatią. Alemtuzumab podawany jest w dawce 30 mg podskórnie 3 x w tygodniu przez 8-12 tygodni. Główne działania niepożądane alemtuzumabu są związane z wywoływaną immunosupresją i możliwością reaktywacji wirusów, najczęściej cytomegalii i opryszczki oraz ryzykiem zakażeń oportunistycznych. W czasie leczenia i do 2-3 miesięcy po zakończeniu wskazane jest stosowanie profilaktyki zakażeń *Pneumocystis jirovecii* i wirusa opryszczki oraz monitorowanie reaktywacji zakażenia CMV. Alemtuzumab jest stosowany również w celu konsolidacji remisji uzyskanej innymi metodami leczenia, np. z zastosowaniem analogów puryn. Eradykacja choroby resztkowej oraz uzyskanie remisji molekularnej wiąże się z wydłużeniem PFS i OS [27,28]. W leczeniu konsolidującym/ podtrzymującym skuteczny i mniej immunosupresyjny jest rytuksymab. Rola leczenia podtrzymującego w chwili obecnej w CLL nie jest ustalona. Trwają badania nad zastosowaniem w tym celu również ofatumumabu i lenalidomidu.

Stosowanie alemtuzumabu jest wskazane jako leczenie 1. linii w przypadku del 17p i mutacji p53. Inne leki skuteczne w tych przypadkach CLL to wysokie dawki metylprednizolonu (1 g/m² i.v. przez 5 dni) i ofatumumab. Ofatumumab jest humanizowanym prze-

ciwciałem monoklonalnym anty CD20, łączącym się z innym epitopem niż rytuksymab i potencjalnie silniejszym działaniu. U młodszych pacjentów z del 17p i mutacją p53, w dobrym stanie ogólnym, z szybkim przebiegiem choroby można rozważyć allogeniczne przeszczepienie szpiku z pełnym, a częściej zredukowanym kondycjonowaniem (RIC allo-SCT). Przeszczep allogeniczny można też rozważyć w innych przypadkach choroby odpornej lub we wczesnym nawrocie (<12 miesięcy od chemioterapii z analogiem purynowym) u młodszych chorych. Algorytm postępowania w CLL przedstawia Rycina 10.1.

Rycina 10.1. Algorytm postępowania w CLL



Innym lekiem skutecznym w CLL jest bendamustyna. Wykazuje większą skuteczność stosowana z rytuksymabem (BR). Toczy się badanie porównujące skuteczność BR i FCR.

Kryteria odpowiedzi na leczenie CLL przedstawia Tabela 10.8 [3].

Tabela 8. Kryteria odpowiedzi na leczenie CLL [3].

Parametr	CR	PR	PD
Grupa A:			
Limfadenopatia >1,5 cm	Nieobecna	Zmniejszenie >50%	Wzrost >50%
Hepatomegalia	Nieobecna	Zmniejszenie >50%	Wzrost $\geq$ 50%
Splenomegalia	Nieobecna	Zmniejszenie >50%	Wzrost $\geq$ 50%
Liczba limfocytów we krwi	<4000/ μ l	Zmniejszenie >50%	Wzrost $\geq$ 50%
Szpik kostny	Normokomórkowy, <30% limfocytów, bez grudek	Zmniejszenie o 50% nacieku lub grudek limfocytów	
Grupa B:			
Płytki krwi	>100 000/ μ l	>100000/ μ l lub wzrost $\geq$ 50% wartości wyjściowych	Spadek $\geq$ 50%
Hemoglobina	>11 g/dl	>11 g/dl lub wzrost $\geq$ 50% wartości wyjściowych	Spadek $\geq$ 50%
Neutrofile	>1500/ μ l	>1500/ μ l lub >50% wartości wyjściowych	

W leczeniu 2. linii można zastosować ten sam rodzaj terapii jeśli od zakończenia chemioterapii upłynęło ponad 12 miesięcy lub immunochemioterapię jeśli upłynęło od niej minimum 24 miesiące. Jeśli progresja wystąpiła wcześniej należy zmienić leczenie [1].

W przebiegu CLL dochodzi czasem do zaburzeń autoimmunologicznych jak niedokrwistość autoimmunohemolityczna (AIHA) czy małopłytkowość immunologiczna. Wskazana jest wówczas kortyosteroidoterapia. W przypadku braku odpowiedzi należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu czy splenektomię. W przebiegu CLL często występuje hipogammaglobulinemia i skłonność do zakażeń. W tych przypadkach należy rozważyć podawanie immunoglobulin co 3- 4 tygodnie w dawce zazwyczaj 0,4 g/kg m.c. i.v.

Wiele nowych preparatów potencjalnie skutecznych w CLL znajduje się w trakcie badań klinicznych. Są nimi nowe przeciwciała monoklonalne: anty CD20- ofatumumab, GA101, anty CD23- lumiliximab; inhibitory bcl-2: ABT- 263 (Navitoclax), Obatoclax, AT-101, analogi nukleozydów: Nelarabina, Sapacytabina; inhibitory kinaz cyklinozależnych: flavopiridol; lek immunomodulujący: lenalidomid i wiele innych.

Piśmiennictwo

1. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M: Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supplement 5): 162–1642.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting–Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.*1999;17(12):3835-3849.
3. Hallek M, Cheson B D, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia:a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111, 12: 5446-5456.
4. Gribben J G. How I treat CLL up front. *Blood* 2010; 115: 187-197.
5. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975 46: 219-234.
6. Binet JL, Auquier A, Dighiero G. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48(1):198-206.
7. Robak T, Błoński J Z, Góra-Tybor J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2007;3 (supl C): 515-520.
8. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94(6):1840-7.
9. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94(6):1848-54.
10. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1910-6.
11. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR et al. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4634-41.
12. Shanafelt TD, Hanson C, Dewald GW et al. Karyotype evolution on fluorescent in situ hybridization analysis is associated with short survival in patients with chronic lymphocytic leukemia and is related to CD49d expression. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):5-6.
13. Zenz T, Kröber A, Scherer K et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood* 2008;112: 3322-3329.
14. Dicker F, Herholz H, Schnittger S et al. The detection of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia independently predicts rapid disease progression and is highly correlated with a complex aberrant karyotype TP53 mutations predict poor prognosis in CLL. *Leukemia* 2009;23: 117-124.
15. Gonzalez D, Martinez P, Wade R et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2223-9.
16. Austen B, Powell JE, Alvi A et al. Mutations in the ATM gene lead to impaired overall and treatment-free survival that is independent of IGVH mutation status in patients with B-CLL. *Blood.* 2005;106(9):3175-82.
17. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(35):5616-5623.

18. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9583):230-239.
19. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006; 107(3):885-891.
20. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007;25(7): 793-798.
21. Leporrie M, Chevret S, Cazin B et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*. 2001; 98: 2319-2325.
22. Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J et al. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1863-9.
23. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink AM et al. Immunochemotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) Improves Response Rates and Progression-Free Survival (PFS) of Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* 2008;112 (supl.1): Abstract 325.
24. Robak T, Moiseev S, Dmoszynska A, et al.. Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide (R-FC) prolongs progression free survival in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) compared with FC alone: final results from the international randomized phase III REACH trial [abstract]. *Blood* 2008;112(11):LBA-1. Abstract 157420.
25. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Ce'ligny P et al. Rituximab Plus Fludarabine and Cyclophosphamide Prolongs Progression-Free Survival Compared With Fludarabine and Cyclophosphamide Alone in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (10): 1756-1765.
26. Tarhini AA, Land S, Pietragallo L, et al. Final results of lower dose fludarabine (F) and cyclophosphamide (C), and high dose rituximab (R), (FCR-Lite) for patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2007; 110:606a (abstract 2037).
27. Schweighofer CD, Ritgen M, Eichhorst BF, et al. Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission – long-term follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) *Br J Haematol* 2009; 144(1): 95–98.
28. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, et al. Eradication of Minimal Residual Disease in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia After Alemtuzumab Therapy Is Associated With Prolonged Survival *J Clin Oncol* 2005; 23:2971-2979.

XI. Szpiczak plazmocytowy i inne gammopatie

Agnieszka DRUZD-SITEK

Szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 10% nowotworów układu krwiotwórczego i ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem układu limfoidalnego. Wskaźnik zapadalności na szpiczaka wynosi dla Polski 4/100 tys. mieszkańców, a dla Europy łącznie 5,7/100 tys. Szczyt zachorowań przypada na 6-7 dekadę życia. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety (1,4:1). W 2008 r. odnotowano w Polsce 1172 nowe zachorowania na szpiczaka mnogiego. Prawdopodobnie rzeczywista liczba zarówno nowo rozpoznanych przypadków szpiczaka, jak i zgonów z jego powodu w ciągu roku są w Polsce wyższe niż podaje to Krajowy Rejestr Nowotworów. Wynika to z niedorejestrowania tej choroby. Wg szacunkowych danych liczba pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem w Polsce wynosi ok. 1500-1700 osób/rocznie [1,2].

Patogeneza szpiczaka plazmocyтового jest złożona, a czynniki etiologiczne różnorodne i nie do końca poznane. Uważa się, że rozwój szpiczaka plazmocyowego jest procesem wieloetapowym [3,4]. Transformacja limfocyta B w nowotworową komórkę szpiczaka jest uwarunkowana zmianami na poziomie molekularnym [5]. Zapoczątkowanie i progresja nowotworzenia w szpiczaku wiąże się ze zmianami cytogenetycznymi. Niestabilność kariotypu, ułatwiająca transformację nowotworową plazmocytów, stanowi o genetycznej heterogenności szpiczaka mnogiego, warunkującej zarówno przebieg choroby, jak i wyniki jej leczenia. Badania cytogenetyczne, tj. badanie ploidii DNA metodą FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) oraz analiza liczebności chromosomów, stały się podstawą podziału pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka na grupy o określonym ryzyku progresji choroby. I tak badanie FISH pozwala ustalić jeden z dwóch głównych typów zaburzeń cytogenetycznych w szpiczaku: 1) hiperdiploidalny – najczęściej trisomie licznych chromosomów: 3, 5, 7, 9, 11, 15, 21 związane z małą częstotliwością translokacji genu dla łańcucha ciężkiego immunoglobuliny IgH i tym samym z lepszym rokowaniem, oraz 2) nie-hyperdiploidalny (hi-

podiploidalny i pseudodiploidalny), w którym najczęstszymi zaburzeniami są: utrata części chromosomów 13, 14, 16 i 8 (delecje) i translokacje t (4;14)(p16;q32), t (14;16)(q32;q23), związane z wysoką częstotliwością translokacji IgH (rokowanie gorsze, zwłaszcza dla delecji chromosomu 13), lub inne translokacje np. t (11;14)(q13;q32) korelujące z nadekspresją genu cykliny D1 (rokowanie lepsze) [6,7,8,9,10]. W badaniu ekspresji genów metodą mikromacierzy DNA szczególnie istotna jest ekspresja genów dla cykliny D. Zestawienie informacji na temat ekspresji genów cykliny D z cytogenetycznymi o stanie translokacji 14q pozwoliło na sporządzenie molekularnej klasyfikacji szpiczaka, zwanej klasyfikacją TC (Translocation/Cyclin). Kryterium podziału na poszczególne klasy molekularne szpiczaka o odmiennym rokowaniu jest ekspresja genów dla danej cykliny D, sprzężona z odpowiednią translokacją IgH lub jej brakiem. Translokacja 14q IgH jest jedną z częstszych anomalii chromosomowych w szpiczaku plazmocytowym. Około 60% przypadków tej translokacji wiąże się z powtarzającymi się 5-cioma zaburzeniami: 11q13, 4p16, 16q23, 20q11, 6p21, które warunkują ekspresję odpowiednich genów, w tym dla cyklin D1-D3. Nadekspresja genów dla cyklin D1 i D3 (związana z odpowiednimi translokacjami 14q) ma lepsze rokowanie niż nadmierna ekspresja cykliny D2, sprzężona z inną translokacją 14q. Klasyfikacja TC, mimo niezaprzeczalnej wartości prognostycznej, jest rzadko stosowana w praktyce klinicznej ze względu zarówno na małą dostępność jak i wysoki koszt badania profilu ekspresji genów [11].

Szpiczak plazmocytowy na tle innych gammapatií monoklonalnych

Szpiczak plazmocytowy należy do grupy chorób określanych mianem gammapatií monoklonalnych. Poza szpiczakiem należą do niej monoklonalna gammapatia o nieustalonym znaczeniu (MGUS – *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*) oraz szpiczak tlący się, bezobjawowy (SMM – *Smolderig Multiple Myeloma*). Do gammapatií monoklonalnych zalicza się także makroglobulinemię Waldenstroema, zespół POEMS oraz amyloidozę. Cechą wspólną tych jednostek chorobowych jest obecność patologicznego białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu, bądź stwierdzanego jako złogi amyloidu w różnych narządach. Różnice natomiast mogą dotyczyć m.in. jego typu, tzn. klasy immunoglobuliny (w makroglobulinemii Waldenstroema występuje paraproteina klasy IgM, która jest bardzo rzadko spotykana w innych gammapatiach monoklonalnych). W zespole POEMS, poza białkiem monoklonalnym, często stwierdza się polineuropatię, organomegalię, endokrynopatię i zmiany skórne. Natomiast stężenie patologicznego białka monoklonalnego wraz z plazmocytozą szpiku oraz obecnością lub brakiem dysfunkcji narządowych różnicują MGUS i SMM z pełnoobjawowym szpiczakiem plazmocytowym. Zarówno w gammapatií monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu, jak szpiczaku bezobjawowym, nie występują cechy dysfunkcji narządowych, takie jak niewydolność nerek, niedokrwistość, hiperkalcemia czy osteoliza. Gammapatie te (tj. MGUS i SMM) przebiegają bezobjawowo i nie wymagają leczenia a jedynie obserwacji [12]. Zdecydowanie jednak różnią się ryzykiem progresji w aktywnego szpiczaka. Kyle i wsp. w opublikowanej w 2007 r. pracy podają, że na przestrzeni 20 lat ryzyko to ogólnie dla MGUS wynosi 21% versus 78% dla SMM. Wśród pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka bezobjawowego natomiast wyodrębniono 3 grupy różniące się

ryzykiem progresji w postać aktywną choroby (różny czas do progresji choroby i różne prawdopodobieństwo progresji w ciągu 15 lat). W wielowariantowej analizie wykazano, że stężenie białka monoklonalnego w surowicy i odsetek plazmocytoz w szpiku są niezależnymi czynnikami ryzyka progresji szpiczaka tłącego się w postać objawową [13,14].

Tabela 11.1. Podział SMM na grupy ryzyka w zależności od stężenia białka monoklonalnego i plazmocytozy szpiku

SMM grupa ryzyka	Stężenie białka M	Odsetek plazmocytoz w szpiku	Czas do progresji TTP	Prawdopodobieństwo progresji w ciągu 15 lat
I	≥3,0 g/dl	≥10%	2 lata	87%
II	<3,0 g/dl	>10%	8 lat	70%
III	≥3,0 g/dl	<10%	19 lat	39%

Istotą szpiczaka mnogiego jest niekontrolowany rozplę komórek plazmatycznych. Stanowią one efektorowe komórki układu odpornościowego i są zróżnicowanymi do plazmocytoz limfocytami B. Prawidłowe plazmocyty odpowiadają za produkcję przeciwciał, a tym samym za immunologiczną odpowiedź typu humoralnego. W szpiczaku plazmatycznym klonalnie proliferujące, patologiczne plazmocyty produkują nieprawidłową globulinę, często stwierdzaną w surowicy krwi i /lub moczu chorego, określaną mianem białka monoklonalnego. Jedynie w przypadkach szpiczaka niewydzielającego nie stwierdza się patologicznego białka M w surowicy krwi ani w moczu. Dotyczy to jednak niewielkiej grupy pacjentów (poniżej 5% wszystkich przypadków szpiczaka mnogiego), u których rozpoznanie szpiczaka mogą sugerować nieprawidłowe stężenia wolnych łańcuchów lekkich lub ich nieprawidłowe proporcje. Także w szpiczaku izolowanym, poza pojedynczymi ogniskami choroby w układzie kostnym lub poza nim (guz plazmatycznokomórkowy tkanek miękkich), nie stwierdza się wydzielania patologicznego białka M. Niekontrolowany rozrost plazmocytoz i produkowana przez nie paraproteina – białko monoklonalne – są przyczyną typowych dla szpiczaka mnogiego objawów klinicznych i zaburzeń laboratoryjnych. Klonalna ekspansja plazmocytoz w szpiku leży u podłoża wyparcia innych linii hematopoetycznych, co jest jedną z głównych przyczyn niedokrwistości i/lub małopłytkowości, często spotykanych u pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka [15]. Nadmierny rozplę plazmocytoz, wydzielane przez nie liczne substancje np. cytokiny oraz oddziaływanie z mikrośrodowiskiem szpiku, sprzyjają rozwojowi szpiczakowej choroby kostnej, objawiającej się w postaci mnogich ognisk osteolitycznych, którym nierzadko towarzyszy hiperkalcemia [16]. Nadmierne obciążenie nerek patologiczną proteiną, wydzielaną przez plazmocyty, doprowadza u części pacjentów do rozwoju niewydolności nerek oraz do zmian strukturalnych w nerce, określanej wówczas jako nerka szpiczakowa [17]. Zaburzenia składu krwi (nadmiar patologicznego białka) są przyczyną tzw. zespołu nadlepkkości, a co za tym idzie, zaburzeń krzepnięcia. Wreszcie niedobór prawidłowych przeciwciał (patologiczna proteina produkowana przez plazmocyty zamiast prawidłowej globuliny) sprzyja zaburzeniom odporności pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka. Stwierdzenie cech zespołu zaburzeń klinicznych i laboratoryjnych, często określane mianem zespołu CRAB (Calcium, Renal Failure, Anemia,

Bone lesions), sugerującego obecność dysfunkcji narządowych, wraz z istotnie podwyższonym stężeniem w surowicy krwi i/lub moczu patologicznego białka monoklonalnego oraz plazmocytozą szpiku przekraczającą 10%, sugeruje rozpoznanie pełnoobjawowego szpiczaka plazmocytoowego.

Tabela 11.2. Szpiczak plazmocytowy a inne gammapatie monoklonalne

MGUS	SMM	MM
1. Białko M<3,0 g/dl 2. Plazmocyty w szpiku<10% 3. Brak dysfunkcji narządowych	1. Białko M≥3,0 g/dl 2. Plazmocyty w szpiku≥10% 3. Brak dysfunkcji narządowych	1. Białko M>3,0 g/dl 2. Plazmocyty w szpiku>10% 3. Obecne dysfunkcje narządowe – cechy zespołu CRAB Calcium Renal failure Anemia Bone lesions

Diagnostyka szpiczaka

Prawidłowa diagnostyka szpiczaka plazmocytoowego obejmuje następujące elementy:

1. Wywiad i badanie fizykalne. Objawy najczęściej zgłaszane przez pacjentów: bóle kości o różnym umiejscowieniu i nasileniu, narastające uczucie zmęczenia, pogorszenie tolerancji wysiłku, częste, przewlekające się infekcje.
2. Badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej z rozmazem, OB, β 2-mikroglobulina, albuminy, stężenie białka całkowitego w surowicy krwi z elektroforezą/immunofiksacją globulin, badanie ogólne moczu, dobowy białkomocz z elektroforezą/immunofiksacją, wolne łańcuchy lekkie, mocznik, kreatynina, kwas moczowy, klirens kreatyniny, elektrolity (Ca, K, Na), fosfataza zasadowa, Fe, LDH, CRP.
3. Badania obrazowe. U pacjentów z podejrzeniem szpiczaka badanie RTG układu kostnego (czaszka, szkielet osiowy, obręcz barkowa i miedniczna, łopatki, żebra, kości długie kończyn) nadal pozostaje standardem. W wielu przypadkach konieczne są jednak dodatkowe badania obrazowe, ponieważ niektóre okolice są źle widoczne w RTG. Poza tym w bad. RTG nie można rozróżnić wczesnych zmian szpiczakowych od osteopenii powstałej na innym tle. Zmiany pozakostne natomiast są często niewidoczne w radiologicznym badaniu konwencjonalnym. Badanie CT jest przydatne do oceny rozległości zmian w tkankach miękkich. Bywa wykorzystywane w trakcie biopsji pod kontrolą CT. Jest także niezbędne do planowania RTH. Badanie NMR jest bardzo pomocne w ocenie kręgosłupa osiowego, zwłaszcza w przypadku podejrzenia kompresji kręgów i korzeni nerwowych, przydatne także w ocenie zmian w tkankach miękkich z przerwaniem ich ciągłości. Badanie rezonansem magnetycznym jest dobrą metodą dla oceny zmian w obrębie głowy i szyi – dobrze widoczne są w nim struktury kostne i tkanki miękkie. Poza tym NMR wyraźnie obrazuje złogi amyloidu oraz nacieczenie szpiku kostnego. Badanie PET jest zazwyczaj negatywne w MGUS, a pozytywne w aktywnym szpiczaku. Bywa przydatne szczególnie dla czynnych zmian w kościach, „niemych” w badaniu RTG (ok. 25% wszystkich zmian kostnych). Jest także pomocne dla wykrywania zmian pozakostnych, często o nietypowym umiejscowieniu, ukrytych [18]. Badanie USG natomiast jest pomocne w biopsji zmian podejrzanych w tkankach miękkich dostępnych badaniem USG.

4. Badania histopatologiczne i cytologiczne. Istotne znaczenie w diagnostyce szpiczaka ma trepanobiopsja szpiku. Pozwala na ocenę stopnia zajęcia szpiku przez plazmocyty, typu jego nacieczenia i stopnia zróżnicowania tj. dojrzałości komórek naciekających. Kryterium typu naciekania stanowi stosunek nacieku do architektoniki szpiku. Stopień zróżnicowania komórki plazmatycznej określa się natomiast na podstawie gęstości chromatyny, stosunku jądra do cytoplazmy i jego wielkości oraz obecności jąderka [19]. Badanie histopatologiczne wycinków zmian szpiczakowych (zwłaszcza pozakostnych) stanowi podstawę rozpoznania guza plazmatycznokomórkowego. Badanie cytologiczne szpiku (rozmaz) dostarcza mniej informacji, wydaje się, że ocena ilościowa jest mniej dokładna niż w trepanobiopsji, ale nadal bywa wykorzystywane dla określenia komórkowości szpiku i rodzaju komórek naciekających. Należy jednak pamiętać, że prawidłowy rozmaz szpiku nie wyklucza obecności nacieków plazmatycznych w szpiku kostnym, co stanowi pewne ograniczenie tej metody.

W celu ułatwienia rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego stosowane są następujące kryteria diagnostyczne:

- | | |
|---------------|--|
| Kryteria duże | <ol style="list-style-type: none">1. Obecność plazmocytów w biopsji tkankowej2. Plazmocyty w szpiku kostnym >30%3. Białko monoklonalne:<ul style="list-style-type: none">– IgG w surowicy >3,5 g/dl– IgA w surowicy >2,0 g/dl– łańcuchy lekkie w moczu >1,0 g/dobę |
| Kryteria małe | <ol style="list-style-type: none">1. Plazmocyty w szpiku kostnym 10-30%2. Białko M w surowicy krwi w stężeniach mniejszych niż w kryteriach dużych3. Ogniska osteolityczne w kościach4. IgG <600 mg/dl, IgA <100 mg/dl, IgM <50 mg/dl |

Rozpoznanie choroby uznaje się za uzasadnione jeśli stwierdza się obecność co najmniej 1 kryterium dużego i 1 kryterium małego lub 3 kryteriów małych, w tym 1 i 2 kryterium małego.

Niepomyślne czynniki rokownicze

Czynniki prognostyczne w szpiczaku plazmocytozowym są bardzo zróżnicowane. Od dawna uznaną niekorzystną wartość prognostyczną mają m.in. niektóre cechy osobnicze pacjenta, wybrane parametry laboratoryjne i patologiczne. W ostatnim czasie wykazano istotne znaczenie prognostyczne dla pewnych zaburzeń genetycznych i zmian molekularnych w szpiczaku mnogim. Do najbardziej znanych, niekorzystnych czynników prognostycznych w szpiczaku należą:

1. Odchylenia w badaniach laboratoryjnych: obniżone stężenie Hb <10 g/d, podwyższone stężenie beta2 mikroglobuliny >3,0 mg/d, hipalbuminemia <3,5 mg/ml, podwyższone stężenie LDH, podwyższone stężenie CRP, podwyższone stężenie kreatyniny – powyższe parametry w surowicy krwi, obecne białko Bence-Jonesa – w moczu.
2. Klasa IgA monoklonalnej immunoglobuliny, a w chorobie łańcuchów lekkich typ lam-bda łańcucha.

3. Wiek >65 r.ż. i zły stan sprawności chorego PS>2.
4. Niektóre cechy patologiczne: plazmoblastyczny typ komórki szpiczakowej, masywne > 50% zajęcie szpiku przez plazmocyty, rozlany (lity) typ nacieku szpiku przez plazmocyty.
5. Zaburzenia genetyczne: hypodiploidie: monosomia lub delecja chromosomu 13, monosomia chromosomu 17, translokacje (4;14)(p16;q32), (14;16)(q23;q32), (14;20), w tym t 14q32 dla IgH, brak ekspresji cykliny D1.

O istotnym znaczeniu niektórych czynników prognostycznych w szpiczaku mnogim świadczy fakt, że dwie, niedawno wprowadzone do praktyki klinicznej klasyfikacje szpiczaka, powstały w oparciu o wybrane czynniki o uznanym znaczeniu prognostycznym. W 2005 r. Greipp i wsp. zaproponowali międzynarodową klasyfikację stopnia zaawansowania szpiczaka o znaczeniu rokowniczym. ISS (International Staging System) uwzględnia tylko dwa parametry laboratoryjne: stężenia beta2 mikroglobuliny i albumin w surowicy krwi. Pozwala na prognozowanie średniego czasu przeżycia chorego z rozpoznaniem szpiczaka. Jest ona użyteczna klinicznie i coraz częściej zastępuje stosowaną do niedawna klasyfikację klinicznego zaawansowania wg Salmon-Durie [20].

Tabela 11.3. International Staging System

Stadium	Stężenia $\beta 2$ i albumin w surowicy	Średni czas przeżycia
I	$\beta 2 < 3,5$ mg/dl i alb $\geq 3,5$ g/dl	62 miesiące
II	$\beta 2 < 3,5$ mg/dl i alb $< 3,5$ g/dl lub $\beta 2 3,5$ - $5,5$ mg/dl	44 miesiące
III	$\beta 2 > 5,5$ mg/dl	29 miesięcy

W 2007 r. grupa ekspertów Mayo Clinic po raz pierwszy przedstawiła propozycję klasyfikacji aktywności szpiczaka mnogiego (reprezentowanej przez ryzyko progresji choroby), uwzględniającą głównie zaburzenia cytogenetyczne i molekularne. Klasyfikacja ta, stale uaktualniana (ostatnia wersja z czerwca 2011 r.), umożliwia prospektywną stratyfikację ryzyka progresji choroby oraz indywidualizację terapii. *Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy* (mSMART) dzieli pacjentów na 3 grupy w zależności od ryzyka progresji choroby, uwarunkowanego obecnością określonych zaburzeń, i jednocześnie sugeruje wybór adekwatnego do ryzyka progresji szpiczaka rodzaju terapii [21].

Tabela 11.4. Klasyfikacja ryzyka progresji w szpiczaku plazmocytowym wg Mayo Clinic

Ryzyko wysokie	Ryzyko pośrednie	Ryzyko standardowe
• FISH Del 17p t(14;16) t(14;20) • GEP Profil wysokiego ryzyka	• FISH t (4;14) • Del 13 lub hipodiploidia • PCLI $\geq 3\%$	• Hiperdiploidia • t(11;14) • t(6;14)

Aktualne możliwości leczenia szpiczaka

Rozpoznanie pełnoobjawowego szpiczaka upoważnia do wdrożenia leczenia systemowego. Do niedawna wybór terapii systemowej uwarunkowany był głównie wiekiem pacjenta, jego stanem ogólnym i obecnością lub brakiem istotnych schorzeń współistniejących. Pacjenci w wieku poniżej 65. r.ż., w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych obciążeń po leczeniu indukcyjnym (antracykliny, leki alkilujące, trucizny wrzeciona mitotycznego, glikokortykoidy) kwalifikowani byli do chemioterapii wysokodawkowanej wspomagananej przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych. W badaniach klinicznych wykazano bowiem przewagę chemioterapii w wysokich dawkach wspomagananej autologiczną transplantacją komórek krwiotwórczych nad chemioterapią w dawkach konwencjonalnych u chorych z rozpoznaniem szpiczaka zarówno w zakresie odsetka całkowitych remisji, czasu całkowitego przeżycia jak i czasu do progresji choroby [22]. Chorzy starsi, w złym stanie ogólnym i/lub istotnie obciążeni innymi schorzeniami poddawani byli chemioterapii melfalanem w dawkach konwencjonalnych bez planu procedury przeszczepowej.

Podjęcie terapeutyczne do szpiczaka mnogiego zmienia się bardzo dynamicznie na przestrzeni ostatnich lat. Poznanie nowych mechanizmów patogenezy szpiczaka otworzyło nieznane dotychczas możliwości terapeutyczne. Mimo że nadal szpiczak mnogi uważany jest za chorobę nieuleczalną (zgodnie z ISS mediana przeżycia dla grupy o najlepszym rokowaniu wynosi niewiele ponad 5 lat), to w ostatniej dekadzie XX wieku odnotowano istotną poprawę czasu przeżycia pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka [23]. Określenie rokowniczego znaczenia zaburzeń cytogenetycznych i molekularnych dla szpiczaka wprowadziło do jego leczenia pojęcie prospektywnej stratyfikacji ryzyka progresji choroby, co wiąże się z koniecznością indywidualizacji terapii. Jednocześnie w licznych badaniach klinicznych potwierdzono, że nowe leki, takie jak immunomodulatory (IMiDS) czy inhibitory proteasomu, wykazują większą aktywność w leczeniu szpiczaka, niż dotychczas stosowane chemioterapeutyki. Ma to bezpośrednie przełożenie na wymierną korzyść kliniczną, tj. wydłużenie OS i PFS. Poprawa wyników leczenia szpiczaka, uzyskana dzięki zastosowaniu nowych leków, obserwowana jest zarówno w terapii choroby opornej i nawrotowej, jak i w noworozpoznanym szpiczaku [24]. Nowe leki wykazują istotną aktywność przeciwnowotworową tak w monoterapii, jak i w skojarzeniu z klasycznymi cytostatykami. Bardzo obiecujące wydają się także wyniki dotychczasowych badań, oceniające skuteczność nowych leków stosowanych łącznie. Fakt, że mają one często wielokierunkowe (i inne niż cytotoksyczne) działanie stwarza szansę terapii celowanej. Poprzez odpowiedni dobór preparatu, adekwatnego dla danej grupy ryzyka progresji choroby, pozwala ona dążyć do maksymalizacji efektu terapeutycznego (już od pierwszej linii leczenia) przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności. I tak, zgodnie z uaktualnioną w 2011 r. wersją zaleceń mSMART, u młodych chorych z rozpoznaniem szpiczaka o dużym ryzyku progresji, już leczenie indukcyjne I linii powinno zawierać 2 nowe leki (bortezomib, lenalidomid), po czym pacjenci kwalifikowani powinni być do leczenia mieloablacyjnego wspomaganego autotransplantacją komórek macierzystych, a następnie do leczenia podtrzymującego przez ok. 1 rok, także z wykorzystaniem bortezomibu i lenalidomidu. W grupie pacjentów o pośrednim ryzyku progresji również zalecana jest autotransplantacja, ale w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym postuluje

się terapię opartą na bortezomibie. Dla pacjentów o ryzyku standardowym natomiast zalecenia Mayo Clinic przewidują leczenie indukcyjne z udziałem 1 nowego leku (bortezomib lub lenalidomid) i autotransplantację odroczoną w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi lub progresji choroby. Chorzy niekwalifikujący się do procedury przeszczepowej, ale o wysokim ryzyku progresji, powinni w indukcji otrzymać leczenie złożone z 2 nowych leków, natomiast dla ryzyka pośredniego i standardowego zalecana jest terapia indukcyjna z udziałem 1 nowego leku, z rozważeniem terapii podtrzymującej. W warunkach polskich nadal aktualne pozostają wytyczne leczenia szpiczaka mnogiego opublikowane w 2009 r. przez Polską Grupę Szpiczakową. Jedynym nowym lekiem dopuszczonym do stosowania w I linii leczenia indukcyjnego w Polsce, tak u pacjentów młodszych, jak i starszych, jest talidomid. PGSz zaleca stosowanie schematów indukcyjnych CTD (cyklofosfamid, deksametazon, talidomid) – dla chorych młodszych, przed planowaną procedurą przeszczepową, i MPT (melfalan, prednison, talidomid) – dla pacjentów starszych, nie kwalifikujących się do leczenia wysokodawkowanego. Rejestracja lenalidomidu w krajach Unii Europejskiej nie jest jednoznaczna z refundacją tego leku w Polsce w chwili obecnej. Dlatego lenalidomid dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim w Polsce dostępny jest jedynie od 2 linii leczenia, w ramach tzw. chemioterapii niestandardowej. Zastosowanie bortezomibu możliwe jest również dopiero od 2 linii leczenia u pacjentów spełniających kryteria programu terapeutycznego. W leczeniu szpiczaka mnogiego istotną rolę odgrywa radioterapia. W postaciach odosobnionych, guzach plazmatycznokomórkowych, jest stosowana jako metoda radykalna. Częściej natomiast RTH znajduje zastosowanie w leczeniu paliatywnym szpiczaka mnogiego. Najczęściej wykorzystuje się dobry efekt przeciwbólowy radioterapii podczas napromieniania zmian osteolitycznych. Poza tym RTH wykorzystywana bywa do napromieniania zmian zagrożonych złamaniem patologicznym.

Leczenie szpiczaka mnogiego obejmuje także leczenie wspomagające: przeciwbólowe, leczenie czynnikami wzrostu dla erytrocytów, a w razie potrzeby dla granulocytów, podawanie bifosfonianów. Nierzadko pacjenci z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego wymagają leczenia ortopedycznego czy nerkozastępczego. Jedynie kompleksowa terapia chorych na szpiczaka mnogiego, dostosowana do ryzyka progresji choroby i umiejętnie wykorzystująca nowe metody i środki, stwarza szansę poprawy wyników leczenia i jakości życia pacjentów.

Pismiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2010.
2. Morgan G., Davies F., Linet M.: Myeloma etiology and epidemiology. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2002; 56:223-234.
3. Hallek M., Bergsagel P., Anderson K.: Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 1998; 91:3-21.
4. Bataille R., Harousseau J.: Multiple myeloma. *New Eng J of Med* 1997; 23:1657-1667.
5. Kastrinakis N., Gorgoulis V., Foukas P.: Molecular aspects of multiple myeloma. *Annals of Oncology* 2000; 11:1217-1228.
6. Konigsberg R., Zojer N., Ackermann J.: Predictive role of interphase cytogenetics for survival of

- patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18:804-812.
7. Fonseca R., Blood E., Rue M.: Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101:4569-4575.
 8. Smadja N., Bastard C., Brigaudeau C.: Hipodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98:2229-2238.
 9. Perez-Simon J., Garcia-Sanz R., Tabernero M.: Prognostic value of numerical chromosome aberrations in multiple myeloma: A FISH analysis of 15 different chromosomes. *Blood* 1998; 91:3366-3371.
 10. Wullemme S., Robillard N., Lode L.: Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma. *Leukemia* 2005; 19:275-278.
 11. Bergsagel P., Kuehl W.: Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23:6333-6338.
 12. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121:749-757.
 13. Kyle R., Therneau T., Rajkumar S.: A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002; 346:564-569.
 14. Kyle R., Remstein E., Therneau T.: Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356:2582-2590.
 15. Silvestris F., Tucci M., Quarto C.: Recent advances in understanding the pathogenesis of anemia in multiple myeloma. *Int J Hematol* 2003; 78:121-125.
 16. Guiliani N., Rizzoli V., Rodman G.: Multiple myeloma bone disease: pathophysiology of osteoblast inhibition. *Blood* 2006; 108:3992-3996.
 17. Goldschmidt H., Lannert H., Bommer J.: Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:301-304.
 18. Lutje S., Rooy J., Croockewit S.: Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2009; 88:1161-1168.
 19. Bartl R., Frish B., Burghardt R.: Bone marrow histology in myeloma: its importance in diagnosis, prognosis, classification and staging. *Br J Haematol* 1982; 51:361-375.
 20. Greipp P., San Miquel J., Durie B.: International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3412-3420.
 21. Dispenzieri A., Rajkumar S., Gertz M.: Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (Msmart): consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:323-341; Aktualizacja: <http://msmart.org>; dostęp 12.07.2011.
 22. Child J., Morgan g., Davies F.: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:1875-1883.
 23. Brenner H., Gondas A., Pulte D.: Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:2521-2526.
 24. Dmoszyńska A.: Postępy w diagnostyce i leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2007; 3:70-77.

XII. Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Michał OSOWIECKI

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) stanowi najczęściej rozpoznawany podtyp chłoniaka nieziarniczego. Stanowi około 30% wszystkich przypadków tej grupy chorób w Polsce. W 2008 roku liczba zarejestrowanych zachorowań wyniosła prawie 730 u mężczyzn i prawie 670 u kobiet. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł w 2008 roku 2,9/100 000 dla mężczyzn oraz 2,1/100 000 dla kobiet. Największa liczba zachorowań przypada na siódmą i ósmą dekadę życia u obu płci [1,2].

Nowoczesna klasyfikacja DLBCL opiera się na sytemie REAL (Revised European-American Lymphoma) opublikowanym w 1994 roku, na którym opiera się wprowadzona w 1999 roku (opublikowana w 2001) klasyfikacja WHO (World Health Organization). W 2008 roku opublikowano jej ostatnią, obecnie obowiązującą, modyfikację. Podstawę do podziału stanowi różnorodność cech histologicznych, molekularnych i klinicznych [3].

Tabela 12.1. Klasyfikacja WHO 2008 – DLBCL

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">– Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (DLBCL NOS, diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified)– Chłoniak rozlany z dużych komórek B, podtypy (diffuse large B-cell lymphoma, subtypes)> Chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami (T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma)> Pierwotny DLBCL mózgu (primary DLBCL of the CNS)> Pierwotny skórny DLBCL kończyn dolnych (primary cutaneous DLBCL, leg type)> EBV+ DLBCL wieku podeszłego (EBV positive DLBCL of the elderly)• DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem (DLBCL associated with chronic inflammation)• Lymphamatoid granulomatosis• Pierwotny chłoniak z dużych komórek B śródpiersia (primary mediastinal [thymic] large B-cell lymphoma)• Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B (intravascular large B-cell lymphoma)• Chłoniak rozlany z dużych komórek B-ALK+ (ALK-positive DLBCL)• Chłoniak plazmablastyczny (plasmablastic lymphoma)• Chłoniak z dużych komórek B rozwijający się w wieloogniskowej chorobie Castlemana z towarzyszącym zakażeniem HHV-8 (large B-cell lymphoma arising in HHV-8-associated multicentric Castleman disease) |
|--|

- Pierwotny chłoniak wysiękowy (primary effusion lymphoma)
- Przypadki graniczne (borderline cases)
- Nieklasyfikowalny chłoniak z komórek B, z cechami pośrednimi między DLBCL a HL (B-cell lymphoma, unclassifiable, with features between DLBCL and Hodgkin lymphoma)
- Nieklasyfikowalny chłoniak z komórek B, z cechami pośrednimi między DLBCL a BL (B-cell lymphoma, unclassifiable, with features between DLBCL and Burkitt lymphoma)

Wyróżnia się cztery główne podtypy chłoniaków DLBCL (patrz tabela 12.1). Poza tym w klasyfikacji z 2008 roku wyodrębniono kategorię DLBCL bliżej nieokreślony w celu włączenia podgrupy molekularnej powstałej na podstawie profilu ekspresji genów: z komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (GCB – *germinal center B-cell like*) oraz z aktywowanych komórek po opuszczeniu ośrodków rozmnażania (ABC, *activated B-cell like*). I chociaż wykorzystanie profilu ekspresji genów nie stanowi jeszcze podstawy diagnostycznej w praktyce klinicznej to potwierdzono już immunohistochemiczny algorytm różnicujący oba podtypy GCB i ABC [4]. Nie ma on jednak jeszcze w tej chwili wpływu na decyzje terapeutyczne. Kolejną nową grupę stanowią tzw. chłoniaki graniczne o cechach DLBCL i chłoniaka Burkitt’a lub DLBCL i chłoniaka Hodgkin’a.

Rozpoznanie

Rozpoznanie chłoniaka rozlanego z komórek B – podobnie jak innych chłoniaków – musi opierać się na analizie przez doświadczonego patologa materiału uzyskanego na drodze biopsji wycinającej całego zmienionego węzła chłonnego lub rozległej biopsji zajętego narządu. Część materiału powinna zostać zamrożona w celu dalszych badań genetycznych różnicujących podtypy DLBCL oraz chłoniaka Burkitt’a. W chwili obecnej większość z badań prowadzących do różnicowania między poszczególnymi podtypami chłoniaków DLBCL nie ma przełożenia na decyzje terapeutyczne poza nielicznymi markerami patologicznymi mogącymi wpływać na sposób leczenia:

- rearanzacja genu *MYC*, której efektem jest translokacja t(8;14) charakterystyczna dla chłoniaka Burkitt’a może również występować w 5-10% DLBCL. Jeśli współistnieje ona z t(14;18) – jako efekt rearanzacji genu *BCL-2* – stanowi to negatywny czynnik predykcyjny po zastosowaniu konwencjonalnej terapii i stanowi o bardzo złym rokowaniu [6,7].
- identyfikacja podtypów GCB i ABC – w tym pierwszym wykazano lepsze rokowanie w porównaniu z podtypem z komórek aktywowanych niezależnie od występowania innych czynników rokowniczych czy zastosowania rytuksymabu (3-letnie całkowite przeżycie 85% w GCB i 65% w ACB)[8].

Typowy immunofenotyp to: CD20+, CD45+, CD3-: rekomendowany panel diagnostyczny zawiera: CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL2, BCL6, IRF4/MUM1 – dodatkowe markery mogą mieć zastosowanie przy różnicowaniu poszczególnych podtypów.

Pozostałe procedury wymagane przy rozpoznaniu DLBCL to:

- wywiad, ze szczególnym naciskiem na obecność i długość trwania gorączki, nocnych potów i utraty masy ciała powyżej 10% w ostatnich 6 miesiącach
- badanie przedmiotowe z oceną skóry, nosogardła, stanu neurologicznego, z badaniem ginekologicznym lub jąder
- testy laboratoryjne: morfologia krwi z rozmazem i płytkami; badania biochemiczne
- badania radiologiczne: RTG klatki piersiowej; TK szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy; badanie PET w przypadku wskazań – czułość i wrażliwość tego badania znacznie przewyższa badanie TK, ale nie stanowi ono jeszcze rutynowego postępowania

w diagnostyce DLBCL. Większą wartość ma badanie PET przy re-stagingu oraz różnicowaniu zmian chłoniaka od zwołókniastej tkanki lub blizn

- badanie szpiku kostnego (histopatologiczne i mielogram)
- test anty-HIV- stanowi czynnik ryzyka chłoniaka
- test HBV – (HBsAg, HbcAB-u pacjentów z grup ryzyka również HBeAg) – ważne u pacjentów planowanych do immunoterapii z zastosowaniem rytuksymabu
- badanie echokardiograficzne – ważne u pacjentów planowanych do terapii antracyklinami.

Procedury dodatkowe:

- badania radioizotopowe kości w przypadku towarzyszących bólów kostnych i przy podejrzeniu zajęcia układu kostnego
- gastroskopia lub kolonoskopia w przypadku podejrzenia zajęcia przewodu pokarmowego
- MRI rdzenia kręgowego w przypadku podejrzenia zmian w kanale kręgowym
- MRI mózgu w przypadku podejrzenia zajęcia OUN
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (cytologia i/lub badanie metodą cytometrii przepływowej) w przypadku podejrzenia zajęcia OUN, jąder, zatok przynosowych, węzłów przykręgosłupowych, oczodołu; niektóre źródła podają również potrzebę kontroli u pacjentów z wysokim stężeniem LDH i/lub zajęciem >1 okolicy pozawęzłowej (szczególnie nerka i piersi) oraz w IV stopniu zaawansowania [8,9].

Ustalenie stopnia zaawansowania

Shansę na całkowite wyleczenie ma około 60-70% pacjentów. Jednak 1/3 nadal umiera z powodu DLBCL. Prawie do końca lat 80. XX wieku w celu ustalenia podgrup pacjentów o niskim i wysokim ryzyku posługiwano się ich wiekiem oraz klasyfikacją Ann Arbor. Klasyfikacja ta pierwotnie została stworzona dla oceny pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkin'a – gdzie dochodzi do szerzenia się choroby raczej poprzez sąsiadujące ze sobą grupy węzłów chłonnych, inaczej niż w chłoniakach nieziarniczych. W 1993 roku powstał projekt opisujący czynniki prognostyczne, które pozwoliły na zidentyfikowanie czterech grup chorych przynależących do poszczególnych grup ryzyka – tzw. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI – *International Prognostic Index*) [10].

Tabela 12.2. Klasyfikacja zaawansowania chłoniaków Ann Arbor [11]

Stopień	
I (E)	Zajęcie jednej okolicy limfatycznej (region węzłowy, pierścień Waldeyer'a, grasicą, śledzioną) lub ograniczone zajęcie jednego narządu lub okolicy pozalimfatycznej bez zajęcia węzłów chłonnych (E)
II (E)	Zajęcie dwóch lub więcej okolic limfatycznych po tej samej stronie przepony lub ograniczone zajęcie jednego narządu lub okolicy pozalimfatycznej (E) oraz zmiany węzłowe po tej samej stronie przepony. Liczba okolic może być określona, np. II2
III (E)	Zajęcie okolic limfatycznych po obu stronach przepony, także ograniczone zajęcie narządu lub okolicy pozalimfatycznej, zajęcie śledziony (S)
IV	Rozlane lub uogólnione zajęcie jednego lub więcej narządów pozalimfatycznych z zajęciem okolic limfatycznych lub bez niego lub ogniskowe zajęcie narządu pozalimfatycznego bez zajęcia okolicznych węzłów chłonnych, ale z ogniskami choroby w odległych okolicach. Oraz każde zajęcie wątroby, szpiku kostnego, płuc lub płynu mózgowo-rdzeniowego
A	Bez objawów systemowych
B	Objawy systemowe: gorączka, poty nocne, utrata 10% masy ciała

Tabela 12.3. Ocena ryzyka według IPI

Grupa ryzyka	IPI	EFS 3-lata	OS 3-lata
Niskie	0-1	81%	91%
Niskie-pośrednie	2	69%	81%
Wysokie-pośrednie	3	53%	65%
Wysokie	4-5	50%	59%

Czynniki zwiększonego ryzyka składające się na IPI to: wiek powyżej 60 lat, stan sprawności według WHO >1, LDH powyżej normy, stan zaawansowania >II, lokalizacja pozawęzłowa >1. Dla IPI skorygowanego do wieku dla pacjentów do 60. r.ż. bierze się pod uwagę tylko trzy czynniki: WHO, LDH oraz stan zaawansowania z podziałem na cztery grupy ryzyka dla 0,1,2 i 3 czynników odpowiednio. Z powodu doniesień, że wprowadzenie nowoczesnego leczenia z pomocą przeciwciała monoklonalnego rytuksymab zmienia w sposób znamieny wyniki szacunkowych długości przeżycia, sugerowano wprowadzenie zmodyfikowanego IPI (R-IPI – revised IPI) dla pacjentów leczonych R-CHOP – nie znalazło to jednak potwierdzenia w badaniach prospektywnych [12]. IPI pozostaje metodą oceny ryzyka pacjentów.

Leczenie

Standardem leczenia od lat 80. pozostaje schemat CHOP (cyklofosamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon). Potwierdzono jego działanie w porównaniu z licznymi schematami tzw. trzeciej generacji, które przy podobnej skuteczności cechowały się jednak dużo większą toksycznością leczenia [13]. Kolejnym przełomem w leczeniu DLBCL było wprowadzenie do terapii przeciwciała monoklonalnego anty CD-20 – rytuksymabu. Opierając się na badaniu francuskiej grupy GELA (*Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*) – gdzie wykazano korzyść w zakresie długości czasu wolnego od progresji oraz całkowitego przeżycia w grupie pacjentów powyżej 60. roku życia z zaawansowanym DLBC, u których zastosowano rytuksymab w połączeniu ze schematem CHOP w porównaniu do grupy otrzymującej CHOP – ustanowiono nowy standard leczenia [14,15]. Znakomite wyniki i korzyść z zastosowania R-CHOP potwierdzono również w młodszej grupie pacjentów z dobrym rokowaniem w badaniu MiNT (*MabThera International Trial*) oraz innych prospektywnych badaniach grup badawczych z Holandii i USA [16,17].

Stopień zaawansowania I/II

Radioterapia jako jedyny sposób leczenia okazała się niewystarczająca. Obecnie podstawą leczenia nawet w tej mało zaawansowanej grupie chorych jest leczenie systemowe R-CHOP. Przeprowadzono kilkanaście badań prospektywnych mających na celu ocenę zasadności i ewentualnej konieczności leczenia skojarzonego z uzupełniającą radioterapią. Uzyskano bardzo sprzeczne wyniki. W badaniu SWOG (*Southwest Oncology Group*) porównującym 3 cykle CHOP z następowym leczeniem radioterapią w porównaniu do 8 kursów CHOP – wykazano poprawę PFS i OS – jednak po dłuższym okresie obserwacji korzyści te zanikają [18]. Badanie GELA w grupie pacjentów poniżej 60. r.ż. bez czynników ryzyka porównujące 3 cykle CHOP + radioterapia z intensywnym programem ACVBP (adriamycyna, cyklofosamid, windezyzna, bleomycyna, prednisone, metotreksat podawany dokanałowo oraz konsolidacja z metotreksatem w wysokich dawkach, etopozyd, ifosfamid, arabinozyd cytozyny) przyniosło 9% poprawę w zakresie całkowitego przeżycia za cenę jednak większej toksyczności [19]. Dla osób starszych dodanie radioterapii do CHOP nie przyniosło

żadnych korzyści [20]. Opierając się na tych wynikach jak również na znacznej poprawie efektów leczenia po zastosowaniu rytuksymabu w codziennej praktyce – radioterapia nie jest rutynowo zalecana w leczeniu wczesnych stopni zaawansowania DLBCL. Pacjenci z chorobą bulky (guz > 10 cm) powinni otrzymać 6-8 kursów R-CHOP. Pacjenci z małą masą guza mogą otrzymać krótsze leczenie R-CHOP 3-4 kursy z ewentualnym leczeniem uzupełniającym radioterapią na okolicie pierwotnie zajęte zamiast 6 kursów R-CHOP.

Stopień zaawansowania III/IV

Do początku lat 70. leczenie chłoniaków agresywnych, a w tym DLBCL prawie zawsze kończyło się zgonem pacjenta. Zmiana nastąpiła dopiero po wprowadzeniu do terapii w 1972 roku wspomnianego już programu CHOP, który od tamtej pory stał się „złotym standardem”. Nowoczesna era leczenia DLBCL rozpoczęła się wraz z wprowadzeniem rytuksymabu – chimerycznego przeciwciała monoklonalnego ludzko-mysiego, wytwarzanego dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej. Jest to glikozylowana immunoglobulina, zawierająca ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożona z łańcuchów lekkich i ciężkich mysich sekwencji zmiennych. Rytuksymab stosowany u pacjentów z dodatnim antygenem CD20 w połączeniu z programem CHOP stanowi obecny „złoty standard” w leczeniu DLBCL. Podstawę rejestracji i ustalenia wskazań stanowiły wymienione wcześniej wielośrodkowe prospektywne badania przeprowadzone w Europie i USA [14,15,16,17]. Najczęściej stosowaną metodą jest program R-CHOP podawany co 21 dni przez 6-8 cykli. Istnieją jednak próby modyfikacji lub intensyfikacji tego programu. Jedną z nich jest „zageszcznienie” dawek i podawanie R-CHOP co 14 dni. Metoda ta jest szczególnie popularna w Niemczech – gdzie oparto się na badaniu porównującym 6 cykli CHOP-14 z 6 cyklami CHOP-21 – z korzyścią dla tego pierwszego. Dotyczy to zwłaszcza grupy pacjentów powyżej 60 r.ż. – badanie RICOVER-60 – dla których zastosowanie 6 cykli schematu R-CHOP-14 okazało się znacznie korzystniejsze w zakresie długości czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z 8 cyklami R-CHOP-21. Wykazano również brak korzyści ze stosowania 8 zamiast 6 cykli R-CHOP-14 u pacjentów, którzy uzyskali częściową remisję po 4 cyklach leczenia [22]. Ostatnie doniesienia jednak wskazują na brak dowodów, że program R-CHOP-14 poprawia wyniki w zakresie długości całkowitego przeżycia i czasu wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z R-CHOP podawanym co 3 tygodnie [23]. Długotrwała obserwacja pacjentów badania RICOVER-60 potwierdziła wcześniejsze wyniki dotyczące korzyści w całkowitym przeżyciu w grupie pacjentów powyżej 60. r.ż. – wydaje się więc to ciekawą opcją dla chorych starszych, u których krótszy okres leczenia dający podobne efekty może być czynnikiem szybszego powrotu do aktywnego życia [24,25].

Inną próbą zwiększenia skuteczności leczenia jest intensyfikacja dawek leków.

W grupie młodych chorych z IPI skorygowanym do wieku wynoszącym 1 – porównanie schematu R-ACVBP z R-CHOP poprawiło OS po 3 latach obserwacji (92% vs 84%) [26]. Wyniki te jednak odnoszą się do bardzo wąskiej grupy chorych, a samo leczenie okupione zostało zwiększoną liczbą powikłań toksycznych.

Kolejnym schematem o wykazanej skuteczności w I linii leczenia DLBCL jest program EPOCH z modyfikowaniem dawek zależnie od nadiru parametrów morfologii krwi – DA-EPOCH-R (*dose adjusted*) (rytuksymab, etopozyd, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosamid, prednizon) – wykazano większą skuteczność tego schematu w grupie chorych gorzej rokujących z podtypem ABC DLBCL [27]. Nie wykazano do tej pory korzyści z zastosowania w I linii leczenia wysokodawkowanej chemioterapii z autologicznym przeszczepieniem szpiku [28].

Podsumowując – standardowym leczeniem jest immunochemioterapia R-CHOP-21 – 6-8 cykli. Zależnie od wspomnianych powyżej sytuacji akceptowane jest leczenie za pomocą porównywalnych schematów opartych na antracyklinach zawsze jednak z zastosowaniem rytuksymabu.

Szczególne sytuacje kliniczne

Jak wcześniej wspomniano istnieją pewne specyficzne lokalizacje DLBCL związane z większym ryzykiem nawrotu choroby w ośrodkowym układzie nerwowym – dotyczy to zwłaszcza jąder, zatok przynosowych, węzłów przykręgosłupowych, oczodołu czy zajęcia >1 okolicy pozawęzłowej (zwłaszcza u chorych z podwyższonym stężeniem LDH). U pacjentów tych należy zastosować profilaktyczne leczenie metotreksatem i cytarabiną podawanymi dokanałowo w czasie kolejnych cykli leczenia systemowego [29,30]. Podawanie metotreksatu dożylnie w wysokich dawkach jako profilaktyki zajęcia OUN pozostaje w tej chwili metodą dotyczącą badań klinicznych.

Pacjenci z pierwotnym zajęciem OUN stanowią grupę o bardzo złym rokowaniu, często towarzyszy infekcji HIV, która sama w sobie stanowi czynnik ryzyka chłoniaka. Standardowe leczenie jest niewystarczające z powodu bariery krew-mózg hamującej dostęp większości stosowanych cytostatyków do tkanek mózgu. Podstawę leczenia stanowi metotreksat stosowany w dawkach 3-8g/m² w połączeniu z leczeniem dokanałowym [31]. Radioterapia stanowi również opcję leczenia jednak raczej jako leczenie uzupełniające po chemioterapii [32] w przypadku braku odpowiedzi lub nawrotu. Szerzej o chłoniakach ośrodkowego układu nerwowego w odpowiednim rozdziale.

Chłoniak pierwotny śródpiersia stanowi odrębny podtyp DLBCL – różnice oraz cechy charakterystyczne zebrano w Tabeli 12.3 i 12.4.

Tabela 12.3. DLBCL / chłoniak pierwotny śródpiersia

Cechy kliniczne	DLBCL	Pierwotny śródpiersia
Mediana wieku	55-60	35
Lokalizacja pozawęzłowa/węzłowa (%)	65/35	0/100
M/K	1,2:1,0	1:2
CS I-II/III-IV (%)	40/60	80/20
Zmiana masywna (%)	30	60-70

Tabela 12.4. Cechy charakterystyczne chłoniaka pierwotnego śródpiersia

- Histologicznie DLBCL (podtyp) lub jako chłoniak szarej strefy między DLBCL a HL (gray zone)
- Masa w przednim śródpiersiu wywodząca się z grasicy
- Komórki o jasnej cytoplazmie: CD22+, CD10-, MUM-1+, IgM-, IgG-, CD21-, CD30+ słaba ekspresja na 80% komórek
 - CS I-II 80%, bulky >10 cm 60%
 - Nacieki płuca, ściany klatki piersiowej, opłucnej, osierdzia
 - Wyсіek w opłucnej, osierdziu, 30% lokalnie inwazyjny bez zajęcia innych węzłów chłonnych wyjściowo
 - Objawy: duszność, suchy kaszel, ból w klatce piersiowej od ok. 6 tyg. do 3 miesięcy
 - Objawy B 20%
 - Nawroty pozawęzłowe: wątroba, nerki, trzustka, OUN, gonady

Nadal brak potwierdzenia wyższości programów wielolekowych nad programem R-CHOP czy mu podobnymi. Uzyskiwany odsetek CR wynosi 50-80%. Rola uzupełniającej radioterapii wymaga potwierdzenia w badaniach randomizowanych – w przypadku uzyskania CR po leczeniu systemowym pacjenci mogą zostać poddani obserwacji (rekomen-dacja National Comprehensive Cancer Network 3.2011) – potwierdzenie uzyskania CR w badaniu PET. W przypadku wyniku pozytywnego konieczna jest powtórna biopsja zmiany. Optymalnym rozwiązaniem jest włączanie chorych do toczących się badań klinicznych.

Ocena odpowiedzi na leczenie

Po zastosowaniu 3-4 kursów leczenia należy powtórzyć wszystkie nieprawidłowe ba-dania radiologiczne – jeśli potwierdzi się uzyskanie całkowitej remisji podaje się dodatko-we 2 kursy leczenia. Jeśli natomiast w radiologicznym badaniu kontrolnym stwierdza się częściową remisję zmian leczenie należy zakończyć na 8 kursach. Na zakończenie leczenia ponownie wykonujemy badania kontrolne. Badanie PET jest zalecane w przypadku trud-nej oceny uzyskania całkowitej remisji po zakończonym leczeniu – i zostało włączone do nowych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie chłoniaków według International Har-monization Project z 2007 roku [33]. Wykonanie badania PET w trakcie leczenia, po 2-4 kursach, może mieć efekt predykcyjny, jednak w żadnym przypadku nie powinno prowa-dzić do zmiany leczenia (duża liczba wyników fałszywie dodatnich). Po zakończeniu le-czenia zalecane jest oczekiwanie 6-8 tygodni przed wykonaniem kontrolnego badania PET. Zaleca się również powtórna biopsję w przypadku pozytywnego wyniku badania PET po zakończeniu leczenia.

Leczenie nawrotu lub choroby odpornej

U ponad 30% chorych z rozpoznaniem DLBCL nastąpi nawrót lub progresja choroby. W przypadku nawrotu powyżej 12 miesięcy od diagnozy należy zweryfikować rozpozna-nie za pomocą ponownej biopsji zmienionej tkanki. Postępowaniem z wyboru w tej gru-pie chorych, będących w wieku poniżej 65-70 lat, jest chemioterapia w wysokich dawkach z autotransplantacją komórek krwiotwórczych uzyskanych z krwi obwodowej lub szpiku kostnego. Około 50% tych pacjentów może zostać wyleczonych [34]. Warunkiem przepro-wadzenia procedury przeszczepu jest uzyskanie co najmniej częściowej remisji w wyniku zastosowania leczenia II rzutu. Nie ma ustalonego schematu chemioterapii. W badaniu CORAL porównującym dwa schematy R-ICE i R-DHAP zastosowane w II rzucie leczenia nie wykazano różnicy w wynikach terapii [35]. W tzw. podgrupie BIO-CORAL wykazano lepszy efekt zastosowania programu R-DHAP u pacjentów z rozpoznaniem GCB DLBCL. Wykazano również gorszy efekt leczenia II rzutu u pacjentów z nawrotem choroby, u któ-rych wcześniej stosowano rytuksymab. Inne często stosowane schematy to ESHAP, GDP, GOX, MINE. W przypadku przeciwwskazań do wysokodawkowanej chemioterapii leczenie ustala się indywidualnie – najlepiej w ramach badania klinicznego. Pacjenci z nawrotem choroby po zastosowaniu leczenia wysokodawkowaną chemioterapią i przeszczepieniem szpiku powinni być kwalifikowani do procedury przeszczepienia allogenicznego lub badań klinicznych. Szerzej o leczeniu choroby nawrotowej w odpowiednim rozdziale.

Nowe leki

W chwili obecnej toczą się liczne badania nad zastosowaniem nowych leków w terapii DLBCL. Inhibitor śledzionowej kinazy tyrozynowej (syk) – fostamatinib wykazał 23% odsetek odpowiedzi w monoterapii. Prowadzone są również badania nad bortezomibem, który wykazuje jednak ograniczoną skuteczność w monoterapii z nasileniem neurotoksyczności. Inny lek z tej grupy (inhibitor proteasomu) karfilzomib jest również obecnie w fazie badań. Grupa leków immunomodulujących – głównie lenalidomid jest w fazie II badań z obiecującą skutecznością zwłaszcza w podgrupie pacjentów z ABC DLBCL. Inhibitory mTOR temsirolimus i ewerolimus wykazują aktywność w badaniach I i II fazy. Również przeciwciała monoklonalne po dużym sukcesie rytuksymabu są przedmiotem zainteresowania lekarzy – tzw. przeciwciała anty CD20 drugiej generacji – przede wszystkim ofatumumab, który uzyskał już rejestrację w leczeniu chłoniaka grudkowego i przewlekłej białaczki limfocytowej – badania w DLBCL obecnie się toczą. W fazie badań są również przeciwciała anty CD22 – epratuzumab, inotuzumab, anty CD80 – galiximab, anty CD40 – dacetuzumab. Te i inne badane leki potwierdzają, że nadal możliwa jest poprawa wyników dotychczasowych terapii. I pomimo możliwości wyleczenia około 2/3 pacjentów z rozpoznaniem DLBCL – pozostaje jednak jeszcze duża grupa chorych, która z tego powodu umrze. Pozostawia to jeszcze szerokie pole do badań nad poprawą wyników leczenia.

Piśmiennictwo

1. <http://85.128.14.124/krn/-epid.coi.waw.pl>, dostęp 4.11.2011 r.
2. <http://www.plrg.pl/images/stories/rejestr-patologiczny-chloniakow/Lymphonix-1.pdf>
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4). Lyon: World Health Organization; 2008.
4. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009;15:5494- 5502.
5. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: The critical factors associated with survival. *Blood*. 2009;114:2273-2279.
6. Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:327-340.
7. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol*. 2010;29:200-207.
8. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 2009 Apr 23;113(17):3896-902. Epub 2009 Jan 14.
9. Koen van Besien, Chul S. Ha, Sandy Murphy, Peter McLaughlin, Alma Rodriguez, Kamal Amin, Arthur Forman, Jorge Romaguera, Fredrick Hagemeister, Anas Younes, Carlos Bachier, Andreas Sarri, Kathleen S. Sobocinski, James D. Cox, and Fernando Cabanillas: Risk Factors, Treatment,

- and Outcome of Central Nervous System Recurrence in Adults With Intermediate-Grade and Immunoblastic Lymphoma *Blood* 1998 91:1178-1184.
10. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.
 11. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer 2010.
 12. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International Prognostic Index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20~ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373-2380.
 13. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002-1006.
 14. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. 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.
 15. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte.
 16. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-391.
 17. Sonneveld P, van Putten W, Holte H, et al. Intensified CHOP with rituximab for intermediate or high-risk Non-hodgkin's lymphoma: interim analysis of a randomized phase III trial in elderly patients by the Dutch HOVON and Nordic Lymphoma Groups [abstract]. *Blood* 2005;106:Abstract 16.
 18. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:3121-3127.
 19. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998;339:21-26.
 20. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med*. 2005;352: 1197-1205.
 21. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2007;25:787-792.
 22. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-116.
 23. Cunningham D, Smith P, Mouncey P, et al. R-CHOP14 versus R-CHOP21: Result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 8000).
 24. Pfreundschuh M., Ziepert M., Zeynalova S., et al. Six versus eight cycles of biweekly CHOP-14 with or without R in elderly patients (pts) with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: Seven-year FU of the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 8029).
 25. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5103-10. Epub 2010 Aug 30.

26. Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. A Prospective Randomized Study Comparing Dose Intensive Immunochemotherapy with R-ACVBP vs Standard R-CHOP In Younger Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). Groupe d'Etude Des Lymphomes De l'Adulte (GELA) Study LNH03-2B. ASH Annual Meeting Abstracts. 2010;116 (abstr 109).
27. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol* 2008;26:2717-2724.
28. Greb A, Bohlius J, Schiefer D, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD004024.
29. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, et al. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2007;18:541-545.
30. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:20-27.
31. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07 *J Clin Oncol*. 2003 Mar 15;21(6):1044-9.
32. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, et al. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):4570-4.
33. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1-8.
34. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545.
35. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:4184-4190.
36. Thieblemont C, Briere J, Mounier N et al. Prognostic Impact of Germinal Center (GC)/ Activated B-Cell (ABC) Classification Analysed by Immunohistochemistry, FISH Analysis and GEP, In Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): The Bio-CORAL Study ASH 2010, abstract 993.
37. Gisselbrecht C, Mounier N. Novel Agents for Diffuse Large B-cell Lymphoma. Educational Book 2011 by American Society of Clinical Oncology. 1092-9118/10/1-10.
38. Murawski N, Pfreundschuh M. New drugs for aggressive B-cell and T-cell lymphomas *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):1074-85.
39. Tilly H, Dreyling M – On behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v172-v174, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq203
40. NCCN Guidelines Version 3.2011-DLBCL.
41. Walewski J. Pozostałe chłoniaki z obwodowych limfocytów B, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r., 574-597.

XIII. Chłoniaki limfoblastyczne

Beata OSTROWSKA

Chłoniaki limfoblastyczne (LBL – *lymphoblastic lymphoma*) stanowią zaledwie 2% wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina (NHL – *non-Hodgkin's lymphoma*) [1]. Komórki nowotworowe wywodzą się z prekursorów linii B-komórkowej ze szpiku kostnego lub prekursorów linii T-komórkowej dojrzewających w grasicy. Według aktualnie obowiązującej klasyfikacji WHO (*World Health Organisation*) 2008, wraz z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL – *acute lymphoblastic leukemia*), wyróżnione są jako jedna jednostka chorobowa: białaczka/chłoniak limfoblastyczny linii T lub B komórkowej. Chłoniaki z limfoblastów T (T-LBL) stanowią prawie 90% wszystkich chłoniaków limfoblastycznych dorosłych chorych. Zwyczajowo, nazwy chłoniak używa się, gdy proces chorobowy w sposób dominujący ujawnia się w postaci guza/nacieku w lokalizacjach węzłowych i pozawęzłowych, w tym typowy dla chłoniaków z linii T rozrost w grasicy, z minimalnym zajęciem szpiku i krwi obwodowej. W sytuacji gdy jedno-czasowo mamy do czynienia z masą guzową/naciekiem oraz zajęciem szpiku/krewi obwodowej, rozróżnienie nomenklaturowe jednostek może niekiedy być sporne. Klasyfikacja WHO rekomenduje nie używać nazwy białaczka, przy zajęciu szpiku <20% blastów [2]. Nazwę chłoniak limfoblastyczny wprowadzono w 1976, opisując guz zbudowany z komórek, których morfologia była identyczna z limfoblastami ostrej białaczki [3]. Morfologiczne i immunofenotypowe rozróżnienie limfoblasta w przebiegu chłoniaka i białaczki nie jest możliwe. Ostatnie badania profilu ekspresji genów za pomocą testów mikromacierzy, sugerują jednak występowanie różnic w obrębie T-ALL/LBL na poziomie molekularnym. Opisano na przykład nadekspresję genu MML1 w T-LBL, natomiast w T-ALL nadekspresję genu CD47 (kodującego proteinę – cząstkę CD47) [4,5].

Morfologia limfoblasta nie różnicuje linii T i B komórkowej, stąd kluczowym elementem diagnostyki jest immunofenotypowanie, ze wskazaniem cytometrii przepływowej jako metody referencyjnej [6]. W różnicowaniu linii T-komórkowej podstawowe znaczenie ma tzw. panel pan-T, antygeny, które pojawiają się na powierzchni lub w cytoplazmie limfoblasta na kolejnych etapach jego ontogenezy w grasicy. Panel pan-T obejmuje antygeny: CD1a,

CD2, sCD3 (superficial: powierzchniowy), CD4, CD5, CD7, CD8. Klasyfikacja WHO-2008 w zależności od ekspresji poszczególnych antygenów na powierzchni limfoblastów dzieli T-ALL/LBL na cztery podtypy: pro-T (cCD3+, CD7+, CD2-, CD1a-, CD34+/-); pre-T (cCD3+, CD7+, CD2+, CD1a-, CD34+/-), cortical/korowy T (cCD3+, CD7+, CD2+, CD1a+, CD34-) i medullary/rdzeniowy T (cCD3+, CD7+, CD2+, CD1a-, CD34-, sCD3+). Dla wczesnej linii B-komórkowej charakterystyczna jest obecność antygenów CD19, CD79a i CD22. Podział B-ALL/LBL w zależności od stopnia dojrzałości limfoblastów wyróżnia typ: pro-B (CD19+, cCD79a, cCD22+, TdT+), „common” (CD10+/common acute lymphoblastic leukemia antygen) i pre-B (CD20+/cytoplazmatyczne łańcuchy typu ciężkiego mi +) [2,6].

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny chłoniaka z limfoblastów T jest zazwyczaj bardzo typowy. Dane z badań wieloośrodkowych, jak i doświadczenia jednoośrodkowe potwierdzają występowanie cech takich jak obecność zmiany masywnej w śródpiersiu przednio-górnym (ponad 80%-90% przypadków T-LBL), z towarzyszącym wysiękiem w jamach opłucnowych (40-50%) i worku osierdziowym (30-40%) z klinicznym obrazem zespołu żyły głównej górnej. Często jest zajęcie innych lokalizacji węzłowych (70%) szczególnie powyżej przepony, zajęcie szpiku <20-25% limfoblastów (20-40%), rzadziej hepatosplenomegalia (15%-20%). W około 3-7% przypadków stwierdza się obecność blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Chorują ludzie młodzi, mediana wieku około 28 lat (70-80% pacjentów poniżej 35. roku życia), dominuje płeć męska (70%). Chłoniaki limfoblastyczne z linii B komórkowej występują niezwykle rzadko (10%LBL). Poza typowym zajęciem węzłów chłonnych, szpiku kostnego, stosunkowo często obserwuje się nacieki w skórze. Zmiana masywna w śródpiersiu nie jest typowa. Mediana wieku dorosłych chorych z B-LBL wynosi 39 lat [8,9,10,11,12].

Strategia leczenia LBL

Wyniki leczenia chłoniaków limfoblastycznych w latach 70., oparte na typowych dla agresywnych NHL programach chemioterapii pulsacyjnej dalekie były od oczekiwań. Mediana przeżycia na podstawie nielicznych publikacji z tego okresu wahała się od 6 do 17 m-cy, w tym pojedyncze wieloletnie przeżycia wolne od choroby [3,13,14]. W oparciu o przesłanki wynikające z badań pediatrycznych rozpoczęto w leczeniu LBL stosowanie programów przeciw-białaczkowych. W połowie lat 80. wyniki prac opublikowane przez trzy amerykańskie ośrodki: Uniwersytet Stanforda, MSKCC w Nowym Jorku oraz Uniwersytet Południowej Kalifornii w Los Angeles, wyznaczyły nowe standardy w leczeniu LBL. Programy przeciw-białaczkowe oparte na intensywnej indukcji remisji, konsolidacji, leczeniu podtrzymującym remisję z równoległe prowadzoną profilaktyką zmian w ośrodkowym układzie nerwowym i uzupełniającą radioterapią zmian resztkowych w śródpiersiu, pozwoliły uzyskać wysoki odsetek całkowitych remisji CR 72-95% z następowym wieloletnim OS w granicach 45-51% i DFS 56-68% [15,16,17]. Kolejne publikacje z lat 90., w tym największej publikowanej do tej pory pracy niemieckiej grupy ds. leczenia ostrych białaczek-GMALL (*German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*), potwierdziły wyniki z lat 80., bez dalszej istotnej poprawy przeżyć całkowitych i wolnych od choroby. 7-letnie OS i DFS dla 45 pacjentów z T-LBL, leczonych wg programu GMALL 04/89 i 05/93, wyniosło odpowiednio 51% i 62% [8]. Najnowsze

publikacje z lat 2004-2007 wskazują na dalszą niewielką poprawę wyników przeżycia przy zastosowaniu standardowego leczenia. Intensywny program przeciwbiałaczkowy hyper-CVAD stosowany przez amerykański ośrodek MDACC (M.D. Anderson Cancer Center w Houston) pozwolił uzyskać prognozowane 3-letnie OS i PFS odpowiednio 70% i 66%. Poprawę wyników leczenia w porównaniu do innych grup tłumaczono między innymi wczesną konsolidacją leczenia wysokimi dawkami metotreksatu (MTX) i arabinozydu cytozyny (Ara-C) [9]. Na podstawie nielicznych danych z pojedynczych ośrodków, w oparciu o małe grupy pacjentów, szanse wieloletniego przeżycia po klasycznym leczeniu należy obecnie ocenić na ok. 50-64% [8,9,18]. Wysokie ryzyko nawrotu (30-40%) i ogólne ryzyko niepowodzenia leczenia sprawia, że poszukuje się nowych, bardziej intensywnych metod leczenia opartych na konsolidacji remisji przeszczepieniem szpiku w procedurze allo lub auto-SCT. Nie ustalono, która z procedur jest potencjalnie optymalna w konsolidacji pierwszej całkowitej remisji (1CR – *complete remission*). Dane z pojedynczych ośrodków promujących w konsolidacji auto-SCT wskazywały na możliwość osiągnięcia DFS w granicach 31-77% [19,20,21,22,23,24]. Dotychczas przeprowadzono tylko jedno badanie prospektywne, którego celem była ocena roli auto-SCT w porównaniu do leczenia podtrzymującego – CC w konsolidacji remisji LBL. W ramieniu z procedurą przeszczepową uzyskano istotny spadek ryzyka nawrotu choroby, RFS (*relapse free survival*) w ramieniu auto-SCT i CC odpowiednio 56% do 24%). Mimo to, nie wykazano różnic w przeżyciu całkowitym, OS w ramieniu z auto-SCT i CC, odpowiednio 56% i 45% ($p=0.71$). Badanie zakończono przed czasem, ze względu na trudności w rekrutacji. Krytyce podlega również suboptymalna ocena leczenia w ramieniu konwencjonalnym, gdzie RFS wyniosło zaledwie 24%. Badanie nie udowodniło jednoznacznie przewagi konsolidacji z autoprzeszczepieniem nad konwencjonalnym leczeniem podtrzymującym w 1CR [25]. Dane z ośrodka British Columbia, gdzie od 1987 roku wszyscy pacjenci z LBL w leczeniu poindukcyjnym kwalifikowani są do procedury przeszczepowej, wskazują na wysoką skuteczność takiego postępowania. Do allo-SCT kwalifikowani są młodszy pacjenci z zajęciem szpiku i dawką rodzinnym, pozostali do auto-SCT. Istotnym elementem procedury przeszczepowej jest napromienianie całego ciała-TBI (*total body irradiation*). OS i EFS dla całej grupy wyniosło odpowiednio 72% i 68% (dla 29 pacjentów po SCT odpowiednio 79% i 73%). Należy podkreślić, że w grupie z auto-SCT odnotowano 6 nawrotów (24%), w małej 4 osobowej grupie z allo-SCT, nie obserwowano nawrotu choroby [11]. Dane z rejestrów przeszczepowych IBMR/ABMTR pacjentów poddanych auto-SCT ($n=128$) i allo-SCT ($n=76$, dawcy rodzinni), potwierdzają istotnie mniejsze ryzyko nawrotu po allo-SCT w porównaniu do auto-SCT, jednak toksyczność TRM (*treatment related mortality*) związana z procedurą allo-SCT, znosi potencjalne korzyści w postaci wpływu na przeżycie całkowite. DFS po 5 latach dla pacjentów po allo i auto-SCT odpowiednio 36% i 39% ($p=0.82$) [26]. Rejestr obejmuje dane z lat 1989-1998, co pozwala przypuszczać, że postęp związany z leczeniem wspomagającym oraz opieką okołoprzeszczepową i profilaktyką GVHD, wpłynie realnie na obniżenie TRM. Poza tym ryzyko nawrotu i powikłań związanych z leczeniem było silnie związane ze stanem choroby w trakcie procedury, zawsze najmniejsze dla pacjentów przeszczepianych w 1CR. Dane wskazują, na potencjalne korzyści z kwalifikacji do konsolidacji z przeszczepieniem pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby. W dobrze określonej grupie najwyższego ryzyka, potencjalne największe korzyści (najmniejsze ryzyko nawrotu) wydają się wskazywać na zasadność przeprowadzenia procedury allo-SCT. Istotny problem polega na tym, że brak obecnie

powszechnie uznanych czynników ryzyka dla LBL, które pozwoliłyby na wskazanie takiej grupy. Należy podkreślić, że procedury SCT obecnie oparte są na TBI, co stwarza realne ryzyko wystąpienia niepłodności i wtórnych nowotworów, w grupie bardzo młodych pacjentów [27]. Rokowanie dla nawrotowych i opornych T-LBL jest bardzo złe. Leczeniem z wyboru po próbie uzyskania ponownie całkowitej remisji jest alloprzeszczepienie. Nawet w grupach pediatrycznych, gdzie DFS pacjentów, którzy uzyskali CR sięga 90%, przeżycie całkowite pacjentów poddanych ratunkowej chemioterapii z powodu progresji lub nawrotu choroby, wynosi zaledwie ok. 14% [28]. Wobec powyższych danych kluczowym elementem w leczeniu LBL, jest uzyskanie i podtrzymanie całkowitej remisji w pierwszej linii leczenia.

Rola radioterapii w leczeniu uzupełniającym zmian resztkowych w śródpiersiu jest niejasna. Uważa się, że może ona mieć wpływ na zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej. Jednak w grupach pediatrycznych zwykle rezygnuje się z uzupełniającej radioterapii a doświadczenia z weryfikacji zmian resztkowych wskazują jedynie na poindukcyjne zmiany o charakterze martwiczo-włóknicznym [30].

Czynniki prognostyczne

Próby poszukiwania czynników ryzyka dla pacjentów z LBL wzorowały się na ocenach prognostycznych dla chłoniaków agresywnych NHL. Pierwszy podział na grupę wysokiego i niskiego ryzyka wprowadził ośrodek ze Stanford. Do grupy wysokiego ryzyka (tzw. model Colemana) zaliczono pacjentów w IV stopniu klinicznego zaawansowania wg Ann Arbor z zajęciem szpiku lub OUN, lub podwyższoną wyjściową wartością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) powyżej 300 IU/L (przy normie LDH <200 IU/L). 5-letnie FFS w grupie niskiego i wysokiego ryzyka wyniosło odpowiednio 94% i 19% ($p=0.0006$) [15]. Ośrodek w Nowym Jorku (model prognostyczny Slatera) istotnie gorsze przeżycie pacjentów z LBL wiązał z takimi zmiennymi jak: wiek powyżej 30 lat, leukocytoza powyżej 50 G/L, niepowodzenie w osiągnięciu całkowitej remisji (brak CR związany był z progresją choroby i zgonem). Wpływ na przeżycie miał również czas do uzyskania CR. Prognozowane 6-letnie przeżycie dla tzw. wczesnej i późnej odpowiedzi całkowitej wyniosło odpowiednio 60% i 40% ($p=0.14$). Wyjściowe zajęcie szpiku, obecność masy w śródpiersiu, obecność markerów linii T nie wpływało na przeżycie [17]. Do modeli prognostycznych Colemana i Slatera odnosiły się prace z przełomu lat 80/90. Jednak przedmiotem szczególnych badań w drugiej połowie lat 90. była wartość prognostyczna IPI – *International Prognostic Index* – Międzynarodowy Wskaźnik Rokowniczy, ponieważ system ten znalazł powszechną akceptację w prognozowaniu ryzyka niepowodzenia leczenia agresywnych chłoniaków nie-Hodgkina [29]. Nie udało się wykazać znaczenia IPI w prognozowaniu niepowodzenia leczenia dla LBL. Jedynie dane z badania prospektywnego dla EBMT/UK-LG wskazywały na gorsze przeżycie pacjentów z trzema czynnikami ryzyka ($p=0,016$) [25]. Grupa GMALL nie potwierdziła znaczenia prognostycznego IPI, a własny model prognostyczny opierała na dwóch czynnikach niekorzystnych: LDH >500 IU/L oraz opóźnionym czasie uzyskania całkowitej remisji powyżej 8 tygodni (różnice w CCR odpowiednio 73% i 43% $p=0.09$) [8]. W ośrodku MDACC jedynie wyjściowe zajęcie OUN miało wpływ na 3-letnie PFS ($p=0.02$) [9]. Z kolei grupa francuska jako czynnik ryzyka wskazała zajęcie szpiku. 3-letnie FFP dla pacjentów bez zajęcia szpiku w porównaniu do grupy z naciekiem limfoblastów

wyniosło odpowiednio 76+/-24% i 21+/-25% ($p=0.02$), 3-letnie OS odpowiednio 85+/-20% i 37+/-30% ($p=0.007$) [18]. Przeżycie w grupie bez zajęcia szpiku autorzy porównują do wyników grup pediatrycznych [30,31]. Jednak dane GMALL [8] i MDACC [9] nie potwierdzają, że zajęcie szpiku pogarsza rokowanie. Również wg francuskiej grupy GOE-LAMS stan szpiku nie był czynnikiem ryzyka. 7-letnie OS dla pacjentów bez zajęcia szpiku, z zajęciem <20% i >20% limfoblastów wyniosło odpowiednio: 69%, 80% i 58% [NS]. Zaobserwowano też, że osiągnięcie CR w późniejszym czasie nie pogarsza rokowania. Różnica w przeżyciu całkowitym osiągnęła nawet znamienność statystyczną na korzyść grupy z CR po II cyklach indukcji, 7-letnie OS odpowiednio 59% i 100% ($p=0.04$) [10]. Podobne spostrzeżenia przedstawia ośrodek MDACC. Pacjenci wolniej odpowiadający na leczenie nie mają istotnie gorszych wyników leczenia, ponieważ punktem krytycznie ważnym dla rokowania w leczeniu LBL jest osiągnięcie CR w ogóle [9]. Reasumując, brak zgodności co do znaczenia klasycznych czynników rokowniczych takich jak płeć, CD, PS, IPI, zajęcie szpiku lub OUN, a niejednokrotnie sprzeczne obserwacje z pojedynczych ośrodków, wynikają najprawdopodobniej z małej liczebności grup pacjentów i dużej zmienności danych. Wydaje się jednak, że czynników ryzyka dla LBL należy poszukiwać bardziej przez analogie do ALL niż NHL. Do chwili obecnej nie ukazały się publikacje, które analizowałyby znaczenie prognostyczne immunofenotypu u dorosłych pacjentów z LBL. Jedną z większych prac oceniającą wpływ immunofenotypu na wyniki leczenia pochodzi z badań pediatrycznych, niemieckiej grupy BMF. Wyjściowo fenotyp limfoblastów T określono jako wczesny, pośredni i dojrzały, bez wpływu na 5-letni EFS, poszczególnych podtypach odpowiednio: 82%, 93%, 100% [30]. Wydaje się jednak przez analogie do T-ALL, że podtyp fenotypowy może mieć pewne znaczenie dla rokowania dorosłych chorych z LBL. W grupie 304 pacjentów z T-ALL leczonych wg programu GMALL wykazano, że immunofenotyp ma istotne znaczenie dla prawdopodobieństwa pozostawania w CR. Dla podtypu: korowego, dojrzałego i wczesnego, CCR wyniósł, odpowiednio, 63%, 28% i 25%. Fenotyp limfoblasta wyeliminował znaczenie prognostyczne klasycznych dla ALL czynników ryzyka, takich jak wielkość leukocytozy przed leczeniem i czas do uzyskania CR [32]. Doświadczenia własne naszego ośrodka wskazują, że immunofenotyp jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka niepowodzenia leczenia. 5 letnie OS dla pacjentów CD2(+) / typ późny-wczesny-pre i korowy w porównaniu do pacjentów CD2(-) / typ wczesny-pro wyniosło odpowiednio 61% i 7% [12]. Obecnie w leczeniu ALL kluczową rolę odgrywają badania dotyczące znaczenia i sposobu monitorowania choroby resztkowej MRD (*minimal residual disease*). Przede wszystkim MRD pozwala na bardziej dokładne definiowanie całkowitej remisji w porównaniu do klasycznej remisji hematologicznej i jest czynnikiem predykcyjnym nawrotu białaczki, przed jej pełną manifestacją morfologiczną [33]. Jak można przypuszczać na podstawie coraz większej liczby publikacji, jest być może najważniejszym czynnikiem prognostycznym dla dorosłych pacjentów z ALL, wypierającym znaczenie innych czynników kliniczno-laboratoryjnych, w tym również znaczenie immunofenotypu [34,35,36,37]. Znaczenie MRD w LBL jest niepewne, chociaż można przypuszczać przez analogie do ALL, że potencjalnie duże. Prowadzone są badania mające na celu oznaczenia MRD głównie w grupach pediatrycznych. Poszukiwanie za pomocą cytometrii przepływowej komórek CD3+/Tdt+ wykazało u 67% pacjentów obecność tych komórek jednocześnie we krwi

i szpiku, u 33% komórki wykryto jedynie we krwi obwodowej. Wszystkie nawroty wystąpiły u pacjentów z wyjściowym poziomem komórek CD3+/Tdt+ >0.1%. Kontynuacja badania A5971 ma na celu ustalenie strategii leczenia poindukcyjnego na podstawie wartości MRD w dniu 7 i 28 indukcji [38]. Ukazał się również pilotażowy abstrakt włoskiej grupy NILG, która w protokole przeciwbiałaczkowym NILG09/00 uwzględnia monitorowanie MRD u dorosłych chorych z LBL. Według autorów abstraktu wczesna analiza MRD pomogła w podjęciu optymalnej decyzji terapeutycznej w około jednej trzeciej przypadków [39].

Podsumowanie

Klasyczne programy leczenia przeciwbiałaczkowego pozwalają uzyskać w LBL około 75-95% całkowitych remisji oraz 50-64% przeżyć wieloletnich. Leczenie, ze względu na intensywność postępowania, powinno być prowadzone w wysokospecjalistycznych ośrodkach hemato-onkologicznych. Prawdopodobna jest możliwość poprawy wyników leczenia przez wdrożenie do leczenia nowych leków takich jak przeciwciała anty-CD20 (rituximab), anty-CD52 (alemtuzumab) lub nelarabina, w leczeniu pierwszej linii [40]. Nelarabina wykazała wysoką aktywność w leczeniu nawrotowych i opornych T-LBL [41,42]. Rola auto- i alloprzeszczepienia w leczeniu pierwszej linii jest niepewna. Autoprzeszczepienie pozwala uzyskać podobne DFS jak intensywne programy przeciwbiałaczkowe, w krótszym całkowitym czasie leczenia. Jednak procedura skojarzona z TBI może potencjalnie zwiększać ryzyko niepłodności i wtórnych nowotworów. Prawdopodobnie, ze względu na znacząco mniejsze ryzyko nawrotu, alloprzeszczepienie jest opcją dla grupy najwyższego ryzyka. Nie znany jest model prognostyczny dla LBL, który pozwoliłby zdefiniować taką grupę. Przez analogię, pewnych danych należy poszukiwać w badaniach dotyczących ostrych białaczek limfoblastycznych. Wydaje się, że istotne znaczenie może mieć immunofenotyp oraz monitorowanie choroby resztkowej (szczególnie przy wyjściowym zajęciu szpiku). Coraz częściej sugeruje się by decyzje dotyczące leczenia poindukcyjnego opierać na wynikach badania PET i MRD, co wymaga dalszych badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project :A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkins Lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-3918.
2. Borowitz MJ, Chan JK B lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with recurrent genetic abnormalities. T lymphoblastic leukaemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.: WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed., IARC; 2008, p. 171-178.
3. Nathwani BN, Kim H, Rappaport H, et al. Malignant lymphoma, lymphoblastic. *Cancer* 1976; 38: 964.
4. Hoelzer D, Gokbuget N. T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell acute lymphoblastic leukemia: a separate entity? *Clinical lymphoma & myeloma* 2009; 9 suppl 3: 214-221.
5. Raetz EA, Perkins SL, Bhojwani D, et al. Gene expression profiling reveals intrinsic differences between T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 130-140.
6. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJM, et al. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79(3): 330-343.

7. Sweetenham JW, Borowitz MJ: Precursor B- and T-cell Lymphoblastic Lymphoma. In: Non-Hodgkin's Lymphomas, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, Chapter 31, pp. 503-510.
8. Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 99: 4379-4385.
9. Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2004; 104: 1624-1630.
10. Hunault M, Truchan-Graczyk M, Caillot D et al. Outcome of adult T-lymphoblastic lymphoma after acute lymphoblastic leukemia-type treatment: a GOELAMS trial. *Haematologica* 2007; 92: 1623-1630.
11. Song KW, Barnett MJ, Gascoyne RD, et al. Primary therapy for adults with T-cell lymphoblastic lymphoma with hematopoietic stem-cell transplantaton results in favorable outcomes. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 535-540.
12. Ostrowska B, Rymkiewicz G, Romejko-Jarosińska J, et al. Fine Needle Aspiration Biopsy with Flow Cytometry Is a Reliable Method for Defining Immunophenotype of Prognostic Value in T Lymphoblastic Lymphoma. *Blood* 2009; 114: Abstract 3928.
13. Rosen PJ, Einstein DI, Pattengale PK, et al. Convuluted lymphocytic lymphomas in adults: A clinicopathology entity. *Ann Intern Med* 1978; 89: 319.
14. Coleman CN, Cohen JR, Burke JS et al. Lymphoblastic lymphoma in adults : Results of a pilot protocol. *Blood* 1981; 52: 679-684.
15. Coleman CN, Picozzi VJ, Cox RS, et al. Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1628-1637.
16. Levine AM, Forman SJ, Meyer PR, et al. Successful therapy of convuluted T-lymphoblastic lymphoma in the adults. *Blood* 1983; 61: 92-98.
17. Slater DE, Mertelsmann R, Koziner B, et al. Lymphoblastic lymphoma in adults. *Cancer* 1986; 4: 57-67.
18. Jabour E, Koscielny S, Sebban C, et al. High survival rate with the LMT-89 regiment in lymphoblastic lymphoma, but not in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2006; 20: 814-819.
19. Jost LM, Jacky E, Dommann-Scherrer C et al. Short-term weekly chemotherapy followed by high-dose therapy with autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic and Burkitts lymphomas in adult patients. *Ann Oncol* 1995; 6:445-51.
20. Morel P, Lepage E, Brice P, et al. Prognosis and treatment of lymphoblastic lymphoma in adults: a report on 80 patients. *J Clin Oncol* 1992; 10:1078-85.
21. Baro J, Richard C, Sierra J, et al. Autologous bone marrow transplantation in adult 22 Patients with lymphoblastic lymphoma responsive to conventional dose chemotherapy. *Bone Marrow Translant* 1992; 10:33-38.
22. Verdonck LF, Dekker AW, de Gast GC, et al. Autologous bone marrow transplantation for adult poor-risk lymphoblastic lymphoma in first remission. *J Clin Oncol* 1992; 10: 644-646.
23. Santini G, Congiu AM, Coser P, et al. Autologous bone marrow transplantation for adult Advanced stage lymphoblastic lymphoma in first CR, a study of the NHLCSG. *Leukemia* 1991; 5(Suppl 1): 42-45.
24. Conde E, Zuazu J, Lopez-Guillermo A, et al. Autologous stem cell transplantation (ASCT) for LBL. *Blood* 1999;94(Suppl 1): 477a.
25. Sweetenham JW, Santini G, Qian W, et al. High dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2927-2936.

26. Levine JE, Harris RE, Loberiza FR Jr, et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2003; 101: 2476-2482.
27. Pendersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 3273-3279.
28. Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: A report from the Berlin-Frankfurt-Muenster Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3363-3369.
29. Shipp M, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkins lymphoma. The international non-Hodgkins lymphoma prognostic factor project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
30. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95: 416-421.
31. Attarbaschi A, Mann G, Dworzak M, et al. Mediastinal mass in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: significance and therapy response. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 558-565.
32. Gokbuget N, Arnold R, Buechner Th, et al. Intensification of induction and consolidation improves only subgroups of adult ALL: Analysis of 1200 patients in GMALL study 05/93. *Blood* 2001; 98: 802a.
33. Raff T, Gokbuget N, Luschen S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* 2007; 109: 910-915.
34. Bruggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107: 1116-1123.
35. Hołowiecki J, Krawczyk-Kuliś M, Giebel S et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol* 2008; 142: 227-237.
36. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of MRD in adult ALL. *Blood* 2009; 113: 4153-4162.
37. Ribera JM, Oriol M, Morgades MA, et al.: Treatment of High-Risk (HR) Philadelphia Chromosome-Negative (Ph-) Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) According to Baseline Risk Factors and Minimal Residual Disease (MRD). Results of the PETHEMA ALL-AR-03 Trial Including the Use of Propensity Score (PS) Method to Reduce Assignment Bias. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: 322 [Abstract].
38. Coustan-Smith E, Abromowitz M, Sandlund JT, et al.: A novel approach for minimal residual disease detection in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma (T-LL): a children's oncology group report. *Blood (ASH)* 2007; 110: 3564.
39. Cortelazzo S, Intermeoli T, Oldani E, et al.: A phase II study on intensive ALL-type chemotherapy with minimal residual disease (MRD) oriented postremission strategy in adult patients with LBL (protocol NILG-ALL 09/00). *Haematologica* 2008; s1: 305c.
40. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S et al.: Favorable Outcome for Lymphoblastic Lymphoma (LL) After Frontline Therapy with the Hyper-CVAD Regimens: An Update. *Blood* 2009; 114: Abstract 4099.
41. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al.: Nelarabine induces complete remission in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood* 2007; 109: 5136-5142.
42. Commander LA, Seif AE, Insogna IG, et al. Salvage therapy with nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma. *Br J Haematol* 2010; 150 (3): 345-51.

XIV. Chłoniak Burkitta

Katarzyna DOMAŃSKA-CZYŻ

Chłoniak Burkitta (BL) jest rzadkim, najbardziej agresywnym nowotworem układu chłonnego wywodzącym się z dojrzałych limfocytów B. Charakteryzuje go burzliwy przebieg kliniczny wiążący się z 26-godzinnym czasem podwojenia masy wynikającym z bardzo wysokiego indeksu proliferacyjnego (Ki67/MIB1 >95%). Na poziomie zmian molekularnych wiąże się z rearanżacją onkogenu *MYC*. BL jest stanem nagłym w onkologii, wymagającym jak najszybszego postawienia rozpoznania i rozpoczęcia prawidłowego leczenia. Choroba zbyt późno rozpoznana lub w początkowym okresie nieprawidłowo leczona kończy się śmiercią chorego. Obecnie stosowane nowoczesne schematy intensywnej chemioterapii skojarzone z immunoterapią oraz z bardzo dobrym leczeniem wspomagającym pozwalają uzyskać trwałe wyleczenie u około 85-90% chorych.

Rozpoznanie

Według aktualnie obowiązującej klasyfikacji WHO z 2008 roku wyróżniamy chłoniaka Burkitta oraz chłoniaka nieklasyfikowalnego o cechach pośrednich między chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma* DLBCL) a chłoniakiem Burkitta – w poprzednich klasyfikacjach określanego jako chłoniak podobny do chłoniaka Burkitta (*Burkitt-like lymphoma*) [1,2].

Rozwój metod diagnostycznych głównie cytometrii przepływowej (FCM) oraz technik molekularnych, pozwala na pewne rozpoznanie chłoniaka Burkitta, ale także dostarcza wiele informacji o typach pośrednich – sklasyfikowanych jako chłoniaki o cechach pośrednich między BL a DLBCL jak i o postaciach chłoniaków rozlanych z komórek B z pogarszającymi rokowanie cechami molekularnymi. Pozwala to na podjęcie prawidłowych decyzji terapeutycznych.

Materiał do badania histopatologicznego i cytometrycznego mogą stanowić wycinki ze zmian guzowatych, pobrane w całości węzły chłonne, ale także materiał cytologiczny pobrany za pomocą punkcji cienkoigłowej z węzłów chłonnych, guzów, płynów z jam ciała, płynu mózgowo-rdzeniowego, krwi i szpiku [4,5,6,7,8,10].

W badaniu histopatologicznym (barwienia Giemzy oraz hematoksyliną i eozyną) komórki chłoniaka Burkitta są średniej wielkości, monomorficzne o dużych okrągłych jądrach ze zbitą, grudkowatą chromatyną. Mają zasadochłonny cytoplazmę tworzącą wąski pasek wokół jądra. Jąderka są liczne, średniej wielkości, zasadowe, rozrost ma charakter rozlany. Makrofagi rozsiane wśród utkania nowotworowego nadają mu charakterystyczny, ale niespecyficzny obraz gwiazdzistego nieba (*starry – sky*). W badaniu cytologicznym komórki BL są także monomorficzne, średniej wielkości, o zasadowej cytoplazmie cytoplazmie z położonym centralnie okrągłym jądrem.

Klasyczny immunofenotyp chłoniaka Burkitta to CD20+/CD10+/IgM+/myc+/bcl-6+/Tcl1+/ CD44-/Mum1-/CD138-/bcl-2-/TdT – z indeksem proliferacyjnym (IP) Ki67 bliskim 100%.

W FCM komórki BL charakteryzują się w 100% ekspresją CD45 i CD71, obecnością charakterystycznych antygenów limfocytów B (CD19, CD20, CD22, CD79a), HLADR, CD77 i koekspresją CD43. W FCM istotna jest nie tylko obecność danych antygenów, ale także ich gęstość na powierzchni danej komórki oraz wzajemny stosunek gęstości określonych antygenów do siebie, różne w poszczególnych typach chłoniaków. Klasyczna postać BL charakteryzuje się nadekspresją CD10 i CD38 w porównaniu do komórek innych chłoniaków B-komórkowych. Kolejną charakterystyczną cechą BL jest obecność powierzchniowych immunoglobulin – w postaci sporadycznej i endemicznej IgM, a w postaci związanej z infekcją wirusem HIV IgG. Pozostałe charakterystyczne cechy BL to nieobecność CD5, CD11c, CD23, CD25, TdT oraz nieobecność lub w 20% przypadków bardzo słaba ekspresja CD44 i bcl-2 [1,4,6,7,8].

W klasycznych badaniach cytogenetycznych – badanie kariotypu w hodowli komórek oraz FISH (fluorescent hybridization in situ) – w 40% przypadków stwierdza się translokację *MYC* jako pojedynczą zmianę. Najczęstszy jest wariant t(8;14)(q24;q32) związany z przeniesieniem onkogenu *MYC* w okolice regionu genów dla łańcucha ciężkiego immunoglobulin (*IGH*) w chromosomie 14 (80% przypadków), rzadziej obserwuje się translokacje wariantowe t(2;8) – region dla lekkiego łańcucha kappa (*IGK*) w chromosomie 2 (15%) i najrzadszy wariant t(8;22) – region dla lekkiego łańcucha lambda (*IGL*) w chromosomie 22 (5%). Miejsca pęknięcia w obrębie genu *MYC* są różne w zależności od typu BL. Ma to związek najprawdopodobniej z obecnością wirusa EBV i typem mutacji. Izolowana translokacja *MYC* w połączeniu z nieobecnością *BCL2* jest charakterystyczna dla BL, ale nie jest specyficzna – występuje także w innych typach chłoniaków [1].

Wygląd komórek chłoniaka o cechach pośrednich BL/DLBCL jest bardziej pleomorficzny, czasem z jądrami o nieregularnych obrysach, czasem o niewielkich rozmiarach przypominających jądra komórek chłoniaków limfoblastycznych [1]. Także immunofenotyp może różnić się od BL, głównie obecnością *BCL2* oraz w niektórych przypadkach brakiem immunoglobulin powierzchniowych. Indeks proliferacyjny jest wysoki, ale opisywane są przypadki o Ki67 rzędu 50-100%. Należy jednak podkreślić, że cechy różniące tego chłoniaka od BL nie muszą występować łącznie – jedna wystarczy, aby wykluczyć rozpoznanie klasycznego BL. W około 15% występują aberracje podwójne – *double hit lymphoma* – obok translokacji *BCL2* występuje rearanżacja *MYC* lub *triple hit lymphoma* przy współistnieniu translokacji *BCL6* [2].

Zmiany kariotypowe w klasycznym chłoniaku Burkitta, oprócz rearanżacji *MYC* nie powinny być charakterystyczne dla innych chłoniaków oraz ich liczba nie powinna przekraczać 6 (prosty kariotyp). W chłoniaku o cechach pośrednich BL/DLBCL w kariotypie mogą występować bardzo liczne zmiany (kariotyp złożony) [6,7,8].

Występują trzy odmiany chłoniaka Burkitta – endemiczny, sporadyczny i związany z zakażeniem HIV. Różnią się one obrazem klinicznym, morfologicznym oraz cechami genetycznymi.

Typ endemiczny występuje w Afryce równikowej oraz Papui Nowej Gwinei. Obszar zachorowań pokrywa się z występowaniem malarii. Jest tam najczęstszym nowotworem u dzieci, związanym zawsze z infekcją wirusem Epstein-Barr (EBV). Szczyt zachorowań wypada między 4-7 rokiem życia (5-10 zachorowań/100 tys./rok), częściej chorują chłopcy (proporcja płci: 2:1) [1].

Typ sporadyczny występuje na całym świecie. Stanowi 30-50% wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina u dzieci i 1-2% u dorosłych. Wirus EBV jest stwierdzany w około 15-20% przypadków. Częściej chorują mężczyźni (2-3:1). Zachorowalność w Europie wynosi $0,17/10^5$, co odpowiada około 1300 nowych zachorowań rocznie [3,9]. Średni wiek chorych to 30 lat [1], ale w Stanach Zjednoczonych według ostatnich danych aż 60% chorych przekroczyło 40. r.ż. [9].

Typ związany z niedoborem odporności głównie dotyczy chorych zarażonych wirusem HIV i jest często pierwszą manifestacją tego zakażenia, równoznaczną z rozpoznaniem AIDS [1].

Obraz kliniczny

Jest to chłoniak o szybkim, agresywnym przebiegu. W postaci sporadycznej, najczęściej występuje masa w jamie brzusznej (90%) zlokalizowana często w okolicy krętniczno-kątniczej, naciekająca sieć, zajmująca węzły krezki i zaotrzewnowe. Do częstych umiejscowień pozawęzłowych należą jajniki, migdałki, nerki, żołądek, gruczoły piersiowe, jelito cienkie. Zajęcie wątroby i śledziony jest rzadkie. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego występuje w 10-20% przypadków i może mieć postać zmian guzowatych w mózgowiu (pojedyncze i mnogie), w kanale kręgowym (często powodujące porażenia kończyn), jak również izolowane zajęcie płynu mózgowo-rdzeniowego – nierzadko wykrywane dopiero metodą FCM. Zajęcie szpiku jest stosunkowo częste (20-40%), ale postać wyłącznie białaczkowa choroby (L3 według FAB) jest bardzo rzadka. Objawy kliniczne są różnorodne w zależności od lokalizacji. Jednak gwałtowny przebieg choroby, krótki wywiad przy wstępnej diagnozie chłoniaka B-komórkowego u młodego chorego, zawsze powinien skłaniać do poszerzenia diagnostyki patologicznej w celu wykluczenia lub potwierdzenia chłoniaka Burkitta. Oprócz objawów klinicznych wynikających z lokalizacji, obserwujemy często jeszcze przed rozpoczęciem leczenia biochemiczne i kliniczne cechy zespołu lizy guza (*tumor lysis syndrome* TLS) [5,10].

Ocena stanu zaawansowania i czynników rokowniczych

Historycznie, w ocenie stopnia zaawansowania BL stosowano klasyfikację opracowaną w pediatrycznych grupach badawczych – najbardziej rozpowszechniona była klasyfikacja Murphy/St Jude oraz klasyfikacja z *Uganda Cancer Center* w Kampali stosowana w przypadku chłoniaków endemicznych, później przyjęta także w *National Cancer Institute* w

USA, w której wprowadzona była kategoria niemal całkowicie usuniętej zmiany w jamie brzusznej. Klasyfikacja ta nie jest już stosowana, ponieważ zabiegi w celu redukcji nie są obecnie wykonywane. Obecnie stosowana jest klasyfikacja z Ann Arbor.

Badania diagnostyczne konieczne do określenia stopnia zaawansowania zależą od lokalizacji – obejmują tomografię całego ciała, rezonans magnetyczny w przypadku zmian w OUN i rdzeniu kręgowym, badania endoskopowe i endosonograficzne w zajęciu przewodu pokarmowego, badanie szpiku – rozmaz i badanie histopatologiczne, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, ultrasonografia i mammografia w przypadku zmian w gruczołach piersiowych, ultrasonografia jąder. Badanie PET-CT nie jest szczególnie przydatne i może mieć zastosowanie w wyjątkowych przypadkach w celu ew. wykrycia utajonych ognisk choroby po całkowitym wycięciu zmiany np. jelita lub migdałka. Badania krwi – morfologia z rozmazem, badania biochemiczne – oceniające funkcje nerek łącznie z badaniem klirensu kreatyniny, poziomy elektrolitów, kwasu moczowego, poziom dehydrogenazy mleczanowej, badania funkcji wątroby, beta2-mikroglobulina, proteinogram, badania wirusologiczne – w kierunku WZW typu B i C oraz infekcji wirusem HIV (serologia i PCR). Wykonanie diagnostyki wstępnej powinno nastąpić w trybie pilnym, aby leczenie rozpocząć jak najszybciej [5,10].

W przeszłości wyróżniano niepomyślne czynniki rokownicze związane z wiekiem powyżej 40 lat, stopniem zaawansowania (CS II-IV), obecnością zmiany masywnej, zajęciem szpiku i OUN oraz obrazem białaczkowym. Obecnie, w związku z rozpowszechnieniem wysoce skutecznej chemioterapii, czynniki te w większości (z wyjątkiem wieku) straciły na znaczeniu.

Do grupy niższego ryzyka zaliczamy chorych w dobrym stanie sprawności (ECOG/WHO Ł2), bez zmiany masywnej, podwyższonego poziomu LDH, w stadium zaawansowania choroby I lub II. W tych przypadkach, leczenie może być ograniczone do 3-4 kursów leczenia.

Leczenie

Pierwsze sukcesy w leczeniu BL u dorosłych osiągnięto po zastosowaniu programów chemioterapii o krótkim czasie trwania, z krótkimi odstępami między kursami, we względnie wysokich, submieloablacyjnych dawkach. Schematy tego typu były z powodzeniem stosowane u dzieci w latach 80. XX wieku przez grupy niemieckie i francuskie. Znaczącą poprawę wyników leczenia przyniosło zastosowanie łączne leku alkilującego (cyklofosfamid, ifosfamid) [11], antymetabolitów w średnich lub wysokich dawkach (metotreksat 500 – 8000 mg/m², cytarabina 6000 – 12 000 mg/m²) oraz profilaktycznego leczenia dokanałowego [12,13,14]. Programy leczenia z zastosowaniem tych leków pozwoliły na uzyskanie całkowitych remisji (CR) u 70%-100% chorych, i znaczące zredukowanie częstości nawrotów choroby – przeżycie wolne od choroby wyniosło 60-85%, a przeżycie całkowite – 50-90%. Intensywna chemioterapia wiązała się z głęboką i długotrwałą neutropenią u prawie wszystkich chorych, a wysokie dawki metotreksatu – z powikłaniami śluzówkowymi i nerkowymi. Średni odsetek zgonów spowodowanych toksycznością leczenia TRM (*treatment related mortality*) sięgał 10% [13,14,15,16,17,18,19,20].

Dalszą poprawę wyników osiągnięto dzięki redukcji dawek metotreksatu poprawiającej tolerancję i wprowadzeniu przeciwciała anti-CD20 (rytuksymab) zwiększającego częstość CR.

W badaniach klinicznych wykazano, że radioterapia jako leczenie uzupełniające zmian masywnych oraz napromienianie profilaktyczne mózgowia nie mają znaczenia dla poprawy wyników leczenia BL [12].

W Centrum Onkologii w Warszawie, w latach 90. wprowadzono program CODOX-M/IVAC, który umożliwił zwiększenie częstości wyleczeń o ok. 50% w porównaniu z chemioterapią konwencjonalną. Występowały jednak liczne powikłania śluzówkowe, gorączkowe i nerkowe [15]. Redukcja dawki metotreksatu z blisko 8000 mg/m² do 3000 mg/m² spowodowała znaczną poprawę tolerancji leczenia, ale także wzrost liczby progresji choroby [16].

Aktualnie, chorzy na chłoniaka Burkitta i chłoniaka o cechach pośrednich są leczeni według programu GMALL/B-ALL/NHL 2002. Program ten polega na stosowaniu naprzemiennym 3 bloków chemioterapii 5-dniowej, zawierających rytuksymab, frakcjonowany cyklofosfamid lub ifosfamid (naprzemiennie), metotreksat w dawce 1 500 mg/m², cytarabinę w niskiej i wysokiej dawce (naprzemiennie), a także antracyklinę, leki antytubulinowe, kortykosteroidy i profilaktykę dokanałową. Według opublikowanych danych dotyczących pierwszych 115 chorych, częstość CR wyniosła 90%. Przeżycie 3-letnie chorych w wieku <55 l. wyniosło 91% i 84% u chorych starszych [19].

Wyniki ważniejszych współczesnych badań klinicznych przedstawia Tabela 14.1.

Tabela 14.1. Chłoniak Burkitta – wyniki współczesnych badań

Protokół	n	Mediana wieku	OS (≥ 2 yr)	Źródło
CODOXM/IVAC	53	37	67%	16
R - C O D O X M / IVAC	24	45	75%	18
GMALL B-ALL/ NHL 2002	115	36	91% (wiek 15-55) 84% (wiek >55)	19
R-Hyper-CVAD	31	46	89%	20

Chłoniak Burkitta u chorych na AIDS

Upowszechnienie wielolekowego, wysoce aktywnego leczenia antyretrowirusowego (HAART – *highly active antiretroviral therapy*) radykalnie poprawiło rokowanie chorych na AIDS, u których wystąpił chłoniak Burkitta. Badania kliniczne wykazały, że jest możliwe zastosowanie u tych chorych intensywnego leczenia wg współczesnych programów przewidzianych dla postaci sporadycznej BL i że wyniki leczenia oraz tolerancja są analogiczne w obu odmianach choroby [18,22].

Chemioterapia mieloablacyjna i transplantacja komórek krwiotwórczych

Chemioterapia w wysokich dawkach i autotransplantacja komórek krwiotwórczych (auto-HCT) jako leczenie konsolidujące remisję była przedmiotem nielicznych badań klinicznych (m.in. grupy HOVON), które nie potwierdzają spodziewanych korzyści terapeutycznych. Zastosowanie tej metody w przypadkach nawrotu lub progresji choroby byłoby teoretycznie racjonalne, jednak w związku z niezwykle szybką dynamiką choroby nawrotowej i opornej, w praktyce nie udaje się przygotować chorego do tej procedury,

tak aby była ona wykonana w sposób rokujący pozytywny efekt – skuteczna mobilizacja komórek i całkowita remisja choroby. O ile oba te warunki byłyby spełnione, chory byłby najprawdopodobniej wyleczony przed auto-HCT. Te same okoliczności sprawiają, że przeprowadzenie allotransplantacji u chorych na BL w sytuacji progresji choroby jest jeszcze trudniejsze do wykonania. Ponadto, nieliczne, wczesne doniesienia dotyczące niewielkich grup chorych poddanych allo-HCT nie wskazują na możliwość rozwinięcia się znaczącego klinicznie efektu GvL (przeszczep-przeciwko-chłoniakowi) [23,24,25,26,27].

Leczenie wspomagające

Warunkiem bezpiecznego przeprowadzenia intensywnej immunochemioterapii jest wielokierunkowe leczenie wspomagające. Obejmuje ono przede wszystkim profilaktykę i leczenie zespołu rozpadu nowotworu (TLS) jako rodzaj premedykacji przed rozpoczęciem właściwej chemioterapii: intensywne nawodnienie z szybkością 150-200 ml/godz., bilans płynów, kontrola parametrów nerkowych, poziomu elektrolitów i kwasu moczowego, stosowanie allopurinolu lub w przypadkach występowania zmian masywnych – rasburiakazy (rekombinowany enzym oksydazy moczanowej) [29], a nawet zabiegi hemofiltracji i hemodializy są postępowaniem standardowym. Nawodnienie i alkalizacja moczu bezpośrednio przed, w trakcie i po wlewie metotreksatu oraz stosowanie soli wapniowej kwasu folinowego wraz monitorowaniem stężenia metotreksatu we krwi są także postępowaniem standardowym. Metotreksat nie powinien być podany, jeżeli występują płyny w jamach ciała w ilości przekraczającej, szacunkowo, 500 ml. Istotnym problemem mogą być odczyny śluzówkowe, które mogą przez kilka dni uniemożliwić choremu przyjmowanie doustne nawet płynów. Taka sytuacja wymaga energicznego leczenia wspomagającego – częściowego żywienia pozajelitowego oraz skutecznego leczenia przeciwbólowego [30]. Czynniki wzrostu keratynocytów – palifermin, nie był dostatecznie zbadany w takim kontekście klinicznym i nie może być zalecany [31]. Wskazania do stosowania czynników wzrostu granulocytów, leków przeciwwymiotnych oraz profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej, nie różnią się od wskazań w leczeniu innych chłoniaków agresywnych [32].

Podsumowanie

Chłoniak Burkitta jest rzadkim, wysoce agresywnym nowotworem układu chłonnego wywodzącym się z dojrzałych limfocytów B. Komórki BL charakteryzują się ekspresją CD10, BCL6, obecnością powierzchniowych immunoglobulin oraz nieobecnością BCL2, bardzo wysokim indeksem proliferacji bliskim 100%, oraz translokacją IG-MYC bez innych translokacji, charakterystycznych dla innych chłoniaków. Ustalenie prawidłowego rozpoznania ma zasadnicze znaczenie dla losów chorego, ponieważ rozpoczęcie leczenia zbyt mało intensywnego, po krótkim czasie wywołuje oporność choroby, a nie jest w stanie zapobiec nawrotowi. Współczesne leczenie polega na zastosowaniu intensywnej, względnie krótkiej immunochemioterapii zawierającej rytuksymab, leki alkilujące i antymetabolity w średnio-wysokich dawkach oraz profilaktyka dokanałowa. W Polsce są stosowane programy R-CODOX-M/R-IVAC, GMALL/B-ALL/NHL 2002 lub R-Hyper-CVAD. Warunkiem bezpiecznego leczenia zasadniczego jest profilaktyka i leczenie TLS, prawidłowe podawanie metotreksatu z zastosowaniem masywnego nawodnienia i alkalizacji (alkalizacja nie jest natomiast zalecana w celu profilaktyki TLS) oraz folinianu wapnia. Stosowanie czynników wzrostu granulocytów po-

zwala zapobiec wydłużaniu odstępów między cyklami leczenia. Leczenie chorych na chłonia-ki o pośrednich cechach BL/DLBCL, z nietypowymi translokacjami jest przedmiotem badań klinicznych i wymaga konsultacji w ośrodkach wysokospecjalistycznych. Leczenie chorych HIV pozytywnych, którzy otrzymują HAART powinno być prowadzone wg analogicznego programu jak chorych na postać sporadyczną choroby. Rokowanie chorych na BL, w przypadku zastosowania optymalnego leczenia, jest obecnie bardzo dobre: prawdopodobieństwo wyleczenia wynosi 80-90%. Jednak w przypadku nawrotu lub oporności na leczenie początkowe, nie są znane skuteczne metody ratunkowe.

Pismienictwo

1. Leoncini L, Raphaël M, Stein H, Harris NL, Jaffe ES, Kluin PM: Burkitt lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC: Lyon 2008, pp. 262-264.
2. Kluin PM, Harris NL, Stein H, Leoncini L, Raphaël M, Campo E, Jaffe ES: B-cell lymphoma, unclassifiable with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC: Lyon 2008, pp.265-266.
3. Surveillance of Rare Cancers In Europe, <http://www.rarecare.eu/> (1995-2002).
4. Jennings D, Foon KA. Recent advances in flow cytometry: Application to the diagnosis of hematologic malignancy. *Blood* 1997; 90: 2863-2892.
5. Perkins AS, Friedberg JW Burkitt Lymphoma in Adults. *Hematology, Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 2008: 341-348.
6. Dave SS, Fu K, Wright GW et al.: Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2006; 354: 2431-2442.
7. Hummel M, Bentink S, Berger H, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med*. 2006;354:2419-2430.
8. Salaverria I, Siebert R. The gray zone between Burkitt's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma from a genetics perspective. *J Clin Oncol*. 2011 May 10;29(14):1835-43.
9. Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J., Teppo, L. and Thomas, D.B. (Eds.): Cancer incidence in five continents, Vol. VIII, IARC Scientific Publications No. 155, IARC: Lyon 2002.
10. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC: Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3009-3020.
11. Burkitt, D: Long-term remissions following one and two-dose chemotherapy for African lymphoma. *Cancer* 1967; 20: 756-759.
12. Olweny CLM, Katongole-Mbidde E, Kaddu-Mukasa A et al.: Treatment of Burkitt's lymphoma: randomized clinical trial of single-agent versus combination chemotherapy. *Int J Cancer* 1976; 17: 436-440.
13. Magrath I, Adde M, Shad A et al.: Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996; 14: 925-934.
14. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E et al.: Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87: 495-508.
15. Mead GM, Sydes MR, Walewski J et al.: An international evaluation of CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY 06 study. *Ann Oncol* 2002; 13: 1264-1274.

16. Mead GM, Barrans SL, Qian W et al.: A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY 10 trial). *Blood* 2008; 112: 2248-2260.
17. Lacasce A, Howard O, Li S et al.: Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leukemia Lymphoma* 2004; 45: 761-767.
18. Abramson JS, Barnes JA, Toomey CE et al.: Rituximab added to CODOX-M/IVAC is highly effective in HIV-negative and HIV-positive Burkitt lymphoma. *Blood* 2008; 112: Abstract 3595.
19. Hoelzer D, Hiddemann W, Baumann A et al.: High survival rate in adult Burkitt's lymphoma/leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with mediastinal involvement. *Blood* 2007; 110: Abstract 518.
20. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S et al.: Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 106: 1569-80.
21. Dunleavy K, Pittaluga S, Janik J et al.: Novel treatment of Burkitt lymphoma with dose-adjusted EPOCH-rituximab: preliminary results showing excellent outcome. *Blood* 2006; 108: Abstract 2736.
22. Oriol A, Ribera JM, Berguaj, et al. High dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma : comparison in human immunodeficiencyvirus-infected and noninfected patients. *Cancer*.2008;113:117-125.
23. Song KW, Barnett MJ, Gascoyne RD et al.: Haematopoietic stem cell transplantation as primary therapy of sporadic adult Burkitt lymphoma. *Br J Haematol* 2006; 133: 634-637.
24. van Imhoff GW, van der Holt B, MacKenzie MA et al.: Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2005; 19: 945-952.
25. Sweetenham JW, Pearce R, Taghipour G et al.: Adult Burkitt' and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma – outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: results from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2465-2472.
26. Appelbaum FR, Thomas ED: Review of the use of marrow transplantation in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1983; 1: 440-447.
27. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G et al.: An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplantats for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 667-678.
28. Gada P, Defor T, Weisdorf DJ et al.: Prolonged remissions with autologous and allogeneic stem cell transplantation for Burkitt's lymphoma: long-term follow-up at a single institution. *Blood* 2005; 106: Abstract 1133.
29. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS: Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2767-2778.
30. Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, et al.: A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Apr;31(8):705-12.
31. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al.: Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2004 Dec 16;351(25):2590-8.
32. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulatingfactor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011 Jan;47(1):8-32.

XV. Chłoniak Hodgkina

Janusz MEDER

Chłoniak Hodgkina (ang. *Hodgkin lymphoma*; HL), jest jednym z nielicznych nowotworów, w których podczas ostatnich kilkudziesięciu lat uzyskano zasadniczą poprawę wyników leczenia. Przyczyniło się do tego dokładniejsze poznanie naturalnego przebiegu choroby oraz wprowadzenie bardziej skutecznych metod diagnostyki patomorfologicznej i obrazowej (w tym diagnostyki służącej do planowania i prowadzenia radioterapii), nowych schematów wielolekowej chemioterapii i strategii kompleksowego leczenia skojarzonego, a także wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych.

Chłoniak Hodgkina należy do stosunkowo rzadkich nowotworów. W Polsce rejestruje się rocznie około 800-1000 nowych zachorowań (15% wszystkich chłoniaków), co stanowi około 0,7% wszystkich nowotworów. Wskaźniki zachorowalności (na 100 000 ludności) wynoszą 2,1 dla mężczyzn i 1,9 dla kobiet, a wskaźniki umieralności odpowiednio 1,1 i 0,9.

W krajach wysoko rozwiniętych najwięcej zachorowań występuje między 25. i 30. oraz 50. i 55. rokiem życia. W krajach nisko rozwiniętych ogólna zachorowalność jest niższa i nie wykazuje korelacji z wiekiem chorych, a także występuje więcej zachorowań u dzieci płci męskiej i młodocianych poniżej 15. roku życia.

Etiologia chłoniaka Hodgkina nie jest dotychczas wyjaśniona. Stwierdzenie obecności cech zapalnych, transformacji blastycznej limfocytów i zaburzeń mechanizmów nadzoru immunologicznego uzasadnia hipotezę o wyzwalającym nowotwór zakażeniu wirusowym. Wskazuje się na predyspozycje genetyczne i występowanie czynnika rodzinnego u rodzeństwa tej samej płci (10-krotnie wyższe ryzyko zachorowania). Ryzyko zachorowania na ziarnicę u bliźniąt jednojajowych jest około 100-krotnie wyższe niż u bliźniąt dwujajowych, u których ryzyko jest porównywalne do obserwowanego w ogólnej populacji). Poza predyspozycjami genetycznymi, wskazuje się na rolę czynnika infekcyjnego lub środowiskowego w okresie dzieciństwa lub wieku młodzieńczego.

Rola wirusa Epsteina-Barr (EBV) nie została bezpośrednio potwierdzona u ludzi. W materiale biopsyjnym ze zmian ziarniczych stwierdzono w 20-80% obecność fragmentów

genomu EBV w komórkach Reed-Sternberga. Obecność wirusa EBV stwierdzono u około 50% chorych w klasycznych postaciach histologicznych (NS – 15-30%, MC – 60-70%).

Brak jest jednoznacznych danych co do zwiększenia częstotliwości występowania chłoniaka Hodgkina w przebiegu zespołów niedoboru immunologicznego u zakażonych wirusem HIV. Wiadomo jednak, że u osób zakażonych wirusem HIV z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina występują najwyższe stopnie zaawansowania oraz charakterystyczne objawy ogólne i częste zajęcie struktur pozalimfatycznych. Wyniki leczenia tych chorych są bardzo złe (całkowita remisja – około 60% chorych, średni czas przeżycia – 15 miesięcy). Potencjalnym czynnikiem etiologicznym mogą być inne wirusy.

Do innych czynników, które mogą być przyczyną powstawania chłoniaka Hodgkina należą: promieniowanie jonizujące, immunosupresja, nieprawidłowości w układzie chromosomalnym lub pierwotne zaburzenia immunologiczne i/lub hormonalne komórek, specyficzne czynniki onkogenne.

W badaniu mikroskopowym stwierdza się obecność atypowych komórek Hodgkina i Reed-Sternberga, które charakteryzują się aneuploidią oraz częściowo klonalnym charakterem. Jednojądrzaste komórki Hodgkina oraz wielojądrzaste komórki Reed-Sternberga stanowią zaledwie 0,1-1,0% całej populacji tkanki ziarniczej i otoczone są komórkami odczynowymi (limfocyty, histiocyty, eozynofile, neutrofile, plazmocyty i fibroblasty). Zebrano wiele informacji, które wskazują na limfoidalny (B-komórkowy) charakter komórek Hodgkina i Reed-Sternberga. W komórkach tych wykazano rearanżację genów dla immunoglobulin i genów dla receptora T. Fenotyp immunologiczny tych komórek przejawia wspólne cechy z aktywowanymi limfocytami, a ich cechą charakterystyczną jest obecność antygenu CD 30 – Ki-1 (należy do rodziny receptorów TNF), antygenu CD 25 (stanowi fragment dla receptora interleukiny 2 – IL-2), a także CD 15 (Leu-M1) i CD 71 (transferyna). Znaczenie w patogenezie ziarnicy złośliwej mają także niektóre cytokiny wytwarzane przez komórki nowotworowe (IL-1, IL-2, TNF- α , IL-5). Cytokiny mają nie tylko wpływ na charakter komórek odczynowych, ale także warunkują występowanie niektórych objawów klinicznych. W przypadkach ziarnicy o podtypie histologicznym LP (NLPHL) wykazano ekspresję antygenów powierzchniowych dla komórek B (CD 19 i CD 20).

W patogenezie chłoniaka Hodgkina badana jest rola czynnika transkrypcyjnego NFkB (ang. *nuclear factor kappa B*) i jego związku z pierwotną transformacją nowotworową w przebiegu chłoniaka Hodgkina. Wzrost aktywności czynnika NFkB prowadzi do powstawania zaburzeń metabolizmu komórkowego będących skutkiem nadekspresji genów podlegających jego kontroli, w tym regulujących apoptozę i przebieg cyklu komórkowego.

W patogenezie ziarnicy mają swój udział onkogeny *BCL-2* i *TP53*. Onkogen *BCL-2* koduje białko mitochondrialne, które kontroluje zaprogramowaną śmierć komórki (apoptoza). Onkogen *TP53* jest supresorowym genem nowotworowym zlokalizowanym w chromosomie 17; koduje on jądrową fosfoproteinę, wiążącą się z DNA i kontrolującą przechodzenie komórek z przedziału spoczynkowego do podziałowego w cyklu komórkowym oraz zjawiska apoptozy. Wydaje się, że powstanie nowotworowego klonu w ziarnicy złośliwej jest bezpośrednią konsekwencją utraty supresyjnego działania genu *TP53* na wzrost komórek.

Diagnostyka: najczęstszym objawem chłoniaka Hodgkina jest niebolesne powiększenie obwodowych węzłów chłonnych, które niekiedy tworzą guzowate pakiety. U około

30% chorych adenomegalii towarzyszą objawy ogólne (stany gorączkowe, poty nocne, spadek masy ciała). U niektórych chorych może występować nietolerancja na alkohol i świąd skóry, chociaż objaw ten nie jest zaliczany do objawów ogólnych.

Częściej zajęte są węzły chłonne powyżej przepony (szyjne i śródpiersia – 60-80% oraz pachowe – 20-40%), natomiast zajęcie węzłów chłonnych poniżej przepony (pachwinowe i zaotrzewnowe) jest rzadsze (10%). Przy współistnieniu masywnych zmian w śródpiersiu występuje duszność i kaszel, a w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej. Rzadko obserwuje się postacie pozawęzłowe (5%).

Rokowanie u chorych na ziarnicę złośliwą zależy od szybkiego ustalenia rozpoznania, określenia stopnia zaawansowania i wdrożenia właściwego leczenia. Z tego powodu niezwykle ważne jest postępowanie podejmowane przez lekarzy podstawowej opieki u chorych z powiększeniem węzłów chłonnych. W przypadku obecności wyczuwalnych węzłów o średnicy większej niż 1 cm, które nie zmniejszają się i nie ustępują w okresie 2-3 tygodni po leczeniu przeciwzapalnym, należy nie zwlekając pobrać materiału do badania histologicznego. O ile jest to możliwe, węzeł chłonny należy pobierać w całości, co pozwala na bardziej miarodajne badanie mikroskopowe

Rozpoznanie różnicowe obejmuje: chłoniaki nieziarnicze, ostre i przewlekłe białaczki limfatyczne oraz inne złośliwe nowotwory, a także choroby nienowotworowe (mononukleozą zakaźną, toksoplazmozę, sarkoidozę, gruźlicę, zapalenie węzłów chłonnych, choroba „kociego pazura”, trzewny toczeń rumieniowaty, limfadenopatia po lekach przeciwpadaczkowych, kiła wtórna, zakażenie *Pasteurella pseudotuberculosis* w węzłach chłonnych krezki).

Patologia: podstawą rozpoznania chłoniaka Hodgkina jest badanie histologiczne z uwzględnieniem metod diagnostyki immunohistochemicznej węzła chłonnego lub materiału biopsyjnego z tkanki objętej naciekiem. W przypadku zmian zlokalizowanych jedynie w śródpiersiu w celu weryfikacji mikroskopowej konieczne jest wykonanie mediastinoskopii lub biopsji transbronchialnej, natomiast w przypadku umiejscowienia podejrzanych węzłów chłonnych jedynie w jamie brzusznej wykonuje się laparoskopię diagnostyczną. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub chirurgiczna jest uzasadniona w przypadkach współistnienia zmian podejrzanych w wątrobie, kościach, płucach i skórze.

Dokładne ustalenie typu mikroskopowego przeprowadzano w oparciu o kolejno obowiązujące klasyfikacje Jacksona-Parkera (1944) i Lukesa-Butlera (1966).

Szerokie zastosowanie badań immunohistochemicznych i uchwycenie różnic w przebiegu klinicznym spowodowały następujące zmiany w diagnostyce:

- przyjęcie nazwy chłoniaka Hodgkina dla ziarnicy złośliwej i włączenie jej do chłoniaków złośliwych w następstwie wykazania, że złośliwe elementy w ziarnicy są limfocytami;
- oddzielenie przypadków o klasycznym fenotypie immunologicznym (ziarnica „klasyczna” z typami MC, NS, LD i nieliczne przypadki typu LP) od przypadków typu LP z obecnością markerów komórek B (ang. *nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma*; NLPHL).

Przedmiotem badań jest bliższa charakterystyka związków pomiędzy ziarnicą złośliwą LD i niektórymi postaciami chłoniaków anaplastycznych z dużych komórek.

Po uwzględnieniu wymienionych zmian, w projekcie klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*; WHO) w 1997 roku przedstawiono obecnie obowiązujący podział, który wyróżnia:

- nieklasyczny chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (LP) $\pm$ rozrost rozlany (NLPHL);
- klasyczny chłoniak Hodgkina:
- bogaty w limfocyty (ang. *lymphocyte rich classic HL*; LRCHL),
- stwardnienie guzkowe (ang. *nodular sclerosis HL*; NSHL) – stopnie I i II,
- mieszany (ang. *mixed cellularity HL*; MCHL),
- z zanikiem limfocytów (ang. *lymphocyte depleted HL*; LDHL).

Podstawą optymalnego postępowania jest dokładne ustalenie stopnia klinicznego zaawansowania choroby według klasyfikacji z Ann Arbor (1971) oraz analiza klinicznych i patologicznych czynników rokowniczych, a także wydolności narządów krytycznie wrażliwych na chemioterapię i radioterapię w związku z przyszłym leczeniem (serce, płuca, nerki, wątroba) oraz diagnostyka ewentualnych poważnych chorób towarzyszących.

Zestaw obowiązkowych badań diagnostycznych obejmuje:

- wywiad ze szczególnym uwzględnieniem szybkości narastania objawów ogólnych oraz odnotowaniem stopnia sprawności według skali Karnofsky'ego, a także informacji na temat stosowanej antykoncepcji, palenia tytoniu i wywiadu ginekologicznego u kobiet; występowanie świądu nie jest obecnie zaliczane do objawów ogólnych, ale warto odnotować ten objaw, ponieważ nierzadko jest charakterystyczny dla objawów choroby bardziej zaawansowanej lub nawrotu;
- badanie przedmiotowe ze zwróceniem szczególnej uwagi na obwodowe węzły chłonne (zajęte okolice oraz pomiar wielkości węzłów), skórę i tkankę podskórną oraz wątrobę i śledzionę, a także odnotowaniem należytej masy ciała i wzrostu;
- badanie laryngologiczne;
- konsultację stomatologiczną (w razie stwierdzenia ogniskowych zmian zapalnych pilnie konieczne jest leczenie zachowawcze, a w przypadku nasilonej próchnicy dokonanie ekstrakcji; sanacja uzębienia powinna być przeprowadzona na 10-14 dni przed wdrożeniem radio- i/lub chemioterapii);
- badania laboratoryjne krwi i moczu (badanie morfologii krwi z rozmazem i oznaczeniem OB, wykonanie testu w kierunku HIV w sytuacji stwierdzenia czynników ryzyka, badania stężenia glukozy, białka, mocznika, kreatyniny i bilirubiny oraz aktywności enzymów wątrobowych (LDH, AP, GGTP, AST, ALT), immunoelektroforezę białek surowicy z uwzględnieniem poziomu albumin, oznaczenie stężenia β_2 mikroglobuliny w surowicy);
- testy hormonalne (hormony tarczycy – FT3, FT4, TSH i hormony płciowe – FSH, LH, estradiol, progesteron, testosteron);
- spermogram;
- badania obrazowania:
- RTG klatki piersiowej w dwu projekcjach z pomiarem współczynnika MTR (ang. *mediastinum-thoracic ratio*) na poziomie kręgów Th5-Th6 na zdjęciu wykonanym w pozycji stojącej lub na podstawie pomiaru guza w obrazach komputerowej tomografii (KT),
- KT szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy,
- pozytonowa tomografia emisyjna (PET/CT) jedynie w celu oceny końcowej odpowiedzi na leczenie

- badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej i obwodowych węzłów chłonnych;
- trepanobiopsję szpiku z talerza biodrowego;
- scyntyografię kości;
- badanie czynności serca (elektrokardiografia i echokardiografia z oceną frakcji wyrzutowej);
- badanie wydolności płuc (spirometria);

Wśród badań laboratoryjnych istotne znaczenie ma podwyższenie wartości OB, fosfatazy zasadowej (AP) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH), co świadczy najczęściej o znacznym zaawansowaniu ziarnicy; w 60-80% występuje u chorych w III i IV stopniu zaawansowania z objawami ogólnymi i nierzadko zmianami w wątrobie i kościach.

Zmiany w obrazie morfologicznym krwi występują rzadko (10-15%). Najczęściej mają charakter niedokrwistości niedobarwliwej (zmiany w śledzionie), leukocytozy z eozynofilią i sporadycznie małopłytkowości.

Nierzadko występuje spadek poziomu albumin i wzrost β -2-mikroglobuliny, a u blisko połowy chorych stwierdza się hipergammaglobulinemię.

Ocena szpiku powinna być jednym z pierwszych badań, jeśli występuje znaczne prawdopodobieństwo zajęcia szpiku procesem ziarnicznym. Do sytuacji tych zaliczamy: obecność objawów ogólnych (kategoria „B”), niewyjaśnioną niedokrwistość lub niskie wartości leukocytów i płytek krwi (liczba leukocytów poniżej $4,0 \times 10^9/L$, stężenie hemoglobiny poniżej 120 g/L u kobiet i 130 g/L u mężczyzn, liczba płytek krwi poniżej $125 \times 10^9/L$), występowanie bólu kości oraz stwierdzenie zmian w obrazie radiologicznym i scyntygraficznym, współistnienie hiperkalcemii i podwyższonego AP. Poza tym badanie szpiku należy wykonywać zawsze u chorych w stopniach IIB-IV, szczególnie z zajętymi węzłami chłonnymi zaotrzewnowymi (okołoaortalnymi i biodrowymi) i śledzioną, a także w przypadku inwazji naczyń krwionośnych w obrazie histologicznym tkanek badanych oraz przy każdym nawrocie choroby.

Badanie PET/CT może dawać wyniki fałszywie pozytywne w sytuacjach współistniejącego stanu zapalnego, odczynu tkankowego po zastosowanej radioterapii i/lub chemioterapii, w przerostcie grasicy, a także w obrębie tzw. „zmian resztkowych” w śródpiersiu (w ocenie radiologów „brązowy tłuszcz”).

Ocena stopnia zaawansowania (przedstawia Tab. 15.1):

Tabela 15.1. Klasyfikacja zaawansowania chłoniaka Hodgkina (Ann Arbor 1971).

CS I	zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub jednego narządu pozawęzłowego (I E)
CS II	zajęcie dwu lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub umiejscowione (jednoogniskowe) zajęcie narządu pozalimfatycznego i jednej lub więcej grupy węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony (II E)
CS III	zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, czemu towarzyszyć może jednoogniskowe zajęcie narządu, pozalimfatycznego (III E) lub zajęcie śledziony (III S), lub zajęcie narządu pozalimfatycznego (jednoogniskowe) i śledziony (III SE)
CS IV	rozsziane zajęcie narządu pozalimfatycznego, niezależnie od stanu węzłów chłonnych Uwaga: zajęcie szpiku lub wątroby zawsze daje IV stopień zaawansowania

System oceny stopnia zaawansowania chłoniaka jest unikalny w porównaniu z klasyfikacjami dla innych nowotworów. Dotychczas powszechnie przyjęta jest klasyfikacja z Ann Arbor z 1971 roku (tabela 3), będąca modyfikacją klasyfikacji z Rye (1965 rok). Klasyfikacja zakładała pierwotnie ocenę:

- stadium klinicznego (ang. *clinical staging*; CS) – określenie na podstawie: wywiadu chorobowego, badania fizykalnego, badania histologicznego, badań obrazowych (radiologicznych, izotopowych, ultrasonograficznych), badań laboratoryjnych krwi i moczu oraz badania szpiku;
- stadium patologicznego (ang. *pathological staging*; PS) – określenie na podstawie: otwarcia i rewizji jamy brzusznej (laparotomia), wycięcia śledziony i węzłów chłonnych zaotrzewnowych, biopsji wątroby z następowym badaniem histologicznym.

Obecnie, w związku z odstąpieniem od wykonywania laparotomii, nie określa się stopnia zaawansowania patologicznego.

Klasyfikacja z Ann Arbor uwzględnia również występowanie objawów ogólnych chłoniaka Hodgkina. W przypadku ich występowania do ustalonego stopnia zaawansowania dodaje się literę B, w przypadku niewystępowania literę A. Do objawów ogólnych ziarnicy zaliczamy: niewyjaśnioną utratę masy ciała o więcej niż 10% w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie, niewyjaśnioną gorączkę z temperaturą powyżej 38°C i zlewne poty nocne. Występowanie świądu skóry nie jest obecnie zaliczane do objawów ogólnych.

Ponadto w zapisie klinicznego stopnia zaawansowania (CS) umieszcza się liczbę okolic anatomicznych zajętych ziarnicą, a także – uwzględniając wskazania międzynarodowej konferencji w Cotswolds (1989) – wprowadzono dodatkowe oznaczenia informacyjne:

- symbol „X” – występowanie dużych zmian węzłowych (ang. *bulky disease*, np. guz śródpiersia o współczynniku MTR powyżej 1/3 (zmiany zajmujące więcej niż 1/3 szerokości klatki piersiowej mierzonej na poziomie kręgów TH5-TH6) lub masa węzłowa innych okolic w największym swym wymiarze wynoszącym 10 cm lub więcej (np. CS II5XEB oznacza ogólne objawy – „B”, zajęcie 5 okolic anatomicznych po jednej stronie przepony, tzn. węzłów chłonnych szyjnych i pachowych obustronnie oraz „duże” śródpiersie z cechą MTR powyżej 1/3, przejście procesu ziarniczego na ścianę klatki piersiowej – „E”);
- symbole odpowiadające zajęciu tkanek i narządów, które są uzyskiwane po wykonaniu badań histologicznych – „M+” (szpik), „H+” (wątroba), „S+” (śledziona), „N+” (węzły zaotrzewnowe), „L+” (płuco), „P+” (opłucna), „O+” (kości), „D+” (skóra).

Ustalenia konferencji w Cotswolds zalecają również dodatkowo następujące modyfikacje:

- uznanie zajęcia wątroby i/lub śledziony wymaga potwierdzenia dwoma metodami obrazowania;
- wprowadzenie kategorii „CR-u” (ang. *complete response unconfirmed/uncertain*) w sytuacjach, w których trudno jest dostępnymi metodami diagnostycznymi jednoznacznie stwierdzić całkowitą remisję ziarnicy (typowy przykład kliniczny CR-u – zmiany rezydualne w śródpiersiu trudne do jednoznacznej interpretacji po przebytym leczeniu radykalnym, przy czym w nowoczesnej diagnostyce wątpliwych zmian pomocne jest badanie PET/CT).

Strategia postępowania terapeutycznego:

Podstawowy wpływ na decyzje terapeutyczne ma analiza czynników rokowniczych. Wyodrębniono dotąd bardzo wiele czynników prognostycznych o większym lub mniejszym wpływie na rokowanie, a przez to wpływających na decyzje o wyborze optymalnego leczenia. Najczęściej wymieniane są niekorzystne czynniki prognostyczne:

- rozległe zmiany w śródpiersiu (MTR powyżej 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej) lub zmiana guzowa w innej lokalizacji o średnicy wynoszącej 10 cm lub więcej;
- objawy ogólne (cecha „B”);
- zajęcie chorobą 3 lub więcej okolic anatomicznych;
- wartość OB powyżej 50 przy braku objawów ogólnych ziarnicy lub powyżej 30 przy współistnieniu objawów ogólnych;
- lokalizacja pozalimfatyczna (cecha „E”);
- wiek 45 lub więcej lat;
- płeć męska.

Czynniki ryzyka: na podstawie retrospektywnej metaanalizy wieloczynnikowej grupy ponad 5000 chorych leczonych w 25 ośrodkach onkologicznych (stopnie zaawansowania II-IV) wyodrębniono 7 niezależnych czynników ryzyka:

- poziom albumin poniżej 4,0 g/dL;
- stężenie hemoglobiny poniżej 10,5 g/dL;
- płeć męska;
- zaawansowanie w stopniu IV;
- wiek 45 lub więcej lat;
- leukocytoza 15 000/mL lub powyżej tej wartości;
- limfocytopenia poniżej 600/mL lub poniżej 8%.

Niskie ryzyko rokownicze przyjmuje się przy współistnieniu 0-2 wymienionych czynników, natomiast obecność 3-7 czynników oznacza wysokie ryzyko. Stwierdzono również, że poziom albumin, stężenie hemoglobiny, wiek i płeć posiadają siłę prognostyczną dla ziarnicy w stopniach I i II.

Każdy z niezależnych czynników ryzyka wpływa na obniżenie odsetka przeżycia o kolejne 8-10% i z tego powodu Hasenclever i Diehl zaproponowali 7-punktową skalę czynników prognostycznych jako międzynarodowy wskaźnik czynników prognostycznych (ang. *International Prognostic Score*; IPS). Znaczenie rokownicze IPS potwierdzono także w przypadkach chorych poddawanych wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych.

Badacze z grup EORTC/GELA oraz GHSG wykorzystali 4 główne czynniki rokownicze w opracowaniu propozycji podziału chorych na chłoniaka Hodgkina w zależności od stopnia zaawansowania i rokowania (szczegóły – tabela 2).

Tabela 15.2. Podział chorych na chłoniaka Hodgkina zależnie od zaawansowania choroby i czynników rokowniczych według EORTC/GELA i GHSG.

Grupa chorych	EORTC/ GELA Czynniki ryzyka (RF)	GHSG Czynniki ryzyka (RF)
	a) MTR > 1/3 b) wiek ≥ 50 lat c) OB ≥ 50 (cecha „A”) OB ≥ 30 (cecha „B”) d) zajęcie ≥ 4 okolic	a) MTR > 1/3 b) „E” postać pozalimfatyczna c) OB ≥ 50 (cecha „A”) OB ≥ 30 (cecha „B”) d) zajęcie ≥ 3 okolic
LP (NLPHL, CSI-II bez RF)	NLPHD, powyżej przepony CS I-II	NLPHD CS I-II, RF nieobecne
Niższe stopnie zaawansowania Rokowanie dobre	CS I-II, powyżej przepony RF nieobecne	CS I-II, RF nieobecne
Niższe stopnie zaawansowania Rokowanie niekorzystne	CS I-II powyżej przepony RF ≥ 1	CS I-II A, RF ≥ 1 CS II B, RF: C i D
Wyższe stopnie zaawansowania	CS III-IV	CS II B, RF: A i B CS III-IV

Skróty: EORTC/GELA – European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte; GHSG – German Hodgkin's Lymphoma Study Group; CS – stopień klinicznego zaawansowania (ang. clinical stage); LP – lymphocyte-predominant; NLPHD – nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease; RF – czynnik ryzyka (ang. risk factor), „A” – nieobecność ogólnych objawów; „B” – obecność ogólnych objawów.

Leczenie przedstawiono w tabeli 15.3.

Tabela 15.3. Rekomendacje leczenia pierwotnego chorych na chłoniaka Hodgkina w praktyce klinicznej poza kontrolowanymi doświadczeniami klinicznymi.

Grupa chorych	Stopień zaawansowania	Sposób postępowania
Wczesne stadium zaawansowania Rokowanie korzystne	CS I NLPHL	IFRT 30 Gy/T
	CS I-IIA brak niekorzystnych czynników rokowniczych	2ABVD + IFRT (30 Gy/T) na okolicie zajęte pierwotnie
Wczesne stadium zaawansowania Rokowanie niekorzystne	CS IA/B i IIA Obecność niekorzystnych czynników rokowniczych	4ABVD + IFRT (30Gy/T)
Późne stadium zaawansowania	CS IIB – niekorzystne czynniki rokownicze CS IIIA/B CS IVA/B	6-8 ABVD* + RT (20-36Gy/T) na zmiany rezydualne lub okolicie pierwotnie dużej masy guza * W wielu ośrodkach na świecie dla chorych <60. rz. stosuje się obecnie rutynowo 8 kursów chemioterapii wg programu BEACOPP w dawkach eskalowanych z pominięciem radioterapii, jeśli zmiany resztkowe nie przekraczają średnicy 2,5 cm lub w przypadku prawidłowego wyniku PET.

Skróty: CS – stopień zaawansowania klinicznego; „A” – nieobecność ogólnych objawów; „B” – obecność ogólnych objawów; EFRT – radioterapia techniką wielkopoloową; IFRT – radioterapia techniką pól wydzielonych na okolicie pierwotnie zajęte we wczesnych stopniach zaawansowania oraz na zmiany rezydualne lub pierwotnie dużej masy chorobowej w stopniach zaawansowanych.

1. Radioterapia radykalna wielkopolowa

Dawniej stosowana we wczesnych stadiach klinicznych HL (CSI, CSII) bez niekorzystnych czynników rokowniczych. Z powodu ryzyka występowania niekorzystnych skutków odległych obecnie rzadko używana.

2. Chemioterapia radykalna

Jest metodą z wyboru w przypadkach bardziej zaawansowanych (CSIII, CSIV). Podstawowym schematem jest ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazy-na), a wyjątkowo – u chorych w starszym wieku ze współistniejącymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego – można zastosować program MOPP. W programach drugiego rzutu stosuje się cykle chemioterapii konwencjonalnej (np. ESHAP, ASHAP, ICE, DHAP, EVA, CN3OP, IGEV). Zakwalifikowanie chorego do chemioterapii radykalnej nie wyklucza możliwości zastosowania ograniczonej radioterapii jako leczenia uzupełniającego w przypadkach niecałkowitej regresji.

3. Leczenie skojarzone: chemioterapia i radioterapia

Jest stosowane w najliczniejszej grupie chorych, u których przy wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego stwierdza się niekorzystne czynniki rokownicze.

4. Leczenie progresji lub wznowy HL

Wyróżnia się:

- 1) oporność pierwotną choroby – chory nigdy nie osiąga całkowitej remisji (CR)
- 2) wznowę wczesną – do 12 miesięcy od osiągnięcia CR
- 3) wznowę późną – po 12 miesiącach od osiągnięcia CR.

Większość (80–90%) wznów HL występuje w ciągu pierwszych 2–3 lat po leczeniu pierwotnym. Konieczna jest weryfikacja histopatologiczna wznowy i ponowne wykonanie badań w celu określenia jej zasięgu. Należy dążyć do zaplanowania leczenia maksymalnie radykalnego, szczególnie w przypadkach pierwszej wznowy, gdyż w wielu sytuacjach możliwe jest uzyskanie całkowitego wyleczenia. Stosuje się chemioterapię wysokodawkową wspomaganą auto HCT (45–68% wyleczeń). Po zastosowaniu jedynie chemioterapii konwencjonalnej 2 rzutu w przypadkach pierwotnej progresji HL uzyskiwane przeżycia chorych nie przekraczają 8 lat, natomiast dla wznów wczesnych i późnych całkowite przeżycia 20-letnie wynoszą odpowiednio 11% i 20%. W przypadkach wznów po radioterapii u chorych w stadium CS I lub CS II przeżycia całkowite po zastosowaniu chemioterapii konwencjonalnej wynoszą 50–70%. Leczenie wg programu ABVD daje ~50% wieloletnich bezobjawowych przeżyć. Wznowa po pierwotnej chemioterapii jest trudna do leczenia. W przypadkach progresji pierwotnej lub wznowy wczesnej konieczne jest rozważenie zastosowania HDCT+auto HCT. W przypadkach bardziej opornych zastosowanie może mieć chemioterapia wysokodawkowa wspomagana przeszczepem allogenicznym celem wykorzystania dodatkowego efektu: przeszczep przeciwko komórkom nowotworowym. Wznowy późne można leczyć wg programów pierwszego rzutu, ze skutkiem uzyskania 2. remisji całkowitej w 50% przypadków. Znaczną poprawę wyników leczenia obserwuje się po zastosowaniu programu BEACOPP u chorych na HL, u których występują niekorzystne czynniki rokownicze i/lub w wyższych stopniach zaawansowania (90–95% przeżyć bezobjawowych). Obecnie oczekuje się na zakończenie dużych międzynarodowych badań klinicznych, w których porównuje się skuteczność programów BEACOPP z ABVD.

CS I-II bez niekorzystnych czynników rokowniczych: w celu zmniejszenia późnych następstw niekorzystnych prowadzonego leczenia konieczne było dokonanie zmian w protokołach postępowania realizowanych w latach 1970-1980. W obecnie prowadzonych kontrolowanych doświadczeniach klinicznych planuje się utrzymać dotychczasowe wysokie współczynniki całkowitych okresów przeżycia przy jednoczesnym obniżeniu odsetka późnych powikłań po leczeniu, co można osiągnąć dzięki:

- optymalizacji radioterapii (obniżenie dawki całkowitej radioterapii i redukcja wielkości pól napromienianych);
- optymalizacji chemioterapii (krótszy całkowity czas podawania chemioterapii lub dobór leków o mniejszej toksyczności);
- kojarzeniu chemioterapii i radioterapii z optymalnym doborem dawek i zmniejszonym zakresem intensywności każdej z tych metod stosownie do postulatów zawartych wyżej;
- zastosowaniu chemioterapii jako metody samodzielnej.

Chorzy z grupy CS I-II bez niekorzystnych czynników rokowniczych nie umierają z powodu niewyleczonej choroby w średnim okresie obserwacji. Z tego powodu użytecznymi kryteriami obecnie testowanych nowych programów leczenia są: czas przeżycia wolnego od pierwszego nawrotu, wskaźniki powikłań wczesnych i jakości życia oraz uwarunkowania farmakoekonomiczne.

CS I-II z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi: spektakularną poprawę wyników w tej grupie chorych na chłoniaka Hodgkina – w porównaniu z grupą historyczną, poddawaną jedynie radioterapii lub chemioterapii (nawrót u około 50% chorych) – uzyskano w związku z powszechnym wprowadzeniem od roku 1970 programów leczenia skojarzonego.

Na podstawie badań klinicznych można wstępnie stwierdzić, że w leczeniu skojarzonym z udziałem przynajmniej 4 cykli chemioterapii standardowej zakres radioterapii może być ograniczony i zamiast napromieniać duży obszar techniką płaszczową wielkopolową (EFRT) można zastosować ograniczone pole wydzielone (IFRT) na teren pierwotnych zmian chorobowych.

CS III-IV: mimo przeprowadzenia wielu klinicznych doświadczeń z różnymi wariantami schematów chemioterapii wielolekowej w dawkach standardowych i zmodyfikowanych, między innymi w oparciu o znaną hipotezę Goldie-Coldmana, schemat ABVD nadal pozostaje złotym standardem w leczeniu zaawansowanego chłoniaka Hodgkina (5-letnie przeżycie bezobjawowe 60-70%). Schemat MOPP i jego modyfikacje dają porównywalne wyniki (całkowita remisja – 60-80%, przeżycie 5-letnie – 70-80%, trwałe wyleczenie – około 50%). Główną wadę schematu MOPP stanowią powikłania późne, a szczególnie ryzyko indukowania ostrych białaczek szpikowych i trwałej bezpłodności (uszkodzenie gonad).

Schematy MOPP i ABVD wykazują wysoką aktywność i toksyczność poszczególnych leków nie nakłada się na siebie, co uzasadniało ich stosowania naprzemienne (MOPP/ABVD) lub w kombinacji hybrydowej (MOPP/ABV) w ramach badań klinicznych. Wykazano, że oba schematy z udziałem ABVD i MOPP są jednakowo skuteczne i bardziej efektywne od schematu MOPP, natomiast schemat ABVD ma przewagę nad MOPP/ABVD z powodu mniejszego ryzyka powikłań leczenia wczesnych i późnych. Głównym proble-

mem związanym ze stosowaniem schematu ABVD pozostaje toksyczność dla płuc i serca, co ma szczególne znaczenie u dzieci i młodzieży oraz w sytuacji kojarzenia chemioterapii z radioterapią klatki piersiowej.

Nadal obowiązuje zasada stosowania 6-8 cykli chemioterapii standardowej – całkowitą liczbę cykli wyznacza uzyskanie całkowitej remisji, co oznacza konieczność podania dodatkowo 2 cykli po jej uzyskaniu.

Nadzieje związane są z nowymi wielolekowymi schematami STANFORD V i BEACOPP. Całkowitą remisję uzyskuje 99% (STANFORD V) i 88-94% (BEACOPP) chorych. Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia wynosi odpowiednio 91% i 79-90%, a całkowite przeżycie 95% i 84-97% (czas obserwacji – 7 lat dla schematu STANFORD V i 3-5 lat dla schematu BEACOPP). W przypadku schematu BEACOPP wyniki były lepsze przy stosowaniu bardziej intensywnego wariantu. W związku z tym schemat BEACOPP był standardem w badaniach nad intensywnością dawki (w wersji eskalowanej zwiększenie dawek cyklofosfamidu i etopozynu o 200%). W grupie około 1000 chorych oszacowano, że umiarkowane podwyższenie dawek leków w schemacie BEACOPP powoduje poprawę wyników leczenia o około 10-15% w okresie 5-letniej obserwacji. Niepokojące są jednak doniesienia o wysokiej toksyczności hematologicznej schematu (konieczne intensywne leczenie wspomagające z uzupełnianiem erytrocytów i płytek krwi oraz stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytów) i występowaniu ostrych białaczek szpikowych w stosunkowo krótkim okresie obserwacji (średnio 3-letni). Niepożądanymi następstwami było wystąpienie całkowitej niepłodności u mężczyzn, przedwczesnej menopauzy i całkowitej niepłodności u większości kobiet w wieku powyżej 25. roku życia oraz 3% śmiertelność w grupie chorych poddawanych chemioterapii według schematu BEACOPP w dawkach eskalowanych.

Rola radioterapii uzupełniającej (konsolidującej) po chemioterapii na zmiany rezidualne i/lub na okolice pierwotnie zajęte przez dużą masę guza (szczególnie w obrębie śródpiersia) nie została dotychczas ustalona. Nie można opierać się bezkrytycznie na wynikach metaanalizy Loefflera (14 badań klinicznych i ponad 1700 chorych), która była negatywna w swoich wnioskach końcowych na temat korzyści z dodania radioterapii konsolidującej. Metaanaliza obejmowała badania podejmowane przed 20 laty i okres powszechnego stosowania schematu MOPP, który obecnie nie jest już standardem leczenia. Z ostatecznymi wnioskami należy wstrzymać się do ukończenia doświadczeń klinicznych prowadzonych w Europie oraz Ameryce Północnej.

Po ponad 30 latach badań klinicznych zaawansowany chłoniak Hodgkina stał się chorobą uleczalną u znacznej części chorych, co umożliwiły schematy chemioterapii z udziałem antracyklin. Wskaźniki wyleczeń całkowitych oraz przeżycia bez czynnego procesu wynoszą 60-70%. Obecnie nadzieje uzyskania jeszcze lepszych wyników związane są z programami STANFORD V oraz BEACOPP.

Nietypowe sytuacje kliniczne

W szczególnych sytuacjach ze względu na wskazania życiowe może być konieczne wdrożenie leczenia przed ukończeniem badań diagnostycznych. Dotyczy to:

- niezwykle gwałtownej dynamiki choroby;
- zespołu żyły głównej górnej;

- ucisku na rdzeń kręgowy;
- ucisku na drogi oddechowe ze znaczną dusznością;
- zamknięcia moczowodu.

Indywidualizacja postępowania może być konieczna w przypadkach: pierwotnej oporności na leczenie standardowe, wczesnych powikłań chemioterapii lub radioterapii o nasileniu uniemożliwiającym prowadzenie leczenia zgodnie z protokołem, współistnienia innych chorób stanowiących przeciwwskazanie do stosowania leczenia według przyjętego programu i współistnienia ciąży (obowiązuje pełna indywidualizacja postępowania zależnie od trymestru ciąży i doświadczenia ośrodka leczącego).

Niemal w każdym przypadku HL rozpoznanego w okresie ciąży istnieje możliwość leczenia chorej i doprowadzenia do porodu w terminie. W postępowaniu diagnostycznym konieczne jest ograniczenie stosowania metod związanych z promieniowaniem jonizującym. Należy odroczyć wdrożenie leczenia do II trymestru. Jeśli choroba wykazuje dużą dynamikę w I trymestrze, stosuje się chemioterapię samą winblastyną (nie jest teratogenna ani karcinogenna) lub napromienianie na ograniczone pola małą dawką całkowitą (25 Gy) z jednoczesnym monitorowaniem dawki na dno macicy i płód. W III trymestrze najczęściej przyjmuje się postawę wyczekującą do rozwiązania (34–37 tydz.). W II trymestrze ciąży możliwe jest wdrożenie chemioterapii np. schematem EVA (etopozyd, winblastyna, dokсорubicyna) zwykle 3–4 kursów przed porodem w odstępach 4 tygodniowych.

Progresja lub nawrót choroby: większość nawrotów chłoniaka Hodgkina (80–90%) ma miejsce w ciągu pierwszych 3 lat po leczeniu pierwotnym. Przy podejrzeniu nawrotu choroby konieczna jest weryfikacja histologiczna i ponowne wykonanie badań w celu określenia zasięgu choroby. Należy dążyć do zaplanowania leczenia maksymalnie radykalnego, szczególnie w przypadkach pierwszego nawrotu.

W wielu sytuacjach możliwe jest uzyskanie całkowitego wyleczenia mimo wystąpienia nawrotu, szczególnie obecnie, wobec dostępności schematów wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Zastosowanie może mieć radioterapia lub chemioterapia w oparciu o schematy nie wykorzystywane w leczeniu pierwszorazowym stosownie do doświadczeń własnych ośrodka leczącego. W ramach chemioterapii poprzedzającej procedurę transplantacyjną stosujemy najczęściej schematy: DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina w wysokich dawkach), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina w wysokich dawkach) lub CEP (lomustyna, etopozyd, prednimustyna). Należy pamiętać, że w nawrotach występujących po okresie dłuższym niż 1,5 roku od pierwszego leczenia możemy ponownie rozważyć zastosowanie schematu stosowanego pierwotnie.

Planując leczenie drugiej linii, należy uwzględnić czynniki prognostyczne, do których należą: rodzaj pierwotnego leczenia, wiek chorego, umiejscowienie i wielkość zmian nawrotowych, obecność ogólnych objawów oraz czas pierwszej remisji. W odniesieniu do niepowodzeń po leczeniu wyróżniamy następujące sytuacje:

- pierwotna progresja choroby (10% wszystkich niepowodzeń);
- nigdy nieuzyskana całkowita remisja lub wczesny nawrót w ciągu 12 miesięcy od osiągnięcia całkowitej remisji (15% niepowodzeń);
- późny nawrót po upływie 12 miesięcy od uzyskania całkowitej remisji (15% niepowodzeń).

W przypadkach pierwotnej progresji po zastosowaniu konwencjonalnej chemioterapii drugiej linii okresy przeżycia chorych nie są dłuższe niż 8 lat. Natomiast dla nawrotów wczesnych i późnych całkowite okresy przeżycia 20-letniego wynoszą odpowiednio 11% i 20%. U chorych z nawrotem po radioterapii stosowanej w I-II stopniu zaawansowania z nawrotem przeżycia całkowite po zastosowaniu chemioterapii konwencjonalnej wynoszą 50-70%. Schemat ABVD jest bardziej efektywny i po jego zastosowaniu odsetek bezobjawowych przeżyć wieloletnich przekracza 80%.

Wystąpienie nawrotu choroby po pierwotnej chemioterapii jest trudne do leczenia.

W przypadkach progresji pierwotnej lub wczesnej, co z góry sugeruje oporność na dawki konwencjonalne leków cytotoksycznych, konieczne jest rozważenie zastosowania chemioterapii wysokodawkowej wspomaganej przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Nawroty późne mogą być leczone schematami pierwszej linii z możliwością uzyskania w 50% drugiej remisji całkowitej.

Praktycznie brak jest kontrolowanych doświadczeń klinicznych, w których porównywano skuteczność konwencjonalnych schematów chemioterapii ratunkowej.

Brak dużych prospektywnych badań klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat wyższości wysokodawkowej chemioterapii z autotransplantacją krwiotwórczych komórek nad postępowaniem konwencjonalnym w przypadkach oporności lub nawrotu ziarnicy. Na uwagę zasługują jednak dwa badania prospektywne grupy brytyjskiej (BNLI) i niemieckiej (GHSG/EBMT).

Śmiertelność okołotransplantacyjna wynosi około 5%. Jak wynika z dostępnych danych literaturowych pochodzących z wielu ośrodków światowych, odsetek przeżyć bez objawów choroby po procedurze wysokodawkowej chemioterapii z autotransplantacją krwiotwórczych komórek wynosi 30-70% w okresie długoletniej obserwacji.

Kwalifikując chorych do tej niekonwencjonalnej procedury, należy wziąć pod uwagę czynniki niekorzystne prognostycznie (wiek, chemiooporność na dotychczasowe schematy konwencjonalne, stan zaawansowania choroby, niska sprawność w skali Karnowsky'go, pozalimfatyczna lokalizacja nawrotu, wysoka aktywność LDH, niepowodzenia leczenia dwóch kolejnych programów chemioterapii konwencjonalnej). Ważnym parametrem wpływającym na końcowe wyniki leczenia jest wykazanie efektywności ratunkowej chemioterapii konwencjonalnej (zdolność do znaczącej redukcji objętości guza) przed wysokodawkową chemioterapią z autotransplantacją krwiotwórczych komórek. Warto jednak zaznaczyć, że istnieje podgrupa chorych opornych na konwencjonalną chemioterapię ratunkową, w której można uzyskać po wysokodawkowej chemioterapii z autotransplantacją krwiotwórczych komórek 10-30% długoletnich przeżyć całkowitych.

Nowe leki cytotoksyczne i immunoterapia: obecnie w ramach prospektywnych badań klinicznych oceniane są następujące leki cytotoksyczne:

- winorelbina – półsyntetyczny alkaloid Vinca, pozwalający na uzyskanie odpowiedzi u około 50% chorych ze średnim czasem trwania remisji około 6 miesięcy (głównym działaniem niepożądanym jest neutropenia III i IV stopnia u blisko 70% chorych o bardzo krótkim czasie trwania);
- idarubicyna – półsyntetyczna pochodna daunorubicyny, od której wykazuje większą aktywność przy mniejszym ryzyku objawów kardiotoxyczności w porównaniu z innymi antracy-

klinami oraz większym ryzyku powikłań hematologicznych i śluzówkowych (obecnie prowadzone są badania II fazy w połączeniu z etopozydem, ifosfamidem i deksametazonem);

- gemcytabina – nowy anymetabolid pirymidynowy (analog nukleozydowy wywodzący się z deoksycytyny), strukturalnie podobny do Cytarabiny, ale różniący się wyraźnie farmakokinetyką (analiza etapowa badania II fazy wykazała 39% odpowiedzi, przy czym mielosupresja stanowiła najważniejsze działanie niepożądane).

Immunoterapia znajduje zastosowanie w zwalczaniu przetrwałych komórek nowotworowych (opornych na zastosowane uprzednio intensywne schematy chemioterapii). Prowadzone badania dotyczą możliwości zastosowania immunoterapii biernej (np. przeciwciała monoklonałne specyficznie ukierunkowane na komórki nowotworowe). Ocenie poddawana jest również immunoterapia aktywna przez modulowanie odpowiedzi immunologicznej z użyciem odpowiednio przygotowanych cytokin, szczepionek z komórek nowotworu lub z zastosowaniem terapii genowej.

Komórki chłoniaka Hodgkina stanowią idealną tarczę biologiczną dla leczenia przeciwciałami, ponieważ wykazują ekspresję wielu antygenów powierzchniowych komórki (CD 15, CD 25, CD 30, CD 40, CD 80). Antygeny te obecne są jedynie w bardzo małej proporcji na komórkach zdrowych. Najbardziej zaawansowane badania kliniczne dotyczą chimerycznego przeciwciała monoklonałnego anti-CD20 (rytuksymab). Ciekawie zapowiadają się również badania nad przeciwciałem monoklonałnym połączonym z radioizotopem technetu (Tc^{99m} – anti-CD30). Promieniowanie cząstkowe beta emitowane przez izotop niszczy dodatkowo komórki nowotworowe przyległe do tych, które stanowią cel dla przeciwciała (efekt podwójnej skuteczności). Planuje się sprzęganie innych izotopów z przeciwciałami monoklonałnymi (np. In^{111} , Y^{90} , Rh^{186}) w ramach radioimmunoterapii w wysokich dawkach z wsparciem autotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych.

Prowadzone są badania fazy I i II z poliklonałnym przeciwciałem antyferrytyny znakowanej itrem radioaktywnym (Y^{90}). W ramach aktywnej immunoterapii najbardziej zaawansowane są badania z interleukiną 2, która jest stosowana w celu leczenia podtrzymującego w kombinacji z innymi cytokinami po wysokodawkowej chemioterapii. W leczeniu infekcji wirusowych próbuje się stosować interferon alfa.

Bardzo duże nadzieje łączy się również z terapią genową (np. próby modulacji aktywności komórek T skierowanych na wirusy Epsteina-Barr).

Obecnie prowadzone są badania kliniczne z zastosowaniem:

- 1) innych cytostatyków – winorelbiny, idarubicyny, gemcytabiny i ifosfamidu
- 2) przeciwciał monoklonałnych
- 3) przeciwciał monoklonałnych sprzęgniętych z radionuklidem (radioimmunoterapia)
- 4) przeciwciał monoklonałnych sprzęgniętych z cytostatykiem
- 5) inhibitorów apoptozy i modulatorów dróg transkrypcji: inhibitorów acetylazy histonowej
- 6) interleukiny 2
- 7) lenalidomidu.

Nawrót chłoniaka Hodgkina występuje u 15-20% chorych w I i II stopniu zaawansowania oraz u 35-40% w stopniach III i IV.

Zastosowanie w drugiej linii leczenia wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej przeszczepem komórek macierzystych szpiku jest skuteczne u 45-68% chorych.

5-letni okres wolny od progresji obserwuje się u 79% chorych – u których uzyskano całkowitą remisję po chemioterapii przed przeszczepem, w 59% – w przypadku jedynie częściowej odpowiedzi i jedynie w 17% – jeśli wystąpiła oporność na chemioterapię przed przeszczepem.

Programy chemioterapii, które wykazują największą skuteczność przed procedurą przeszczepową to: IGEV (CRR – 54%, RR – 81%) ICE (CRR – 26%, RR – 85%), DHAP (CRR – 21%, RR – 89%).

W przypadku kolejnego nawrotu chłoniaka Hodgkina po procedurze przeszczepowej i po wdrożeniu kolejnych linii terapeutycznych dochodzi szybko do progresji w średnim czasie 3,8 miesiąca, a okres całkowitego przeżycia wynosi jedynie 26 miesięcy.

Natomiast zastosowanie tandemowego autologicznego przeszczepu szpiku w odstępie 1-3 miesięcy wykazuje wyższą skuteczność w grupie chorych z przewagą niekorzystnych czynników rokowniczych (PFS: 49-59%; OS: 54-78%).

Podejmowane są próby kliniczne z zastosowaniem przeszczepów allogenicznych szpiku o zredukowanej intensywności dla chorych młodszych wiekiem uzyskując dwuletni okres całkowitego przeżycia 50%, przy śmiertelności związanej z tą procedurą 20% w okresie 1 roku po transplantacji.

Z nowych obiecujących opcji terapeutycznych jest preparat SGN-35 (Brentuksymab Vedotin) połączenie przeciwciała anty CD-30 z chemioterapeutyką (monometyl auristatin E). W grupie 102 chorych w badaniu klinicznym drugiej fazy uzyskano 50% odpowiedzi u 75% leczonych, w tym CR u 34%, a przeżycie całkowite jednoroczne wynosi 88%.

W badaniach klinicznych I i II fazy testuje się obecnie:

- w I linii postępowania: chemioterapię wg programu ICE w skojarzeniu z Bortezomibem (inhibitor proteasomu) lub z inhibitorami acetylazy histionowej (HDACi, Panobinostat, Vorinostat). U 129 chorych uzyskano 27% odpowiedzi, a średni czas do wystąpienia progresji wyniósł 5,7 miesiąca.
- przed zastosowaniem przeszczepu szpiku: połączenie Rytuksymabu z programem chemioterapii ABVD lub ABVD w skojarzeniu z SGN-35 (Vorinostat).
- po przeszczepieniu: skojarzenie HDACi z inhibitorami mTOR (Everolimus) lub z Bortezomibem. Uzyskano 47% odpowiedzi na tego typu leczenie, u 1 pacjenta na 8 poddanych leczeniu uzyskano całkowitą remisję, a średni czas do progresji wyniósł 7,2 miesiąca; 4 pacjentów pozostaje w remisyj 12 miesięcy.

Przeciwciała anty CD-20- Rytuksymab podawane jest w nawrotach chorym z postacią NLP HL (CD 20+) uzyskując 86% procent odpowiedzi trwających jednak krótko.

Rytuksymab próbuje się stosować także w grupie chorych już przeleczonych z klasycznymi postaciami chłoniaka Hodgkina (CD 20-) uzyskując 22% odpowiedzi. Dodając do Rytuksymabu Gemcytabinę zwiększa się odsetek odpowiedzi do 48%. Wykorzystuje się tu efekt działania na mikrośrodowisko wokół komórek macierzystych dla chłoniaka Hodgkina, które prawdopodobnie wykazują ekspresję antygenu CD20 i stanowią w ten sposób dodatkową tarczę dla Rytuksymabu.

Powikłania leczenia: niepożądane następstwa leczenia chorych z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina można podzielić na:

- potencjalnie zagrażające życiu – indukowane nowotwory wtórne (ostre białaczki i chłoniaki nieziarnicze o wysokim stopniu złośliwości oraz nowotwory lite, najczęściej rak piersi, rak płuca, raki przewodu pokarmowego i mięsaki tkanek miękkich) i posocznice bakteryjne po splenektomii lub napromienianiu śledziony;
- poważne – uszkodzenia mięśnia sercowego po radioterapii i antracyklinach, zwłóknienia płuc po radioterapii i bleomycynie, sterylizacja zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, zaburzenia wzrostu u dzieci i młodzieży, oportunistyczne infekcje i zaburzenia psychosocjologiczne;
- o mniejszym znaczeniu – niedoczynność tarczycy, przejściowe i odwracalne zaburzenia neurologiczne (np. zespół Lhermita) po napromienianiu techniką płaszczową i przewlekłe zaburzenia czynności limfocytów.

Obserwacja po leczeniu: wczesne wykrycie nawrotu choroby daje duże szanse zastosowania skutecznego leczenia. Z tego względu po leczeniu konieczna jest ścisła obserwacja chorych. Badania kontrolne powinny być prowadzone z następującą częstością: co 3 miesiące w pierwszym półroczu, następnie co 6 miesięcy do 4 lat po leczeniu i raz w roku po 4 latach.

Piśmiennictwo

1. Ansell S M: Hodgkin lymphoma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86: 852-858.
2. Connors J: State of the art therapeutics – Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6400.
3. Diehl V i wsp: Hodgkin Lymphoma. W: DeVita VT i wsp (red): *Cancer – principles & practice of oncology* (wyd 8). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008: 2167.
4. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 r. Centrum Onkologii- Instytut Warszawa 2010.
5. Eugert A., Eichenauer D A, Dryling M: Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supl.5) v. 168-171.
6. Engert A, Horning S J: Hodgkin Lymphoma. A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. Springer- Verlag; Heidelber 2011.
7. Hoppe RT: Hodgkin Lymphoma. W: Halperin EC, Perez CA, Brandy LW (red.): *principles and practice of radiation oncology* (wyd. 5). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 2008: 1721.
8. Meder J: Ziarnica złośliwa. W: Krzakowski M (red.): *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Warszawa: PUO 2011: w druku.
9. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann. Oncol.* 2011; 22: vi 55.
10. National Comprehensive Cancer Network: Hodgkin's disease. Clinical Practice Guideline In Oncology v. 1 2010.

XVI. Chłoniaki grudkowe i strefy brzeżnej

Ewa PASZKIEWICZ-KOZIK

Chłoniak grudkowy (FL) powstaje w wyniku nagromadzenia dojrzałych, klonalnych limfocytów B ośrodków rozmnażania i charakteryzuje się grudkowym typem wzrostu w zajęтым węzle chłonnym [1]. W odróżnieniu od chłoniaków o przebiegu agresywnym, jest chorobą związaną z wydłużeniem czasu przeżycia komórek a nie ich nadprodukcją.

FL występuje najczęściej w krajach rozwiniętych, np. w Stanach Zjednoczonych Ameryki i stanowi 30% ogółu rozpoznań chłoniaków, w Europie Zachodniej około 20% [2]. W 2008 roku w Polsce, w Krajowym Rejestrze Nowotworów odnotowano 247 przypadków FL: 119 u mężczyzn oraz 128 u kobiet, współczynniki surowe zachorowalności dla obu grup równają się $0.6/10^5$, co stanowi mniej niż 10% wszystkich rozpoznawanych chłoniaków [3].

Mediana wieku chorych wynosi 60 lat. FL występują dwa razy częściej u przedstawicieli rasy białej, w równej proporcji w obu płciach. Nie udowodniono wpływu znanych karcynogenów na rozwój FL [4]. Klinicznymi odmianami klasycznego FL są: chłoniak grudkowy dziecięcy (*paediatric follicular lymphoma*), pierwotny jelitowy chłoniak grudkowy (*primary intestinal follicular lymphoma*), pozawęzłowy chłoniak grudkowy (*extranodal follicular lymphoma*) oraz pierwotny chłoniak skórny z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (*primary cutaneous follicle centre lymphoma*) [1].

W patogenezie FL istotną rolę pełnią: przewlekła stymulacja antygenowa długo żyjących komórek B, wtórne zmiany genetyczne oraz interakcje pomiędzy komórkami chłoniaka a towarzyszącymi im komórkami nienowotworowymi. W ponad 70% przypadków FL występuje translokacja t(14;18)(q32;q21). Pojawia się ona we wczesnym etapie różnicowania się prekursorów limfocytów B. W aberracji tej gen *BCL2* znajdujący się na chromosomie 18 w pozycji q21.3 ulega fuzji z genem łańcucha ciężkiego immunoglobulin *IGH* z chromosomu 14 pozycji q32.33. Innymi rzadkimi odmianami translokacji t(14;18) są połączenia genu *BCL2* z odcinkami kodujących łańcuchy lekkie immunoglobulin: lambda i kappa. Powstają wtedy t(2;18) lub t(18;22). W wyniku wymienionych zdarzeń dochodzi do zwiększonej ekspresji hamującego apoptozę genu *BCL2* i przedłużonego przeżycia komórek

B. Sprzyja to pojawianiu się kolejnych mutacji i transformacji nowotworowej limfocytów B. Translokacja t(14;18) jest jedyną zmianą kariotypową w mniej niż 10% przypadków FL [5]. Oprócz niej w komórkach FL mogą występować korzystne rokowniczo: +7, +8 czy rokujące bardziej agresywny i nawrotowy przebieg choroby zaburzenia: -6p, -9p, -17p, +12, +1q, +X, -1p, *TP53*, *cMYC*, *p16*. Przebieg choroby zależy także od stosunku ilości komórek chłoniaka do komórek nienowotworowych. Przykładowo: obecność zwiększonej liczby makrofagów w preparacie histologicznym FL (CD68+) koreluje z krótszym, zaś limfocytów T koreluje z dłuższym przeżyciem chorych [6,7].

Obraz patomorfologiczny

FL powstają się z nieprawidłowych limfocytów B węzłów chłonnych: centrocytów (małych komórek o nieregularnym, szczelinowatym jądrze) i dużych centroblastów. Komórki obu typów tworzą naciek nowotworowy, a stosunek ilości centrocytów do centroblastów określa stopień złośliwości histologicznej FL. Dominującymi komórkami nacieku nowotworowego są centrocyty, ale obecność centroblastów jest patognomoniczna dla prawidłowego rozpoznania. Wyróżniono FL o stopniu złośliwości: G1, G2, G3a i G3b w zależności od liczby centroblastów widocznych w preparacie histologicznym w dużym powiększeniu mikroskopu świetlnego (Tab. 16.1). FL G1 i G2 charakteryzują się indolentnym i nawrotowym przebiegiem. Chłoniaki G3b, zbudowane są z litego nacieku centroblastów a z punktu widzenia klinicznego wykazują agresywny przebieg przypominający chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Odmiana FL G3a wykazuje histologicznie i klinicznie cechy pośrednie.

Tabela 16.1. Stopnie złośliwości chłoniaków grudkowych

STOPIEŃ (GRADE)	DEFINICJA
G1	0-5 centroblastów / HPF
G2	6-15 centroblastów / HPF
G3	> 15 centroblastów / HPF
G3a	centrocyty obecne
G3b	centrocyty nieobecne, lity naciek centroblastów

HPF – pole widzenia w mikroskopie przy użyciu obiektywu 40x

Immunohistochemicznie, komórki FL wykazują dodatnie barwienia w kierunku antygenów: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, w około 60% CD10+, i typowo są CD4 i CD5-, CD21+, CD35+. Wykazują także monoklonalną ekspresję powierzchniowych immunoglobulin (sIg): IgM w 50-60% przypadków, IgG w 40%, rzadko IgA. Aktywność mitotyczna komórek nowotworowych, wyrażona wskaźnikiem ki-67 jest niska. W przeważającej części przypadków, komórki chłoniaka (szczególnie G1 i G2) są w barwieniu immunohistochemicznym BCL2 pozytywne.

Komórki FL początkowo naśladują prawidłową strukturę węzła chłonnego. W wyniku dalszego rozwoju FL budowa węzła chłonnego może być całkowicie lub częściowo zniszczona. Obszary nacieku nowotworowego składają się wtedy z gęsto upakowanych nowo-

tworowych grudek chłonnych o podobnym kształcie i wielkości – budowa rozlana [8]. Chłoniaki o budowie całkowicie grudekowej lub z obszarami wzrostu grudekowo-rozlanego występują często w odróżnieniu od rzadkich FL, zbudowanych z centrocytów oraz centroblastów, ale o budowie całkowicie rozlanej (bez grudek chłonnych, CD21+, CD23+).

Obraz kliniczny

FL charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem z coraz krótszymi okresami remisji po kolejnych liniach leczenia, aż do rozwinięcia się całkowitej oporności.

Obraz kliniczny FL obejmuje uogólnioną niebolesną limfadenopatię bez towarzyszących objawów klinicznych. 10-20% pacjentów ma objawy systemowe, u 60% stwierdza się III i IV stopień zaawansowania choroby. W 70% przypadków zajęty jest szpik, w 50% wątroba, 40% śledziona. Objawy ze strony układów pokarmowego, moczowego czy obwodowego układu nerwowego pojawiają się zwykle z powodu ucisku powiększonych węzłów chłonnych na narządy jamy brzusznej. Wysięki nowotworowe opłucnej, otrzewnej lub osierdzia są rzadkie, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego jest kazuistyką [9].

W FL nie występują charakterystyczne zaburzenia w badaniach laboratoryjnych krwi. W około 10-20% przypadków pojawia się podwyższenie stężenia LDH, w 25% – wzrost β_2 -mikroglobuliny, a w 10% obraz białaczkowy krwi [8,10].

W około 20–30% FL dochodzi do samoistnych częściowych remisji choroby, które mogą trwać nawet kilka lat.

W 30% przypadków występuje transformacja FL w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Transformacja może pojawić się na każdym etapie choroby. Czynniki predysponujące nie są zdefiniowane. Pojawienie się progresji złośliwości chłoniaka nie zależy od liczby, od rodzajów stosowanych programów leczenia ani od faktu zastosowania terapii przeciwnowotworowej, czy czasu jej podjęcia. Transformacji mogą sprzyjać: współistnienie rozlanego typu wzrostu w węzle chłonnym i wtórne zaburzenia materiału genetycznego. Klinicznie, transformację FL w chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości cechuje gwałtowne powiększanie się obwodowych węzłów chłonnych, zajęcie szpiku lub innych narządów pozawęzłowych, wzrost LDH, występowanie objawów systemowych. Rokowanie tej grupy pacjentów jest złe, a średnie przeżycie wynosi około 18 miesięcy [11].

Diagnostyka

Diagnostyka histologiczna – biopsja chirurgiczna całego węzła chłonnego. U pacjentów z trudno dostępnymi chirurgicznie węzłami chłonnymi można zastosować immunofenotypowanie za pomocą cytometrii przepływowej (Tab. 16.2).

Trepanobiopsja szpiku – jest niezbędna do ustalenia stadium zaawansowania.

Tabela 16.2. Kryteria diagnostyczne chłoniaka grudekowego

1	Obecność centrocytów oraz centroblastów z oceną stopnia złośliwości G1,G2 i G3
2	Co najmniej częściowo budowa grudekowa
3	Immunofenotyp: CD19+, CD20+, CD10+/-, CD79+, CD23+/-, CD5-, BCL2+, BCL6+ cyklina D1-
4	Klonalność sIgM, sIgG
5	FISH lub PCR: uwidocznienie t(14;18) tylko przy nietypowym fenotypie

Diagnostyka laboratoryjna – morfologia krwi z rozmazem leukocytów, poziom LDH i beta-2-mikroglobuliny.

Diagnostyka obrazowa – ultrasonografia, tomografia komputerowa. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy (FDG) ma znaczenie pomocnicze: np. w poszukiwaniu subklinicznych ognisk choroby u chorych z prawdopodobnym stadium zaawansowania IA [12,13]. FL zaliczane są do nowotworów FGD – awidnych, jednak ze względu na brak potwierdzonych metod trwałego wyleczenia, wykonywanie rutynowo badań PET przed oraz po zakończeniu leczenia nie jest rekomendowane. Wyjątek stanowią chorzy leczeni w ramach protokołów badań klinicznych [14].

Leczenie

Z powodu nieuleczalnego charakteru choroby głównym celem leczenia jest uwolnienie pacjenta od dolegliwości i/lub powikłań FL przy jednoczesnym zachowaniu normalnego trybu życia. Rozpoczęcie leczenia rekomenduje się w przypadkach: szybkiej (w czasie 3 miesięcy obserwacji) progresji chłoniaka, występowania objawów systemowych, masywnej zmiany nowotworowej z upośledzeniem funkcji organów wewnętrznych lub szpiku (Tab. 16.3). Rozpoczęcie leczenia rozważa się również indywidualnie u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu wg Międzynarodowego Wskaźnika Rokowniczego FLIPI (Tab. 16.4). Wskazaniem do leczenia może być także zdecydowana wola pacjenta, dla którego zaniechanie terapii nowotworu może być niemożliwe do zaakceptowania. U pacjentów w obserwacji, z narastającą dynamiką choroby przed rozpoczęciem właściwego postępowania onkologicznego należy zweryfikować rozpoznanie histopatologiczne aby wykluczyć progresję FL w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.

W przypadku nieistnienia poważnych objawów lub powikłań choroby stosuje się obserwację chorego i planuje badania kontrolne, co 3 miesiące.

Jakość odpowiedzi po leczeniu indukcyjnym prawdopodobnie nie ma wpływu na wieloletni przebieg choroby. Jednak, zasadnym jest podjęcie próby doprowadzenia do całkowitej remisji chłoniaka po leczeniu indukcyjnym, jeśli tylko działanie to nie powoduje nasilenia toksyczności leczenia lub nie upośledza jakości życia chorego. Podobnie zawsze należy rozważyć leczenie podtrzymujące w celu wydłużenia czasu trwania remisji choroby po terapii pierwszej linii.

Leczeniem choroby ograniczonej CSI bez zmiany masywnej jest radioterapia: IF-RT 30–36 Gy na okolice pierwotnie zajęte, za pomocą, której uzyskuje się 50% 10-letnich przeżyć bez nawrotu. U pozostałych chorych w trakcie obserwacji nawrót występuje najczęściej poza polem napromieniania [15].

Leczeniem z wyboru choroby ograniczonej (CS I) ze zmianą masywną oraz CS II-IV jest immunochemioterapia z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20, rituximab. Randomizowane badania III fazy wykazały znamienne statystycznie poprawę wszystkich parametrów skuteczności leczenia w tym całkowitego przeżycia chorych leczonych tą metodą (Tab. 16.5) [16-19]. Dzięki stosowaniu immunochemioterapii, ponad 90% chorych przeżywa 3 lata bez nawrotu choroby. Programy immunochemioterapii stosowane w leczeniu FL przedstawia Tabela 6. Prowadzone są badania kliniczne III fazy, których celem jest określenie najskuteczniejszego i najmniej toksycznego połączenia [20-22]. Wyniki najnowszych badań wskazują,

że terapia podtrzymująca rituksymabem w rytmie co 2 miesiące, powinna być stosowana rutynowo u chorych, którzy uzyskali, co najmniej częściową regresję choroby. Przedłużone podawanie rituximabu ma na celu wydłużenie czasu trwania remisji oraz całkowitego czasu przeżycia chorych, poprawę jakości odpowiedzi w czasie oraz eradykację choroby resztkowej. Terapia podtrzymująca rituksymabem jest dobrze tolerowana i wydłuża czas do progresji oraz do kolejnego leczenia u chorych po leczeniu indukcyjnym o około 20% [23].

W chorobie nawrotowej decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna być oparta o takie same kryteria jak wyjściowo (Tab. 3). Ponieważ w chłoniakach nawrotowych nie ma ustalonego standardowego postępowania drugiej i kolejnych linii zawsze należy rozważyć możliwości włączenia chorego do kontrolowanego badania klinicznego. Indywidualne decyzje lekarzy obejmują: immunochemioterapię, monoterapię rituximabem, chemioterapię, radioimmunoterapię oraz terapie nowymi lekami (Tab. 6). Jeśli leczenie indukcyjne było skuteczne i doprowadziło do długotrwałej remisji można zastosować je ponownie. Wysoką skuteczność wyrażającą się wydłużeniem czasu do progresji w porównaniu z klasycznymi schematami chemioterapii wykazuje także zarejestrowana przez EMEA w 2010 roku do leczenia nawrotowych chłoniaków indolentnych – bendamustyna. Podaje się ją samodzielnie lub w połączeniu z rituximabem [24]. Bendamustyna może być bezpiecznie stosowana także przed planowanym autoprzeszczepieniem szpiku, nie kolidując z mobilizacją komórek macierzystych do krwi obwodowej [25].

Podobnie jak w leczeniu indukcyjnym, efektywność przedłużonego podawania rituximabu występuję w przypadkach choroby nawrotowej i wyraża się wydłużeniem czasu do kolejnej progresji w porównaniu do obserwacji lub leczenia kolejnej linii [26,27].

Dodatkową możliwością leczenia u chorych z nawrotem po immunochemioterapii niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych, jest radioimmunoterapia tiuksetanem ibritumomabu znakowanym itrem 90.

W przypadkach wczesnego nawrotu (~ 12 miesięcy) od zakończenia leczenia wskazana jest weryfikacja histologiczna w celu wykluczenia progresji złośliwości chłoniaka lub transformacji w DLBCL. W razie jej potwierdzenia u chorych młodych i w dobrym stanie ogólnym, należy rozważyć chemioimmunoterapię wielolekową drugiej linii, jak w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B oraz konsolidację z zastosowaniem auto- lub allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Podobnie w przypadku pierwszego nawrotu FL u pacjentów w dobrym stanie biologicznym, postępowaniem o udowodnionej skuteczności jest konsolidacja leczenia drugiej linii auto-HCT (przeżycie bez nawrotu 48% po 12 latach, [28]). Allograftacja komórek krwiotwórczych z kondycjonowaniem o zredukowanej toksyczności jest także metodą wysoce atrakcyjną ze względu na udowodniony efekt „przeszczep-przeciwko-chłoniakowi” (GVL), jednak w związku ze znacznym ryzykiem powikłań śmiertelnych, powinna być stosowana w ramach protokołów badawczych [29].

Tabela 16.3. Wskazania do rozpoczęcia leczenia chłoniaka grudkowego

objawy systemowe
 zmiana masywna powyżej 7 cm w najdłuższym wymiarze
 cytopenia z powodu zajęcia szpiku
 splenomegalia powyżej 16 cm w badaniu CT
 objawy uciskowe
 płyn wysiękowy w jamach ciała
 zagrożenie funkcji narządów wewnętrznych
 ogniska kostne grożące złamaniem
 grupa wysokiego ryzyka wg FLIPI
 wola pacjenta

Tabela 16.4. Międzynarodowy Wskaźnik Rokowniczy chłoniaków grudkowych FLIPI

GRUPA RYZYKA	LICZBA CZYNNIKÓW ROKOWNICZYCH	PRZEŻYCIE 5-LETNIE	PRZEŻYCIE 10-LETNIE
niska	0-1	91%	71%
pośrednia	2	78%	51%
wysoka	≥3	53%	36%

Czynniki ryzyka:

- wiek powyżej 60 lat
- stopień zaawansowania klinicznego III i IV
- stężenie Hb mniejsze niż 12g/dl
- aktywność LDH powyżej normy
- więcej niż 4 zajęte okolice węzłowe

Tabela 16.5. Badania kliniczne III fazy porównujące skuteczność chemioterapii i immunochemioterapii w pierwszej linii u chorych na chłoniaki grudkowe

Rodzaj leczenia	n	Mediana czasu obserwacji (miesiące)	CR	TTP, TTF, EFS (miesiące)	OS	Źródło
CVP R-CVP	159 162	53	10% 41%	15 34 p<0.0001	77% 83% p=0.0290*	Marcus i wsp. [17]
CHOP R-CHOP**	205 222	18	17% 20%	29 nieosiągnięta p=0.001	88% 95% p=0.016	Hidde- mann i wsp. [18]
MPC R-MPC***	96 105	48	25% 50%	26 nieosiągnięta p<0.0001	74% 87% p=0.0096	Herold i wsp. [19]
CHVP+IF N R-CHVP+IFN	183 175	60	63%**** 79%	37 53 p=0.001	79% 84% p>0.005	Salles i wsp. [20]

CVP: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon; R: rituximab, CHOP: cyklofosfamid, adiamycyna, winkrystyna, prednizolon; MPC: mitoksantron, prednizolon, chlorambucil; CHVP: cyklofosfamid, adiamycyna, etopozyt, prednizolon; IFN: interferon alfa

* prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia oszacowane na 48 miesięcy obserwacji

** w zależności od wieku i rodzaju odpowiedzi na chemioterapię indukcyjną dalsza terapia podtrzymująca IFN lub randomizacja do Dexametazonu i PBSCT.

*** w przypadku osiągnięcia CR lub PR po leczeniu indukcyjnym randomizacja do leczenia podtrzymującego IFN

**** oszacowana w 42 miesiącu

Tabela 16.6. Programy immunochemioterapii stosowane w leczeniu chłoniaka grudekowego

NAZWA PROGRAMU	LEKI	DAWKOWANIE	UWAGI
RCVP	Rituximab Cyklofosfamid Winkrystyna Prednison	375 mg/m ² iv dzień 1 750 mg/ m ² iv dzień 1 1,4 mg/ m ² iv dzień 1 (max 2 mg) 100 mg/d pos dzień 1-5	– cykl co 21 dni-6 do 8 cykli – leczenie 1-szej linii, do rozważenia powtórzenie w nawrocie po co najmniej roku remisji FL
RCHOP	Rituximab Cyklofosfamid Winkrystyna Doxorubicyna Prednison	375 mg/m ² iv dzień 1 750 mg/ m ² iv dzień 1 1,4 mg/ m ² iv dzień 1 (max 2 mg) 50 mg/m ² iv dzień 1 100 mg/d iv dzień 1-5	– cykl co 21 dni-6 do 8 cykli-leczenie 1. linii – w nawrocie po RCVP lub innym schemacie bez dokсорubicyny (kumulacja dawki ADM)
RITUXIMAB monoterapia	Rituximab	375 mg/m ² iv dzień: 1, 8, 15, 22 375 mg/m ² iv dzień 1	– choroba nawrotowa-co 8 tygodni przez 2 lata – leczenie podtrzymujące po leczeniu indukcyjnym (niestandardowe) – w chorobie nawrotowej w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku kolejnej wznowy
RFC	Rituximab Fludarabina Cyklofosfamid	375 mg/m ² iv dzień 1 25 mg/m ² iv dzień 1-3 (ew. 40 mg/m ² pos dzień 1-3) 250 mg/m ² iv dzień 1-3 (ew. 250 mg/m ² pos dzień 1-3)	– cykl co 28 dni – 4 do 6 cykl – wskazana profilaktyka przeciwwirusowa i przeciw pneumocystozie płuc – leczenie 1-szej linii, jeśli nie rozważamy w przyszłości autoPBSCT (silna immunosupresja szpiku przez puryny) – choroba nawrotowa
FMD	Fludarabina Mitoxantron Dexametason	25 mg/m ² iv dzień 1-3 (ew. 40 mg/m ² pos dzień 1-3) 10 mg/m ² iv dzień 1 20 mg iv dzień 1-5	– cykl co 28 dni – 4 do 6 cykli – wskazana profilaktyka przeciwwirusowa i przeciw pneumocystozie płuc – leczenie 1-szej linii, jeśli nie rozważamy w przyszłości autoPBSCT (silna immunosupresja szpiku przez puryny) – choroba nawrotowa
LP	Chlorambucil Prednisolon	6 mg/m ² pos dzień 1-14 40 mg/m ² pos dzień 1-14	– co 28 dni – do najlepszej odpowiedzi, max 8 cykli – choroba nawrotowa, można łączyć z rituximabem
2Cda	Kladrybina	0,12 mg/kg iv dzień 1-5	– co 28 dni – 4 do 6 cykli – wskazana profilaktyka przeciwwirusowa i przeciw pneumocystozie płuc – leczenie 1-szej linii, jeśli nie rozważamy w przyszłości autoPBSCT (silna immunosupresja szpiku przez puryny) – choroba nawrotowa
Bendamustyna	Bendamustyna monoterapia +/- rituximab	120 mg/m ² iv dzień 1-2 lub 90 mg/m ² iv dzień 1-2 z rituximabem	– co 28 dni – 4 do 6 cykli – choroba nawrotowa – terapia niestandardowa

Chłoniaki strefy brzeżnej

Chłoniaki strefy brzeżnej (*marginal zone lymphoma*, MZL) są nowotworami z limfocytów B proliferujących w lokalizacji węzłowej lub ektopowo, tj. poza tkankę limfoidalną. W etiopatogenezie MZL główną rolę pełnią: przewlekłe stany zapalne związane z infekcjami bakteryjnymi m.in. *Helicobacter pylori* (HP), *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia psittacii*, wirusowymi: wirus zapalenia wątroby typu C lub chorobami autoimmunologicznymi: zespół Sjögrena, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy typu Hashimoto. MZL są nowotworami przebiegającymi przewlekłe, nawrotowo nawet po wielu latach remisji. W małym procencie przypadków możliwa jest transformacja złośliwości.

MZL stanowią około 10% wszystkich chłoniaków złośliwych, wyłączając chłoniaka Hodgkina. Na podstawie lokalizacji nowotworu rozróżniamy: chłoniaki strefy brzeżnej węzłowe (NMZL, *nodal marginal zone lymphoma*), pozawęzłowe (MALT, *extranodal mucosa-associated lymphoid tissue*) oraz chłoniaki śledzionowe (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*) [1].

W badaniu histologicznym nacieki nowotworowe trzech wariantów MZL składają się z dojrzałych limfocytów B, o immunofenotypie: CD19+, CD20+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, BCL6-, sIgM+, sIgD+/-, tworzących w zajętych węzłach chłonnych rozrost pomiędzy grudkami ośrodków rozmnażania, w śledzionie nacieki strefy brzeżnej zaś w szpiku rozrost międzybełczkowy, guzkowo-rozłany. Ze względu na różnice w diagnostyce, prezentacji klinicznej i sposobach leczenia każdy z wariantów MZL zostanie omówiony osobno.

Chłoniak strefy brzeżnej węzłowy (NMZL, *nodal marginal zone lymphoma*)

NMZL stanowią około 2% wszystkich chłoniaków wywodzących się ze strefy brzeżnej [1]. Zbudowane są z centrocytów, które proliferują wyłącznie w węzłach chłonnych. Powtarzalnym zaburzeniem genetycznym NMZL jest trisomia chromosomu 3. Mediana wieku chorych wynosi około 60 lat, chorują równie często mężczyźni i kobiety. MZL należą do chłoniaków o przebiegu powolnym, nawrotowym, o średnim czasie przeżycia około 10 lat. Większość pacjentów w chwili rozpoznania znajduje się w III i IV stadium zaawansowania klinicznego, bez objawów systemowych i cech choroby masywnej. Zajęcie szpiku występuje u 1/3 przypadków. U około 15% chorych średnio po 5 latach od rozpoznania dochodzi do transformacji NMZL w postać o większej złośliwości [30].

Postępowanie diagnostyczne, strategia i sposoby leczenia w NMZL są analogiczne jak w FL.

Chłoniak śledzionowy (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*)

Naciek nowotworowy SMZL zajmuje śledzionę, ale także obwodowe węzły chłonne, szpik i krew obwodową. W patogenezie rolę odgrywa infekcja WZW typu C, która współistnieje z SMZL nawet do 35% przypadków [31,32]. Najczęstszymi powtarzalnymi zaburzeniami chromosomowymi w SMZL są delecje: 3q oraz 7q22-36. Charakterystyczna dla tego typu chłoniaka jest ekspresja powierzchniowych immunoglobulin IgD. 5-letnie przeżycie wynosi 76% a wskazaniami do rozpoczęcia leczenia są splenomegalia i obwodowa cytopenia.

Obraz histologiczny chłoniaków MALT jest taki sam jak w pozostałych MZL a diagnostyka opiera się na konwencjonalnych metodach obrazowania.

U chorych z izolowanym zajęciem śledziony leczeniem z wyboru jest splenektomia. W przypadku przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego lub w chorobie nawrotowej stosuje się immunochemioterapię lub monoterapię rituximabem podobnie jak w FL.

Chłoniaki strefy brzeżnej pozawęzłowe typu MALT, (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*)

Chłoniaki MALT składają się dojrzałych małych limfocytów B przypominających centrocycy, monocytoidne limfocyty B lub komórki plazmocytoidalne. Komórki te w odpowiedzi na przewlekły stan zapalny osiedlają się poza węzłami chłonnymi. W miejscach tych dochodzi do powstania ekotopowej tkanki limfoidalnej.

Chłoniaki MALT stanowią około 7-8% wszystkich chłoniaków. Mediana wieku chorych wynosi 61 lat, z niewielką przewagą płci żeńskiej. W 30% umiejscawiają się w żołądku, pozostałe lokalizacje to: jelita, płuca, okolice głowy i szyi, gałki ocznej, tarczycy, piersi.

Charakterystyczne zaburzenia genetyczne chłoniaków MALT to translokacje: t(11;18), t(1,14), t(14,18)(IgH/MALT1). Skutkują one nadekspresją BCL10 oraz aktywacją NFκB.

Obraz histologiczny chłoniaków MALT jest taki sam jak w pozostałych MZL.

Pozażołądkowe postacie MALT często mają przebieg bezobjawowy lub w przypadku pojawienia się objawów choroby związane są one z lokalizacją chłoniaka. Chłoniaki MALT żołądka powodują objawy dyspeptyczne, takie jak ból, niestrawność, rzadko krwawienie. Średnie 10-letnie przeżycie wynosi w umiejscowieniu poza żołądkowym 80%, w MALT żołądka – nieznacznie mniej.

Większość pacjentów diagnozowana jest w I – II stopniu zaawansowania klinicznego, w poniżej 20% przypadków zajęty jest szpik. Nie występują charakterystyczne nieprawidłowości w podstawowych badaniach laboratoryjnych.

Diagnostyka histologiczna i obrazowa stanu zaawansowania chłoniaków MALT są takie same jak w FL. Jeśli chłoniak umiejscowiony jest w żołądku niezbędnym badaniem jest gastroscopia z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego oraz z wykonaniem testu na obecność HP. Pomocnicze znaczenie ma także oznaczenie metodą FISH lub PCR translokacji t(11;18), która jest jednym z czynników predykcyjnych odpowiedzi na antybiotykoterapię (Tab. 16.7). Można także wykonać endosonografię ściany żołądka, która umożliwia dokładną ocenę głębokości naciekania ściany oraz zajęcia okołożołądkowych węzłów chłonnych. PET, podobnie jak w FL ma jedynie ograniczone zastosowanie w poszukiwaniu subklinicznych ognisk choroby u chorych w stadium zaawansowania IA.

Wybór sposobu leczenia chłoniaków MALT zależy przede wszystkim od takich czynników jak: obecność przewlekłej infekcji, lokalizacja nowotworu i stopień zaawansowania klinicznego.

W chłoniakach MALT żołądka w stopniu IE z współistniejącym zakażeniem HP metodą z wyboru w postępowaniu pierwszorazowym jest dwuskładnikowa antybiotykoterapia z inhibitorem pompy protonowej (Tab. 16.8). Powoduje ona w 80% długotrwałą remisję choroby. Gastroscopową ocenę odpowiedzi należy przeprowadzać po około 3 miesiącach od zakończenia eradykacji. W przypadkach przetrwałego zakażenia HP ze stabilizacją lub regresją nacieku chłoniaka należy zastosować schemat antybiotykoterapii 2-giej linii. Jeśli zaś leczeniem uzyska się jedynie eradykację HP bez zmniejszenia się nacieków chłoniaka w żołądku i bez rozsianej progresji choroby można rozważyć obserwację i kontrolę gastroscopową, co

3 miesiące. Wskazaniem do zastosowania chemioimmunoterapii, jako leczenia pierwszej linii są: wyjściowo negatywny test HP, choroba w stadium zaawansowanym II – IV lub progresja nacieku chłoniaka niezależnie od efektu pierwotnej eradykacji. W leczeniu systemowym pierwszej jak i kolejnych linii stosuje się schematy chemioimmunoterapii jak w FL [31].

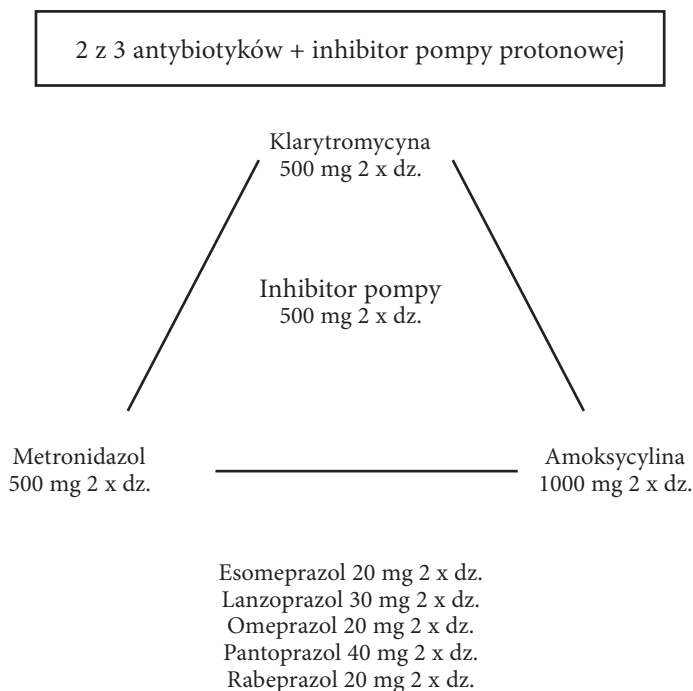
Leczenie chirurgiczne chłoniaków MALT żołądka stosuje się w przypadkach nawracających krwawień, perforacji lub oporności miejscowej na chemioimmunoterapię.

W pozostałych odmianach chłoniaków MALT w związku z bardzo dobrym rokowaniem, w chorobie ograniczonej bezobjawowej należy zaplanować ścisłą obserwację chorego. Przy współistnieniu zakażenia *Chlamydia psittaci* jedną z opcji leczenia indukcyjnego jest antybiotykoterapia. Poza tym postępowanie terapeutyczne indukcyjne jak i kolejnych linii jest podobne jak w FL.

Tabela 16.7. Niekorzystne czynniki predykcyjne odpowiedzi chłoniaka MALT żołądka na eradykację *H. pylori*

-
- nieobecność *Helicobacter pylori*
 - t(11;18) (q21;q21) lub ekspresja bcl-10
 - histologiczny komponent chłoniaka rozlanego z dużych komórek B
 - umiejscowienie proksymalne
 - naciek chłoniaka poza błonę śluzową lub zajęcie okołożołądkowych węzłów chłonnych
-

Tabela 16.8. Schematy eradykacji *Helicobacter pylori*



Piśmiennictwo:

1. Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer 2008.
2. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger D. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998; 9: 717-720.
3. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 r. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2010. <http://epid.coi.waw.pl/krn>
4. Muller AM, Ihorst G, Mertelsmann R et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol.* 2005; 84: 1-12.
5. Ott G, Rosenwald A. Molecular pathogenesis of follicular lymphoma. *Haematologica* 2008; 93: 1773-1776
6. Farinha P, Masoudi H, Skinnider BF et al. Analysis of multiple biomarkers shows that lymphoma-associated macrophage (LAM) content is an independent predictor of survival in follicular lymphoma (FL). *Blood* 2005; 106: 2169-2174.
7. Dave SS, Wright G, Tan B et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; 351: 2159-2169.
8. Mioduszewska O. Patologia chłoniaków i ziarnicy złośliwej. *Pol J Pathol* 1998; 49 (supl. 4): 36-40.
9. Freedman AS, Friedberg JW, Mauch PM et al. Follicular Lymphoma in Non-Hodgkin's Lymphoma (Mauch P, Armitage J, Coiffier B, Dalla-Favera R, Harris N ed.) 2004; Lippincott Williams & Wilkins: 367-388.
10. Rymkiewicz G, Paszkiewicz-Kozik E, Blachnio K, Pastwiska A, Kulik J et al. Unusual IgD+/CD38- follicular lymphoma with leukemic presentation. *Med Oncol* 2006; 23: 131-135.
11. Rohatiner A, Lister TA. The clinical course of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 1-10.
12. Zinzani PL, Musuraca G, Alinari L et al. Predictive role of positron emission tomography in the outcome of patients with follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007; 7: 291-295.
13. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T et al. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8: 287-93.
14. Karam M, Novak L, Cyriac J et al. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 2006; 107: 175-183.
15. Tsang NW, Gospodarowicz MK. Low-grade non-Hodgkin Lymphomas. *Semin. Radiat. Oncol* 2007; 17: 198-205.
16. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-1423.
17. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-3732.
18. Herold M, Haas A, Srock S et al. Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil, and Prednisolone Chemotherapy Followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients With Advanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1986-1992.

19. Salles G, Mounier N, de Guibert S et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008; 112: 4824-4831.
20. First-Line R-CVP vs R-CHOP Induction Immunochemotherapy for Indolent Lymphoma and R-Maintenance. (PLRG4) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00801281>
21. Multicentric Study, Three Randomized Arms (R-CVP vs R-CHOP vs R-FM), for Patients With Stage II-IV Follicular Lymphoma <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00774826>
22. Rummel MJ, von Gruenhagen U, Niederle N et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line-treatment of patients with follicular, indolent and mantle cell lymphomas: results of a randomized phase III study of the Study Group Indolent Lymphomas (StiL). *Blood* 2008; 112: abstr. 2596.
23. Salles G, Seymour JF, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;1:42-51.
24. Rummel MJ, Kaiser U, Balser C et al. Bendamustine Plus Rituximab Versus Fludarabine Plus Rituximab In Patients with Relapsed Follicular, Indolent and Mantle Cell Lymphomas- Final Results of the Randomized Phase III Study NHL 2-2003 on Behalf of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2010; 116: ab str. 856.
25. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine Plus Rituximab Is Superior in Respect of Progression Free Survival and CR Rate When Compared to CHOP Plus Rituximab as First-Line Treatment of Patients with Advanced Follicular, Indolent, and Mantle Cell Lymphomas: Final Results of a Randomized Phase III Study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany) *Blood* 2009;114:Abs 405
26. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010;28:2853-8.
27. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW et al. Maximizing Therapeutic Benefit of Rituximab: Maintenance Therapy Versus Re-Treatment at Progression in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma—A Randomized Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network *J Clin Oncol* 2005; 23:1088-1095.
28. Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission : long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 2007;25:2554-9.
29. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma *J Clin Oncol.* 2010;28:3695-700.
30. Berger F, Felman P, Thieblemont C, et al. Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood.* 2000;95:1950-1956.
31. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann Oncol.* 2007;18:346-350.
32. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood.* 2006;107:4643-4649.
33. Zucca E, Dreyling M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21:75-76.

XVII. Chłoniak z komórek płaszczu

Michał SZYMCZYK

Chłoniak z komórek płaszczu (MCL, *Mantle Cell Lymphoma*) jest rzadką postacią nowotworu układu chłonnego wywodzącą się z dojrzałego obwodowego limfocyta B z patognomoniczną dla jej powstania translokacją (11,14)(q13;q32) powodującą nadekspresję cykliny D1 u większości chorych. Stanowi ok. 5–8% wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina. Łączy w sobie dwie niepomyślnie cechy chłoniaków nie-Hodgkina – nieuleczalność oraz szybki wzrost będący dominującym objawem chłoniaków agresywnych. Charakterystyczną cechą jest występowanie coraz krótszych okresów remisji po kolejnych liniach leczenia. Dotychczas nie został jednoznacznie ustalony standard postępowania terapeutycznego zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia.

Przebieg kliniczny oraz czynniki rokownicze

Większość chorych na MCL stanowią mężczyźni (proporcja do występowania u kobiet 3:1) z medianą wieku w chwili rozpoznania wynoszącą 68 lat. Przebieg choroby ma charakter nawrotowy z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą ok. 5-6 lat. W chwili rozpoznania u większości stwierdza się III lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji Ann Arbor oraz umiejscowienia pozawęzłowe (80% chorych), głównie zajęcie szpiku. Wykrywalność komórek nowotworowych we krwi obwodowej zależy od czułości metody (w przypadku cytometrii przepływowej wynosi ona ok. 90%). Stosunkowo często rozpoznawane jest zajęcie przewodu pokarmowego (25-60%), śledziony (ok. 50%), w znacznie mniejszym odsetku pierścienia Waldeyer'a (w tym migdałka podniebiennego), wątroby, ślinianek przyusznych, skóry, płuc, piersi, ośrodkowego układu nerwowego lub gałki ocznej i oczodołu [1]. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się zaawansowany stan choroby, występowanie zmiany masywnej, objawów systemowych, zły stan ogólny oraz morfologiczny wariant blastoidny. Chorzy młodsi (poniżej 65. roku życia), bez podwyższonej aktywności LDH (dehydrogenazy kwasu mlekowego) i β 2mikroglobuliny, należą do grupy lepiej rokującej. Patomorfologicznym czynnikiem rokowniczym dla przeżycia całkowitego jest wskaźnik proliferacji komórek nowotworowych (Ki67) [3]. W oparciu o grupę chorych leczonych w ramach 3 prospektywnych badań kontrolowanych ustalono cztery niezależne czynniki

rokownicze: wiek, stan sprawności wg skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), aktywność LDH w surowicy oraz liczbę leukocytów we krwi obwodowej. Opracowano wzór wskaźnika rokowniczego dla chorych na MCL (MIPI, *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*): $[0,03535 \times \text{wiek (w latach)}] + 0,6978 \text{ (jeśli ECOG} > 1) + [1,367 \times \log_{10}(\text{LDH/ULN})] + [0,9393 \times \log_{10}(\text{WBC wartości})]$. Wartości wskaźnika $< 5,5$ oznaczają ryzyko niskie, w przedziale 5,7–6,2 – ryzyko średnie, $> 6,2$ ryzyko wysokie, z medianą przeżycia całkowitego (OS) wynoszącą odpowiednio: ponad 60 miesięcy (nie osiągnięta), 51 i 29 miesięcy. W celu powiązania aktywności proliferacyjnej z indeksem MIPI zaproponowano tzw. biologiczny wskaźnik MIPI (bMIPI) [5]. Analiza profili ekspresji genów może stać się kolejnym narzędziem w prognozowaniu przebiegu choroby. Zidentyfikowano wzorzec ekspresji 13 genów, które ulegają silnej ekspresji w przypadku postaci klasycznej i wykazują wyraźnie mniejszą ekspresję w postaci indolentnej. Postaci nie wykazujące jądrowej ekspresji genu SOX11 charakteryzują się lepszym rokowaniem – przeżycie 5-letnie 78% (95% CI 56%–100%) w porównaniu do 36% w przypadkach z ekspresją SOX11 (95% CI 25%–47%) [6]. Obiecującą metodą prognozowania przebiegu choroby jest ocena remisji molekularnej na podstawie badania tzw. minimalnej choroby resztkowej (MRD, *Minimal Residual Disease*) we krwi obwodowej lub szpiku. Uzyskanie odpowiedzi molekularnej daje wydłużenie trwania remisji (78% vs 66%) w 2 roku obserwacji ($p=0,0038$). Tym samym odpowiedź molekularna staje się niezależnym czynnikiem prognostycznym czasu trwania odpowiedzi na leczenie (HR 0,5; 95% CI 0,3–0,8; $p=0,0053$) [7]. Jakkolwiek wszystkie wymienione powyżej czynniki prognostyczne korelują z czasem przeżycia chorych, to w chwili obecnej żaden z nich nie jest wykorzystywany do wyboru metody leczenia.

Ocena stopnia zaawansowania choroby

W celu ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego wykonuje się morfologię z badaniem cytologicznym, trepanobiopsję szpiku (badanie histopatologiczne i mielogram), tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Cytometria przepływowa krwi obwodowej oraz szpiku, endoskopia przewodu pokarmowego, badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa) czy płynu mózgowo-rdzeniowego wykonywane są w zależności od występowania wskazań klinicznych. Obecnie nie ma jednoznacznych wskazań do wykonywania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT) [8].

Diagnostyka patologiczna i podstawy patogenezy molekularnej

Wyróżniamy cztery typy cytologiczne MCL – klasyczny, z małej komórki (podobny do przewlekłej białaczki limfocytowej), pleomorficzny oraz blastoidny oraz trzy typy architektury histologicznej: strefy płaszczka, grudkowy i rozlany [9]. Rozpoznanie patomorfologiczne wymaga wykonania badań immunohistochemicznych w celu potwierdzenia obecności antygenów charakterystycznych dla dojrzałego limfocyta B (CD 10 –, CD 19 +, CD 20 +, CD 22 +, CD 43 +, CD 79a +) i powierzchniowej immunoglobuliny IgM i/lub IgD. Komórki MCL z reguły wykazują ekspresję CD 5 oraz brak ekspresji CD 23 i CD 200. Patognomoniczne dla rozpoznania jest wykazanie dodatniego odczynu na obecność cykliny D1. Translokację (11,14)(q13;q32) można wykazać również w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in-situ* (FISH, *Fluorescence in situ hybridization*). Nadekspresja cykliny D1 spowodowana

jest translokacją proto-onkogenu CCND1 z chromosomu 11q13 w rejon kodujący łańcuch ciężki immunoglobuliny 14q32 i wpływa na rozregulowanie cyklu komórkowego w fazie G1-S. Mimo kluczowej roli cykliny D1, do rozwoju choroby niezbędne jest wystąpienie dodatkowych zmian genetycznych wpływających na rozregulowanie mechanizmów naprawczych DNA, warunkujących przeżycie komórki, progresję złośliwości oraz oporność na kolejne linie leczenia. W niewielkim odsetku przypadków bez ekspresji cykliny D1 i bez translokacji (11;14), można stwierdzić ekspresję cykliny D2 lub D3 [10].

Leczenie

Skuteczne leczenie MCL nie jest znane, dlatego chorzy na MCL powinni być, w miarę możliwości, włączani do kontrolowanych badań klinicznych. Dostępne metody leczenia standardowego umożliwiają uzyskanie jedynie przejściowej remisji u znacznej części chorych, ale u większości dochodzi do nieuniknionych nawrotów choroby, a następnie do oporności na leczenie. Wybór leczenia w pierwszej linii jest uzależniony od wieku, stanu biologicznego pacjenta i chorób współistniejących, intencji radykalności podjętej terapii, możliwości zebrania komórek krwiotwórczych i zastosowania chemoterapii w wysokich dawkach z autotransplantacją.

Programy leczenia o średniej intensywności

Wśród standardowych programów o średniej intensywności, często stosuje się metody immunochemioterapii oparte o antracykliny np. R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon). Wstępne wyniki międzynarodowego randomizowanego badania klinicznego III fazy *European MCL Network* u osób starszych (powyżej 60. r.ż.) i niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT, w którym chorzy z noworozpoznanym MCL otrzymywali leczenie indukcyjne R-CHOP lub R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) z następczym leczeniem podtrzymującym rytuksymabem lub interferonem alfa do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, wykazały wyraźną korzyść z zastosowania leczenia podtrzymującego rytuksymabem po R-CHOP w porównaniu do R-FC w odniesieniu do przeżycia całkowitego (3-letni OS 87% vs 67%, $p=0,0494$). Odsetek odpowiedzi całkowitych (ORR, *overall response rate*) był większy po R-CHOP (78% vs 87%; $p=0,0581$). Niezależnie od zastosowanej indukcji, leczenie podtrzymujące rytuksymabem w porównaniu do interferonu skutkowało wydłużeniem czasu trwania remisji (51 vs 24 miesiące; $p=0,012$). Mimo braku ostatecznej publikacji wyników badania, leczenie podtrzymujące rytuksymabem po leczeniu R-CHOP powinno być rozważane jako pierwsze u chorych w starszym wieku z noworozpoznanym MCL, niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT [2]. Do innych stosowanych terapii należą schematy oparte na lekach alkilujących (np. COP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, LP – chlorambucyl, prednizon), analogach purynowych, takich jak wspomniana wcześniej fludarabina i kladrybina (np. FC, CC – kladrybina, cyklofosfamid, FCM – fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron) oraz coraz częściej, w oparciu o bendamustynę. Leczenie często skojarzone jest z rytuksymabem [11,12,13,14,38,39].

Programy leczenia o większej intensywności oraz auto-HSCT

Schematy o większej intensywności, planowane jako metody leczenia radykalnego, są stosowane u chorych młodszych (<65. r.ż.), w dobrym stanie biologicznym, bez istotnych

obciążeń internistycznych, w zaawansowanym stadium choroby (II-IV stopień Ann Arbor). Celem terapii jest uzyskanie całkowitej remisji (również całkowitej remisji molekularnej) w wyniku leczenia indukcyjnego oraz jej konsolidacja lub konwersja częściowej remisji do całkowitej po zastosowaniu chemio- i /lub radioterapii w wysokich dawkach z przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT). W badaniu III fazy *European MCL Network*, wykazano znaczące wydłużenie czasu do progresji choroby (39 miesięcy vs 17) u chorych, którzy po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji po leczeniu indukcyjnym CHOP lub R-CHOP poddani byli autotransplantacji po kondycjonowaniu z zastosowaniem napromieniania całego ciała (TBI, *Total Body Irradiation*) i wysokich dawek cyklofosfamid, w porównaniu do chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące interferonem alfa (IFN) [15]. Wykazano również istotne wydłużenie czasu trwania odpowiedzi (RD, *response duration*) u chorych po auto-HSCT (mediana 3,7 vs 1,6 roku, $p=0,0004$). Szczególne wydłużenie RD obserwowano u tych chorych, którzy uzyskali CR (mediana 4,5 roku vs 1,4, $p=0,0001$). Wykazano także trend w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego w 10. roku obserwacji (mediana 6,1 roku) (7,5 roku vs 5,3, $p=0,075$) [16]. W leczeniu MCL istotną rolę odgrywa arabinozyd cytozyny (Ara-C). Randomizowane badanie III fazy *European MCL Network* przeznaczone dla osób młodszych (poniżej 65 rż) wykazało przewagę leczenia z naprzemiennym stosowaniem R-CHOP i R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, Ara-C, deksametazon) z następczą konsolidacją radiochemioterapią w wysokich dawkach (Ara-C, melfalan, TBI) wspomaganą auto-HSCT nad leczeniem bez Ara-C (tj. R-CHOP z konsolidacją wysokimi dawkami cyklofosfamid i TBI) w odniesieniu do czasu do niepowodzenia leczenia (mediana 49 mcy vs nie osiągnięta, przy medianie obserwacji 27 mcy, HR 0,68, $p=0,0384$). Na leczenie indukcyjne R-CHOP/R-DHAP odpowiedziało 94% (CR/CRu 60%) w porównaniu do 90% (CR/CRu 41%) z zastosowaniem R-CHOP. Po auto-HSCT, ORR w obu ramionach wyniósł 97% [4]. W badaniu II fazy z zastosowaniem hiperfrakcjonowanego cyklofosfamid, winkrystyny, doksorubicyny i deksametazonu z naprzemiennym podawaniem wysokich dawek arabinozydu cytozyny i metotreksatu w skojarzeniu z rytuksymabem (R-hyper C-VAD/MA) ORR wyniósł 97% (w tym 87% CR/CRu) z 82% OS w trzecim roku obserwacji oraz 64% OS w 10. roku obserwacji, z 52% chorych wolnych od niepowodzenia leczenia (FFS, *failure free survival*) (mediana obserwacji 84 miesiące) [18]. W badaniu *Southwest Oncology Group* (SWOG) ORR wyniósł 88%, z jedynie 40% CR i 18% CRu i OS w drugim roku obserwacji wynoszącym 76% [17]. Wyniki porównawcze dwóch badań klinicznych II fazy *Nordic Lymphoma Group*, wykazały wyższą skuteczność schematu R-maxi-CHOP z 3 naprzemiennymi cyklami wysokich dawek Ara-C z rytuksymabem oraz konsolidacji chemioterapią mieloablacyjną BEAM (BCNU, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan) lub BEAC (BCNU, etopozyd, arabinozyd cytozyny, cyklofosfamid) z następczym auto-HCT, w porównaniu do leczenia schematem maxi-CHOP (ORR 96%, CR 54% oraz w 6. roku obserwacji: OS 70% i PFS 66%) [19]. Potwierdzeniem skuteczności auto-HSCT w pierwszej linii w skojarzeniu z intensywnym leczeniem indukcyjnym R-hyper-C VAD/MA jest uzyskiwany 100% ORR z odsetkiem CR/CRu od 81% do 92%, przy medianie PFS od 78% do 92% oraz OS od 92% do 97% w 3. roku obserwacji. Leczenie to jest obciążone dużą toksycznością (od 2% do 8% zgonów) [20,21].

Rytuksymab

Skójarzenie rytuksymabu z różnymi schematami chemioterapii jest obecnie standardem postępowania w przypadku leczenia chorych na MCL. Zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu ze schematem CHOP w porównaniu do podawania samego CHOP w leczeniu pierwszej linii, daje znacząco wyższy odsetek odpowiedzi ORR (94% vs 75%, $p=0,0054$), z większą częstością CR (34% vs 7%, $p=0,0002$) oraz wydłuża medianę PFS z 14 do 28 miesięcy ($p=0,003$) [23,24]. Podobne wyniki uzyskano porównując schemat R-FCM (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron) z FCM (ORR 58% vs 46%) (CR 29% vs 0%) u chorych uprzednio leczonych [25]. W metaanalizie porównującej skuteczność immunochemioterapii z chemioterapią wykazano wyższość schematów z rytuksymabem w odniesieniu do przeżycia całkowitego (ryzyko zgonu, HR=0,6, CI 95% 0,37–0,98, $p=0,07$). Po wyłączeniu z analizy chorych, którzy leczeni byli z powodu oporności lub nawrotu choroby obserwowano trend na korzyść schematów R-chemioterapii (HR=0,78, 95% CI 0,45–1,35, $p=0,54$) [26].

Leczenie poindukcyjne i radioimmunoterapia

U chorych niekwalifikujących się do chemioterapii w wysokich dawkach podejmuje się próby leczenia poindukcyjnego mające na celu utrzymanie uzyskanej remisji. Potwierdzono skuteczność leczenia podtrzymującego rytuksymabem po leczeniu indukcyjnym R-CHOP [2]. Kolejną możliwością poprawy efektywności leczenia indukcyjnego jest zastosowanie radioimmunoterapii. Po zastosowaniu ibritumomabu tiuxetanu u chorych na nawrotową i/lub oporną postać MCL uzyskano 31% odsetek odpowiedzi z medianą EFS wynoszącą 6 miesięcy [27], natomiast zastosowany po czterech kursach R-CHOP zwiększał odsetek całkowitych odpowiedzi z 15% do 55% [28]. Zachęcające wyniki uzyskano podając ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan przed chemioterapią mieloablacyjną BEAM. Szacowany dwuletni PFS oraz OS wyniosły odpowiednio 84,6% oraz 68,4%, przy toksyczności porównywalnej do tej, obserwowanej w przypadku zastosowania samej chemioterapii BEAM [29].

Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych

Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych jest zarezerwowane do stosowania w ramach protokołu klinicznego u osób młodych z chorobą nawrotową lub progresywną, w bardzo dobrym stanie ogólnym i bez innych obciążeń chorobowych, po odpowiednim leczeniu pierwszej linii, ale mimo zastosowania kondycjonowania o zredukowanej intensywności, śmiertelność okołoprzeszczepowa może wynosić nawet około 50% [30,31].

Nowe leki

Wydaje się, że leczenie oparte na konwencjonalnych lekach nie spowoduje przełomu w rokowaniu chorych na MCL. Nadzieję dają nowe generacje leków. Jednym z nich jest lenalidomid należący do grupy leków immunomodulujących (IMiD's). Zastosowany u chorych na nawrotową i/lub oporną postać MCL, daje od 42% do 53% odpowiedzi z medianą czasu do progresji choroby od 5 do 7 miesięcy [32,33]. Bortezomib – selektywny i odwracalny inhibitor podjednostki 26 S proteasomu, dopuszczony w Stanach Zjednoczonych do leczenia nawrotowej i/lub opornej postaci MCL, zastosowany w monoterapii daje od 33% do 47%

ORR u chorych z postacią nawrotową i/lub oporną oraz medianę PFS od 3,9 miesiąca (postać oporna) do 6,7 miesiąca [34,35]. Temsyrolimus- inhibitor kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*), regulującej translację cykliny D1u chorych uprzednio intensywnie leczonych, z medianą wcześniejszych linii leczenia wynoszącą 3 (zakres 1-11) daje 38% ORR (3% CR, 35% PR) z 6,5 miesięcznym czasem do progresji choroby (95% CI 2,9 – 8,3 miesiąca) [36]. W 2010 roku EMA (*European Medicines Agency*) dopuściła temsyrolimus do stosowania u chorych z nawrotową i/lub oporną postacią MCL w oparciu o wyniki badania, w którym wykazano wydłużenie PFS w porównaniu do monoterapii klasycznymi lekami (mediana 4,8 vs 1,9 miesiąca) [37]. Lekiem starej generacji, istotnym w leczeniu chorych na MCL, jest bendamustyna. Wykazuje podobną skuteczność jak klasyczne schematy oparte na antracyklinach przy mniejszej toksyczności. W badaniu porównującym schemat BR (bendamustyna, rytuksymab) z R-CHOP u chorych uprzednio nieleczonych ORR wyniósł w obu ramionach 93%, z podobnym odsetkiem CR (47% dla BR i 42% dla R-CHOP). Po leczeniu BR nie osiągnięto mediany PFS w 48 miesiącu obserwacji w porównaniu z medianą PFS wynoszącą 39 miesięcy po leczeniu R-CHOP [39]. W badaniach II fazy, zarówno w leczeniu pierwszej, jak i kolejnych linii, ORR wynosił od 75% do 92% z CR od 35% do 60% [38].

Piśmiennictwo:

1. Szymczyk M., Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka – współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. *Hematologia* 2010; 1 (4): 330-341.
2. J. C. Kluin-Nelemans, E. Hoster, O. Hermine i wsp. R-CHOP versus R-FC followed by maintenance with rituximab or IFN: first results of a randomized trial for elderly patients with mantle cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (4): (abstract 016).
3. Tiemann M., Schrader C., Klapper W. i wsp. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br. J. Haematol.* 131: 29–38.
4. Hermine O., Hoster E., Walewski J. i wsp. Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP plus rituximab followed by a high dose Ara-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) is superior to 6 courses CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: results of the MCL younger trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). *Blood* 2010; 116 (21): (abstract 110).
5. Hoster E., Dreyling M., Klapper W. i wsp. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-565.
6. Fernández V., Salameró O., Espinet B. i wsp. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res.* 2010; 70: 1408–1418.
7. Pott C., Hoster E., Böttcher S. i wsp. Molecular remission after combined immunochemotherapy is of prognostic relevance in patients with MCL: results of the randomized intergroup trials of the European MCL Network. *Blood* 2010; 115: 3215-3223.
8. Brepoels L., Stroobants S., De Wever W. i wsp. Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49: 1693-1701.
9. Bertoni F., Ponzoni M. The cellular origin of mantle cell lymphoma. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39: 1747-1753.
10. Jares P., Colomer D., Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nat. Rev. Cancer* 2007; 7: 750-762.

11. Foran J.M., Rohatiner A.Z., Coiffier B. i wsp. Multicenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenström's macroglobulinemia, and mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 546-553.
12. Unterhalt M., Herrmann R., Tiemann M. i wsp. Prednimustine, mitoxantrone (PmM) vs cyclophosphamide, vincristine, prednisone (COP) for the treatment of advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma: German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Leukemia* 1996; 10: 836-843.
13. Inwards D.J., Fishkin P.A., Hillman D.W. i wsp. Longterm results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2008; 113: 108-116.
14. Cohen B.J., Moskowitz C., Straus D., Noy A., Hedrick E., Zelenetz A. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2001; 42: 1015-1022.
15. Dreyling M., Lenz G., Hoster E. i wsp. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005; 105: 2677-2684.
16. Dreyling M., Hoster E. i wsp. Early consolidation with myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission in mantle cell lymphoma: long term follow up of a randomized trial. *Blood* 2008; 112: (abstract 769).
17. Epner E.M., Unger J., Miller T. i wsp. A multi center trial of hyperCVAD+rituxan in patients with newly diagnosed cell lymphoma. *Blood* 2007; 110: (abstract 387).
18. Romaguera J.E., Fayad L.E., Feng L. i wsp. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with rituximab-HyperCVAD alternating with rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2010; 150: 200-208.
19. Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A. i wsp. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008; 112: 2687-2693.
20. Tam C.S., Bassett R., Ledesma C. i wsp. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 113: 4144-4152.
21. Ritchie D.S., Seymour J.F., Grigg A.P. i wsp. The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *Ann. Hematol.* 2007; 86: 101-105.
22. Till B.G., Gooley T.A., Crawford N. i wsp. Effect of remission status and induction chemotherapy regimen on outcome of autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2008; 29: 1-12.
23. Lenz G., Dreyling M., Hoster E. i wsp. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23:1984-1992.
24. Hoster E., Unterhalt M., Wormmann B. i wsp. The addition of rituximab to first-line chemotherapy (RCHOP) results in superior response rates, time to treatment failure and response duration in patients with advanced stage mantle cell lymphoma: long term results of a randomized GLSG trial. *Blood* 2008; 112: 16 (abstract 3049).

25. Forstpointner R., Dreyling M., Repp R. i wsp. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone In patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 3064-3071.
26. Schulz H., Bohlius J.F., Trelle S. i wsp. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 706-714.
27. Wang M., Oki Y., Pro B. i wsp. Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5213-5218.
28. Smith M., Chen L., Gordon L. i wsp. Phase II study of R-CHOP and 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: (abstract 7503).
29. Krishnan A., Nademanee A., Fung H.G. i wsp. Phase II trial of a transplantation regimen of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 90-95.
30. Robinson S.P., Goldstone A., Mackinnon S. i wsp. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced intensity allogeneic progenitor transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100: 4310-4316.
31. Khouri I.F., Lee M.S., Saliba R.M. i wsp. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4407-4412.
32. Habermann T.M., Lossos I.S., Justice G. i wsp. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2009; 145: 344-349.
33. Witzig T.E., Vose J.M., Zizani P.L. i wsp. Durable responses after lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results from an international phase 2 study (CC-5013-NHL-003). *Blood* 2009; 114: (abstract 1676).
34. Goy A., Bernstein H., Kahl B.S. i wsp. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann. Oncol* 2009; 20: 520-525.
35. O'Connor O.A., Moskowitz C., Portlock C. i wsp. Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre phase 2 clinical trial. *Br. J. Haematol.* 2009; 145: 34-39.
36. Witzig T.E., Geyer S.M., Ghobrial I. i wsp. Phase II Trial of Single-Agent Temsirolimus (CCI-779) for Relapsed Mantle Cell Lymphoma. *J.Clin. Oncol.* 2005; 23: 5347-5356.
37. Hess G., Herbrecht R., Romaguera J. i wsp. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3822-3829.
38. Cheson B.D., Rummel M. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1492-1501.
39. Rummel M.J., von Gruenhausen U., Niederle N. i wsp. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with indolent and mantle-cell lymphomas: The first interim results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2007; 110: (abstract 385).

XVIII. Chłoniaki z obwodowych komórek T

Monika ŚWIERKOWSKA-CZENESZEW

Chłoniaki z obwodowych limfocytów T są rzadkimi nowotworami wywodzącymi się z post-granicznych limfocytów T, które pojawiają się w węzłach chłonnych i wielu innych lokalizacjach pozawęzłowych takich jak: skóra, jelita, wątroba, śledziona. Komórki NK (naturalnej cytotoksyczności) są ściśle związane z komórkami T, nowotwory wywodzące się z tych komórek są razem ujęte w klasyfikacji WHO. Częstość występowania chłoniaków T komórkowych wśród populacji zachodniej Europy waha się od 10 do 15% chłoniaków nieziarniczych, ale wśród populacji azjatyckiej sięga nawet 45% wszystkich chłoniaków. Znacznie rzadziej występują nowotwory wywodzące się z komórek naturalnej cytotoksyczności (NK) – około 2%. Częstość występowania podtypów chłoniaków T komórkowych jest różna w zależności od szerokości geograficznej. W Europie występują głównie chłoniaki z obwodowych limfocytów T (PTCL-NOS), anaplastyczne (ALCL) i angioimmunoblastyczne (AITL) natomiast w Azji przeważają chłoniaki z komórek NK związane z wirusem Epstein-Barr (EBV). Chłoniaki T komórkowe często współistnieją z infekcją wirusową, wspomniany już wirus EBV jest związany z chłoniakami z komórek NK i chłoniakiem angioimmunoblastycznym, natomiast wirus HTLV1 współistnieje z białaczką T komórkową dorosłych (ATLL). Stosowana w chłoniakach B komórkowych czysto morfologiczna klasyfikacja oparta na klasycznych czynnikach takich jak wielkość i wygląd komórki, jej typ wzrostu nie ma zastosowania w diagnostyce tych nowotworów ze względu na dużą różnorodność tych cech w wielu podtypach chłoniaków T komórkowych. Światowa Organizacja Zdrowia WHO definiuje podtypy chłoniaków T komórkowych w oparciu o ich lokalizację pierwotną: postaci białaczkowe, węzłowe i pozawęzłowe.

Tabela 18.1. Klasyfikacja chłoniaków T/NK komórkowych według WHO 2008

1. Chłoniaki T/NK komórkowe dojrzałe (obwodowe) z objawami białaczki
 - 1.1 Białaczka prolimfocytowa T komórkowa (T-PLL)
 - 1.2 Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów (T-LGL)
 - 1.3 Agresywna białaczka z komórek NK

- 1.4 Chłoniak/białaczka T komórkowa dorosłych (ATLL)
2. Węzłowe chłoniaki z obwodowych limfocytów T (PTCL)
- 2.1 Chłoniak z obwodowych limfocytów T nieokreślony (PTCL-NOS)
- 2.2 Chłoniak angioimmunoblastyczny T komórkowy (AITL)
- 2.3 Chłoniak anaplastyczny T komórkowy (ALCL), kinaza chłoniaka anaplastycznego (ALK) dodatnia/ujemna
3. Pozawęzłowe chłoniaki z obwodowych limfocytów T
- 3.1 Chłoniak T/NK komórkowy typu nosowego
- 3.2 Chłoniak T komórkowy jelitowy, postać enteropatyczna (EATL)
- 3.3 Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T komórkowy (HSTL)
- 3.4 Chłoniak T komórkowy tkanki podskórnej alfa/beta (SPTCL)
4. Skórne chłoniaki T komórkowe
- 4.1 Ziarniniak Grzybiasty (MF)
- 4.2 Zespół Sezary'ego (SS)
- 4.3 Pierwotna skórna choroba limfoproliferacyjna T komórkowa CD30+:
Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny T komórkowy (C- ALCL)
Lymphomatoid papulosis (LYP)
- 4.4 Pierwotny skórny chłoniak T komórkowy z obwodowych limfocytów T (PTCL):
Chłoniak skórny T komórkowy gamma/delta
Chłoniak skórny z małych/średnich limfocytów T CD4+
Chłoniak T komórkowy CD8+

Dobrym źródłem danych o występowaniu i rokowaniu poszczególnych podtypów chłoniaków T komórkowych jest opracowanie *International T-cell Lymphoma Project* (ITLP), w którym oceniono 1314 pacjentów z 22 ośrodków na świecie (Vose et al. 2008).

Wyniki tego projektu są podane zbiorczo w Tabeli 18.2.

Tabela 18.2.

Podtyp PTCL	% wszystkich chłoniaków T-komórkowych	5-letnie przeżycie bez niepowodzenia (%)	5-letnie przeżycie całkowite (%)
PTCL NOS	25,9	20	32
AITL	18,5	18	32
Chłoniak NK typ nosowy	10,4	nosowy 29 pozanosowy 6	nosowy 42 pozanosowy 9
ATLL	9,6	12	14
ALCL, ALK dodatni	6,6	60	70
ALCL, ALK ujemny	5,5	36	49
EATL	4,7	4	20
Pierwotny skórny ALCL	1,7	55	90
Wątrobowo-śledzionowy	1,4	0	7
Chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej	0,9	24	64

Podstawą rozpoznania chłoniaków jest badanie histopatologiczne, do którego należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. Diagnoza właściwego podtypu chłoniaka powinna być potwierdzona przez hematopatologa w ośrodku referencyjnym. Opiera się na badaniu immunofenotypowym z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, pomocna bywa również cytometria przepływowa, cytogenetyka i badania molekularne. Klonalność komórek potwierdza obecność rearanżacji genu dla receptora T komórkowego (TCR) wykonane badaniem PCR.

Tabela 18.3. Cechy immunofenotypowe podtypów PTCL

Typ	CD 3	CD 5	CD 7	CD 4	CD 8	CD 25	CD 30	CD 52	CD 103	TCR	EBV
ATLL	+	+	-	+	-	+	-/+	+	-	NA	-
PTCL NOS	+/-	+/-	+/-	+/-	-/+	NA	-/+	-/+	-	$\alpha\beta > \gamma\delta$	-
AITL	+	+	+	+/-	-/+	NA	-	-/+	-	$\alpha\beta$	Obecny w wchł.
ALCL ALK+ i ALK-	+/-	+/-	NA	-/+	-/+	+	+	-	-	$\alpha\beta$	-
SPTCL	+	+	+	-	+	NA	-	NA	NA	$\alpha\beta$	-
Skórny $\gamma\delta$ T-komórkowy	+	-	+/-	-	-	NA	-/+	NA	NA	$\gamma\delta$	-
HSTL $\gamma\delta$	+	-	+	-	-	NA	-	NA	NA	$\gamma\delta > \alpha\beta$	-
NK/T-nosowy	-/+	-	-/+	-	-	NA	-	NA	NA	-	+
EATL	+	+	+	-	+/-	NA	+/-	NA	+/-	$\alpha\beta > \gamma\delta$	-

Rozpoznanie chłoniaka musi być w każdym przypadku uzupełnione o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor (badania obrazowe CT, biopsja szpiku) oraz identyfikację pozostałych parametrów kliniczno-biologicznych wpływających na przebieg choroby. Wymagane są badania krwi: morfologia z rozmazem, badania biochemiczne ze szczególnym uwzględnieniem LDH, Beta2 mikroglobuliny, parametrów funkcji nerek i wątroby. Znaczenie badanie PET/CT w diagnostyce chłoniaków T komórkowych jest aktualnie przedmiotem badań klinicznych. Dostępne dane sugerują, że większość z tych nowotworów są fludeoxyglukozo (FDG) – awidne, chociaż z różną intensywnością (Elstrom et al. 2003; Tsukamoto et al. 2007; Khong et al. 2008). W związku z tym wykonywanie badania PET/CT w diagnostyce nie jest obecnie rekomendowane jako postępowanie rutynowe, może być natomiast pomocne w ocenie choroby resztkowej pozostałej po leczeniu chemioterapią w przypadku niejednoznacznego opisu CT. Gdy wynik badania PET sugeruje czynną chorobę konieczne jest wykonanie biopsji celem potwierdzenia obecności

nowotworu (Zinzani et al. 2009). Punkcja lędźwiowa i badanie obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub MRI) jest wymagane tylko wówczas, gdy istnieją podejrzenia zajęcia OUN co w przypadku chłoniaków T komórkowych zdarza się rzadko. Konieczna jest dokładna ocena stanu chorego (PS) oraz chorób towarzyszących w celu podjęcia optymalnej decyzji co do sposobu leczenia pacjenta. Ustalenie rokowania w przypadku chłoniaków T/NK komórkowych w oparciu o międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) nie jest do końca wystarczające, ponieważ większość chłoniaków w momencie rozpoznania jest w grupie średniego i wysokiego ryzyka i rokują lepiej w stosunku do pacjentów z rozpoznaniem np. chłoniaka enteropatycznego czy chłoniaka NK typu nosowego będących w grupie niskiego ryzyka według IPI a mających bardzo złe rokowanie. W związku z tym dla chłoniaków T/NK komórkowych zidentyfikowano cztery czynniki ryzyka: wiek, LDH, zajęcie szpiku, stan sprawności. Na podstawie tych czynników ryzyka powstały cztery grupy ryzyka: 0, 1, 2 lub >3 czynników. 5-letnie przeżycia dla tych grup wynoszą odpowiednio 62%, 53%, 33%, 18% (Gallamini et al. 2004). Inny system oceny ryzyka bierze pod uwagę wiek, stan sprawności, LDH i Ki 67, wyróżnia trzy grupy ryzyka i w zależności od nich inne przeżycie (Went et al. 2006). Rokowanie zależy również od lokalizacji choroby, często występująca lokalizacja pozawęzłowa w tego typu chłoniakach rokuje źle (wyjątkiem są niektóre chłoniaki skórne o dobrym rokowaniu). Inne biologiczne markery prognostyczne mające znaczenie w rokowaniu zostały przedstawione w Tabeli 18.4.

Tabela 18.4. Markery prognostyczne w PTCL

Źródło	Marker prognostyczny	Rokowanie
Gascoyne et al. (1999)	ALK dodatni	dobrze
Ishida et al. (2004)	CXCR3	dobrze
Nelson et al. (2008)	del(5q), del(10q), del(12q)	dobrze
Martinez-Delgado et al. (2005)	NF-kB „podpis genowy”	dobrze
Vose et al. (2008)	EBV	złe
Went et al. (2006)	Ki-67 >80%	złe
Vose et al. (2008)	% stransformowanych komórek >70%	złe
Asano et al. (2005)	Ziarnistości cytotoksyczne (TIA1, granzym B)	złe
Ishida et al. (2004)	CCR4	złe
Cuadros et al. (2007)	„Podpis genowy” proliferacji	złe

Rzadkość występowania poszczególnych podtypów chłoniaków T komórkowych utrudnia przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych a brak randomizowanych badań utrudnia ustalenie optymalnego postępowania terapeutycznego. Rekomendacje i wytyczne postępowania w poszczególnych podtypach są ustalane w oparciu o doniesienia na małych grupach pacjentów, badania II fazy, porównania z grupami historycznymi oraz opinie ekspertów. Dlatego kluczowe wydaje się włączanie nowych pacjentów do aktualnie prowadzonych randomizowanych badań klinicznych. Poniżej omówione zostaną poszczególne jednostki chorobowe i aktualnie obowiązujące leczenie.

Białaczka prolimfocytowa T komórkowa (T-PLL)

Białaczka prolimfocytowa T komórkowa stanowi około 2% wszystkich białaczek z małych limfocytów. Występuje głównie u osób starszych, często współistnieje ze splenomegalią, limfadenopatią obwodową, poziom WBC u około połowy pacjentów osiąga $100 \times 10^9 / l$. Przebieg choroby może być początkowo indolentny ale z czasem zawsze dochodzi do progresji. Rokowanie jest złe, choroba leczona konwencjonalną chemioterapią CHOP charakteryzuje się medianą przeżycia 7 miesięcy. Rokowanie poprawia stosowanie analogów puryn: pentostatyna podawana w dawce 4 mg/m^2 przez 4 tygodnie następnie podtrzymująco co 2 tygodnie aż do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi (Mercieca et al. 1994) i alemtuzumabu. Przeciwciała anty-CD52 (alemtuzumab) stosowane u pacjentów opornych na konwencjonalną chemioterapię i pentostatynę daje 76% odpowiedzi w tym 60% całkowitych remisji (badanie II fazy, Dearden et al. 2001). Możliwe jest również stosowanie chemioterapii według schematu FCM z podtrzymującym leczeniem alemtuzumabem, ale czynnikiem limitującym jest duża toksyczność i immunosupresja (Hopfinger et al. 2007). Jako leczenie I linii zaleca się obecnie podawanie alemtuzumabu dożylnie, analogi puryn zostawiając do leczenia drugiej linii. Rola konsolidacji za pomocą auto/allo HSCT jest dotychczas niezdefiniowana. Najwięcej danych zebranych od 28 pacjentów dostarcza praca Krishnana i współpracowników (Krishnan et al. 2010). Pacjenci leczeni konsolidacją auto (15 pts) i allo (13 pts) transplantacją a następnie alemtuzumabem jako leczenie podtrzymujące osiągnęli 5-letnie przeżycie na poziomie 34%. W porównaniu z historyczną grupą bez transplantacji gdzie 5-letnie przeżycie wynosi 0% nasuwa się wniosek, że wykonanie transplantacji po osiągnięciu remisji w pierwszej linii leczenia powinno być rozważane u każdego kwalifikującego się pacjenta. Wiele doniesień o stosowaniu alloprzeszczepienia ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC) potwierdza jego rolę w leczeniu białaczki prolimfocytowej T komórkowej z uwagi na wiek pacjentów i mniejszą toksyczność przy porównywalnej skuteczności (Collins et al. 1998; Garderet et al. 2001; Tanimoto et al. 2005; de Lavallade et al. 2006).

Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów (T – LGL)

Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T jest rzadką chorobą limfoproliferacyjną stanowiącą mniej niż 3% białaczek z limfocytów T. Dotyczy głównie osób starszych (mediana wieku 55 lat), przebiega z limfocytozą, neutropenią, splenomegalią, rzadko występują powiększone węzły chłonne. Przebieg kliniczny jest łagodny, średni czas przeżycia wynosi ponad 10 lat, chociaż opisywane są przypadki o przebiegu agresywnym, z towarzyszącymi objawami ogólnymi, cytopeniami, wtedy rokowanie jest złe. Często współistnieje z reumatoidalnym zapaleniem stawów i innymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym. Choroba przebiega zazwyczaj bezobjawowo, około połowa pacjentów nigdy nie wymaga leczenia. Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia są objawowe cytopenie, obowiązują podobne wskazania jak w chłoniakach indolentnych. Jako leczenie pierwszej linii proponuje się metotreksat w niskich dawkach 10 mg/m^2 raz w tygodniu (Loughran et al. 1994; Osuji et al. 2006), cyclofosfamid 50-100 mg dziennie doustnie lub doustna cyklosporyna (Brinkman et al. 1998; Sood et al. 1998; Battiwalla et al. 2003). Wykorzystujemy głównie efekt immu-

nosupresyjny tych leków. Leczeniem pierwszej linii uzyskujemy odpowiedź u około 75% pacjentów. Do leczenia nawrotów rekomendowane są analogi puryn w monoterapii (Mercieca et al. 1994; Witzig et al. 1994; Sternberg et al. 2003; Tsirigotis et al. 2003; Fortune et al. 2010) lub w połączeniu z dexametazonem i mitoksantronem (Tse et al. 2007). U pacjentów opornych na leczenie można stosować alemtuzumab (Ru & Liebman 2003; Rosenblum et al. 2004; Mohan et al. 2008). W przypadku powikłań autoimmunohemolitycznych i/lub hipersplenizmu można rozważyć wykonanie splenektomii. Pacjenci z chorobą o przebiegu agresywnym wymagają chemioterapii wielolekowej.

Agresywna białaczka z komórek NK

Agresywna białaczka z komórek NK jest chorobą ludzi młodych, głównie mężczyzn, mediana wieku 45 lat. Występuje przeważnie w krajach azjatyckich, zwykle związana jest z infekcją EBV. Charakterystyczna jest limfadenopatia obwodowa, hepatosplenomegalia, zajęcie szpiku, towarzyszą objawy ogólne, szybko dochodzi do progresji choroby. We krwi znacznie podwyższone LDH oraz cechy zespołu DIC. Rokowanie jest bardzo złe, przebieg skrajnie agresywny, mediana przeżycia 2 miesiące. Choroba jest zazwyczaj chemiooporna. W leczeniu stosowane są programy jak dla ostrych białacek limfoblastycznych. Konsolidacja przy pomocy auto HSCT powinna być brana pod uwagę u pacjentów, którzy osiągną remisję.

Chłoniak / białaczka T komórkowa dorosłych (ATLL)

Choroba dotyczy głównie nosicieli wirusa HTLV1, występuje endemicznie w Japonii, Korei, Afryce Środkowej i Ameryce Południowej. ATLL dotyka ludzi w średnim wieku (mediana 62 lata). Klinicznie manifestuje się zwiększoną limfocytozą we krwi obwodowej, limfadenopatią i hepatosplenomegalia. U około 10% chorych występują zmiany skórne, obserwuje się również zmiany osteolityczne a 60% przypadkom towarzyszy hiperkalcemia. Zajęcie narządów pozalimfatycznych i objawy ogólne występują u 1/3 chorych. Przebieg kliniczny może być łagodny lub agresywny. Z powodu głębokiej immunosupresji często dochodzi do ciężkich zakażeń oportunistycznych. Diagnostyka histopatologiczna powinna być połączona z potwierdzeniem obecności przeciwciał anty HTLV1 metodami serologicznymi lub wykazaniem materiału genetycznego wirusa metodami molekularnymi. Rokowanie dla postaci agresywnych jest złe (przeżycie 6-12 miesięcy), dla postaci przewlekłych lepsze (2 lata). Pacjenci w przewlekłej fazie choroby często nie wymagają leczenia. W razie wskazań do leczenia (obowiązujących dla wszystkich chłoniaków indolentnych) stosowany jest Interferon Alfa i leczenie antyretrowirusowe Zydowudyną (AZT) (badania II fazy Gill et al. 1995; Hermine et al. 1995; 2002; Bazarbachi & Hermine 1996, Matutes et al. 2001, White et al. 2001). Ostre postacie choroby leczymy chemioterapią CHOP lub schematami wielolekowymi. Konsolidację allo HSCT należy rozważyć u każdego pacjenta z agresywną postacią choroby.

Chłoniak z obwodowych limfocytów T nieokreślony (PTCL-NOS)

Chłoniaki z obwodowych limfocytów T stanowią najliczniejszą grupę chłoniaków T komórkowych (około 30%) oraz 5-7% wszystkich chłoniaków nieziarniczych. Występują głównie u ludzi w średnim wieku (mediana wieku 60 lat). Większość pacjentów w chwi-

li rozpoznania ma zaawansowane stadium III lub IV z IPI 3–5 punktów. Są to chłonia-ki głównie węzłowe, ale lokalizacje pozawęzłowe są również częste: szpik, wątroba, skóra, płuca i kości. Do niekorzystnych czynników rokowniczych należą objawy ogólne (40%), podwyższone LDH (65%), lokalizacja pozawęzłowa (55%), zły stan ogólny (30%), choroba bulky >10 cm (10%). Rokowanie jest gorsze niż dla chłoniaków B komórkowych i zależy od IPI. Leczeniem konwencjonalnym, którym pozostaje pomimo niezadawalających wyni-ków chemioterapia CHOP można uzyskać odpowiedzi na poziomie 60%, 5-letnie przeżycie waha się od 20% do 30%. We wczesnych stopniach zaawansowania I, II z niskim IPI możli-we jest podanie 4-6 kursów chemioterapii i uzupełniające napromienianie na okolice zajęte 30-40 Gy. Celem poprawy wyników leczenia pierwszej linii przeprowadzono wiele badań klinicznych w wyniku których możemy stosować również inne schematy: CHOEP 21 lub 14, CHOP14, ACVBP, CHOP/ICE, CHOP + bleomycyna, Hyper CVAD. W żadnym z badań nie udało się jednak wykazać poprawy przeżycia w stosunku do chemioterapii CHOP, a niektóre schematy cechowały się większą toksycznością. Interesujących danych dostarcza analiza projektu ITLP (Vose et al. 2008), gdzie nie wykazano żadnych korzyści ze stosowa-nia antracyklin w pierwszej linii leczenia w stosunku do schematu bez. Jest to związane z wysoką ekspresją glikoproteiny P (P-gp), która odpowiada za oporność na antracykliny. Wobec niekorzystnych wyników leczenia chorych z PTCL -NOS i braku optymalnego po-stępowania leczniczego w pierwszej linii konieczne jest kwalifikowanie pacjentów do badań klinicznych. Aktualnie w Europie prowadzone jest badanie III fazy ACT1 i ACT2, gdzie pacjenci randomizowani są do CHOP14 +/- alemtuzumab, a dla pacjentów < 60. r.ż. jako konsolidację wykonuje się auto HSCT. Grupa SWOG prowadzi badanie II fazy, gdzie w pierwszej linii leczenia podawany jest program PEGS (gemcytabina, cisplatyna, etopozyd i metylprednizon). Konsolidacja za pomocą auto HSC w pierwszej remisji dla pacjentów nadających się do leczenia mieloablacyjnego jest obecnie zalecana dla chorych z 3-5 nieko-rzystnymi czynnikami rokowniczymi wg IPI. Brak jest badań randomizowanych potwier-dzających jednoznacznie wydłużenie przeżycia u pacjentów poddanych konsolidacji auto HSCT w pierwszej remisji, dlatego rola autoprzeszczepienia przeprowadzonego w pierw-szej linii leczenia nie jest jednoznaczna. Wiele doniesień opiera się na badaniach retrospek-tywnych, ale jest kilka badań prospektywnych (Corradini et al. 2006; Rodriguez et al. 2007; Mercadal et al. 2008; Raimer et al. 2009; d'Amore et al. 2009). Najwięcej pacjentów zebrała grupa Nordycka (166 pts) leczonych CHOEP14 + BEAM, 3 letnie OS wynosiło 57% a PFS 43% (d'Amore et al. 2009). Ważnym czynnikiem prognostycznym jest uzyskanie całkowitej remisji przed podaniem HDT/ASCT. W leczeniu nawrotów i postaci opornych wykorzy-stujemy wiele podobnych schematów jak w chłoniakach B komórkowych: DHAP, ESHAP, GDP (gemcytabina, dexametazon, cisplatyna) GemOx (gemcytabina, oxaliplatyna) ICE, MINE, IVAC, romidepsyna, pralatreksat. Jeżeli w pierwszej linii nie zastosowano autoprze-szczepienia wskazana jest po uzyskaniu remisji kwalifikacja do auto- lub allotransplantacji. Wiele nowych leków jest obecnie w fazie badań klinicznych, niektóre z nich mają ugrun-towaną pozycję w leczeniu chłoniaków T komórkowych: romidepsyna (badanie fazy II, Piekarczyk et al. 2011), pralatreksat (O'Connor et al. 2007; 2008; badanie fazy II 2009), bortezo-mib (Zinzani et al. 2007). U pacjentów przeleczonych i opornych po zastosowaniu nowych leków uzyskuje się odpowiedzi na poziomie 30%.

Chłoniak angioimmunoblastyczny (AILT)

Chłoniaki angioimmunoblastyczne stanowią od 13 do 24% chłoniaków T komórkowych. Jest to zazwyczaj choroba ludzi starszych (mediana wieku 60-70 lat), od początku przebiega jako choroba uogólniona. Objawy ogólne występują u 80% pacjentów. Chorzy w momencie rozpoznania mają zazwyczaj III lub IV stopień zaawansowania choroby, występuje limfadenopatia uogólniona, często towarzyszy hepatosplenomegalia, wysypka skórna, zapalenie stawów, wodobrzusze, obrzęki. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się anemię, eozynofilię, podwyższone LDH, oraz typową dla tego chłoniaka hipergammaglobulinemię poliklonalną. Często występuje dodatni odczyn Coombsa, aglutyniny zimne, krioglobuliny i krążące kompleksy immunologiczne. Szpik jest zajęty u 60% pacjentów. Rokowanie jest podobne jak dla chłoniaków PTCL NOS, 5-letnie przeżycie na poziomie 33% ze średnią przeżycia poniżej 3 lat. Czasami może dochodzić do spontanicznych remisji, ale zazwyczaj przebieg jest agresywny. Często dochodzi do powikłań infekcyjnych. Leczenie pierwszej linii jest podobne jak dla chłoniaków PTCL NOS; chemioterapia CHOP. Podanie chemioterapii FC jest także możliwe. Inne opcje terapeutyczne polecane raczej do leczenia kolejnych nawrotów to: niskie dawki MTX razem ze sterydami, fludarabiną lub kladrybiną. Wykorzystywany jest również efekt immunosupresyjny interferonu alfa i cyklosporyny. U pacjentów w całkowitej remisji należy rozważyć konsolidację auto HSCT. Allo HSCT może być brane pod uwagę u pacjentów młodych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi.

Chłoniaki anaplastyczne T komórkowe (ALCL)

Według nowej klasyfikacji WHO 2008 chłoniaki anaplastyczne T komórkowe występują w trzech podtypach: chłoniak anaplastyczny ALK dodatni, chłoniak, anaplastyczny ALK ujemny i pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny. Chłoniaki anaplastyczne są ALK dodatnie w 60% przypadków i charakteryzują się dużo lepszym rokowaniem niż chłoniaki ALK ujemne. Białko ALK jest receptorem kinazy tyrozynowej. Translokacja t(2,5), która jest molekularnym markerem chłoniaków anaplastycznych prowadzi do powstania białka hybrydowego NPM/ALK. Fuzja białek NPM i ALK powoduje aktywację kinazy i w rezultacie proliferację komórek oraz działanie antyapoptotyczne.

Chłoniak anaplastyczny ALK dodatni występuje głównie u ludzi młodych (mediana wieku 30 lat). Większość pacjentów w momencie rozpoznania ma chorobę zaawansowaną, z towarzyszącymi objawami ogólnymi (75%). Często występuje zajęcie skóry, kości, tkanek miękkich, płuc, rzadziej szpiku. Rokowanie jest względnie dobre, 5-letnie przeżycie 58% w porównaniu do chłoniaków ALK ujemnych, gdzie przeżycie wynosi 36%. Leczeniem z wyboru jest chemioterapia CHOP w pierwszej linii a w drugiej schematy oparte na bazie cisplatyny. Auto HSCT nie jest zalecane jako konsolidacja w pierwszej linii z uwagi na dobre rokowanie, jest natomiast wskazane przy nawrotach. Pacjenci z chorobą ograniczoną – stopień I i II bez niekorzystnych czynników rokowniczych mogą otrzymać 3–4 kursy chemioterapii CHOP i radioterapię na okolice pierwotnie zajęte.

Chłoniak anaplastyczny ALK ujemny jest trudniejszy w diagnostyce histopatologicznej z uwagi na brak specyficznego markera i duże podobieństwo do chłoniaków PTCL NOS i choroby Hodgkina. Mediana wieku wynosi 40-65 lat, rzadziej występuje lokalizacja pozawęzłowa. Leczenie jest podobne jak ALCL ALK dodatnich, niektóre ośrodki stosują bardziej agresywne formy terapii. Wskazane jest rozważenie konsolidacji auto HSCT w pierwszej linii leczenia.

Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny ALK ujemny występuje głównie u starszych mężczyzn jako bezobjawowa zmiana skórna lub zlokalizowana w tkance podskórnej. Węzły chłonne zajęte są w 10% przypadków. Rokowanie jest bardzo dobre, przeżycie 10-letnie wynosi 95%. Czasami dochodzi do remisji spontanicznych. Zmiany wieloogniskowe zlokalizowane na kończynach dolnych rokoją gorzej. Leczenie jest miejscowe, wycięcie zmiany lub radioterapia. Agresywne leczenie zarezerwowane jest dla przypadków uogólnionych.

3.1 Chłoniak z komórek NK/T typu nosowego

Chłoniak z komórek NK typu nosowego jest agresywnym chłoniakiem pozawęzłowym zlokalizowanym w strukturach nosa i zatok przynosowych. Jest to chłoniak związany z infekcją EBV, występuje głównie w Azji, Ameryce Południowej, rzadziej w Europie, głównie u mężczyzn w średnim wieku (mediana 50-60 lat). Rzadko zajmuje okoliczne węzły chłonne. Typowy obraz kliniczny to obrzęk nosa i twarzy, często towarzyszy wydzielina z nosa i deformacja twarzy. Nowotwór nacieka okolice nosa: oczodoły, zatoki, jamę ustną, może dawać przerzuty do skóry, jąder, jelit. Czynniki ryzyka to wiek >60 lat, objawy ogólne, PS >2, podwyższone LDH, zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, zajęcie skóry, kości w okolicy guza, wysokie wartości Ki 67, EBV DNA >6,1 x 10⁷ kopii/ml. Nie występuje zajęcie szpiku, zajęcie OUN jest rzadkie, jeśli tak to przez ciągłość. Rokowanie jest bardzo złe, 5-letnie przeżycie na poziomie 20-35% dla postaci zlokalizowanej. W przypadkach choroby uogólnionej pacjenci umierają w ciągu kilku miesięcy. Podstawową metodą leczenia jest radioterapia a obecnie chemioradioterapia. Po osiągnięciu remisji należy rozważyć auto/allo HSCT. W przypadku posiadania zgodnego dawcy spokrewnionego zalecane jest allo-przeszczepienie. Schematy polecane do leczenia pierwszej linii w chorobie zlokalizowanej to DeVIC (dexametazon, etopozyd, ifosfamid, karboplatyna) 3 kursy + radioterapia 50 Gy lub inna sekwencja: radioterapia 40–50 Gy z cisplatyną, następnie 3 kursy chemioterapii VIPD (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna, dexametazon) (Kim et al. 2009; Yamaguchi et al. 2009). W leczeniu choroby odpornej i nawrotowej zalecany jest schemat SMILE oparty na L-asparaginazie (sterydy, metotrexat, L-asparaginaza, etopozyd) (Yamaguchi et al. 2010). Chemioterapia wg SMILE jest możliwa do zastosowania również w pierwszej linii leczenia w chorobie zaawansowanej (stopień IV). (Yamaguchi et al. 2010).

Chłoniak T komórkowy postać enteropatyczna (EATL)

Chłoniak T komórkowy enteropatyczny jest bardzo rzadką chorobą, często współistniejącą z celiakią (80 % chorych). Dotyczy ludzi w średnim wieku (mediana 57 lat). Choroba rozwija się z limfocytów wewnątrz nabłonka przewodu pokarmowego. Objawia się biegunką, bólami brzucha, chudnięciem, niedożywieniem spowodowanym gorszym wchłanianiem z przewodu pokarmowego. Stan ogólny jest zwykle ciężki. Główna lokalizacja to jelito cienkie i grube, zwykle pod postacią wieloogniskowych zmian wrzodziejących. Rzadko dochodzi do rozsiewu choroby. Rokowanie jest bardzo złe, przeżycie całkowite około 7 miesięcy. Wyniki leczenia pogarszają dodatkowo zły stan ogólny chorych i zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego. Standardowe leczenie chemioterapią CHOP nie daje zadowalających wyników, chociaż pozostaje leczeniem z wyboru. Dla pacjentów w dobrym stanie ogólnym jako konsolidacja proponowane jest auto HSCT. Leczenie to jest stosowane u pacjentów

z oporną celiakią i rezultaty są zadawalające. Grupa z Wielkiej Brytanii SNLG proponuje bardziej agresywny schemat leczenia CHOP x 1 kurs, IVE x 3 kursy, alternatywnie z HD MTX + auto HSCT. W porównaniu z kontrolą historyczną CHOP wyniki są znacznie lepsze 5-lenie przeżycie na poziomie 67% w porównaniu z 22% (Sieniawski et al. 2010).

Chłoniak wątrobowo-śledzionowy T komórkowy (HSTL)

Chłoniak wątrobowo-śledzionowy jest również bardzo rzadką postacią chłoniaka T komórkowego. Jest to choroba ludzi młodych, z przewagą mężczyzn, średnia wieku wynosi 34 lata. Przebieg jest agresywny, może występować po przeszczepach narządów i w innych stanach immunosupresyjnych. Większość przypadków ma charakterystyczny fenotyp i ekspresję gamma/delta T komórkowego receptora. Jest to choroba pozawęzłowa, zajęte są głównie śledziona, wątroba i szpik, limfadenopatia jest rzadkością. We krwi stwierdzamy objawy cytopenii – głównie dotyczy płytek. Rokowanie jest złe, pacjenci przeżywają około 12 miesięcy. Z powodu rzadkiego występowania wytyczne ustalane są w oparciu o małe grupy pacjentów a nierzadko opisy przypadków. Leki aktywne w tej chorobie to analogi puryn, alemtuzumab. Powszechnie stosowane schematy leczenia jak dla PTCL NOS takie jak CHOP dają bardzo złe rezultaty. W przypadku osiągnięcia remisji wskazane jest zastosowanie allo HSCT.

Chłoniak T komórkowy tkanki podskórnej (SPTCL)

Jest to jeden z najrzadszych chłoniaków T komórkowych. Choroba występuje pod postacią guzków podskórnych, dotyczy każdego wieku, mediana 35 lat z przewagą mężczyzn. Chłoniaki te mają typ receptora T alfa/beta w odróżnieniu od chłoniaków gamma/delta, które są w obecnie wyodrębnione w nowej klasyfikacji WHO jako pierwotne skórne gamma/delta chłoniaki T komórkowe (Swerdlow et al. 2008). Choroba ograniczona jest zwykle do tkanki podskórnej, limfadenopatia i zajęcie innych narządów zdarza się w chorobie uogólnionej. Objawy ogólne towarzyszą chorym w 50%. Jest to choroba związana z zespołem hemofagocytarnym, chociaż większy związek mają chłoniaki pierwotne skórne gamma/delta T komórkowe. Rokowanie jest generalnie złe, ale są doniesienia, że choroba zlokalizowana w postaci guzków tylko w tkance podskórnej może mieć przebieg łagodny i zachowywać się jak chłoniak indolentny, wtedy przeżycie całkowite jest dość dobre. ERTC przedstawiło dane zebrane z 83 przypadków, gdzie rokowanie jest zdecydowanie różne: 5-letnie OS 91% dla podtypu alfa/beta bez zespołu hemofagocytarnego, 46% dla alfa/beta z zespołem hemofagocytarnym i 11% dla podtypu gamma/delta z lub bez zespołu hemofagocytarnego. (Willemze et al. 2008). Leczenie jest trudne, konieczna kontrola objawów ogólnych choroby przy pomocy sterydów. Zależnie o podtypu chłoniaka alfa/beta czy gamma/delta stosujemy chemioterapię CHOP lub schematy jednolekowe. W przypadkach opornych i nawrotowych wskazane jest auto HSCT. Nie jest obecnie do końca jasne, która grupa pacjentów powinna otrzymać up-front agresywne leczenie. Na zmiany resztkowe, zlokalizowane można stosować radioterapię.

Skórne chłoniaki T-komórkowe

Zalecenia Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków dotyczące leczenia pierwotnych chłoniaków skóry zostały opublikowane w 2010 r. [64].

Písmiennictwo

1. d'Amore, F., Relander, T., Lauritzsen, G., et al. (2006) Dose-dense induction followed by autologous stem cell transplant (ASCT) as 1st line treatment in peripheral t-cell lymphomas (PTCL) – a phase II study of the nordic lymphoma group (NLG). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), 108, 401.
2. Asano, N., Suzuki, R., Kagami, Y., et al. (2005) Clinicopathologic and prognostic significance of cytotoxic molecule expression in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *American Journal of Surgical Pathology*, 29, 1284–1293.
3. Battiwalla, M., Melenhorst, J., Sauntharajah, Y., et al. (2003) HLA-DR4 predicts haematological response to cyclosporine in T large granular lymphocyte lymphoproliferative disorders. *British Journal of Haematology*, 123, 449–453.
4. Bazarbachi, A. & Hermine, O. (1996) Treatment with a combination of zidovudine and alphainterferon in naive and pretreated adult T-cell leukemia/lymphoma patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 13(Suppl. 1), S186–S190.
5. Brinkman, K., van Dongen, J.J., van Lom, K., et al. (1998) Induction of clinical remission in T-large granular lymphocyte leukemia with cyclosporine A, monitored by use of immunophenotyping with Vbeta antibodies. *Leukemia*, 12, 150–154.
6. Collins, R.H., Pineiro, L.A., Agura, E., et al. (1998) Treatment of T prolymphocytic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 21, 627–628.
7. Corradini, P., Tarella, C., Zallio, F., et al. (2006) Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with highdose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia*, 20, 1533–1538.
8. Cuadros, M., Dave, S.S., Jaffe, E.S., et al. (2007) Identification of a proliferation signature related to survival in nodal peripheral T-cell lymphomas. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 3321–3329.
9. Dearden, C.E., et al. British Committee for Standards in Haematology (2011). Guidelines for management of mature T cell and NK cell neoplasms (excluding cutaneous T cell lymphoma). *British Journal of Haematology*, 153, 451–485.
10. Dearden, C.E., Matutes, E., Cazin, B., et al. (2001) High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood*, 98, 1721–1726.
11. Elstrom, R., Guan, L., Baker, G., et al. (2003) Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood*, 101, 3875–3876.
12. Fortune, A.F., Kelly, K., Sargent, J., et al. (2010) Large granular lymphocyte leukemia: natural history and response to treatment. *Leukaemia & Lymphoma*, 51, 839–845.
13. Gallamini, A., Stelitano, C., Calvi, R., et al. (2004) Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCLU): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*, 103, 2474–2479.
14. Garderet, L., Bittencourt, H., Kaliski, A., et al. (2001) Treatment of T-prolymphocytic leukemia with nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. *European Journal of Haematology*, 66, 137–139.
15. Gascoyne, R.D., Aoun, P., Wu, D., et al. (1999) Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood*, 93, 3913–3921.
16. Gill, P.S., Harrington, Jr, W., Kaplan, M.H., et al. (1995) Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *New England Journal of Medicine*, 332, 1744–1748.
17. Hermine, O., Dombret, H., Poupon, J., et al. (2004) Phase II trial of arsenic trioxide and alpha interferon in patients with relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *The Hematology Journal*, 5, 130–134.

18. Hopfinger, G., Busch, R., Barbara, E., et al. (2007) TPLL-1 protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG) – A prospective phase II trial of fludarabine phosphate, mitoxantrone and cyclophosphamide (FMC) followed by alemtuzumab consolidation in T-PLL. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 110, 2039.
19. Ishida, T. & Ueda, R. (2006) CCR4 as a novel molecular target for immunotherapy of cancer. *Cancer Science*, 97, 1139–1146.
20. Ishida, T., Inagaki, H., Utsunomiya, A., et al. (2004) CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clinical Cancer Research*, 10, 5494–5500.
21. Khong, P.L., Pang, C.B., Liang, R., et al. (2008) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mature T-cell and natural killer cell malignancies. *Annals of Hematology*, 87, 613–621.
22. Kim, S.J., Kim, K., Kim, B.S., et al. (2009) Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 6027–6032.
23. Krishnan, B., Else, M., Tjonnfjord, G.E., et al. (2010) Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukaemia results in longer survival than after alemtuzumab alone: a multi-centre retrospective study. *British Journal of Haematology*, 149, 907–910.
24. de Lavallade, H., Faucher, C., Furst, S., et al. (2006) Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in a patient with T-cell prolymphocytic leukemia: graft-versus-tumor effect and long-term remission. *Bone Marrow Transplantation*, 37, 709–710.
25. Loughran, Jr, T.P., Starkebaum, G., Clark, E., et al. (1987) Evaluation of splenectomy in large granular lymphocyte leukaemia. *British Journal of Haematology*, 67, 135–140.
26. Loughran, Jr, T.P., Kidd, P.G. & Starkebaum, G. (1994) Treatment of large granular lymphocyte leukemia with oral low-dose methotrexate. *Blood*, 84, 2164–2170.
27. Martinez-Delgado, B., Cuadros, M., Honrado, E., et al. (2005) Differential expression of NF-kappaB pathway genes among peripheral T-cell lymphomas. *Leukemia*, 19, 2254–2263.
28. Matutes, E., Taylor, G.P., Cavenagh, J., et al. (2001) Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia lymphoma: response and outcome in 15 patients. *British Journal of Haematology*, 113, 779–784.
29. Mercadal, S., Briones, J., Xicoy, B., et al. (2008) Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Annals of Oncology*, 19, 958–963.
30. Mercieca, J., Matutes, E., Dearden, C., et al. (1994) The role of pentostatin in the treatment of T cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. *Journal of Clinical Oncology*, 12, 2588–2593.
31. Mohan, S.R., Clemente, M., Wlodarski, M., et al. (2008) Alemtuzumab shows significant efficacy in T-LGL leukemia and refractory cases are due to GPI-deficiency of LGL clones. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 112, 2038.
32. NCCN Guidelines, Version 3.2011.
33. Nelson, M., Horsman, D.E., Weisenburger, D.D., et al. (2008) Cytogenetic abnormalities and clinical correlations in peripheral T-cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 141, 461–469.
34. O'Connor, O.A., Hamlin, P.A., Portlock, C., et al. (2007) Pralatrexate, a novel class of antifolate with high affinity for the reduced folate carrier-type 1, produces marked complete and durable re-

- missions in a diversity of chemotherapy refractory cases of T-cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, 139, 425–428.
35. O'Connor, O.A., Pro, B., Pinter-Brown, L., et al. (2008) PROPEL: a multi-center phase 2 open-label study of pralatrexate (PDX) with vitamin B12 and folic acid supplementation in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 112, 261.
 36. O'Connor, O.A., Horwitz, S., Hamlin, P., et al. (2009) Phase II-I-II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a highaffinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 4357–4364.
 37. Osuji, N., Matutes, E., Tjonnfjord, G., et al. (2006) T-cell large granular lymphocyte leukemia: a report on the treatment of 29 patients and a review of the literature. *Cancer*, 107, 570–578.
 38. Piekarz, R.L., Robey, R.W., Zhan, Z., et al. (2011) T-cell lymphoma as a model for the use of histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: impact of depsipeptide on molecular markers, therapeutic targets, and mechanisms of resistance. *Blood*, 103, 4636–4643.
 39. Reimer, P., Rudiger, T., Geissinger, E., et al. (2009) Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 106–113.
 40. Rodriguez, J., Conde, E., Gutierrez, A., et al. (2007) The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. *Annals of Oncology*, 18, 652– 657.
 41. Rodriguez, J., Conde, E., Gutierrez, A., et al. (2007) Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. *European Journal of Haematology*, 79, 32–38.
 42. Rodriguez, J., Conde, E., Gutierrez, A., et al. (2007) Prolonged survival of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: the GELTAMO experience. *European Journal of Haematology*, 78, 290–296.
 43. Rosenblum, M.D., LaBelle, J.L., Chang, C.C., et al. (2004) Efficacy of alemtuzumab treatment for refractory T-cell large granular lymphocytic leukemia. *Blood*, 103, 1969–1971.
 44. Ru, X. & Liebman, H.A. (2003) Successful treatment of refractory pure red cell aplasia associated with lymphoproliferative disorders with the anti- CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H). *British Journal of Haematology*, 123, 278–281.
 45. Sieniawski, M., Angamuthu, N., Boyd, K., et al. (2010) Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood*, 115, 3664–3670.
 46. Sood, R., Stewart, C.C., Aplan, P.D., et al. (1998) Neutropenia associated with T-cell large granular lymphocyte leukemia: long-term response to cyclosporine therapy despite persistence of abnormal cells. *Blood*, 91, 3372–3378.
 47. Sternberg, A., Eagleton, H., Pillai, N., et al. (2003) Neutropenia and anaemia associated with T-cell large granular lymphocyte leukaemia responds to fludarabine with minimal toxicity. *British Journal of Haematology*, 120, 699–701.
 48. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., et al. (2008) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, Lyon.
 49. Tanimoto, T.E., Hirano, A., Nagafuji, K., et al. (2005) Mismatched unrelated cord blood transplantation in a patient with T-cell prolymphocytic leukemia. *Leukemia*, 19, 679–681.

50. Tse, E., Chan, J.C., Pang, A., et al. (2007) Fludarabine, mitoxantrone and dexamethasone as first-line treatment for T-cell large granular lymphocyte leukemia. *leukemia*, 21, 2225–2226.
51. Tsimberidou, A.M., Giles, F., Duvic, M., et al. (2004) Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies: update of an M.D. Anderson Cancer Center series. *Cancer*, 100, 342–349.
52. Tsirigotis, P., Venetis, E., Kapsimali, V., et al. (2003) 2-deoxycoformycin in the treatment of T-large granular lymphocyte leukemia. *Leukemia Research*, 27, 865–867.
53. Tsukamoto, N., Kojima, M., Hasegawa, M., et al. (2007) The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. *Cancer*, 110, 652–659.
54. Vose, J., Armitage, J. & Weisenburger, D. (2008) International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 4124–4130.
55. Went, P., Agostinelli, C., Gallamini, A., et al. (2006) Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 2472–2479.
56. White, J.D., Wharfe, G., Stewart, D.M., et al. (2001) The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukaemia & Lymphoma*, 40, 287–294.
57. Willemze, R., Jansen, P.M., Cerroni, L., et al. (2008) Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*, 111, 838–845.
58. Witzig, T.E., Weitz, J.J., Lundberg, J.H., et al. (1994) Treatment of refractory T-cell chronic lymphocytic leukemia with purine nucleoside analogues. *Leukaemia & Lymphoma*, 14, 137–139.
59. Yamaguchi, M., Suzuki, R., Kwong, Y.L., et al (2008) Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. *Cancer Science*, 99, 1016–1020.
60. Yamaguchi, M., Tobinai, K., Oguchi, M., et al. (2009) Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 5594–5600.
61. Zinzani, P.L., Baliva, G., Magagnoli, M., et al. (2000) Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 2603– 2606.
62. Zinzani, P.L., Musuraca, G., Tani, M., et al. (2007) Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 4293– 4297.
63. Zinzani, P.L., Stefoni, V., Tani, M., et al. (2009) Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 1781–1787.
64. Sokołowska-Wojdyło M., Lech-Marańda E., Placek W., Meder J., Zaucha J.M., Walewski J., (2010) w imieniu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków: Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 6: 29-47.

XIX. Chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego

Anna BORAWSKA

Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL *primary central nervous system lymphoma*) jest pozawęzłową postacią chłoniaka. Stanowi 4-6% pozawęzłowych chłoniaków [1]. Pomimo postępów w leczeniu w ostatnich latach, nadal pozostaje chorobą szybko postępującą i źle rokującą, zwłaszcza u osób w starszym wieku i w złym stanie ogólnym. Wtórne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego ujawnia się najczęściej w chłoniakach o wysokim indeksie proliferacyjnym: chłoniaku limfoblastycznym, chłoniaku Burkitt'a, rozlanych chłoniakach z komórek B. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego znacznie pogarsza rokowanie w chłoniakach. 29% chorych z pierwotnym i 14% z wtórnym naciekiem centralnego układu nerwowego przeżywa około roku.

PCNSL jest rzadkim agresywnym nowotworem, stanowiącym 4% wewnątrzczaszkowych guzów mózgu. Znanym czynnikiem ryzyka dla PCNSL jest upośledzenie odporności. Chłoniak ten występuje u 1,6-9% osób zakażonych wirusem HIV. Stosowanie intensywnej terapii antywirusowej (HAART) sprawiło, że zmalała ilość PCNSL występujących u osób zarażonych wirusem HIV. Stale natomiast rośnie występowanie PCNSL u osób immunokompetentnych. Wśród osób ze sprawnym układem immunologicznym średni wiek pacjenta w momencie zachorowania wynosi 60 lat, z niewielką przewagą mężczyzn. 5-15% pacjentów chorowało w przeszłości na inny nowotwór [2]. Wirus Epstein-Barr (EBV) jest wykrywany w komórkach guza u 90% pacjentów z AIDS, a tylko u pojedynczych chorych bez zaburzeń odporności. Inne drobnoustroje odgrywają rolę w etiologii chłoniaków wewnątrz-oczodołowych. DNA następujących patogenów: ludzkiego wirusa herpes 8 (HHV8), EBV i *Tokzoplasma gondii* wykryto wstecznie w 19, 10 i 13% chłoniaków o lokalizacji wewnątrzoczodołowej [3]. Chłoniak o mniejszej złośliwości typu MALT oczodołu powstaje prawdopodobnie na podłożu przewlekłego zakażenia przydatków gałki ocznej drobnoustrojem *Chlamydia psittacii*.

Objawy kliniczne i diagnostyka

Pierwsze objawy kliniczne obejmują: objawy ubytkowe (70% chorych), zaburzenia neurologiczne i psychiczne (43%). U 33% chorych występują objawy wynikające z podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego: padaczka, bóle głowy, nudności, wymioty, zaburzenia widzenia, splątanie, śpiączka. Nacieki chłoniaka występują w postaci jednego (66%) lub wielu ognisk (u 34% pacjentów) w obu półkulach mózgu, najczęściej w płatach czołowych. Lokalizacja w głębokich strukturach mózgu (ciele migdałowatym, zwojach przy podstawnych, przestrzeniach przykomorowych, pniu mózgu i mózdzku) występuje u 34% pacjentów. U 10-20% pacjentów chłoniak występuje wewnątrz oczodołu [4]. Choroba ma tendencję do naciekania tkanki podwyściółkowej z rozsiewem do płynu mózgowo-rdzeniowego i do opon. Współistniejące zajęcie opon mózgowych, wykrywalne cytologicznym badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego, występuje u 16% pacjentów. Izolowane zajęcie płynu mózgowo-rdzeniowego występuje u mniej niż 5% wszystkich pacjentów. Rdzeń kręgowy jest rzadkim umiejscowieniem chłoniaka. Choroba najczęściej zajmuje górny piersiowy lub dolny szyjny odcinek rdzenia kręgowego i daje objawy wynikające z lokalizacji. Nacieki nerwów kręgowych, zwojów nerwowych, ogona końskiego, nerwów kulszowych przez chłoniaka (*neurolymphomatosis*) jest bardzo rzadkie [4].

Optymalną metodą diagnostyczną jest rezonans magnetyczny wykonany z kontrastem w fazach T1 i T2. Obraz może być identyczny w przerzutach nowotworowych, innych nowotworach pierwotnych mózgu i naciekach zapalnych. Resekcja chirurgiczna zmiany ma znaczenie głównie diagnostyczne. Najczęstszą metodą uzyskania materiału z guza do badania histopatologicznego jest biopsja stereotaktyczna. W lokalizacjach trudnodostępnych i przy zajęciu płynu mózgowo-rdzeniowego rozpoznanie można postawić na podstawie badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Płyn mózgowo-rdzeniowy powinien być zbadany u wszystkich chorych na PCNSL, jeśli nie ma przeciwwskazań do wykonania nakłucia lędźwiowego. Oprócz badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego, obowiązuje wykonanie badania immunohistochemicznego osadu komórkowego, a optymalnie – cytometrii przepływowej.

Rozpoznanie patomorfologiczne PCNSL

Najczęstszym typem histopatologicznym (85%) jest chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), w klasyfikacji WHO 2008 wyodrębniony jako osobny podtyp rozpoznania DLBCL. Nowotworowe limfocyty zazwyczaj tworzą przynaczyniowe nacieki wykazujące ekspresję markerów pan B i typowych dla ośrodków rozmnażania (*germinal center*). Analiza immunohistochemiczna wykazuje zazwyczaj typową dla pochodzenia mózgowego ekspresję MUM-1 – markera aktywacji limfocytów. U pacjentów immunokompetentnych nacieki są EBV ujemne. Indeks proliferacyjny jest zazwyczaj wysoki. Chłoniak T- komórkowy występuje w około 2% przypadków.

Hipermutacje somatyczne w protoonkogenach takich jak: *Pim-1*, *RhoH/TTF* i *c-MYC* są zauważane 2-5 razy częściej w PCNSL w porównaniu z chłoniakami w lokalizacji poza ośrodkowym układem nerwowym [3].

Chłoniaki o mniejszej złośliwości występują przeważnie poza mózgiem – w rdzeniu kręgowym. Chłoniaki typu MALT lub strefy brzeżnej z komórek B częściej obserwuje się w oczodole. Chłoniaki te wymagają odmiennego sposobu postępowania niż PCNSL o wysokiej złośliwości.

Leczenie PCNSL

Przed rozpoczęciem leczenia obowiązuje badanie w kierunku HIV. Wszyscy chorzy powinni mieć wykonane badania pozwalające określić stopień zaawansowania chłoniaka. Badania te powinny być wykonane także w celu wykluczenia wtórnego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu węzłowej postaci chłoniaka. Wg klasyfikacji z Ann Arbor, PCNSL odpowiada stopniowi IE.

Na podstawie badania 378 immunokompetentnych pacjentów Ferreri i wsp. zaproponowali określenie indeksu prognostycznego [5]. Wśród różnych czynników mogących wpływać na przeżycie całkowite i czas wolny od choroby niekorzystne są:

- Wiek >60 lat
- Obniżony stan sprawności – (wg kryteriów ECOG $\geq$ 2-3)
- Podwyższony poziom LDH
- Podwyższony poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym
- Zajęcie struktur głębokich mózgu.

Suma liczby występujących czynników tworzy indeks prognostyczny. 2-letnie przeżycia kształtują się w następujący sposób: 80% u pacjentów z indeksem od 0 do 1 (niskie ryzyko), 48% z indeksem 2 do 3 (pośrednie ryzyko), 15% z indeksem 4 do 5 (wysokie ryzyko).

Na podstawie analizy 338 pacjentów z MSKCC New York, Lauren i wsp. opracowali model prognostyczny [6]. Brali pod uwagę takie czynniki jak: wiek, stan sprawności, niedowład, zaburzenia świadomości i obniżony klirens kreatyniny. W analizie wieloczynnikowej tylko wiek i stan sprawności okazały się istotnie wpływające na całkowite przeżycie i czas wolny od choroby.

Oprócz stanu sprawności bardzo ważne, pod kątem wyboru metody leczenia, jest określenie wydolności narządowej: układu krążenia, wątroby, nerek (poprzez określenie klirensu kreatyniny lub wskaźnika filtracji kłębkowej).

Postępowanie chirurgiczne ogranicza się do biopsji stereotaktycznej będącej metodą diagnostyczną. Jak wykazała metaanaliza 50 publikowanych prospektywnych i retrospektywnych badań resekcja całej masy guza nie przynosi korzyści w postaci wydłużenia przeżyć, może natomiast spowodować większe ubytki neurologiczne [7].

Chłoniak mózgu z reguły jest wrażliwy na kortykosteroidy. Są one leczeniem z wyboru objawów obrzęku mózgu. Powodują szybką poprawę stanu pacjenta i regresję nacieku. Nie powinny być podawane przed biopsją guza, ponieważ mogą spowodować trudności diagnostyczne.

Obecnie stosuje się trzy metody leczenia PCNSL: radioterapię, chemioterapię oraz leczenie skojarzone- chemioterapię z następową radioterapią.

Przez dekady, radioterapia była uważana za podstawową metodę leczenia PCNSL. Napromienia się cały mózg (WBRT – *whole brain radiation therapy*). Dodatkowe napromienienie rdzenia kręgowego nie przynosiło korzyści, wiązało się natomiast z większą śmiertelnością. Radioterapia zastosowana w monoterapii daje krótkotrwałe przeżycia od 10 do 18 miesięcy. Zalecana jest dawka 40-50 Gy. Dawka powyżej 50 Gy powoduje większą neurotoksyczność [8].

Obecnie radioterapia jako samodzielna metoda jest stosowana u chorych, którzy ze względu na obciążenia internistyczne są zdyskwalifikowani od chemioterapii oraz jako leczenie nawrotu po leczeniu systemowym.

Chemioterapia uważana jest za podstawową metodę leczenia noworozpoznanego PCNSL. Obecna wiedza o chemioterapii w tej chorobie opiera się o niewielką liczbę publikowanych badań prospektywnych, metaanalizach i wieloośrodkowych analizach retrospektywnych. W odróżnieniu od chłoniaków występujących poza ośrodkowym układem nerwowym PCNSL nie reagują na chemioterapię standardową R-CHOP. Przyczyną jest słaba penetracja doksorubicyny i winkrystyny przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy. Jako leczenie pierwszego rzutu schemat ten można zastosować w przypadku dużego guza, kiedy bariera krew–mózg jest uszkodzona, a także w leczeniu rzadkich postaci chłoniaków z zajęciem układu nerwowego – chłoniaku wewnątrznaczyniowym rozlanym z komórek B i neurolymphomatozie [9]. Metotreksat stosowany w dawce większej niż 1 g/m^2 osiąga terapeutyczne stężenie w tkance mózgowej, a w dawce 3 g/m^2 w płynie mózgowo-rdzeniowym. Nadal brak ustaleń dotyczących optymalnej dawki MTX i czasu trwania wlewu. W kilku badaniach prospektywnych stosowano MTX w dawce 8 g/m^2 we wlewie 24-godzinny. 2-letnie przeżycia tych chorych wynosiły 51-71%. Ze względu na toksyczność narządową, nie każdy chory może otrzymać tak wysoką dawkę leku. Mniejsze dawki 1 g - $3,5\text{ g/m}^2$ podawane są z podobnym efektem, pod warunkiem, że są stosowane w kombinacji z innymi lekami i radioterapią [4]. Skrócenie czasu wlewu z 24 godzin do 3 godzin pozwala na osiągnięcie wyższego stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym [10]. Dawka $3,5\text{ g/m}^2$ wydaje się być dobrym kompromisem między bezpieczeństwem a efektywnością. W zasadzie powinna być dobierana indywidualnie ze względu na stan chorego, klirens kreatyniny i obciążenia internistyczne. Trzeba wziąć pod uwagę, że wysokie dawki MTX wymagają masywnego nawodnienia pacjenta, co jest niemożliwe u pacjentów z niewydolnym układem krążenia.

Drugim lekiem skutecznym w leczeniu PCNSL jest cytarabina (Ara-C). Celem randomizowanego badania IELSG 20 [13] było porównie skuteczności leczenia skojarzonego – MTX 3 g/m^2 (we wlewie 3 godzinny) z Ara-C podanym w czterech dawkach 2 g/m^2 z monoterapią MTX. Całkowita odpowiedź wynosiła 46% v 18% i przeżycia 3-letnie 46% v 32%. W obu ramionach, po chemioterapii zastosowano radioterapię. U młodych chorych kombinacja tych dwóch leków staje się obecnie standardem.

Inne leki stosowano w próbach klinicznych w nawrotach PCNSL.

Temozolomid to doustny lek alkilujący. Stosowany jest z dobrą tolerancją, osiągając w nawrotach 31% odpowiedzi i 31% 1-roczyńskich przeżyć. Połączenie temozolomidu z MTX pozwala na uzyskanie 47% odpowiedzi i 21 miesięcy mediany przeżycia. Topotekan, inhibitor topoizomerazy 1, wykazuje aktywność w nawrotowych PCNSL. Odpowiedzi są niestety krótkotrwałe (13% jednorocznych przeżyć bez progresji). W różnych kombinacjach stosuje się kortykosteroidy, lomustynę, ranimustynę, winkrystynę, procarbazyne, ifosfamid. Rytuksymab jest stosowany u pacjentów z PCNSL z limfocytów B, ponieważ jest skuteczny w leczeniu chorych z węzłową postacią DLBCL. Duża cząsteczka białkowa tego leku słabo penetruje do centralnego układu nerwowego i nie zapobiega jego zajęciu u chorych z DLBCL. Nie potwierdzono skuteczności podawanego dożylnie rytuksymabu u chorych z PCNSL. Jedno duże badanie retrospektywne sugeruje przejściową skuteczność podania dokanałowego rytuksymabu [11]. Dwa duże badania retrospektywne nie potwierdziły korzyści dokanałowego podania cytostatyków (MTX, Ara-C) u pacjentów leczonych wyso-

kimi dawkami metotreksatu [12]. Zbiornik Ommaya założony do komory mózgu ułatwia podawanie leków. Jego obecność wiąże się jednak z ryzykiem infekcji. Nie ma zgody co do potrzeby takiego podawania leków. Leczenie dokanałowe powinno być ograniczone do pacjentów, którzy mają obecne komórki nowotworowe w płynie mózgowo-rdzeniowym i otrzymują małe dawki metotreksatu w długotrwałym wlewie. Większość obecnie trwających badań, gdzie dawka MTX wynosi co najmniej 3 g/m² we wlewie 3-godzinny nie przewiduje zastosowania leczenia dokanałowego lub dokomorowego.

Stosowanie radioterapii konsolidującej remisję uzyskaną po chemioterapii jest w niektórych ośrodkach stosowane rutynowo, jednak ostatnio opublikowane badanie randomizowane grupy niemieckiej nie potwierdza poprawy przeżycia całkowitego chorych poddanych napromienianiu w porównaniu z obserwacją [21]. Radioterapia mózgowia wiąże się z większym ryzykiem późnej neurotoksyczności, która występuje u 25-30% pacjentów. Zwykle występują: zaburzenia uwagi, funkcji wykonawczych, pamięci, spowolnienie, demencja. Czynnikiem ryzyka neurotoksyczności, oprócz radioterapii, są: wiek (powyżej 60 lat), wcześniejsze stosowanie dokanałowej chemioterapii i zastosowanie chemioterapii po radioterapii [10].

Pacjenci z pozostałą rezydualną masą po chemioterapii powinni otrzymać uzupełniającą radioterapię. Rekomendowane są dawki 40-45Gy. Wskazania do WBRT u pacjentów z całkowitą regresją (CR) wydają się wątpliwe. Badania małych grup szczególnie starszych pacjentów sugerują, że pominięcie konsolidującej WBRT jest możliwe i wyniki są podobne jak w przypadku samej chemioterapii. Zmniejszenie neurotoksyczności można uzyskać poprzez optymalizację dawki radioterapii. Dwa badania sugerują, że redukcja dawki do 23-30 Gy u pacjentów z CR jest związana z podobnymi wynikami i lepszą tolerancją neurologiczną [15,16].

Założeniem chemioterapii w wysokich dawkach z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych jest przełamanie lekooporności i uzyskanie terapeutycznego stężenia leków w tkance chłoniaka. Początkowo metodę tę stosowano w leczeniu pacjentów z nawrotowym i opornym PCNSL, osiągając 60% remisji i 45% 2-letnich przeżyć. Leczenie to związane jest z 16% śmiertelnością zależną od procedury i 12% neurotoksycznością [17]. Wysokie dawki chemioterapii w pierwszej linii stosowano tylko w małych badaniach nierandomizowanych. Ocenić wartość tego leczenia można na podstawie prospektywnego badania randomizowanego. Być może, metoda ta stanowić będzie dobrą alternatywę dla radioterapii stosowanej po leczeniu chemicznym młodszych chorych z PCNSL [18].

Podsumowanie

W ostatnich latach, dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej chemioterapii opartej na wysokich dawkach metotreksatu, osiągnięto duży postęp w leczeniu PCNSL. Najbardziej skuteczne w kategoriach przeżycia wolnego od progresji, ale nie przeżycia całkowitego, jest leczenie skojarzone – chemioterapia z następową radioterapią. Problemem jest częste występowanie opóźnionej neurotoksyczności po zastosowaniu chemioradioterapii. Prowadzone są badania nad optymalizacją dawek i metod radioterapii oraz nad opracowaniem schematów chemioterapii pozwalających na uzyskanie całkowitej remisji i możliwością odstąpienia od radioterapii.

Wtórny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (SCNSL *secondary central nervous system lymphoma*)

Komórki chłoniaka, nawet niewykrywalne przy rozpoznaniu, mogą przetrwać w miejscach zwanych „sanktuariami”. Są to ośrodkowy układ nerwowy i jądra. We wczesnych badaniach, prowadzonych bez profilaktyki SCNSL, obserwowano wysoką częstość nawrotów w OUN (30-50%). Obecnie, wtórne zajęcie OUN występuje u około 5% chorych na chłoniaki agresywne. Zajęcie OUN obejmuje najczęściej tkankę mózgową, kanał kręgowy lub oczodoły. Pacjenci z chłoniakami limfoblastycznym i Burkitt’a mają podwyższone ryzyko zajęcia OUN. Profilaktyka, poprzez dokanałowe podawanie metotreksatu, cytarabiny i kortykosteroidu, jest częścią składową programów leczenia tych chłoniaków. Oprócz dokanałowego podawania leków znaczenie w profilaktyce mają: systemowe podawanie dużych dawek cytostatyków zwłaszcza metotreksatu i cytarabiny oraz radioterapia. Hollender i wsp. ocenili czynniki ryzyka SCNSL na podstawie retrospektywnej analizy 2514 chorych leczonych w latach 1980-1996 [19]. Stwierdzono nawroty w centralnym układzie nerwowym u 2,8% pacjentów z chłoniakami o mniejszej złośliwości, u 4,3% z chłoniakami o większej złośliwości i u 24,4% z chłoniakami limfoblastycznymi i Burkitt’a. Stosunkowo niewielka ilość nawrotów u chorych z chłoniakami o większej złośliwości jest spowodowana tym, że prowadzono profilaktykę wg uznanych wcześniej czynników ryzyka. Czynniki tymi były: zajęcie szpiku, umiejscowień nadtwardówkowych, kości, jądra i zatok obocznych nosa. Większość z nich pozostaje nadal aktualna, zwłaszcza zajęcie jąder i zatok obocznych nosa. Autorzy wyodrębnili następujące czynniki ryzyka SCNSL:

- Wiek <60 lat
- Podwyższone stężenie LDH
- Obniżone stężenie albumin w surowicy
- Zajęcie węzłów chłonnych zaotrzewnowych
- Lokalizacja pozawęzłowa chłoniaka.

Obecność czterech lub pięciu czynników jest związane z 5-6-krotnym większym ryzykiem wystąpienia SCNSL. Ostatnie obserwacje wykazały, że profilaktyka dokanałowa powinna być prowadzona w chłoniaku pierwotnym śródpiersia oraz piersi. Leczenie dokanałowe polega na podawaniu, drogą punkcji lędźwiowej, leków – metotreksatu 12-15 mg, cytarabiny 40 mg i deksametazonu 4-8 mg. Jako profilaktykę stosuje się częściej schemat dwulekowy – metotreksat i kortykosteroid.

U niektórych chorych stwierdza się podwyższoną cytozę w płynie mózgowo-rdzeniowym, mimo nieobecności objawów klinicznych zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Zajęcie opon mózgowych (*meningitis lymphomatosa*) można potwierdzić badaniem cytologicznym płynu (z badaniami immunohistochemicznymi), a w razie dalszych wątpliwości wynik cytometrii przepływowej płynu mózgowo-rdzeniowego przesądza o rozpoznaniu. Prowadzi się wtedy leczenie dokanałowe raz lub dwa razy w tygodniu do czasu uzyskania normalizacji płynu m-r. Wygodniejsze i mniej narażające chorego na infekcję jest podanie liposomowej postaci cytarabiny. Ta postać Ara-c charakteryzuje się lepszą farmakokinetyką, osiąga większe stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym niż wolna postać leku. Stężenie terapeutyczne leku utrzymuje się co najmniej 2 tygodnie. Nawrót chłoniaka systemowego w OUN może być izolowany lub może być wyrazem rozprzestrzenienia się chłoniaka.

Nawrót izolowany występuje u około 1% pacjentów z systemowym chłoniakiem nie-Hodgkina. W badaniu międzynarodowej grupy IPCG przeanalizowano retrospektywnie 113 chorych z izolowanym nawrotem w OUN, obejmującym nacieki tkanki mózgowej [20]. Mediana całkowitego przeżycia w całej grupie wynosiła 1,6 roku, czasu do progresji 1 rok. Leczenie z zastosowaniem metotreksatu znamienne wydłużało całkowite przeżycie. Najdłuższy czas do progresji obserwowano u chorych leczonych metotreksatem z następową radioterapią. Leczenie zajęcia OUN w nawrocie uogólnionym zależy od stanu ogólnego i wydolności narządowej chorego. Wymaga przeważnie leczenia dokanałowego i chemioterapii systemowej. Całkowite przeżycie nie przekracza przeważnie 6 miesięcy.

Posumowanie

Każdy chory z rozpoznaniem chłoniaka powinien być poddany ocenie ryzyka zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Na podstawie badania histopatologicznego, stanu ogólnego chorego i określenia liczby czynników ryzyka powinna być podjęta decyzja o profilaktyce wtórnego zajęcia OUN. Nawrót chłoniaka systemowego w OUN wiąże się ze złym rokowaniem. Chemioterapia z zastosowaniem metotreksatu z następową radioterapią w izolowanych nawrotach wydaje się optymalnym sposobem leczenia.

Piśmiennictwo

1. E. Marturano, A.J.M Ferreri Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Annals of Oncology* 2001, 22, (S 4): 42-44.
2. Lister A, Abrey LE, Sandlund JT. Central nervous system lymphoma. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2002:283-96.
3. Rubenstein J, A. J.M Ferreri Primary lymphoma of central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leukemia and Lymphoma* 2008 49(S10):43-51.
4. Ferreri A J How I treat primary CNS lymphoma. *Blood* 2011, 118:510-522.
5. Ferreri A J, Blay J, Reni M i wsp. Prognostic Scoring System for Primary CNS Lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *Journal of Clinical Oncology* 2003, 21(No2):266-272.
6. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS i wsp. Primary Central Nervous System Lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Model *Journal of Clinical Oncology* 2006, 24(No36):5711-5715.
7. Reni M, Ferreri AJ i wsp. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: Results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997, 8(3):227-234.
8. Nelson DF Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma(PCNSL). *J Neurooncol.* 1999, 43(3):241-247.
9. S. Gisari S, Ani B i wsp. Neurolymphomatosis: An international primary CNS lymphoma collaborative group report. *Blood* 2010, 115(24):5005-5011.
10. Hashemi-Sadraei N, Peereboom DM. Chemotherapy in newly diagnosed primary central nervous system lymphoma. *Therapeutic Advances in Medical oncology.* 2010, 2(4):273-292.
11. Rubenstein JH, Fridlyand J i wsp. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007, 25(11):1350-1356.

12. Khan RB, Wshi I i wsp. Is intrathecal metotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol.* 2002,58(2):175-178.
13. Ferreri AJ, Foppoli AM i wsp. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose metotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial.
14. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment For primary CNS lymphoma: The next step. *J Clin Oncol.* 2000, 18(17):3144-3150.
15. Ferreri AJ, Verona C, Polii L. Consolidation radiotherapy in primary CNS lymphomas: Impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011,80(1):169-175.
16. Correa DD, Rocco-Donovan M i wsp. Prospective cognitive follow-up in primary CNS lymphoma patients treated with chemotherapy and reduced-dose radiotherapy *J Neurooncol.* 2009,91(3): 315-321.
17. Soussian C, Hoang-Xuan i wsp. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: society française de greffe de moelle osseuse – thérapie cellulaire *J Clin Oncol.* 2008,26(15)2512-2518.
18. Ferreri AJ, Cricchiolo R, i wsp. High-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation in patients with primary CNS lymphoma fact and opinions. *Leuk Lymphoma* 2008,49(11): 2042-2047.
19. Hollender A, Kvaloy S i wsp. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Annals of Oncology* 2002,13: 1099-1107.
20. Noncy D, Lauren E i wsp. Brain parenchyma involvement as isolated central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin lymphoma: an International primary CNS lymphoma Collaborative Group report. *Blood* 2008.111:1085-1093.
21. Thiel E, Korfel A, Martus P et al.: High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1036- 1047.

XX. Rola radioterapii w leczeniu chorych na chłoniaki

Barbara BRZESKA

Chłoniaki złośliwe stanowią unikatową grupę nowotworów charakteryzującą się wysoką promienioczułością. Skuteczne dawki terapeutyczne mieszczą się w granicach 20–50 Gy. W przeciwieństwie do guzów litych (raków, mięsaków) w przypadku chłoniaków w większości lokalizacji anatomicznych promieniowrażliwość guza jest wyższa niż otaczających tkanek zdrowych. Pozwala to m.in. na bezpieczne zastosowanie większych marginesów terapeutycznych. Zakres objętości napromienianych tkanek w przypadku chłoniaków jest niezwykle szeroki i uwzględnia większość technik stosowanych w radioterapii: pola wydzielone (IF), techniki wielkopolowe (EF), napromienianie całego ciała (TBI), napromienianie pół ciała (HBI), napromienianie całej skóry (TSEBI). Stosowane wspólnie w teleradioterapii wiązki promieniowania to wysokoenergetyczne fotony X o energii 4–18 MeV i elektrony o energii 6–22 MeV emitowane z przyspieszacza liniowego. W wybranych przypadkach chłoniaków gruczolowych możliwa do zastosowania jest pewna forma brachyterapii – radioimmunoterapia, tj. leczenie p-ciałem monoklonalnym sprzężonym z izotopem radioaktywnym: Zevalin (ibritumomab tiuksetanu, przeciwciało anti-CD20 sprzężone z itrem 90) będące emitерem promieniowania beta lub Bexxar (Tositumomab – przeciwciało anti-CD20 sprzężone z jodem 131) będący emitерem promieniowania beta i gamma [1].

Radioterapia w leczeniu chłoniaków nie-Hodgkina może być stosowana jako terapia radykalna; rzadko jako metoda samodzielna, częściej w skojarzeniu z chemioterapią – sekwencyjnie, w wybranych przypadkach jednocześnie (radiochemioterapia). Znajduje również zastosowanie w bardzo szerokiej gamie przypadków paliatywnych, łagodząc pacjentom z chorobami układowymi dokuczliwe objawy, np. ból oraz niejednokrotnie wydłużając im życie.

Chłoniaki złośliwe są grupą heterogenną, wg klasyfikacji WHO składającą się z 31 różnych podtypów rozrostów klonalnych z limfocytów B, z limfocytów T lub z obu linii komórkowych. Dla potrzeb klinicznych chłoniaki nie-Hodgkina można podzielić na trzy grupy:

- Chłoniaki o małym stopniu złośliwości, tj. o przebiegu powolnym, przewlekłym – najczęstszy typ FL
- Chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, tj. o przebiegu agresywnym czyli szybko postępujące – najczęstszy typ DLBCL
- Chłoniaki o przebiegu burzliwym: chłoniak Burkitta (B) i chłoniak limfoblastyczny (T lub B-LBL).

W pierwszej grupie chłoniaków w stopniu zaawansowania klinicznego I-II radioterapia może być stosowana jako samodzielna metoda terapeutyczna o założeniu radykalnym [3]. Jednakże częściej bywa wykorzystywana jako leczenie paliatywne, uzupełniające po chemioterapii. W drugiej grupie chłoniaków radioterapia jest stosowana przede wszystkim jako metoda radykalna w skojarzeniu z chemioterapią – leczenie konsolidujące. Rzadziej jako forma leczenia paliatywnego. W leczeniu chłoniaka Burkitta radioterapia nie odgrywa znaczącej roli, w pojedynczych przypadkach może być rozpatrywana jako postępowanie objawowe. W chłoniaku limfoblastycznym radioterapia jest nadal ważnym elementem skojarzonego leczenia radykalnego. Złożone protokoły terapeutyczne uwzględniają uzupełniające napromienianie zmian węzłowych w śródpiersiu, szczególnie przy dużej masie guza stwierdzonej wyjściowo. Ponadto w wybranych przypadkach należy rozważyć TBI jako element kondycjonowania przed procedurą PBSCT.

Chłoniaki pozawęzłowe

Chłoniaki pozawęzłowe stanowią około 1/3 wszystkich przypadków chłoniaków nie-Hodgkina, w przeciwieństwie do chłoniaka Hodgkina, w którym prezentacja pozawęzłowa jest rzadka. Najczęstszą grupę chłoniaków pozawęzłowych stanowią chłoniaki przewodu pokarmowego – 25-35% przypadków w tej grupie. 18-28% stanowią chłoniaki pierścienia Waldeyera i innych lokalizacji w obrębie głowy i szyi (m.in. zatok obocznych nosa, nosogardła, ślinianek, tarczycy). Trzecią w kolejności grupę chłoniaków pozawęzłowych stanowią chłoniaki skóry. Chłoniaki węzłowe i pozawęzłowe o tym samym typie histopatologicznym, stopniu zaawansowania klinicznego i tych samych czynnikach prognostycznych są leczone wg tych samych algorytmów i mają podobne rokowanie. Techniki radioterapii stosowane w chłoniakach pozawęzłowych są podobne do tych, które wykorzystuje się w leczeniu guzów litych tych samych narządów, a więc przede wszystkim planowanie 3D i technika intensywnej modulacji wiązki (IMRT). Jednakże preferuje się szersze marginesy i zwykle w objętości napromienianej są również regionalne węzły chłonne. Skuteczne dawki terapeutyczne rzędu 30–50 Gy są niższe od tych, które konieczne są w leczeniu guzów litych, co pozwala na napromienianie większych objętości tkanek z mniejszym ryzykiem powikłań [2].

Napromienianie całego ciała (TBI)

Jest to szczególna metoda radioterapii stosowana jako element kondycjonowania łącz- nie z chemioterapią w wysokich dawkach przed procedurą przeszczepową komórek macierzystych szpiku – własnych lub od dawcy (spokrewnionego lub niespokrewnionego).

Kwalifikacja odbywa się w wybranych przypadkach chorych obciążonych AML, ALL, MCL. Celem jest maksymalna redukcja puli komórek nowotworowych oraz wywołanie immunosupresji, co zmniejsza ryzyko odrzucenia alloprzeszczepu. Mieloablacyjnie TBI najczęściej stosowane jest wg dwóch protokołów:

- 10 Gy w 5 frakcjach po 2 Gy, 2 frakcje dziennie, ograniczenie dawki na płuca do 8 Gy
 - 12 Gy w 6 frakcjach po 2 Gy, 2 frakcje dziennie, ograniczenie dawki na płuca do 10 Gy.
- Jest również możliwość kondycjonowania TBI w dawkach niemieloablacyjnych rzędu 2 – 4 Gy, co zmniejsza toksyczność procedury.

Technika TBI jest trudna, pracochłonna, wymaga obecności i ścisłej współpracy lekarza i fizyka medycznego w trakcie realizacji procedury, konieczna jest dozymetria in vivo.

Napromienianie połowy ciała

Jest to skuteczna i prosta technika mająca zastosowanie w leczeniu paliatywnym wybranych przypadków chłoniaków nie-Hodgkina. Najczęściej jest wykorzystywana dla chorych z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego. Kwalifikację można rozważyć w zaawansowanym stadium, przy spodziewanym względnie krótkim okresie przeżycia i bez przebytej radioterapii w dawkach radykalnych. Dysponujemy techniką napromieniania górnej połowy ciała (UHBI) – 1 frakcja 6 Gy z dwóch pól p-ległych z równym obciążeniem oraz techniką napromieniania dolnej połowy ciała (LHBI) – 1 frakcja 8 Gy z dwóch pól p-ległych z równym obciążeniem. W wybranych przypadkach można połączyć obie techniki (UHBI + LMBI), stosując minimalny odstęp czasowy tygodni między procedurami.

Radiochemioterapia

Do rozważenia u chorych z rozpoznaniem chłoniaka z limfocytów T/NK typu nosowego w stopniu zaawansowania klinicznego I- II.

Radioterapia 3D lub techniką IMRT, 50 Gy we frakcjach po 2 Gy. Jednocześnie chory powinien otrzymać 3 kursy chemioterapii wg programu DeVIC:

Dx 40 mg/dz. i.v. 1-3 dz.

Vepesid 67-100 mg/m kw. i.v. 1-3 dz.

Ifosfamid 1,0-1,5 g/m kw i.v. 1-3 dz.

Carboplatyna 200-300 mg/m kw i.v. 1 dz.

Wyniki badania klinicznego I i II fazy grupy japońskiej są niezwykle obiecujące [4].

Program jednoczasowej chemioterapii i radioterapii stosowany w tym typie chłoniaka poprawi być może jego fatalne rokowanie.

Napromienianie całej skóry elektronami (TSEBI)

Stosowane w szczególnym typie chłoniaka z limfocytów T naciekającego skórę – w ziarniniaku grzybiastym (MF).

Wykorzystywane są elektrony o energii 6 MeV, najczęściej technika 6 pól w pozycji egipskiej, 3 pola dziennie (przód + prawy skos tylny + lewy skos tylny naprzemiennie z tył + prawy skos przedni + lewy skos przedni), frakcjonowanie po 1,5–2,0 Gy do dawki całkowitej 20–40 Gy. Dość popularna jest również technika obrotowa. Konieczna jest osłona rogówek i soczewek. Problem stanowią obszary niedopromienione: czubek głowy, sto-

py, krocze – wymagające ewentualnego uzupełnienia dawki z pól wydzielonych. Technika TSEBI jest trudna, czasochłonna, wymagająca ścisłej współpracy lekarza i fizyka w trakcie realizacji, konieczna jest dozymetria in vivo.

WSKAZANIA DO RADIOTERAPII W LECZENIU SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO

1. Leczenie radykalne – samodzielna metoda terapii izolowanej postaci szpiczaka
2. Leczenie paliatywne – w skojarzeniu z chemioterapią:
 - Przeciwbólowo przy dolegliwościach niekontrolowanych leczeniem systemowym
 - W zagrządzających lub dokonanych złamaniach patologicznych kości podporowych
 - Odbarczająco w ucisku rdzenia kręgowego lub korzeni nerwowych

W radioterapii paliatywnej szpiczaka plazmocytozowego najczęściej wykorzystywane są następujące schematy frakcjonowania.

- 20 x 2 Gy
- 10 x 3 Gy
- 5 x 4 Gy
- 1 x 6 Gy
- 1 x 8 Gy

Piśmiennictwo

1. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition, 2008.
2. Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The extranodal lymphomas. Semin. Radiat. Oncol. 1995;5:281-300.
3. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, et al. Long-term results with radiotherapy for stage I – II follicular lymphomas. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.2001;51:1219-1227
4. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. J.Clin. Oncol.2009; 27:5594-600.

XXI. Chłoniaki nawrotowe i oporne. Autotransplantacja komórek krwiotwórczych

Joanna ROMEJKO-JAROSIŃSKA

Mimo wdrożenia optymalnego leczenia pierwszorazowego, u ponad 50% chorych na chłoniaki agresywne, u 1/3 chorych na chłoniaka Hodgkina (HL) i około 80% chorych na pozostałe rodzaje chłoniaków dochodzi do nawrotu lub progresji choroby i konieczności wdrożenia kolejnej terapii. Najczęstszą przyczyną nieskuteczności leczenia jest pierwotna lub nabyta oporność na zastosowane leki związana zaburzeniami genetycznymi w komórkach nowotworowych (oporność bezwzględna). Nierzadką przyczyną oporności jest zastosowanie niewłaściwego programu chemioterapii przy pierwszym podejściu leczniczym, powikłania po terapii przeciwnowotworowej wydłużające czas leczenia, czy współistnienie innych chorób ograniczające stosowanie aktywnie działających leków (oporność względna).

Niepowodzenie leczenia obejmuje następujące sytuacje kliniczne:

- progresja choroby w czasie leczenia (oporność pierwotna)
- wczesny nawrót (w czasie krótszym niż 12 miesięcy od uzyskania całkowitej remisji)
- późny nawrót (po 12 miesiącach od uzyskania całkowitej remisji)
- wielokrotne nawroty [6].

W przypadku chłoniaków agresywnych większość nawrotów występuje w ciągu 2 pierwszych lat od pierwszego leczenia, późne nawroty >5 lat dotyczą mniej niż 20% chorych. W HL nawrót lub progresja występuje u 25 – 30% chorych w ciągu pięciu lat od rozpoznania. Natomiast przy rozpoznaniu chłoniaka o powolnym przebiegu u ponad połowy chorych leczenie z powodu nawrotu wdrażamy po ponad 3 latach.

Strategia postępowania

W sytuacji nawrotu choroby często konieczna jest powtórna biopsja podejrzanych zmian w celu weryfikacji i potwierdzenia rozpoznania histopatologicznego. Biopsja powinna być rozwa-

zona szczególnie, jeśli pierwotne rozpoznanie było nie pewne, w przypadku późnego nawrotu choroby po pierwszorazowej terapii, lub gdy bierzemy pod uwagę inne rozpoznanie choroby. Pacjenta należy skierować na ponowną diagnostykę w celu określenia zasięgu choroby i czynników rokowniczych. W przypadku pierwszego nawrotu należy dążyć do zaplanowania maksymalnie radykalnego leczenia biorąc pod uwagę wiek chorego, choroby współistniejące.

W leczeniu nawrotu lub progresji stosuje się różne podejścia lecznicze: odpowiedni wybór chemioterapii drugiej lub kolejnej linii leczenia, podawanie przeciwciał monoklonalnych, leczenie z zastosowaniem chemioterapii w wysokich dawkach (ang. *high dose therapy* – HDT) lub chemio- i radioterapii z następowym autologicznym przeszczepieniem szpiku (ang. *autologous stem cell transplantation* – ASCT) lub allogenicznym przeszczepem szpiku od zgodnego dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego, nowe terapie w ramach badań klinicznych lub chemioterapii niestandardowej.

Najważniejszym celem chemioterapii drugiej czy kolejnej linii leczenia u chorych na chłoniaki agresywne i HL w fazie oporności i nawrotu jest uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Wyrazem efektywności terapii jest zdolność do indukowania całkowitej lub częściowej remisji, po uzyskaniu której można rozważać konsolidację HDT. Terapia drugiej linii wraz z czynnikami wzrostu G-CSF jest wykorzystywana do mobilizacji komórek CD34+ ze szpiku do krwi obwodowej i zbiórki komórek krwiotwórczych będących źródłem dla odnowy układu krwiotwórczego po autotransplantacji. Optymalne leczenie drugiej linii dla chorych na chłoniaki agresywne i na HL nie zostało dotychczas ustalone. W latach 80. i 90. ubiegłego stulecia opracowano wiele programów ratunkowego leczenia chorych w fazie nawrotu i oporności. W skład programów wchodziły leki nie stosowane w terapii pierwszorazowej, aktywne u chorych na chłoniaki, z odmiennym profilem toksyczności, działały synergistycznie, nie podlegały mechanizmowi oporności wielolekowej. Przeprowadzono liczne badania II fazy z programami zawierającymi cisplatynę (ESHAP, DHAP, ASHAP), ifosfamid (ICE, VIP, MINE), antracykliny (EPOCH, CDE, CN3OP), czy gemcytabinę IGEV, GVD, GDP. Programami tymi uzyskano od 50% do 89% odpowiedzi na leczenie, w tym od 15% do 54% całkowitych remisji. Przy braku konsolidacji metodą chemioterapii mieloablacyjnej, długie przeżycie bez objawów choroby osiągnięto u mniej niż 10% chorych, niezależnie od schematu leczenia [4,9,10]. Odpowiednia liczba cykli nie została ustalona, choć leczenie powinno być prowadzone do uzyskania maksymalnej odpowiedzi. W większości ośrodków podawano 2 do 3 cykli, po których oceniano badaniami obrazowymi (TK, PET – TK) odpowiedź na leczenie. Chorych podatnych na terapię drugiej linii, poddawano mobilizacji komórek CD34, i w razie utrzymania remisji kwalifikowano do procedury przeszczepowej. Przy braku obiektywnej odpowiedzi na program ratunkowy, można podjąć próbę doprowadzenia do remisji choroby innym schematem leczenia. Ze względu na brak randomizowanych badań, co do skuteczności programów, wybór leczenia zależy od preferencji danego ośrodka. Najczęściej stosowane schematy przedstawiono w Tabeli 21.1. Znaczącym postępem w przeciwdziałaniu pierwotnej oporności na leki było wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych. Dotychczas najlepiej poznanym przeciwciałem jest rytuksymab – przeciwciało monoklonalne anty-CD20. Zaletą jego jest przeciwnowotworowa aktywność w chłoniakach *de novo* i w fazie nawrotu, dobra tolerancja leczenia, jak i możliwość połączenia z chemioterapią wielolekową bez nasilenia toksyczności leczenia.

Skojarzenie rytuksymabu z chemioterapią wielolekową u chorych na chłoniaki nawrotowe i oporne B komórkowe dało zachęcające wyniki. U chorych wcześniej nieleczonych przeciwciałem anty CD20, dodanie rytuksymabu zwiększyło częstość odpowiedzi, całkowitych remisji [8,13,15]. Natomiast kontrolowane, prospektywne porównanie dwóch chemioterapii ratunkowych, skojarzonych z rytuksymabem u chorych na agresywne chłoniaki oporne i nawrotowe (R-ICE vs R-DHAP) nie wykazało istotnych różnic ich (Odpowiedź: 63,5% vs 62,8%, odpowiednio dla R-ICE vs R-DHAP, $p>0,05$) [3].

Strategia postępowania w nawrotowych chłoniakach o przebiegu powolnym jest odmienna ze względu na mniej agresywny, ale i nieuleczalny charakter choroby. Postępowanie jest indywidualne i podobnie jak przy pierwszym podejściu ma na celu poprawę komfortu życia poprzez zmniejszenie objawów lub powikłań choroby. Szybki nawrót lub progresja w ciągu roku, objawy systemowe, masywna zmiana upośledzająca wydolność narządów, w tym szpiku, wymagają wdrożenia leczenia. Wybór terapii zależy od aktualnej sytuacji klinicznej. Jeśli jest możliwość należy rozważyć włączenie chorego do kontrolowanego badania klinicznego. W kolejnym leczeniu wykorzystuje się klasyczne cytostatyki (leki alkilujące, w tym bendamustynę, analogi puryn, alkaloidy Vinca, itd.), przeciwciała monoklonalne, radioimmunoterapię, inhibitory proteosomaz, leki immunomodulujące np. lenalidomid. Dla chorych na chłoniaki grudkowe, młodych z szybko postępującą chorobą (progresja w ciągu 6 miesięcy), ze średnim lub wysokim ryzykiem według FLIPI metodą postępowania standardowego jest leczenie konsolidujące HDT z autotransplantacją w drugiej lub trzeciej remisyi. Opcją leczenia może być allotransplantacja od zgodnego lub niespokrewnionego dawcy w drugiej lub kolejnej całkowitej lub częściowej remisyi.

Tabela 21.1. Najczęściej stosowane programy w chłoniakach w fazie nawrotu i oporności

PROGRAM	DAWKA	p.o./i.v.	DZIEŃ	Uwagi
DHAP Deksametazon Cytarabina Cisplatyna	40 mg 2000 mg/m ² 100 mg/m ²	p.o. 3h i.v. x 2 24h c.i.v.	1- 4 2 1	Cytarabina podawana we wlewie 3 h z odstępem 12h
ESHAP Etopozyd Metyprednizolon Cytarabina Cisplatyna	40 mg/m ² 500 mg/m ² 2000 mg/m ² 25 mg/m ² /d	i.v. i.v. 3h i.v. 96h c.i.	1 – 4 1 – 4 5 1 – 4	
ICE Ifosfamid Mesna Karboplatyna Etopozyd	5000 mg/m ² 5000 mg/m ² max 800 mg 100 mg/m ²	24h c.i. 24h c.i. i.v. i.v.	2 2 2 1 – 3	Dawka karboplatyny wyliczana z AUC
CN3OP Cyklofosfamid Mitoksantron Winkrystyna Prednisolon	800 mg/m ² 6 mg/m ² 1,4 mg/m ² 100 mg/dziennie	i.v. i.v. i.v. p.o.	1 1 – 3 1 1 – 5	
IGEV Ifosfamid Mesna Gemcytabina Winorelbina Prednisolon	2000 mg/m ² 2600 mg/m ² 800 mg/m ² 20 mg/m ² 100 mg/dziennie	2h i.v. 24h c.i.v. i.v. i.v. p.o.	1 – 4 1 – 4 1 i 4 1 1 – 4	
Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	1	

i.v. dożylnie, c.i.v. wlew ciągły, p.o. – doustnie

Postępowanie w chłoniaku z komórek płaszczka w fazie progresji lub nawrotu polega na wdrożeniu leczenia wysokimi dawkami cytarabiny (DHAP, ESHAP, HYPERCVAD) lub z analogami puryn (fludarabiną, kładrybiną). U chorych w remisji należy rozważyć allo-transplantację jako opcję kliniczną. Chorych tych należy włączać do badań klinicznych.

Czynniki rokownicze

U chorych na chłoniaki nawrotowe i oporne wyłoniono kilka czynników rokowniczych. Czynnikiem najsilniej wpływającym na dalsze losy chorego jest podatność na chemioterapię. Jej wyrazem jest obiektywna odpowiedź na leczenie: całkowita lub częściowa remisja po 2 do 4 cyklach chemioterapii ratunkowej, trwająca, co najmniej 2 miesiące. Chorzy z podatną na chemioterapię chorobą są dobrymi kandydatami do konsolidacji HDT, dzięki której ich prawdopodobieństwo wyleczenia wzrasta. Stan aktywności choroby wraz z podatnością na chemioterapię koreluje znamienne z czasem do progresji choroby (ang. *progression free survival* – PFS) i czasem całkowitego przeżycia (ang. *overall survival* – OS). Pacjenci z prawdziwie oporną chorobą odnoszą nieznaczne korzyści z kolejnych programów chemioterapii ratunkowej, również z HDT. Ich czas przeżycia całkowitego jest krótki i nie przekracza zwykle 24–26 miesięcy [6]. Pacjentów tych można włączać do kontrolowanych badań klinicznych nad nowymi lekami. Chorzy z przetrwałą chorobą odnoszą korzyści z niekrzyżowej chemioterapii i mogą być kandydatami do HDT z ASCT. Chorzy w częściowej remisji lub późnym nawrotem mają znamienne dłuższy czas do niepowodzenia (ang. *event free survival* – EFS) i OS w porównaniu do chorych z wczesnym nawrotem lub chorobą oporną [13].

Kolejne niekorzystne czynniki rokownicze są to krótki czas od pierwotnego leczenia do progresji lub nawrotu, masa guza powyżej 10 cm i trzy lub więcej programy leczenia. Międzynarodowy Wskaźnik Rokowniczy IPI>2 (*International Prognostic Index*) dla chłoniaków agresywnych [2,3,5]. Wśród czynników rokowniczych u chorych na chłoniaka B komórkowego rozważana jest również ekspozycja na rituximab. Badanie CORAL wykazało, że wcześniejsza ekspozycja na rituximab wraz z krótkim czasem do nawrotu jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym przy powtórnej immunochemioterapii [3].

U chorych na chłoniaka Hodgkina, dodatkowo niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi korelującymi z OS i PFS były: zły stan ogólny, wiek >50 lat, stopień zaawansowania III lub IV, objawy systemowe, nawrót pola napromienia, brak całkowitej remisji po pierwszym leczeniu, postać pozawęzłowa choroby, niedokrwistość, niskie stężenie albumin [7,9].

Autotransplantacja komórek krwiotwórczych

Przesłanką do zastosowania chemioterapii w wysokich dawkach było założenie, że przy podaniu standardowych dawek leków u części chorych odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, a zwiększenie dawki może doprowadzić do przełamania oporności, uwrażliwienia komórek nowotworowych na leki i poprawić wyniki leczenia. Ograniczeniem wysokości dawek jest toksyczność narządowa, jedynie w przypadku toksyczności hematologicznej podawanie własnych wcześniej zebranych komórek macierzystych szpiku powinno zapobiec wydłużonej pancytopenii związanej z mieloablacją (zniszczeniem komórek

krwiotwórczych szpiku) wywołaną cytostatykami. Pierwsze próby leczenia HDT z ASCT u chorych na nowotwory limfoproliferacyjne podjęto na początku lat 60. Późniejsze wyniki badań retrospektywnych, nierandomizowanych sugerowały, że podejściem tym można wyleczyć chorych na chłoniaki, którzy nie odpowiedzieli na terapię w standardowych dawkach. Chorzy poddani HDT mieli dłuższe OS, dłuższy czas wolny od choroby i dłuższy EFS w porównaniu do chorych leczonych chemioterapią w dawkach standardowych. W międzynarodowym, prospektywnym randomizowanym badaniu „PARMA” potwierdzono, że zastosowanie HDT z ASCT poprawia wyniki leczenia przez wydłużenie EFS i OS w porównaniu z leczeniem w dawkach konwencjonalnych u chorych na chłoniaki agresywne (5-letnie EFS 46% vs 12%, $p < 0,001$, 8-letnie OS 47% vs. 27%, $p = 0,04$) [12]. Randomizowane, prospektywne badanie III fazy porównujące chemioterapię standardową z leczeniem mieloablacyjnym u chorych na HL również wykazało, że HDT z ASCT umożliwia lepszą kontrolę nad chorobą niż tradycyjne leczenie (3-letni EFS 55% dla HDT/ ASCT i 34% dla konwencjonalnej terapii). Inne badania wskazały, że odległe wyniki: PFS i OS po przeszczepie dla HL wyniosły 40%–50% i 50%–60%, odpowiednio. Obecnie HDT/ASCT jest akceptowanym standardem leczenia chorych na chłoniaki (HL i rozlane z dużych komórek B) pierwotnie oporne lub w pierwszym nawrocie. Przed erą rytuksymabu część randomizowanych badań klinicznych wskazywała na korzyści wynikające z przeprowadzenia HDT z ASCT w pierwszej remisji u chorych na chłoniaki agresywne z 2–3 niekorzystnymi czynnikami według aaIPI. Obecnie przy zastosowaniu immunochemioterapii u chorych na chłoniaki agresywne B komórkowe w pierwszej linii leczenia, nie ma danych, które uzasadniałyby takie podejście. Również nie ma badań randomizowanych dla chłoniaków agresywnych T komórkowych. Jedynie nieliczne badania z udziałem niewielkiej liczby chorych wskazują, że zastosowanie HDT z ASCT w pierwszej remisji może mieć przewagę nad konwencjonalną terapią.

Procedura chemioterapii w wysokich dawkach z przeszczepem szpiku wymaga odpowiedniego przygotowania pacjenta. Pierwszym etapem jest prawidłowa kwalifikacja do autotransplantacji. Według EBMT wskazania do wykonania autotransplantacji w chłoniakach obejmują następujące rozpoznania [1]:

- Chłoniak Hodgkina nawrotowy/chemiowrażliwy lub pierwotna oporność – leczenie standardowe
- Chłoniaki agresywne nawrotowe lub oporne chemiowrażliwe w drugiej lub trzeciej remisji (DLBCL, ATCL, PTCL, MCL, stransformowane FL)
- Chłoniaki agresywne w 1 całkowitej remisji – jako opcja kliniczna u chorych w wysokim indeksie aaIPI 2 – 3, młodych chorych z DLBCL, PTCL ALK ujemnych
- w ramach badań klinicznych (PTCL, MCL)
- Chłoniaki o niskiej złośliwości
 - 2 i 3 całkowita remisja – leczenie standardowe
 - pierwsza całkowita remisja – w ramach badań klinicznych
- Szpiczak plazmocytowy – konsolidacja pierwszej remisji, w nawrocie choroby
- ALL/chłoniak limfoblastyczny jako opcja kliniczna dla chorych z wysokim ryzykiem, w 1 całkowitej remisji bez choroby resztkowej
- CLL – opcja kliniczna w 1 lub drugiej całkowitej remisji.

Kolejnym etapem jest kwalifikacja ze względu na wiek i choroby współistniejące. Najlepszymi kandydatami do autotransplantacji są młodzi pacjenci (limit wieku <65 lat), bez niewydolności narządowej (serca, płuc, nerek, wątroby). Aktywne infekcje wirusowe (np. HIV, HCV, HBS) mogą przyczynić się do czasowej lub całkowitej dyskwalifikacji. Zły stan ogólny, oporność na przetaczanie płytek opóźniają wykonanie przeszczepu. Następną czynnością jest ocena podatności na leczenie drugiej linii w badaniach obrazowych (TK, PET-TK). W wielu badaniach wykazano, że uprzednia podatność na leczenie wpływa na wyniki HDT z ASCT. Zarówno OS, przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival* DFS) i PFS były znacząco dłuższe u chorych, którzy uzyskali CR niż u chorych z PR czy stabilizacją choroby. Kolejnym krokiem w procedurze mieloablacyjnej jest zbiórka komórek krwiotwórczych. Do początków lat 80. źródłem komórek macierzystych dla autologicznej procedury mieloablacyjnej był szpik kostny. Tradycyjnie pobierano komórki hematopoetyczne z talerza kości biodrowej w trakcie operacyjnej zbiórki szpiku. W 1981 roku opisano pierwszą udaną próbę przeszczepienia z komórek macierzystych krwi obwodowej. Najczęściej komórki CD34+ uzyskiwane są metodą aferez z krwi obwodowej poprzez mobilizację czynnikami wzrostu dla granulocytów (G-CSF) i chemioterapii melosupresyjnej takiej jak: ICE, DHAP, ESHAP czy CED z dawką cyklofosfamid od 2 do 7 g/m² i etopozynu 200 mg/m² przez 3 kolejne dni. Kolekcja komórek CD34+ z krwi obwodowej jest bardziej wydajna, a podawana chemioterapia wykazuje dodatkowe działanie cytoredukcyjne. Do wad tej metody należą efekty uboczne czynników wzrostu, głęboka pancytopenia po chemioterapii z koniecznością przetaczania składników krwi, infekcje. Większość chorych wymaga założenia cewnika centralnego do żyły głównej górnej koniecznego do zabiegu aferezy i z tego powodu mogą wystąpić powikłania. Wadą operacyjnej zbiórki szpiku jest konieczność znieczulenia ogólnego pacjenta oraz ograniczona liczba zebranych komórek macierzystych CD34+. Do prawidłowej odnowy hematologicznej konieczna liczba komórek CD34+ wynosi 2 x 10⁶ kg, a komórek jednojądrzastych 2 x 10⁸ kg. W razie zbyt niskiej liczby komórek CD34+ w czasie zbiórki można przeprowadzić ponowną mobilizację, wykonać zbiórkę szpiku lub wspomóc wyrzut plerixaforem. Przyczyną gorszej mobilizacji może być ekspozycja na rituximab, niektóre leki alkilujące (melfalan, leukeran), radioterapia, liczne kursy chemioterapii, lub starszy wiek. Przeciwwskazaniem do rozpoczęcia procedury mieloablacyjnej jest niewystarczająca liczba komórek do przeszczepienia [11].

Właściwym etapem autotransplantacji jest HDT z ASCT. Kondycjonowanie odgrywa główną rolę w autologicznej procedurze mieloablacyjnej. Stanowi leczenie, którego celem jest utrzymanie długotrwałej kontroli nad chorobą lub wyleczenie. Kondycjonowanie może być przyczyną wczesnej toksyczności i śmiertelności. Najczęściej stosowanym obecnie programem kondycjonującym dla chorych na chłoniaki oporne i nawrotowe jest schemat BEAM zawierający karmustynę, etopozyd, cytarabinę i melfalan. [1] Inne podawane programy to CBV (cyklofosfamid, karmustyna, etopozyd), BEAC (karmustyna, cyklofosfamid, etopozyd, cytarabina) lub Mel 200 (melfalan 100 mg/m² przez 2 dni) dla chorych na szpiczaka plazmacytowego.

Po okresie eliminacji cytostatyków następuje reinfuzja komórek krwiotwórczych CD34+. Celem dalszych działań jest zapobieganie lub minimalizacja objawów wczesnych powikłań (leczenie przeciwwymiotne, leczenie infekcji, przetaczanie preparatów krwiopochodnych, leczenie zmian śluzówkowych, podawanie czynników wzrostu itd.). Do póź-

nych efektów niepożądanych autotransplantacji należą wtórne nowotwory, powikłania kardiologiczne, zaburzenia funkcji gonad, zarostowe zapalenie oskrzelików, zmiany skórne w postaci przebarwień, zaćma i niedoczynność tarczycy. Wśród wtórnych nowotworów występują zespoły mielodysplastyczne, ostre białaczki, chłoniaki oraz guzy lite. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu jest w pierwszym roku po autotransplantacji 1,2 / na 100 chorych i w kolejnym roku maleje do 0,4 na 100 chorych i na tym poziomie utrzymuje się przez kolejne lata. Śmiertelność po autotransplantacji jest niska <5%, i przy dobrej kwalifikacji autotransplantacja należy do bezpiecznych procedur.

Leczenie nawrotu u chorych na chłoniaki po HDT/ASCT jest trudne. Choroba ma najczęściej charakter bardzo agresywny z opornością na kolejne leczenie i występuje podwyższone ryzyko znacznej toksyczności stosowanej terapii. Chorzy ci są kandydatami do badań klinicznych nad nowymi lekami. Wśród nowo stosowanych leków, obiecującą aktywność wykazują lenalidomid, przeciwciała monoklonalne (brentuximab vetotin, ofatumumab, epratuzumab), inhibitory proteasomu (bortezomib, carfilzomib), inhibitory deacetylacji histonów (romidepsin, panobinostat), enzastauryna, everolimus. Ich aktywność jest intensywnie badana u chorych na chłoniaki w fazie nawrotu i oporności. Część chorych można zakwalifikować do allotransplantacji. U chorych na HL z nawrotem po 5 latach podatnym na leczenie można ponownie rozważyć ASCT.

U wszystkich chorych z chorobą oporną przy kolejnej progresji należy rozważyć, czy podanie kolejnej terapii nie pogorszy jakości i komfortu życia, to jest czy nasilenie toksyczności nie przeważa nad korzyściami z leczenia. Należy zastanowić się nad celowością chemioterapii, a objawy minimalizować objawową terapią.

Piśmiennictwo

1. Apperley J, Carreras E, Gluckman E et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. The EBMT Handbook. ESH. 5-th Edition 2008.
2. Blay J, Gomez F, Sebban C, et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: Analysis of the PARMA trial. Parma Group. Blood 1998; 92:3562-3568.
3. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. J Clin Oncol. 2010; 28(27):4184-90.
4. Gisselbrecht C: Use of rituximab in diffuse large B-cell lymphoma in the salvage setting. Br J Haematol 2008; 143:607-621.
5. Guglielmi C, Gomez F, Philip T, et al. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. J Clin Oncol 1998; 16:3264-3269.
6. Josting A, Reiser M, Rueffer U, Salzberger B, Diehl V, Engert A. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Is there a chance for cure? J Clin Oncol 2000; 18: 332-339.
7. Josting A, Engert A, Diehl V, Canellos. Prognostic factors and treatment outcome in patients with primary progressive and relapsed Hodgkin's disease. Ann Oncol 2002; 13 (Suppl1): 112-116.
8. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004; 103:3684-3688.

9. Kuruvilla J, Keating A and Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 117: 4208-4217.
10. Mendler JH, Friedberg JW. Salvage Therapy in Hodgkin's Lymphoma. *The Oncologist* 2009;14:425-432.
11. Munker R, Lazarus H, Atkinson K. The BMT data book. Cambridge University Press 2009, 2-nd Edition.
12. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapsed of chemotherapy-sensitive non Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540-1545.
13. Sud R, Friedberg JW. Salvage therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma – Impact of prior rituximab. *Haematologica*. 2008; 93(12): 1776-1780.
14. von Tresckow B, Engert A. The Role of Autologous Transplantation in Hodgkin Lymphoma *Curr Hematol Malig Rep* 2011;6(3):172-9.
15. Vellenga E, van Putten WL, van't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20_ NHL: A prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008; 111:537-543, 2008.
16. Körbling M, Freireich EJ: Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation *Blood* 2011; 117: 6411-6416.

XXII. Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych w leczeniu nowotworów układu chłonnego

Iwona WYLEŻOŁ

Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych (AlloHSCT) jest jedyną metodą pozwalającą na wybiórczą eliminację patologicznego klonu komórek nowotworowych. Możliwe jest to nie tylko przez zastosowanie chemioterapii w wysokich dawkach – mieloablacyjnych lub chemioterapii połączonej z napromienianiem całego ciała (TBI), jako leczenia kondycjonującego, lecz również dzięki spodziewanej reakcji immunologicznej przeszczepionych komórek dawcy przeciwko komórkom nowotworowym (*Graft vs Leukemia /Lymphoma* – GvL).

W początkowym okresie AlloHSCT cechował wysoki poziom śmiertelności związanej z procedurą (TRM). Był on efektem toksycznego leczenia mieloablacyjnego, które ograniczało zastosowanie tego typu terapii tylko u ludzi młodych w dobrym stanie ogólnym. Sytuację znacząco zmieniło wprowadzenie do leczenia kondycjonującego schematów chemioterapii o zredukowanej toksyczności, niemeloablacyjnych (RIC), które znacząco zredukowały TRM.

Wskazania do AlloHSCT ulegają ewolucji w związku ze stałą poprawą bezpieczeństwa procedury oraz pojawianiem się nowych danych dotyczących skuteczności metody. EBMT rejestruje rocznie 25 000 transplantacji, z których 10 000 to przeszczepienia allogeniczne. Poprawa wyników AlloHSCTs jest efektem wielu czynników jak np. postęp w dziedzinie biologii molekularnej i cytogenetyki, który umożliwia lepszy dobór dawcy, kwalifikacja biorcy z uwzględnieniem czynników ryzyka TRM, monitorowanie choroby resztkowej i chorób infekcyjnych a także szkolenie i doświadczenie personelu oddziałów transplantacyjnych [1,2].

Do głównych czynników ryzyka wpływających na wyniki leczenia należą: stopień zaawansowania choroby, wiek pacjenta, okres jaki upłynął od momentu rozpoznania do przeszczepu, zgodność tkankowa dawcy-biorcy, płeć. Te czynniki ryzyka kumulują się pogarszając rokowanie lub mogą być niwelowane przez inne korzystne czynniki prognostyczne. Ogólnie

rzecz ujmując śmiertelność zależna od przeszczepu rośnie a odsetek przeżycia maleje wraz z zaawansowaniem choroby, wiekiem, wydłużeniem okresu między rozpoznaniem a przeszczepem, niepełną zgodnością tkankową, kombinacją dawca kobieta – biorca mężczyzna. Kwalifikując chorego do przeszczepu należy przeanalizować wszystkie czynniki ryzyka, tak aby wybrać optymalny sposób leczenia dla pacjenta. Czynniki te należy odnieść indywidualnie do każdego chorego, pamiętając, że wiek metrykalny nie zawsze odpowiada wiekowi biologicznemu [1,3].

Rekomendacje EBMT opierają się na wynikach prospektywnych badań klinicznych, danych rejestru EBMT oraz opinii ekspertów. Nie mają jednak charakteru formalnego, a wiele wskazań będzie zależało jedynie od indywidualnej opinii ośrodka prowadzącego leczenie. Badania retrospektywne oparte na obserwacji tysięcy pacjentów kładą nacisk nie tylko na długość przeżycia, ale również na jakość życia pacjentów po przeszczepie oraz późne efekty uboczne leczenia. Głównymi wskazaniami do AlloHSCT są ostre białaczki szpikowe (33% wszystkich allotransplantacji), białaczki limfoblastyczne, zespoły mielo-dysplastyczne, przewlekła białaczka szpikowa oporna na inhibitory kinazy tyrozynowej, a w dalszej kolejności nowotwory układu chłonnego (Tabela 22.1.) [2,3].

Tabela 22.1. Wskazania do allo-HCT w chłoniakach wg EBMT

rozpoznanie	Grupa ryzyka	Transplantacja allogeniczna	
	Stadium choroby	Dawca – rodzeństwo	Dawca – niespokrewniony
Ostra białaczka limfoblastyczna	Grupa wysokiego ryzyka, Ph(+)	Standard leczenia	Opcja lecznicza
	Grupa standardowego ryzyka CR>1	Standard leczenia	Opcja lecznicza
NHL agresywne	CR>1, PR	W ramach badań klinicznych	W ramach badań klinicznych
Chłoniaki o mniejszej złośliwości	CR1	Niezalecana	Niezalecana
	CR>1	Opcja lecznicza	W ramach badań klinicznych
Chłoniak Hodgkina	CR1, grupa wysokiego ryzyka	Niezalecana	Niezalecana
	Postać nawrotowa, PR	Opcja lecznicza	Opcja lecznicza
	Postać oporna	W ramach badań klinicznych	W ramach badań klinicznych
Szpiczak plazmocytowy	CR1	Niezalecana	Niezalecana
	CR>1, PR, grupa wysokiego ryzyka	Opcja lecznicza	W ramach badań klinicznych
Przewlekła białaczka limfocytowa	Grupa wysokiego ryzyka, dobry stan biologiczny	Opcja lecznicza	Opcja lecznicza

Według EBMT wskazania mogą mieć charakter postępowania standardowego, o ustalonej korzyści dla pacjenta, potwierdzonej badaniami klinicznymi. Mogą mieć również charakter opcji leczniczej, gdzie kwalifikacja do przeszczepu jest bardzo trudna, wymagająca bardzo szczegółowej analizy korzyści i ryzyka, jakie niesie ze sobą przeszczep i należy do najtrudniejszych decyzji, ze względu na różnorodność doniesień, związanych zarówno z rzadkością rozpoznania, jak i różnorodnością dotyczącą samej procedury transplantacyjnej. Dlatego też, przeszczepienia te powinny być przeprowadzane w ośrodkach o dużym doświadczeniu.

Trzecim rodzajem transplantacji są procedury wykonywane w ramach prób klinicznych dla nowych procedur transplantacyjnych związanych z chorobą, jak i metodyką.

Czwartą kategorię stanowią transplantacje niezalecane, ze względu na zbyt duże ryzyko dla pacjenta przy niewielkich korzyściach, poparte badaniami klinicznymi.

Badania EBMT analizują również różne schematy leczenia kondycjonującego klasyfikując je do 3 grup jako standardowe, o zredukowanej intensywności i zintensyfikowane.

Przez ostatnie 10 lat byliśmy świadkami diametralnych zmian w sposobie podejścia do AlloHSCT oraz przeprowadzania samej procedury, gdzie zaczęły dominować schematy leczenia kondycjonującego o zredukowanej toksyczności, o działaniu niemieloablacyjnym, które pozwoliły jednocześnie na rozszerzenie wskazań do AlloHSCT w leczeniu chłoniaków.

Dane te są oparte na analizie opublikowanych w ostatnim czasie wyników licznych badań klinicznych o charakterze randomizowanym, prospektywnym, jak i retrospektywnym.

Chłoniaki nie-Hodgkina

Opublikowane przez Mohameda L. i wsp. wyniki retrospektywnej analizy stosowania AlloHSCT w chłoniakach ogólnie przeprowadzone na grupie 220 chorych, wykazały ogólnie 3-letnie przeżycie całkowite (OS) na poziomie 53% dla przeszczepów RIC i 45% dla przeszczepień z kondycjonowaniem mieloablacyjnym, wskazując przy tym na wyższy odsetek zgonów nie związanych z nawrotem (NRM) u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu – 35 v 25% [4]. Wiele nadziei pokłada się w transplantacji RIC w leczeniu opornych postaci przewlekłej białaczki limfocytowej o niekorzystnych czynnikach rokowniczych. Przeprowadzone przez Mohameda L. badanie grupy 82 chorych wykazało 5-letnie przeżycie wolne od choroby na poziomie (PFS) 39%, OS – 50%, a także niewielki, jak na transplantację allogeniczną odsetek NRM na poziomie 23% po 5 latach [5].

Wyniki badań HO18 oraz HO37 opublikowane przez Jan J. i wsp. na grupie 433 chorych z rozpoznaniem chłoniaków z prekursorowych komórek –B i T, wykazały znamienne przewagę AlloHSCT nad przeszczepami autologicznymi macierzystych komórek krwiotwórczych (AHSCT), które pozwoliły na zwiększenie populacji chorych osiągających remisję, wyrażone przeżyciem wolnym od choroby (DFS), do 60% z 42% po 5 latach. W grupie chorych po allotransplantacji obserwowano zmniejszenie liczby nawrotów (RR) do 24% z 55%, jednak większy odsetek NRM 16% v 3% [6,7].

Zachęcające są wyniki RIC u chorych z nawrotową postacią chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL) opublikowane przez Kirsty J. i wsp., którzy badali chorych leczonych wcześniej minimum 5 liniami chemioterapii. W tej grupie chorych 4-letnie OS osiągnęło 48% pacjentów i tyle samo pozostawało wolnych od niekorzystnych zdarzeń (EFS) [8].

RIC potwierdziło swoją skuteczność również w leczeniu nawrotowych chłoniaków grudkowych (FL). W badaniu przedstawionym przez Issa F. Khouri OS po 60 miesiącach uzyskało 85% chorych natomiast PFS 83%. W kondycjonowaniu badacze zastosowali fludarabinę z cyklofosfamidem i Rituximabem. W analizowanej grupie znaleźli się również pacjenci, którzy otrzymali komórki macierzyste od dawcy niespokrewnionego i z tego powodu ich leczenie kondycjonujące było wzbogacone jeszcze o surowicę antylimfocytarną.

W profilaktyce choroby przeszczep przeciw gospodarzowi stosowano takrolimus z metotreksatem [9,10,11,12,13,14].

Szpiczak plazmocytowy

W ostatnich 10 latach obserwuje się znaczącą poprawę wyników leczenia szpiczaka mnogiego (MM), wyrażone w zwiększeniu liczby pacjentów, którzy uzyskali remisję całkowitą (CR), lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR), co wiąże się z wprowadzeniem do standardu leczenia wysokodawkowanej chemioterapii z autotransplantacją macierzystych komórek krwiotwórczych (AHSCT).

W porównaniu ze standardową chemioterapią CR uzyskiwało odpowiednio 50% względem 17% pacjentów, mediana OS wynosiła 71 miesięcy vs 48 miesięcy. Niektóre badania donoszą o przewadze przeszczepu tandemowego nad pojedynczym w połączeniu z leczeniem indukującym. Szereg randomizowanych badań klinicznych dowodzi jednocześnie, że najlepszym kondycjonowaniem mieloablacyjnym jest Melfalan 200 mg/m². AlloHSCTs mają swoje znaczące miejsce w leczeniu MM, dając wysoki odsetek CR, jednak niosą ze sobą duże ryzyko TRM. To ogranicza grupę pacjentów kwalifikujących się do tego rodzaju zabiegu i jednocześnie wymaga bardzo ścisłej analizy korzyści i ryzyka związanego z AlloHSCT dla pacjenta w świetle nowych leków skutecznych w leczeniu MM. Należy jednak pamiętać, że AlloHSCT jest jedynym sposobem na uzyskanie CR na poziomie choroby resztkowej (MRD) badanej nie tylko za pomocą cytometru przepływowego ale również metodami cytogenetycznymi dzięki reakcji przeszczep przeciwko-szpiczakowi, czego nie spotykamy w AHSCT. Wyniki badań klinicznych ostatnich lat dowodzą, że wprowadzenie do leczenia MM nowych leków, takich jak bortezomib, talidomid i lenalidomid, pozwala na uzyskanie podobnych wyników jak po AHSCT. Leki te wykazują dużą aktywność u chorych na oporną lub nawrotową postać MM, a leczenie w kombinacji z kortykosterydami, lekami alkilującymi i antracyklinami pozwoliło na uzyskanie bardzo obiecujących wyników. Badania II fazy wykazały uzyskanie CR u 43% lub VGPR 63% chorych. Takie wyniki możliwe były do osiągnięcia jedynie z zastosowaniem AHSCT [15,16,17]. Badania kliniczne analizujące leczenie indukujące BD (Bortezomib + Dexamethasone) wzmocnione przez AHSCT wykazały, że CR i VGPR uzyskało 78% pacjentów. Pod znakiem zapytania stoi również zasadność stosowania w obliczu nowych leków transplantacji tandemowych. Wstępne wyniki badań klinicznych wykazały, że u pacjentów, którzy uzyskali po pierwszej AHSCT CR lub VGPR, wykonanie drugiej transplantacji nie wpłynęło na OS. Prowadzone są również badania z zastosowaniem transplantacji tandemowych AHSCT plus RIC mające na celu poprawę i wydłużenie PFS i OS [18,19]. Schemat ten wykazał lepsze wyniki aniżeli tandemowy AHSCT w zakresie CR oraz wydłużenia mediany OS. Bruno i wsp. [20] opublikowali wyniki badania porównujące tandem AHSCT vs tandem AHSCT plus AlloHSCT w leczeniu chorych do 65. roku życia, które wykazały przewagę sto-

sowania allotransplantacji, która pozwoliła na uzyskanie CR 55% vs 26%. Mediana OS była również znacząco wyższa dla tej grupy i wynosiła odpowiednio 80 vs 54 miesięcy. Jednakże inne badania jak IFM99-03 i IFM 99-04 nie wykazały znaczących różnic pomiędzy tandemowymi AHSCT i tandemem AHSCT plus AlloHSCT [21]. Jako leczenie standardowe pozwalające na uzyskanie wysokiego odsetka CR lub VGPR nadal pozostaje AHSCT, a dla pacjentów, którzy nie uzyskali przynajmniej VGPR po pierwszej transplantacji, jest wykonanie drugiej tandemowej AHCT. Prospektywne badanie PETHEMA opublikowane w 2008 r. przez Rosinol L. et al. porównujące transplantację tandemową AHSCT z tandemem AHSCT plus RIC, jako konsolidację leczenia I linii wykazało znaczące korzyści dla kombinacji z RIC poprzez uzyskanie większego odsetka CR odpowiednio 40 vs 11%, pięcioletniego EFS 41 vs 31%, pięcioletniego PFS 61 vs 34.5%. Jednakże OS po 5 latach było niemal identyczne 61.8 vs 60%.

AlloHSCT jest zarezerwowana dla wybranej grupy pacjentów i zależy od doświadczenia i decyzji ośrodka prowadzącego leczenie [22,23,24].

Chłoniak Hodgkina

AHSCT nadal pozostaje standardem dla opornych i nawrotowych postaci chłoniaka Hodgkina (HL). Jakkolwiek rola transplantacji allogenicznych nie jest do końca ustalona, to jednak w retrospektywnych analizach AlloHSCT cechuje niższy odsetek wznów w porównaniu z AHSCT. Niemniej jednak, łączy się ona z wyższym odsetkiem NRM bez żadnej korzyści jeśli chodzi o przeżycie. Wysoki, trudny do zaakceptowania odsetek NRM skłonił do zmiany mioablastycznego leczenia kondycjonującego na kondycjonowanie o zredukowanej toksyczności szczególnie u pacjentów, którzy wcześniej byli poddani AHSCT. Wyniki z RIC są bardzo obiecujące, szczególnie u chorych z chorobą wrażliwą na chemioterapię wspierane poprzez infuzję leukocytów dawcy (DLI) dla utrwalenia remisji poprzez reakcję przeszczep przeciw – HL.

Pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby po przeszczepie autologicznym, jak pacjenci z potwierdzoną oporną postacią na pierwszą linię leczenia są kandydatami do AlloHSCT.

RICs są obecnie poddawane ocenie u pacjentów, u których nie można z różnych powodów przeprowadzić konwencjonalnej AlloHSCT [23,25]. RIC może być szczególnie korzystny dla chorych poddawanych allotransplantacji ze względu na obniżenie NRM. Wiele grup badaczy donosi o zachęcających wynikach RIC u chorych na HL [26,27,28]. NRM do 100 doby po przeszczepie spadła poniżej 15%, PFS wzrosła z 30% do 50%, jakkolwiek obserwacja była krótka i wynosiła 1,5-2 lat.

Retrospektywne badania Grupy Roboczej ds. Chłoniaków przy EBMT na grupie 168 pacjentów porównujące konwencjonalną AlloHSCT z RIC dla opornych i nawrotowych postaci HL wykazało, że 5-letni PFS jest porównywalne i wynosi odpowiednio 20% vs 18%, 5-letnie OS było lepsze w grupie RIC (odpowiednio 20% vs 28%) co niewątpliwie wiązało się ze znacząco mniejszą NMR w tej grupie (odpowiednio 48% vs 24%) [27]. Prospektywne badanie przeprowadzone przez Peggs K.S. i wsp. wykazało, że zastosowanie w kondycjonowaniu alemtuzumabu w RIC z następowym DLI u pacjentów z nawrotową i oporną postacią HL znacząco poprawiło wyniki, osiągając 4-letnie OS u 62% vs 39%, PFS 39% vs 25% i znacząco niższą śmiertelność niezwiązaną z przeszczepem (NRM) – 7% vs 29% po 2 latach [29].

Chłoniaki agresywne z komórek T

AlloHSCT wydaje się być szansą dla pacjentów chorujących na agresywne chłoniaki T komórkowe, co wykazało przeprowadzone przez Le Gouill'a S. i wsp. badanie. Aż 58% chorych z rozpoznaniem chłoniaka z obwodowych limfocytów T (PTCL) osiągnęło 5-letnie PFS, a OS po 5 latach w tej grupie wynosiło 63%. Jeszcze lepsze wyniki osiągnięto wśród chorych z rozpoznaniem chłoniaka angioimmunoblastycznego T komórkowym (AITL) dla którego 5-letnie PFS wynosił 80% podobnie jak OS [30].

Inne badanie porównujące AlloHSCT z AHSCT w nawrotowych PTCL wykazało znaczącą korzyść w zakresie zarówno PFS jak i OS dla chorych leczonych autotransplantacją (odpowiednio 50% vs 33% oraz 53% vs 39% po 3 latach). Biorąc pod uwagę, że 5 letnie OS chorych z PTCL leczonych konwencjonalną chemioterapią wynosi 38%, wyniki allotransplantacji nie wydają się być zachęcające i pozostają alternatywnym leczeniem dla niewielkiej grupy chorych z tym rozpoznaniem, jako leczenie ratunkowe [31,32].

Wnioski

Wyniki analizowanych przez nas badań wykazały, że przeszczepienia komórek macierzystych wykonywane u pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka są zazwyczaj obciążone dużym ryzykiem powikłań. Dotyczą opornych, nawrotowych postaci choroby, z długim okresem od rozpoznania do przeszczepu, w przedziale wiekowym zbliżonym do 40. roku życia lub powyżej. Jednakże, biorąc pod uwagę rokowanie jakie daje tym chorym konwencjonalna chemioterapia, być może należy kierować tych pacjentów wcześniej do transplantacji allogenicznej i nie traktować jej, jako wyłącznie leczenia ratunkowego.

Ewidentną korzyść wnoszą pacjenci chorzy na chłoniaki, u których zastosowano RIC, gdzie jednocześnie obserwuje się mniejszą toksyczność terapii, wyrażoną znacząco obniżoną NRM przy widocznej reakcji przeszczep przeciwko chłoniakowi, będącej istotą przeszczepu allogenicznego.

Piśmiennictwo

1. Gratwohl, A.; Baldomero, H.; Frauendorfer, K.; Urbano-Ispizua, A.; Niederwieser, D. for the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy ISCT, European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39: 71-87.
2. Gratwohl, A.; Baldomero, H.; Frauendorfer, K.; Urbano-Ispizua, A. for the Joint Accreditation Committee, International Society for Cellular Therapy; European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT. Activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 1069-85.
3. Ljungman, P. [et al.]: for the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 439-49.
4. Sorror, M.L.; Storer, B.E.; Maloney, D.G.; Sandmaier, B.M.; Martin, P.J.; Storb, R.: Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditio-

- ning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. The retrospective analysis (FHCRC; Seattle, WA). *Blood* 2008; 111: 446-452.
5. Sorrow, M.L. [et al.]: Five-Year Follow-Up of Patients With Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Allo-HCT After Nonmyeloablative Conditioning. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4912-4920.
 6. Cornelissen, J.J.; van der Holt, B.; Verhoef, G.E.G.: Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood* 2009; 113: 1375-1382.
 7. Marks, D. I. [et al.]: Unrelated donor transplants in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Blood* 2008; 112: 426-34.
 8. Thomson, K. J. [et al.]: Favorable Long Term Survival After Reduced Intensity Allogeneic Transplantation for Multiple-Relapse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 17: 3328.
 9. Rodrigues, C.A. [et al.]: Analysis of Risk Factors for Outcomes After Unrelated Cord Blood Transplantation in Adults With Lymphoid Malignancies: A Study by the Eurocord-Netcord and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 256-263.
 10. Magni, M.; Di Nicola, M.; Carlo-Stella, C.: High-dose sequential chemotherapy and in vivo Rituximab-purged stem cell autografting in mantle cell lymphoma: a 10-year update of the R-HDS regimen. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 509-511.
 11. Martin, P. [et al.]: Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies; *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1327-1330.
 12. Khouri, I.F.; McLaughlin, P.; Saliba, R.M.; Hosing, C.; Korbling, M.; Lee, M.S.: Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008; 111: 5530-5536.
 13. Reinhard, M. [et al.]: Reduced – toxicity conditioning with fludarabine, BCNU and melphalan in allogeneic haematopoietic cell transplantation: particular activity against advanced hematologic malignancies. *Blood* 2008; 112: 415-425.
 14. Dreger, P. [et al.]: Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21: 12-17.
 15. Corradini, P. [et al.]: Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 1927- 1929.
 16. Galimberti, S. [et al.]: Prognostic role of minimal residual disease in multiple myeloma patients after non-myeloablative allogeneic transplantation. *Leuk. Res.* 2005; 29: 961-966.
 17. Bensinger, W.I.: The current status of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1683-1689.
 18. Maloney, D.G. [et al.]: Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 3447-3454.
 19. Martino, M. [et al.]: Highdose therapy and autologous peripheral blood stem cells transplantation followed by a very low reduced intensity regimen with fludarabine – cyclophosphamide and allograft improve complete remission rate in de novo multiple myeloma patients. *Am. J. Hematol.* 2006; 81: 973-978.

20. Bruno, B. [et al.]: A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356:1110- 1120.
21. Garban, F. [et al.]: Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107:3474-80.
22. Rosinol, L. [et al.]: A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: 3591-3593;
23. Kröger, N.: Mini-Midi-Maxi? How to harness the graft-versus-myeloma effect and target molecular remission after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2007; 21: 1851- 1858.
24. Blade, J.; Rosinol, L.; Cibeira, M. T.; Rovira, M.; Carreras, E.: Hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma beyond 2010. *Blood* 2010; 115: 3655-3663.
25. Robinson, S.; Schmitz, N.; Taghipour, G.; Sureda, A.: Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's disease: Outcome depends primarily on disease status at the time of transplantation. *Blood* 2004; 104: 639a.
26. Alvarez, I. [et al.]: Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: Results of a Spanish prospective cooperative protocol. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 172-183.
27. Sureda, A. [et al.]: Reduced-Intensity Conditioning Compared With Conventional Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma: An Analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 455-462.
28. Sarina, B. [et al.]: Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood* 2010; 115: 3671-3677.
29. Peggs, K.S. [et al.]: Reduced-intensity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma: impact of alemtuzumab and donor lymphocyte infusion on long-term outcomes. *Br. J. Haematol.* 2007; 139:70-80.
30. Le Gouill, S. [et al.]: Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire; *J Clin Onco* 2008; 26: 2264-2271.
31. Feyler, S. [et al.]: The role of high – dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 443-450.
32. Sieniawski, M. [et al.]: Evaluation of enteropathy-associated T- cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood* 2010; 115: 3664-3670.

XXIII. Leczenie wspomagające i przeciwdrobnoustrojowe

Anna DĄBROWSKA-IWANICKA

Leczenie wspomagające jest zagadnieniem bardzo szerokim, obejmującym wiele różnych tematów ważnych w leczeniu onkologicznym. Ze względu na ograniczoną objętość tego rozdziału, jak też i fakt, że leczenie wspomagające w chłoniakach nie różni się istotnie od tego rodzaju terapii stosowanej w innych nowotworach (i zostało wyczerpująco omówione w różnych podręcznikach), w niniejszym rozdziale ograniczono się do profilaktyki i leczenia gorączki neutropenicznej. Wynika to z kilku przyczyn. W wielu przypadkach chemioterapia obciążona jest wysokim – >20% (CHOP-14, ICE, DHAP, chemioterapie wysokodawkowe) lub średnim 10-20% (ABVD, (R)-CHOP-21, FM) ryzykiem gorączki neutropenicznej. Wielu pacjentów jest leczonych z założeniem radykalnym, stąd znaczenie stosowania chemioterapii w należnych dawkach i w odpowiednim rytmie. Ponadto leki stosowane w chorobach hematooonkologicznych mają często wybitne działanie immunosupresyjne – np. kortykosteroidy w wysokich dawkach/stosowane przewlekłe – wpływają na czynność i dystrybucję neutrofilów, monocytów, limfocytów; „maskowanie” objawów infekcji. Fludarabina ma działanie limfocytotoksyczne, w głównej mierze na limfocyty CD4+; efekt immunosupresyjny, zwłaszcza w połączeniu z prednizonem może utrzymywać się przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia. Alemtuzumab – wywołuje głęboką i długotrwałą limfopenię u 100% chorych, neutropenię stopnia 3 i 4 u 70% pacjentów. Również stosowany w chłoniakach B-komórkowych rytuksymab ma działanie immunosupresyjne i zaburza liczbę nie tylko limfocytów B, ale wpływa na czynność limfocytów T. Ponadto u pacjentów hematooonkologicznych stwierdza się czasem leukopenię wynikającą z nacieczenia/dysfunkcji szpiku, a także inne zaburzenia związane ze specyfiką choroby – u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową hypogammaglobulinemię, a u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym hypogammaglobulinemię czynnościową [1]. (NCCN) Przekłada się to na zwiększone ryzyko gorączki neutropenicznej – występuje u >80% pacjentów

z rozrostami hematologicznymi, u których występuje neutropenia w trakcie ≥ 1 cyklu chemioterapii, w porównaniu z 10-50% chorych z guzami litymi [2]. Również śmiertelność w przebiegu gorączki neutropenicznej jest wyższa u chorych z rozrostami hematologicznymi – do 11%, w porównaniu z 5% u pacjentów z guzami litymi [3]. Stąd tak ważna rola profilaktyki i leczenia gorączki neutropenicznej, czyli zapobieganie zakażeniom, empiryczne oraz celowane zwalczanie zakażeń.

Według definicji neutropenia to całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych poniżej 0,5 G/l lub poniżej 1 G/l ze spodziewanym spadkiem poniżej 0,5 G/l w przeciągu 48 godzin [1] (*National Cancer Comprehensive Network* – NCCN, *European Society of Medical Oncology* – ESMO). W postępowaniu z pacjentem ważny jest stopień neutropenii – neutrofile 0,1-0,5 G/l – upośledzenie odporności znacznego stopnia; neutrofile $< 0,1$ G/l – chory pozbawiony możliwości obrony przed infekcjami. Liczy się też czas trwania: obniżenie krótkotrwałe – do 7 dni, obniżenie długotrwałe – ponad 7 dni [1,2]. Przy długotrwałej i głębokiej neutropenii wzrasta znacznie ryzyko wystąpienia gorączki, ale też i poważnych infekcji, o etiologii nie tylko bakteryjnej, ale i w późniejszym przebiegu, grzybiczej.

Rola profilaktyki przeciwbakteryjnej przez wiele lat nie została jasno określona, dopiero opublikowane w pierwszej dekadzie XXI wieku metaanalizy pozwoliły na określenie klinicznych korzyści i wskazań do jej stosowania [4-6]. Wyniki tych metaanaliz wykazały, że stosowanie fluorochinolonów w profilaktyce u pacjentów zagrożonych długotrwałą (powyżej 7 dni) neutropenią zmniejsza nie tylko liczbę mikrobiologicznie udokumentowanych infekcji i bakteriemii, ale też ryzyko zgonu. Na podstawie wyników ww. badań panele ekspertów NCCN i *Infectious Disease Society of America* (IDSA) [1,2] wydały zalecenia rozważenia zastosowania profilaktyki flurochinolonami (preferowana lewofloksacyna 500 mg/dz.) u pacjentów wysokiego ryzyka o przewidywanym czasie trwania neutropenii ($\leq 0,1$ G/l wg IDSA, 1,0 G/L wg NCCN) > 7 dni. Są to przede wszystkim pacjenci z ostrymi białaczkami, po allogenicznej transplantacji komórek macierzystych (alloHSCT), z chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi GVHD), niektórzy pacjenci z agresywnymi chłoniakami. Przy ocenie ryzyka neutropenii pod uwagę należy wziąć rodzaj stosowanej chemioterapii, w tym leki o działaniu wybitnie immunosupresyjnym jak analogi puryn, alemtuzumab, rodzaj i stan zaawansowania choroby (np. zajęcie szpiku), linię leczenia oraz czynniki związane z pacjentem. Szczególną korzyść z profilaktyki fluorochinolonami odnoszą pacjenci po I kursie chemioterapii, a także po epizodach gorączki neutropenicznej w uprzednich cyklach. Ze względu na ryzyko narastania oporności, w tym infekcji o etiologii *Clostridium difficile*, gronkowcem metycylinoopornym, profilaktyka fluorochinolonami nie powinna być stosowana u chorych z ryzykiem neutropenii o krótkim czasie trwania.

Oddzielnym zagadnieniem jest prowadzenie profilaktyki przeciwko pneumocystozie – u pacjentów wysokiego ryzyka zalecana jest profilaktyka: trimetoprim/sulfmetaksazol (960 mg p.o. 3 x w tygodniu). Należą do nich: chorzy po o alloHSCT – min. 180 dni, pacjenci z ostrymi białaczkami w czasie trwania terapii, chorzy leczeni alemtuzumabem – w trakcie i min. 2 miesiące po leczeniu alemtuzumabem i/lub aż liczba CD4+ wzrośnie powyżej 200/mcl. U pacjentów wysokiego ryzyka, takich jak: chorzy leczeni analogami puryn, otrzymujący przewlekłe leczenie immunosupresyjne (glikokortykosteroidy), pacjenci po autoHSCT – 3-6 miesięcy po HSCT, profilaktyka p.pneumocystozie jest do rozważenia [1].

Profilaktyka p.grzybicza również dotyczy tylko wybranych grup chorych z wysokim ryzykiem infekcji grzybiczych. Jeśli przewidywany czas trwania neutropenii wynosi < 7 dni nie ma potrzeby jej stosowania [1,2]. Grupę chorych z ryzykiem pośrednim i wysokim stanowią pacjenci z ostrymi białaczkami, zespołem mielodysplastycznym (MDS), po autoHSCT, alloHSCT, z GVHD – zalecana profilaktyka (wyniki badań randomizowanych – zmniejszenie liczby kolonizacji i inwazyjnych kandydoz, zmniejszenie śmiertelności w alloHSCT, przewlekłym GVHD). Na podstawie tych badań panele ekspertów NCCN i IDSA wydały zalecenia dotyczące stosowania leków w profilaktyce p.grzybiczej [1,2]. Lekiem najszerzej stosowanym jest flukonazol w dawce 400 mg/dz. (białaczki do momentu ustąpienia neutropenii, alloHSCT – min. 75 dni po HSCT, autoHSCT przy wysokim ryzyku zmian śluzówkowych i przewidywanej długotrwałej neutropenii, np. przy niestosowaniu czynników wzrostu dla granulocytów). Przy stosowaniu flukonazolu należy pamiętać o tym, że niektóre szczepy *Candida* jak *C. glabrata*, *C. krusei* są na niego odporne. U pacjentów po HSCT alternatywą do flukonazolu jest mikafungina w dawce 50 mg /dz. iv. Innymi lekami możliwymi do zastosowania w profilaktyce p.drożdżakom są: itraconazol (400 mg /dz. p.o.), kaspofungina (50 mg 1 x dz. i.v.), worykonazol (200 mg x 2 dz. p.o.) i posakonazol (3 x 200 mg – zawiesina doustna). Ten ostatni jest zwłaszcza rekomendowany u chorych z MDS i ostrą białaczką szpikową w fazie leczenia indukcyjnego. Grupą pacjentów o podwyższonym ryzyku zakażenia są chorzy z wywiadem przebytej inwazyjnej kandydozy, u których rekomendowana jest profilaktyka wtórna. Flukonazol nie ma aktywności przeciwko grzybom z gatunku *Aspergillus*, dlatego pacjenci o znacznym ryzyku rozwinęcia inwazyjnej aspergilozy, tacy jak chorzy z ostrą białaczką szpikową, MDS, chorzy z przebytą inwazyjną aspergilozą, z ryzykiem głębokiej neutropenii >14 dni powinni otrzymywać stosowną profilaktykę. Lekami możliwymi do zastosowania są: posakonazol, worykonazol, itraconazol, kaspofungina, mikafungina, amfoterycyna B [7]. Ta ostatnia możliwa jest do zastosowania w formie dożylniej, doustnej (nie wchłania się z przewodu pokarmowego, skuteczność niepotwierdzona randomizowanymi badaniami klinicznymi) jak i aerozolu. Ze względu na niższą toksyczność przy formie dożylniej zalecane są postacie lipidowe. Najwyższy stopień rekomendacji w profilaktyce inwazyjnych zakażeń kropidlakami w oparciu o badania kliniczne ma posakonazol.

Infekcje wirusem *herpes simplex* (HSV) są istotnym problemem u chorych z toksycznością śluzówkową i z neutropenią – głównie chodzi o reaktywację latentnego wirusa (u 60-80% chorych). Do pacjentów o wysokim ryzyku reaktywacji należą pacjenci seropozytywni w kierunku HSV: z ostrymi białaczkami w okresie chemioterapii i neutropenii, po autoHSCT, alloHSCT (do 30 dni, ale też przy zaostreniach GVHD), chorzy leczeni alemtuzumabem (min. 2 miesiące po leczeniu, aż $CD4+ \geq 200$ /mcl). Pacjentom tym zalecana jest profilaktyka acyklowirem (min. dawka dobową 1600 mg podzieloną na 2-4 dawki) lub walacyklowirem 500 mg – 2-3 x dziennie. Należy też rozważyć takie postępowanie u chorych o pośrednim ryzyku reaktywacji, takich jak chorzy z chłoniakami z wydłużonym okresem neutropenii czy też leczeni wysokimi dawkami glikokortykosteroidów czy analogami puryn (fludarabina). Ważne jest też, aby pamiętać, że u pacjentów, u których doszło do reaktywacji wirusa HSV wskazana jest profilaktyka j.w. podczas wszystkich epizodów neutropenii indukowanej przez leczenie przeciwnowotworowe. Pacjenci z głębokimi zaburzeniami odporności komórkowej, którzy przebyli wcześniej zakażenie wirusem *varicella zoster* (VZV) są narażeni na jego re-

aktywację. Przykładowo reaktywacja i objawy infekcji VZV ma miejsce u 30% chorych po alloHSCT bez profilaktyki. Pozostałe grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku to chorzy po autoHSCT, pacjenci z rozrostami hematologicznymi z wydłużonym okresem neutropenii, czy leczeni alemtuzumabem lub fludarabiną, a także pacjenci w trakcie terapii bortezomibem – zalecana profilaktyka acyklowirem lub walacyklowirem od 1-2 miesięcy do 12 miesięcy u chorych z wywiadem przebytej ospy wietrznej [1,2].

Kolejną chorobą o etiologii wirusowej, która może stanowić zagrożenie życia pacjenta jest choroba cytomegalowirusowa. Najczęściej dochodzi do reaktywacji wirusa, rzadziej mamy do czynienia z zakażeniem *de novo*. Pacjenci z wysokim ryzykiem choroby CMV to chorzy po alloHSCT (seropozytywni albo u których dawca był seropozytywny – od 1 do 6 miesięcy po HSCT); chorzy z GVHD, gdy $CD4 < 100/\text{mcl}$; pacjenci leczeni alemtuzumabem – min. 2 miesiące po leczeniu, aż $CD4 \geq 100/\text{mcl}$. Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku należą też chorzy powyżej 65. r.ż., z niską liczbą limfocytów T $CD4+$ (poniżej $50/\text{mcl}$), leczeni analogami puryn oraz jednocześnie, glikokortykosteroidami. Zalecany postępowaniem u takich pacjentów jest leczenie preemtywne – wyprzedzające objawy, tzn. monitorowanie, czyli oznaczanie raz w tygodniu CMV DNA metodą PCR i przy dwóch dodatnich wynikach wdrożenie terapii wyprzedzającej (gancyklowir 5 mg/kg i.v. co 12 godzin, walgancyklowir 900 mg p.o. 2 x dz.) przez min. 2 tygodnie, aż CMV DNA PCR będzie ujemny. Strategia leczenia wyprzedzającego jest preferowana nad typowe leczenie profilaktyczne ze względu na działania uboczne gancyklowiru i brak dostatecznej ilości badań klinicznych dla walgancyklowiru. W monitorowaniu dopuszczalne jest też oznaczanie stężenia antygeny CMV pp65 [8].

Oddzielnym zagadnieniem jest profilaktyka reaktywacji wirusa HBV. Problem ten dotyczy wszystkich pacjentów HbsAg (+) oraz w mniejszym stopniu HbsAg (-) i antyHbc (+) leczonych chemioterapią, a zwłaszcza immunochemioterapią z udziałem przeciwciał antyCD20+. Definicja reaktywacji to wzrost aktywności transaminaz $> 3 \times$ powyżej górnej granicy normy (lub o ponad 100 U/l) połączony z co najmniej 10-krotnym wzrostem HBV DNA (albo wzrostem do $> 10^8$ IU/ml) [9]. Klinicznie reaktywacja HBV może przyjmować różne postacie: od bezobjawowego wzrostu aktywności transaminaz do piorunującego zapalenia wątroby, często z powikłaniem śmiertelnym. U pacjentów z chłoniakami ryzyko reaktywacji jest większe niż u chorych z guzami litymi i wynosi od 24 do 67%, ze śmiertelnością od 4 do 41% [9]. Ma to związek zarówno z wymienionym powyżej leczeniem rytuksymabem [10,11], jak i też zastosowaniem glikokortykosteroidów w schematach chemioterapii. Ryzyko reaktywacji HBV jest związane z pewnymi czynnikami, z których najważniejsze jest wysokie stężenie HBV DNA przed chemioterapią – powyżej 20 000 IU/ml; pozostałe to: płeć męska, młodszy wiek, obecny antygen HBe. Jest ono znacznie niższe (4% vs 41%) u chorych, którzy wyeliminowali antygen Hbs (HbsAg (-), antyHbc (+)) – tak zwana ukryta infekcja (wykrywalne są bardzo niskie stężenie HBV DNA). Należy pamiętać, że w tej grupie pacjentów – z ukrytą infekcją HBV antyHbc (+) – ryzyko reaktywacji wzrasta, jeśli są oni leczeni rytuksymabem – wtedy może być 5-krotnie wyższe niż u chorych leczonych bez zastosowania tego przeciwciała. Zalecany postępowaniem u pacjentów z HbsAg (+), a także antyHbc (+) w trakcie chemioterapii i immunochemioterapii jest stosowanie profilaktyki/wirusowej w celu zapobieżenia reaktywacji wirusa HBV. Na podstawie metaanalizy z 2009 r. 9 badań u chorych z chłoniakami [12] wykazano, że w grupach chorych

otrzymujących profilaktykę lamiwudyną odsetek reaktywacji wynosił 8.6%, a w grupach pacjentów bez profilaktyki – 50.6%. Śmiertelność związana z HBV wynosiła odpowiednio 1.7% vs 5.9%. W rekomendacjach wielu towarzystw naukowych i grup roboczych zaleca się oznaczenie HbsAg i antyHbc u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem chemioterapii [1,2,9,13]. Chorzy, u których wykryto antygen Hbs powinni zostać zbadani pod kątem aktywnej infekcji – oznaczenie aktywności transaminaz, HBeAg, HBV DNA, ocena wątroby w badaniu USG. Przy rozpoznaniu cech zapalenia/włóknienia wątroby (podwyższona aktywność AlaT, HBV DNA >20 000 IU/ml, czy cechy włóknienia w badaniu USG (bądź biopsji wątroby) pacjent powinien rozpocząć leczenie przeciwwirusowe zgodnie z zasadami obowiązującymi w danym kraju – w Polsce jest to leczenie lamiwudyną, po stwierdzeniu braku oporności na ten lek (w 2011 w ramach programu NFZ). Przy braku cech aktywnego zapalenia wątroby chory powinien zacząć profilaktykę lamiwudyną w dawce 100 mg/dz. na 1 tydzień przed rozpoczęciem chemioterapii i kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego. Odnotowano bowiem wiele przypadków reaktywacji HBV po wcześniejszym, 3-miesięcznym zakończeniu profilaktyki lamiwudyną – nawet u 29% pacjentów [12]. Z metaanalizy wynika, że przedłużona profilaktyka lamiwudyną może zwiększyć odsetki przeżyć o 2,4% [12]. U pacjentów z HbsAg (-), ale antyHbc (+) należy oznaczyć HBV DNA – przy wyniku dodatnim obowiązuje wdrożenie profilaktyki jak opisano powyżej. Pacjenci z niewykrywalnym HBV DNA nie otrzymują profilaktyki, ale powinni być monitorowani w trakcie leczenia onkologicznego pod kątem serokonwersji (aktywność transaminaz, HbsAg, HBV DNA). Problemem przy terapii lamiwudyną jest narastanie oporności na ten lek – u chorych immunokompetentnych opisano 24% oporności na lamiwudynę po 1 roku, a 65-70% po 5 latach [9]. Z tego względu chorzy otrzymujący profilaktykę lamiwudyną powinni mieć wykonywane regularne oznaczenia aktywności transaminaz i HBV DNA. W razie wzrostu HBV DNA o 1 wartość logarytmiczną należy wykonać testy oporności i w zależności od ich wyniku modyfikować leczenie. Według niektórych zaleceń (EASL – *European Association for the Study of the Liver*) lamiwudynę profilaktycznie można stosować u pacjentów z wyjściowymi niskimi wartościami HBV DNA i możliwością monitorowania i oznaczenia oporności, a u chorych z wysokimi wartościami HBV DNA należy w profilaktyce podawać inny lek przeciwwirusowy – np. entekawir, tenofowir. Są to jednak preparaty o wiele droższe. Profilaktyka lamiwudyną ani innymi preparatami nie jest, niestety, obecnie zawarta w programie lekowym NFZ.

U pacjentów, u których wystąpi gorączka neutropeniczna, czyli według definicji: gorączka mierzona $1 \times \geq 38,3^{\circ}\text{C}$ (mierzona w j. ustnej) lub $\geq 38^{\circ}\text{C}$ trwająca ponad godzinę u chorych z neutropenią, obowiązują określone zasady postępowania [1,2,3]. Należy pamiętać, o tym, że 50-60% chorych gorączkujących ma rzeczywistą, trudną do zdiagnozowania infekcję, ale czynnik etiologiczny udaje się wyizolować często tylko w 30% przypadków; a u ok. 10-25% gorączkujących pacjentów z agranulocytozą występuje bakteriemia [2]. U pacjentów z neutropenią i objawami infekcji, ale bez gorączki obowiązuje postępowanie jak u chorych gorączkujących. W początkowej fazie zakażenia izolowane są bakterie (bakterie G(+)) – koagulazoujemne gronkowce, gronkowiec złocisty, paciorkowce zieleniejące, enterokoki, – 57%, bakterie G(-) – *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* – 34%, zakażenia mieszane – 9%) [2]. Bakteriemię wywołane przez bakterie G(-) występują rzadziej, ale

obciążone są wyższą śmiertelnością niż przez G (+) (18% vs 5%) [3]. W miarę wydłużania się neutropenii i trwania gorączki neutropenicznej dochodzi do zakażeń wtórnych – bakteriami wieloopornymi, grzybami (*Candida*, *Aspergillus*), wirusami. Najczęstszymi źródłami infekcji są: przewód pokarmowy (śluzówki), zatoki, układ oddechowy, skóra, cewniki naczyniowe. Podstawowe zasady postępowania to: wnikliwe badanie podmiotowe i przedmiotowe, pobranie posiewów krwi – zaleca się pobranie co najmniej dwóch zestawów: 2 x 2 butelki (tlenowe i beztlenowe). Przy założonym wkłuciu centralnym należy pobrać oddzielnie z każdego cewnika oraz z żyły obwodowej. Przy nieobecności cewnika centralnego zaleca się pobranie krwi na posiewy z dwóch oddzielnych wkłuć obwodowych. Wyższą wartość predykcijną mają posiewy z obwodu. Ważna jest objętość pobranej krwi – 20 ml z każdego wkłucia podzielona na zestaw tlenowy i beztlenowy. Wykazano, że zachowanie tych zasad i pobranie dwóch zestawów krwi na posiew z dwóch różnych wkłuć pozwala na wykrycie 80-90% patogenów w krwi u ciężko chorych pacjentów [2]. Kolejnym krokiem jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych, takich jak morfologia krwi obwodowej z rozmazem, stężenie mocznika, kreatyniny, elektrolitów, bilirubiny, aktywności transaminaz. Oznaczenia innych markerów infekcji takich jak białko C-reaktywne czy prokalcytonina nie są rutynowo zalecane. Wymazy i posiewy płynów ustrojowych mają znaczenie w przypadku objawów, takich jak np. biegunka, produktywny kaszel, objawy dyzuryczne, zmiany skórne, podejrzenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Również badania obrazowe powinny być wykonywane w przypadku objawów klinicznych. Jedną z najważniejszych zasad postępowania z pacjentem z gorączką neutropeniczną jest ocena ryzyka dalszych powikłań i na podstawie tego kwalifikacja pacjenta albo do hospitalizacji i antybiotykoterapii dożylniej, albo do leczenia antybiotykami doustnymi poza oddziałem szpitalnym. Do oceny klinicznej pomocna jest skala MASCC (*The Multinational Association for Supportive Care In Cancer*) (1,2,3):

- Objawy choroby – łagodne lub brak – 5 pkt., umiarkowane – 3 pkt., ciężkie – 0 pkt.
- Nieobecność hipofonii (ciśnienie skurczowe >90 mmHg) – 5 pkt.
- Nieobecność POChP – 4 pkt.
- Guz lity albo nowotwór układu krwiotwórczego bez zakażenia grzybiczego w wywiadzie – 4 pkt.
- Bez objawów odwodnienia – 3 pkt.
- Pacjent niehospitalizowany – 3 pkt.
- Wiek poniżej 60. r.ż. – 2 pkt.

Maksymalna liczba punktów – 26. Wynik 21 pkt. i powyżej oznacza niskie prawdopodobieństwo powikłań i niskie ryzyko zgonu.

Pacjent z wysokim ryzykiem powikłań gorączki neutropenicznej wymagający szerospektralnej antybiotykoterapii w warunkach szpitalnych to chory z MASCC poniżej 21 pkt lub spełniający jeden z poniższych warunków:

- Hospitalizacja
- Współistnienie poważnego schorzenia
- Niestabilność hemodynamiczna
- Ryzyko głębokiej ($\leq 100/\text{mL}$) i długiej (>7 dni) neutropenii
- Niewydolność wątroby (transaminazy x 5)

- Niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min)
- Zaburzenia neurologiczne
- Zapalenie płuc, hypoksemia
- Objawy ze strony układu pokarmowego jak bóle brzucha, nudności i wymioty, biegunka
- Zapalenie błon śluzowych st. 3,4 wg WHO
- Zakażenie cewnika naczyniowego.

U pacjentów bez powyższych czynników ryzyka i/lub z MASCC powyżej 21 zalecana jest doustna antybiotykoterapia (dopuszczalna jeśli ciprofloksacyna jeśli nie była stosowana w profilaktyce) w warunkach pozaszpitalnych. Jest to ciprofloksacyna + amoksylicylina z kwasem klawulanowym (klindamycyna dla chorych uczulonych na penicyliny). Takie postępowanie jest skuteczne u ok. 80% pacjentów niskiego ryzyka [2]. Należy pamiętać o tym, że ci chorzy powinni mieć zapewniony całodobowy kontakt z lekarzem i w razie pogorszenia stanu ogólnego możliwość natychmiastowej hospitalizacji i wdrożenia dożylniej antybiotykoterapii. U chorych wysokiego ryzyka zalecane jest podanie jednego z następujących antybiotyków o szerokim spektrum: z grupy karbapenemów (imipenem/cilastatyna 4 x 500 mg i.v., meropenem 3 x 1 g i.v. – kat. 1), cefalosporyn: III generacji (ceftazydim 3 (2) x 2 g i.v. – kat. 2B) lub IV generacji (cefepim 3 x 2 g i.v. – kat. 1), czy piperacylina/tazobaktam 4 x 4,5 g i.v. (kat. 1) [1]. Możliwe jest stosowanie tych antybiotyków w monoterapii lub w połączeniu z aminoglikozydami, chociaż w niektórych zaleceniach (IDSA) nie rekomenduje się stosowania aminoglikozydów w pierwszej linii ze względu na ich oto- i neurotoksyczność oraz brak przewagi skuteczności leczenia skojarzonego nad monoterapią antybiotykami szeroko spektralnymi. Aminoglikozydy mogą być wskazane w leczeniu skojarzonym w przypadku zakażeń o ciężkim przebiegu, wysokim ryzyku infekcji *Pseudomonas aeruginosa*. Cefazydim otrzymał kategorię 2B ze względu na ograniczoną aktywność przeciwko bakteriom G (+) i narastającą oporność niektórych szczepów G (-), w tym *Pseudomonas aeruginosa* [1]. Wankomycyna nie powinna być stosowana rutynowo w leczeniu empirycznym gorączki neutropenicznej [1,2]. Należy pamiętać, że najczęściej identyfikowanym patogenem z posiewów krwi u pacjentów z gorączką neutropeniczną są gronkowce koagulazo-ujemne [2], które rzadko powodują klinicznie pogorszenie stanu chorego; taki pojedynczy dodatni wynik posiewu krwi nie powinien usprawiedliwiać zastosowania terapii wankomycyną. Należy natomiast rozważyć jej podanie w następujących sytuacjach (dawka 4 x 500 mg i.v., modyfikacja w zależności od klirensu kreatyniny): wstrząs czy objawy niestabilności hemodynamicznej; zapalenie płuc udokumentowane radiologicznie; zakażenia związane z cewnikiem naczyniowym (gronkowce koagulazoujemne, odporne na beta-laktamy); dodatnie posiewy krwi – bakterie G (+) przed identyfikacją; kolonizacja pacjenta metycylinoopornymi szczepami gronkowców (MRS+), pneumokokami opornymi na penicyliny i/lub cefalosporyny; zakażenie skóry i/lub tkanek miękkich; ryzyko infekcji paciorkowcami zieleniejącymi opornymi na β -laktamy i fluorochinolony; nasilone zapalenie błon śluzowych (po MTX, Ara-C) przy uprzedniej profilaktyce ciprofloksacyną i/lub stosowaniu ceftazydymu w leczeniu empirycznym. Jeżeli wankomycyna została zastosowana empirycznie, należy dokonać oceny pacjenta po 2-3 dniach i przy braku potwierdzenia mikrobiologicznego należy wycofać jej stosowanie ze względu na ryzyko

narastania oporności wśród bakterii z rodzaju *Enterococcus* i *Staphylococcus*. Linezolid nie powinien być podawany w leczeniu empirycznym, tylko w udokumentowanych infekcjach szczepami opornymi na wankomycynę i/lub w leczeniu zapaleniu płuc szczepami G (+) MRS (+). Po zastosowaniu empirycznej antybiotykoterapii 1 linii należy pamiętać, że przeciętny czas do ustąpienia gorączki u pacjentów z rozrostami hematologicznymi wynosi 5 dni (krócej u chorych z mniejszym ryzykiem i z guzami litymi – 2 dni) przy dobranej antybiotykoterapii [2]. Jeśli stan pacjenta jest stabilny, to według niektórych rekomendacji nie ma konieczności pobierania codziennych posiewów – należy poczekać na wyniki poprzednich [1]. Po 2-4 dniach empirycznej antybiotykoterapii 1 linii należy dokonać oceny stanu pacjenta. Jeśli gorączka ustępuje i posiewy krwi są ujemne, należy kontynuować leczenie dopóki granulocyty obojętnochłonne nie osiągną wartości $>0,5$ G/l z tendencją wzrostową. Jeśli gorączka nie ustępuje, to u pacjentów leczonych doustnie poza szpitalem wskazana jest hospitalizacja i wdrożenie leczenia dożylnego. U chorych już hospitalizowanych obowiązuje wnikliwa ocena stanu chorego i możliwych źródeł infekcji. Jeśli stan kliniczny jest stabilny, spodziewana jest szybka odnowa granulocytów i brak jest udokumentowanego mikrobiologicznie źródła zakażenia, to można kontynuować antybiotykoterapię 1 linii. Przy spodziewanej długotrwałej neutropenii i/lub objawach infekcji, pogarszaniu się stanu pacjenta konieczne jest dalsze szukanie możliwych źródeł infekcji, rozszerzenie spektrum przeciwbakteryjnego (dodanie aminoglikozydu, zmiana na karbapenemy) oraz wdrożenie empirycznego leczenia przeciwgrzybicznego. To ostatnie dotyczy zwłaszcza pacjentów wysokiego ryzyka z uporczywą gorączką, utrzymującą się powyżej 4-7 dni i spodziewanym czasie trwania neutropenii powyżej 7 dni. Tacy pacjenci zazwyczaj otrzymują już profilaktykę przeciw infekcjom drożdżakowym. Możliwe są tutaj dwa sposoby postępowania [1,2,7]. Pierwszym jest empiryczne leczenie przeciwgrzybicze preparatem o aktywności p.kropidlakom – amfoterycyna B (konwencjonalna w dawce 0.5-1.5 mg/kg /dz. i.v.), ale ze względu na mniejszą toksyczność preferowane są formy lipidowe – liposomalna amfoterycyna B 3 mg/kg/dz. i.v., kompleks lipidowy i roztwór koloidowy amfoterycyny B w dawce 5 mg/kg /dz. i.v.). Równie wysoki stopień rekomendacji ma kaspofungina – 70 mg i.v. – 1 dnia, następnie 50 mg i.v./dz. w kolejnych dniach. Worykonazol ma mniejszy stopień rekomendacji, ze względu na brak spełnienia wymogów *non-inferiority* w porównaniu z liposomalną amfoteryczą B, ale jest stosowany przez wiele ośrodków – początkowa dawka 2 x 6 mg/kg i.v., następnie 2 x 4 mg/kg i.v. (2 x 200 mg p.o.). Drugim sposobem postępowania, u niektórych gorączkujących chorych w neutropenii jest przeciwgrzybicze leczenie wyprzedzające – preemptywne – wdrażane na podstawie danych klinicznych – wyników CT zatok/płuc i/lub dodatnich wyników seryjnych badań serologicznych – galaktomannanu lub β -D-glukanu. Takie postępowanie wymaga jednak pewnego doświadczenia i bardziej przyjęte jest wdrażanie empirycznego leczenia przeciwgrzybiczego. U pacjenta z gorączką neutropeniczną zawsze obowiązuje wnikliwe szukanie źródeł możliwej infekcji i szybkie wdrożenie leczenia celowanego: jama ustna – infekcje grzybicze, wirusowe (HSV); przełyk – kandydozy, HSV; zatoki, oczodoły – gronkowiec, aspergilloza, mukormykoza; bóle brzucha, biegunki – *Clostridium difficile*; okolica odbytu – enterokoki; cewnik naczyniowy – MRSA; płuca – wirusy, legionellozy, aspergillozy, mykobakteriozy. W przypadku dodatnich posiewów ważne jest udokumentowanie ustąpienia bakteriemii. Czas trwania celowanej

antybiotykoterapii uzależniony od miejsca infekcji: zakażenie skóry i tkanek miękkich 7-14 dni, bakteriemie G (+) 7-14 dni, bakteriemie G (-) 10-14 dni, gronkowiec złocisty, drożdżaki – ponad 14 dni od pierwszego jałowego posiewu, zapalenie zatok 10-21 dni, bakteryjne zapalenie płuc – 10-21 dni, zapalenie płuc o etiologii *Aspergillus* – 12 tygodni.

W profilaktyce gorączki neutropenicznej bardzo ważnym zagadnieniem klinicznym jest stosowanie czynników stymulujących powstawanie kolonii granulocytów. Postępowanie to w przypadku chłoniaków jest zgodne z obowiązującymi i niedawno opublikowanymi aktualizacjami wytycznych EORTC, ESMO i NCCN i również nie zostało tutaj szerzej ujęte z powodów wyżej wspomnianych [14,15]. Należy jednak wspomnieć, że stosowanie czynników stymulujących powstawanie kolonii granulocytów odgrywa istotną rolę w prowadzeniu chemioterapii u pacjentów z chłoniakami, ze względu na to, że wiele schematów chemioterapii obciążonych jest >20% ryzykiem gorączki neutropenicznej, ale też i wielu pacjentów leczonych jest z założeniem radykalnym, stąd konieczność utrzymania gęstości i intensywności dawki.

Piśmiennictwo

1. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology, Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. V.2,2011, [dostęp:2011-08-12]. Dostępny w Internecie: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
2. A.G. Freifeld, E.J. Bow, K.A. Sepkowitz, M.J. Boeckh, J.I. Ito, C.A. Mullen, I.I.Raad, K.V. Rolston, J-A.H. Young, J.R. Wingard: Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, 2011; 52 (4), e56-e93.
3. J.de Naurois, I. Novitzky-Basso, M.J. Gill, F. Marti, M.H. Cullen, F. Roila: Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology, 2010; 21 (s. 5): v252-v256.
4. A. Gafter-Gvili, A. Fraser, M. Paul, L. Leibovici: Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Annals of Internal Medicine, 2005; 142: 979-995.
5. G. Bucaneve, A. Micozzi, F. Menicetti et al.: Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. New England Journal of Medicine, 2005; 353: 977-987.
6. L.Leibovici, M. Paul, M. Cullen et al.: Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. Cancer 2006, 107 (8): 1743-1751.
7. W.W. Jędrzejczak: Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych, leczenie wyprzedzające i empiryczne. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, 2009; 119: 10-17.
8. A. Waszczuk-Gajda, W.W. Jędrzejczak: Zakażenie CMV u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, w tym chorych po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. W: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowych Konsultantów w dziedzinie: transplantologii klinicznej, chorób zakaźnych, hematologii dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii. Warszawa 2009, s.28-36.
9. J.S. Lubel, P.W. Angus: Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: diagnosis and management. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2010; 25: 864-871.
10. Y. Tsutsumi, A. Shigematsu, S. Hashino et al.: Analysis of reactivation of hepatitis B virus in the treatment of B cell non-Hodgkin's lymphoma in Hokkaido. Annals of Haematology 2009; 88: 375-377.

11. A.M. Evens, B.D. Jovanovic, Y-C. Su, D.W. Raisch, D. Ganger, S.M. Belknap, M-S. Dai, B-C. C. Chiu, B. Fintel, Y. Cheng, S-S. Chuang, m-Y. Lee, T-Y. Chen, S-F. Lin, C-Y. Kuo: Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Annals of Oncology* 2011; 22: 1170-1180.
12. P.D. Ziakas, P. Karsaliakos, E. Mylonakis: Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009; 94(7): 998-1005.
13. E. Brojer: Ukryte zakażenia wirusem HBV w hematologii i transfuzjologii. *Acta Haematologica Polonica* 2009; 40(2): 435-449.
14. M.S. Aapro, J. Bohlius, D.A. Cameron, Lissandra del Laago, J.P. Donnelly, N. Kearney, G.H. Lyman, R. Pettengel, V.C. Tjan-Heijen, J. Walewski, D.C. Weber, C. Zielinski: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer* 2011; 47(1): 8-32.
15. J. Crawford, C. Caserta, F. Roila: Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 2010; 21 (s. 5): v248-v251.

XXIV. Etiologia zakażeń u chorych na chłoniaki

Hanna POŁOWNIAK-PRACKA

Zakażenia u chorych na chłoniaki występują najczęściej jako powikłanie po leczeniu przeciwnowotworowym. W odpowiedzi na stosowane leczenie w wielu przypadkach dochodzi do neutropenii. Pacjenci z neutropenią stanowią zróżnicowaną populację chorych pod względem stopnia narażenia na zakażenie. Właściwa ocena ryzyka infekcji determinuje rodzaj antybiotykoterapii empirycznej, drogę podania leku, czas stosowanego leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Powinna także stanowić podstawę podjęcia decyzji o ewentualnej hospitalizacji [1].

Opracowano szereg schematów oceny stopnia narażenia na ciężkie, zagrażające życiu powikłania u chorych z neutropenią, których podstawą jest status choroby nowotworowej i współistniejące czynniki ryzyka [2,3]. O wysokim ryzyku poważnych infekcji u chorych gorączkujących świadczy przedłużająca się >7 dni neutropenia i spadek liczby neutrofilii <100 kom./ml, wiek <1 roku życia i >65 lat, zmiany w RTG płuc, ból, hipotensja, objawy neurologiczne i inne [1]. Autorzy licznych opracowań [2,3,4] na podstawie wieloletnich obserwacji stwierdzili, że w miarę precyzyjnie można wydzielić grupę chorych o niskim stopniu narażenia na zakażenie, nie obciążonych czynnikami ryzyka, z prawidłowo funkcjonującym układem krwiotwórczym. U pozostałych pacjentów gorączkujących z neutropenią sytuacja może ulec gwałtownej zmianie, w wyniku czego pojawi się konieczność wdrożenia odpowiedniego postępowania leczniczego. W ocenie pacjentów niskiego ryzyka pomocna może być 26 stopniowa skala opracowana w 2000 roku przez *Multinacional Association for Supportive Care in Cancer* – MASCC [3]. Zakażenia u chorych na chłoniaki, zwłaszcza u chorych z neutropenią mają w większości charakter endogenne i najczęściej są to zakażenia oportunistyczne. Źródłem może być flora kolonizująca chorego, często w porównaniu z osobami zdrowymi zmieniona na skutek stosowanego leczenia lub długotrwałego pobytu w szpitalu. W tym przypadku możliwe jest zasiedlanie pacjenta wielooporną florą szpitalną [5,6]. Częściej stwierdza się zakażenia metacyclinoopornymi szczepami *Staphylococcus aureus*

(MRSA – *methicilin resistant Staphylococcus aureus*), wankomycynoopornymi enterokokami (VRE – vancomycin resistant *Enterococcus*), pałeczkami Gram-ujemnymi produkującym β -laktamazy typu ESBL (ESBLs-extended spectrum β -lactamases), β -laktamazy chromosomalne, karbapenemazy metalozależne typu MBL lub karbapenemazy KPC (KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases) i inne. chory z obniżoną odpornością narażony jest również na zakażenia egzogenne drobnoustrojami patogennymi, ale także florą środowiskową rzadko spotykaną w zakażeniach u osób z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym. Istnieje wyraźna różnica w etiologii zakażeń występujących w pierwszym okresie leczenia przeciwnowotworowego, określanych jako zakażenia wczesne (w piśmiennictwie angielskojęzycznym primary lub initial infections), a tymi, które pojawiają się przy przedłużającej się neutropenii, po kolejnych cyklach chemioterapii, określanych jako późne (secondary lub subsequent). Mają one szczególnie ciężki przebieg, a śmiertelność jest dwukrotnie wyższa niż w infekcjach wczesnych [7,8]. Na profil epidemiczny zakażeń późnych podstawowy wpływ mają antybiotyki stosowane w profilaktyce gorączki neutropenicznej. Częste stosowanie np. fluorochinolonów i kotrimoksazolu, leków aktywnych wobec bakterii Gram-ujemnych, zdecydowanie zwiększa ryzyko ciężkich zakażeń w okresie późniejszym o etiologii Gram-dodatniej i zakażeń grzybiczych. Należy liczyć się z selekcją szczepów wieloopornych, wobec których leki stosowane w terapii empirycznej mogą być nieaktywne (9,10). Zdecydowana większość zakażeń u chorych z obniżoną odpornością spowodowana jest florą bakteryjną i wszelkie zmiany w tej grupie najbardziej rzutują na epidemiologię zarówno pod względem pojawiania się rzadko występujących czynników etiologicznych, jak i selekcji szczepów wieloopornych.

Często, zwłaszcza u chorych po przeszczepie szpiku kostnego lub komórek macierzystych dochodzi do zakażeń wirusowych pierwotnych lub reaktywacji zakażeń przetrwałych. Największym zagrożeniem jest zakażenie lub reaktywacja wirusa cytomegalii – CMV [11,12]. Opisano także zakażenia wirusem *Epsteina-Barr* (EBV), *Herpes simplex* (HSV), wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i innymi [13,14,15,16].

Możliwe są również zarażenia pierwotne lub reaktywacja zarażeń pasożytniczych np. *Toxoplasma gondii*, najczęściej dotyczących centralnego układu nerwowego [17,18].

W dalszej części rozdziału przedstawiono etiologię najczęściej występujących zakażeń układowych u chorych na chłoniaki.

Zakażenia w łóżysku naczyniowym

Zakażenia w łóżysku naczyniowym pomimo znacznego postępu w leczeniu i diagnostyce są bezpośrednim zagrożeniem życia. Śmiertelności w porównaniu z ostatnimi dekadami ubiegłego wieku uległa znacznemu obniżeniu, ale nadal jest bardzo wysoka i w krajach uprzemysłowionych wynosi ok. 15%, a w przypadku ciężkiej sepsy może dochodzić do 70% [4,8,19,20,21]. Związane jest to ze zwiększającą się populacją ludzi w podeszłym wieku, osób chorych na nowotwory poddawanych chemioterapii, leczeniu immunosupresyjnemu. Poważnym czynnikiem ryzyka zakażenia w łóżysku naczyniowym jest obecność stałych linii naczyniowych i wprowadzanie coraz bardziej inwazyjnych procedur medycznych. Zakażenia w łóżysku naczyniowym występują u około 35% chorych na nowotwory układu krwiotwórczego z gorączką neutropeniczną. Dla porównania u pacjentów z guzami litymi do zakażenia krwi dochodzi w około 20% przypadków [4,22].

Zakażenie może przebiegać w postaci bakteriemii (fungemii, wiremii), sepsy, ciężkiej sepsy z objawami wstrząsu septycznego. Najczęściej zakażenie ma charakter wtórny wobec pierwotnego źródła. Bakteriemia może występować w przebiegu zakażeń układowych np. zapalenia płuc, zakażenia układu moczowego, skóry, tkanek miękkich i innych [23]. U chorych po chemioterapii źródłem zakażenia wieloukładowego może być przewód pokarmowy. Na skutek uszkodzenia nabłonka jelitowego może dochodzić do translokacji do krwioobiegu flory jelitowej lub toksyn bakteryjnych. Podobnie, u chorych po chemioterapii i radioterapii w wyniku uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej powstają zmiany zapalne na tle zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego, co może być przyczyną infekcji uogólnionej [6,24].

U chorych onkologicznych dominującą rolę w zakażeniach w łóżysku naczyniowym należy przypisać bakteriom Gram-dodatnim, natomiast u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego z neutropenią obserwuje się tendencję do wyrównania udziału flory Gram-ujemnej i Gram-dodatniej [25,26]. Bakterie Gram-dodatnie izolowane z zakażeń krwi to przede wszystkim gronkowce koagulazo-ujemne, *S. aureus* w tym szczepy MRSA, *Streptococcus* z grupy „viridans”, *Enterococcus spp.*, [9,26,27,28]. Obecność gronkowców łączy się głównie z naruszeniem ciągłości skóry, natomiast źródłem infekcji paciorkowcowych może być, jak wspomniano wyżej, uszkodzona śluzówka jamy ustnej. Z grupy bakterii Gram-ujemnych za zakażenie krwi najczęściej odpowiedzialne są pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* – *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* i inne [19,27,28,29]. Znaczący jest udział pałeczek niefermentujących, przede wszystkim *Pseudomonas aeruginosa*, rzadziej *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas fluorescens*, *Comamonas spp.*, *Alkaligenes spp.* [28,30,31]. Poważnym problemem są zakażenia *Stenotrophomonas matophilia* ze względu na naturalną oporność na karbapenemy [32,33,34], czy wieloopornymi szczepami *Acinetobacter baumannii* [35].

U chorych z wkluciem centralnym w ok. 25-70% dochodzi do zakażeń odcewnikowych. Za zakażenia najczęściej odpowiedzialne są gronkowce koagulazo-ujemne, głównie *Staphylococcus epidermidis*, poza tym *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus* i inne. Odsetek szczepów metycylinoopornych wśród gronkowców koagulazo-ujemnych w środowisku szpitalnym jest bardzo wysoki i wynosi zależnie od gatunku ok. 70-90%. W zakażeniach odcewnikowych stwierdza się także obecność pałeczek Gram-ujemnych z rodziny *Enterobacteriaceae* i pałeczek niefermentujących [36,37,38,39,40].

U pacjentów z neutropenią częściej niż u innych chorych występują zakażenia mieszanane, częściej także spotykane są infekcje florą typowo skórną jak *Corenebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes*, czy zakażenia drobnoustrojami o stosunkowo niskiej patogenności z rodzaju *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Pediococcus* [28,41]. U części chorych po masywnej chemioterapii może rozwinąć się ciężkie, zagrażające życiu zakażenie *Listeria monocytogenes*, w niektórych przypadkach przebiegające z zajęciem centralnego układu nerwowego [27,28,42]. Wzrasta udział w zakażeniach krwi bakterii beztlenowych z rodzaju *Bacteroides*, *Clostridium* i innych [43,44].

W zakażeniach grzybiczych w większości przypadków występuje *Candida albicans*. Pozostałe gatunki, odpowiedzialne głównie za zakażenia odcewnikowe, to *Candida parapsilosis* i *Candida tropicalis*, często kolonizujące cewniki dożylnie. Wzrasta udział *Candida glabrata* i *Candida krusei*, szczepów o obniżonej wrażliwości lub naturalnie opornych na flukonazol [28,45].

Zapalenie płuc

Okolo 15-30% zakażeń w gorączce neutropenicznej rozpoznawanych jest jako zapalenie płuc [46,47]. U chorych na chłoniaki, we wczesnym okresie leczenia przeciwnowotworowego, zapalenie płuc może być wywołane przez drobnoustroje typowe dla pozaszpitalnych zakażeń – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [23,48]. Przy przedłużającej się neutropenii u chorych hospitalizowanych za zakażenie dolnych dróg oddechowych najczęściej odpowiedzialne są czynniki typowe dla szpitalnych zapaleń płuc. Są to głównie pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* – *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, pałeczki niefermentujące – *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, spotykane także w zakażeniach u pacjentów ze wspomaganiem oddechem [23,34,47,49,50]. Poważnym problemem są szpitalne i pozaszpitalne zapalenia płuc wywołane przez *S. aureus* zarówno szczepy metycylinowrażliwe, jak i szczepy MRSA [51]. Kontrowersyjna jest natomiast rola w zapaleniu płuc gronkowców koagulazo-ujemnych, ich obecność w materiale klinicznym z dolnych dróg oddechowych świadczy o kolonizacji. Możliwym czynnikiem zapalenia płuc z grupy gronkowców koagulazo-ujemnych jest *S. haemolyticus*. Z punktu widzenia ewentualnej antybiotykoterapii istotnego znaczenia nabiera fakt, że ponad 90% szczepów w środowisku szpitalnym wykazuje oporność na metycylinę. W zachłystowym zapaleniu płuc należy uwzględnić florę beztlenową, najczęściej są to drobnoustroje kolonizujące górne drogi oddechowe z rodzaju *Bacteroides*, *Fusarium*, *Prevotella* i inne.

Za atypowe zakażenia dolnych dróg oddechowych mogą być odpowiedzialne *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Zakażenia *Mycobacterium spp.* i *Nocardia spp.* najczęściej dotyczą chorych z zaburzeniami odporności komórkowej [48].

U ponad 20% chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, zwłaszcza po przeszczepie szpiku kostnego lub komórek macierzystych rozwija się inwazyjne zakażenie grzybicze. Są to typowe zakażenia oportunistyczne i w dużej mierze dotyczą dolnych dróg oddechowych. Najczęściej są to grzyby inwazyjne spowodowane szczepami z rodzaju *Candida*, głównie *C. albicans*, ale także *C. glabrata*, *C. krusei* i innymi. Bezpośrednim zagrożeniem życia u pacjentów z przedłużającą się neutropenią jest aspergiloza inwazyjna, przyczyną której najczęściej jest *Aspergillus fumigatus*. U chorych po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego częstość występowania aspergilozy inwazyjnej wynosi ok. 15-20% i obarczona jest wysoką śmiertelnością nawet do 90% [28,52,53,54,55,56]. Obserwuje się wzrost zakażeń szczepami z rodzaju *Aspergillus* innymi niż *Aspergillus fumigatus*, a także grzybami pleśniowymi z gromady *Zygomycota* oraz z rodzaju *Fusarium* i *Scedosporium*, [57,58]. U chorych z obniżoną odpornością może dojść do śródmiąższowego zapalenia płuc o etiologii *Pneumocystis jiroveci* [28,59,60].

Zakażenie dolnych dróg oddechowych może mieć charakter mieszany, pałeczki Gram-ujemne często występują w połączeniu z grzybami z rodzaju *Candida* lub *Aspergillus* [47].

Największe zagrożenie z zakażeń wirusowych u chorych po przeszczepie szpiku kostnego lub komórek macierzystych łączy się z wirusem cytomegalii [11,12,14]. Dane z piśmiennictwa wskazują także na ciężki przebieg zakażeń EBV, wirusami oddechowymi RSV, wirusem grypy, paragrypy, adenowirusami [13,14,61,62,63,64].

Zakażenia przewodu pokarmowego

Najczęściej spotykanym problemem w zakażeniach przewodu pokarmowego u chorych na chłoniaki są biegunki poantybiotykowe (AAD – *antibiotic-associated diarrhea*). W ogromnej większości przypadków czynnik etiologiczny nie jest ustalony. Ze znanych czynników za objawy biegunki odpowiedzialne mogą być *S. aureus*, *K. oxytoca*, enterotoksyczne szczepy *Clostridium perfringens* [65]. Przyczyną biegunki mogą być także zaburzenia w proporcji flory jelitowej, prowadzące do nadmiernego rozplemu jednego gatunku drobnoustroju np. z rodzaju *Proteus*, *Enterococcus*.

Ocenia się, że około 25-30% chorych z AAD rozwija zakażenie *Clostridium difficile*. Zakażenie najczęściej przebiega w postaci biegunki o różnym nasileniu, w niektórych przypadkach może dojść do rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego [65, 66, 67]. Czynnikiem powodującym nadmierny rozplem *C. difficile* są również cytostatyki.

Jak wspomniano wyżej, u chorych po chemioterapii często dochodzi do uszkodzenia nabłonka jelitowego, co może prowadzić do neutropenicznego zapalenia jelita cienkiego. Są to zakażenia mieszane spowodowane tlenową i beztlenową florą jelitową, chociaż przyjmuje się, że za ciężki przebieg choroby odpowiedzialne jest głównie *Clostridium septicum* [47]. Zakażenie przewodu pokarmowego u osób chorych na chłoniaki może być spowodowane typowymi czynnikami odpowiedzialnymi za zatrucia pokarmowe jak *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, rzadziej *Plesiomonas spp.*, *Aeromonas spp.*, *Campylobacter spp.* Za zakażenia późne, przede wszystkim u chorych z zaburzeniami odporności komórkowej, mogą być odpowiedzialne prątki *Mycobacterium tuberculosis* i *Mycobacterium avium complex* [68].

U chorych z neutropenią częste są zakażenia grzybicze głównie *C. albicans*, ale także *C. glabrata*, *C. krusei*, zwłaszcza u osób, u których stosowano w profilaktyce flukonazol. Poważne zakażenia przewodu pokarmowego u chorych po przeszczepie szpiku kostnego lub komórek macierzystych mogą być wywołane przez norowirusy (69,70), adenowirusy, rotawirusy, a także CMV, HSV (68,71).

Zarażenia pasożytnicze *Cryptosporidium parvum* i *Microsporidium* spotykane są głównie u chorych z AIDS, ale mogą dotyczyć pozostałych osób z niedoborami odporności komórkowej [68,72].

Zakażenia skóry i tkanek miękkich

Zakażenia skóry i tkanek miękkich dotyczą ok. 20% chorych z obniżoną odpornością. Wyróżnia je różnorodność czynników etiologicznych, są to przede wszystkim zakażenia oportunistyczne i mogą być także objawem poważnych zakażeń układowych.

W zakażeniach wczesnych zmiany zapalne skóry i tkanek miękkich spowodowane są przede wszystkim bakteriami Gram-dodatnimi, takimi jak gronkowce koagulazo-ujemne, *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, bakterie beztlenowe. Często są to szczepy reprezentujące normalną florę skórną. Pałeczki Gram-ujemne ze zmian wczesnych izolowane są sporadycznie. W zakażeniach późnych zdecydowanie częściej spotykamy pałeczki Gram-ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* i inne pałeczki niefermentujące, w większości są to już szczepy wielooporne. Z grupy bakterii beztlenowych z miejsc zakażonych częściej są izolowane szczepy z rodzaju *Clostridium* [34,73].

Pacjenci z niedoborami odporności komórkowej mogą wykazywać zwiększoną podatność na zakażenia prątkami atypowymi – *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium fortuitum*, rzadziej *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, a także na zakażenia *Nocardia spp.* [73].

Za zakażenia późne w ok. 50% przypadków odpowiedzialne są grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida* i grzyby pleśniowe z rodzaju *Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium* [57,73]. Z rodzaju *Candida* najczęściej izolowane są *C. albicans* (ok. 60%) i *C. tropicalis* (ok. 20%). Zakażenie skóry *C. tropicalis* może być wynikiem fungemii. Opisano rzadkie, ale o ciężkim przebiegu zakażenia spowodowane przez *Trichosporon spp.* oraz zakażenia *Cryptococcus neoformans*, występujące w przebiegu rozsianej kryptokokozy [73].

Z zakażeń wirusowych skóry najczęściej występują zakażenia wirusem *Varicella zoster*, *Herpes simplex* typu 1 i 2 [73].

Omawiając zakażenia skóry i tkanek miękkich należy wspomnieć o odczynie popromiennym u chorych po radioterapii. Jak wynika z własnych obserwacji odczyn popromienny jest czynnikiem ryzyka zakażeń o zróżnicowanym charakterze. Najcięższy przebieg łączy się z obecnością *P. aeruginosa* i *S. aureus*.

Zakażenia układu moczowego

Zakażenia układu moczowego są jednym z najczęściej występujących zakażeń szpitalnych. Większość zakażeń, podobnie jak w warunkach pozaszpitalnych spowodowana jest *E. coli* i innymi pałeczkami z rodziny *Enterobacteriaceae*, z tym że u pacjentów hospitalizowanych wyższy jest udział drobnoustrojów z rodzaju *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, a także pałeczek spoza *Enterobacteriaceae* [74,75,76]. Zakażenia późne to przede wszystkim infekcje grzybicze o etiologii *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* i inne. Dodatni wynik posiewu w kierunku grzybów nie zawsze jest jednoznaczny z zakażeniem, może świadczyć o kolonizacji [76,77].

U pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego opisano rzadką reaktywację wirusów *Polyomavirus hominis* typu 1 (BKV) i typu 2 (JCV) powodujących krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego [78].

Podsumowanie

Omówiona powyżej etiologia zakażeń u chorych na chłoniaki nie wyczerpuje całości zagadnienia, tym bardziej, że należy liczyć się z ogromną zmiennością w epidemiologii w odpowiedzi na stosowane leczenie i czynniki środowiskowe. Chorzy na nowotwory, a zwłaszcza pacjenci z neutropenią stanowią grupę osób najbardziej podatnych na zakażenia, dlatego też łączenie objawów klinicznych z danymi mikrobiologicznymi i z sytuacją epidemiczną w określonym środowisku ma niezwykle ważne znaczenie.

Piśmiennictwo

1. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al.: Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2011; 52:427-431.

2. Talcott J.A., Siegel R.D., Finberg R. et al.: Risk Assessment in Cancer Patients With Fever and Neutropenia: A Prospective, Two-Center Validation of a Prediction Rule. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10:316-322.
3. Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein E.B. et al.: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18:3038-3051.
4. Viscoli C., Varnier O., Machetti M.: Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40:S240-245.
5. O'Fallon E., Gautam S., D'Agata E.M.C. et al.: Colonization with Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Prolonged Duration and Frequent Cocolonization. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48:1375-1381.
6. van Vliet M.J., Tissing W.J.E., Dun C.A.J.: Chemotherapy Treatment in Pediatric Patients with Acute Myeloid Leukemia Receiving Antimicrobial Prophylaxis Leads to a Relative Increase of Colonization with Potentially Pathogenic Bacteria in the Gut. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49:262-270.
7. Nucci M., Spector N., Bueno A.P. et al.: Risk Factors and Attributable Mortality Associated with Superinfections in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24:575-579.
8. Akova M., Paesmans M., Calandra T. et al.: A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group Study of Secondary Infections in Febrile, Neutropenic Patients with Cancer. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 239-245.
9. Zinner S.H.: Changing Epidemiology of Infections in Patients with Neutropenia and Cancer Emphasis on Gram-Positive and Resistant Bacteria. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29:490-494.
10. Lautenbach E., Strom B.L., Nachamkin I. et al.: Longitudinal Trends in Fluoroquinolone Resistance among Enterobacteriaceae Isolates from Inpatients and Outpatients, 1989-2000: Differences in the Emergence and Epidemiology of Resistance across Organisms. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38:655-662.
11. Ljungman P., Griffiths P., Paya C.: Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34:1094-1097.
12. Barron M.A., Gao D., Springer K.L. et al.: Relationship of Reconstituted Adaptive and Innate Cytomegalovirus (CMV) – Specific Immune Responses with CMV Viremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49: 1777-1783.
13. Teira P., Agbalika F., Bergeron A. et al.: Primary Epstein-Barr Virus Infection with Pneumonia Transmitted by Allogeneic Bone Marrow after Transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: 892-895.
14. Osińska E., Tomaszewska A., Dzieciatkowski T.: Zakażenia betaherpeswirusami u osób z niedoborami odporności. *Post. Mikrobiol.* 2009; 48, 4:267-276.
15. Bitan M.: Epstein-Barr Virus Infection after Stem Cell Transplantation: New Concepts Are Needed Both for the Donor and the Recipient. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43:896-897.
16. Kempinska A., Kwak E.J., Angel J.B.: Reactivation of Hepatitis B Infection following Allogeneic Bone Marrow Transplantation in a Hepatitis B-Immune Patient: Case Report and Review of the Literature. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41:1277-1282.
17. Walker M., Zunt J.R.: Parasitic Central Nervous System Infections in Immunocompromised Hosts. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40:1005-1015.
18. Martino R., Bretagne S., Einsele H. et al.: Early Detection of Toxoplasma Infection by Molecular Monitoring of Toxoplasma gondii in Peripheral Blood Samples after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40:67-78.
19. Llewelyn M.J., Cohen J.: Tracking the Microbes in Sepsis: Advancements in Treatment Bring Challenges for Microbial Epidemiology. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44:1343-1348.

20. Søgaard M., Nørgaard M., Dethlefsen C. et al.: Temporal Changes in the Incidence and 30-Day Mortality associated with Bacteremia in Hospitalized Patients from 1992 through 2006; A Population-based Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52:61-69.
21. Kübler A., Jaeschke R., Jankowski M.: Sepsa i wstrząs septyczny. w: *Choroby wewnętrzne* pod red. A. Szczeklika. 2011. 2250-2255.
22. Yadegarynia D., Tarrand J., Raad I. et al.: Current Spectrum of Bacterial Infections in Patients with Cancer. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37:1144-1145.
23. Carratalá J., Rosón B., Fernández-Sevilla A. et al.: Bacteremic Pneumonia in Neutropenic Patients With Cancer. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158:868-872.
24. Felix D.H.: Oral Problems Associated with Chemotherapy and Radiotherapy [online]. 2006 [dostęp: 27.07.2011]. Dostępny w internecie: http://www.lymphoma.org.uk/...
25. Wisplinghoff H., Seifert H., Wenzel R.P. et al.: Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36:1103-1110.
26. Rolston K.V.I.: Challenges in the Treatment of Infections Caused by Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria in Patients with Cancer and Neutropenia. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40:S246-252.
27. Połowniak-Pracka H., Fuksiewicz A., Magdziak A. et al.: Etiological factors of bloodstream infections in neutropenic patients. *Nowotwory Journal of Oncology* 2001; 51:11-16.
28. Donowitz G.R., Maki D.G., Crnich C.J. et al.: Infections in the Neutropenic Patient-New Views of an Old Problem. *Hematology* 2001:113-139.
29. Diekema D.J., Pfaller M.A., Jones R.N. et al.: Survey of Bloodstream Infections Due to Gram-Negative Bacilli: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29:595-607.
30. Po-Ren H., Lee-Jene T., Hui-Ju P. et al.: Outbreak of *Pseudomonas fluorescens* Bacteremia among Oncology Patients. *J. Clin. Mikrobiol.* 1998; 2914-2917.
31. Escande M.C., Herbrecht R.: Prospective Study of Bacteraemia in Cancer Patients Results of a French Multicentre Study. *Sup. Care Cancer* 1998; 6:273-280.
32. Labarca J.A., Leber A.L., Kern V.L. et al.: Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia in Allogenic Bone Marrow Transplant Patients: Role of Severe Neutropenia and Mucositis. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 195-197.
33. Senol E., DesJardin J., Stark P.C. et al.: Attributable Mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34:1653-1656.
34. Safdar A., Rolston K.V.: *Stenotrophomonas maltophilia*: Changing Spectrum of a Serious Bacterial Pathogen in Patients with Cancer. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45:1602-1609.
35. Maragakis L.L., Perl T.M.: *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46:1254-1263.
36. Seifert H.: The Clinical Importance of Microbiological Findings in the Diagnosis and Management of Bloodstream Infections. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48:S238-S245.
37. Bouza E., Alvarado N., Alcalá L., et al.: A Randomized and Prospective Study of 3 Procedures for the Diagnosis of Catheter-Related Bloodstream Infection without Catheter Withdrawal. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44:820-826.
38. Liñares J.: Diagnosis of Catheter-Related Bloodstream Infection: Conservative Techniques. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44:827-829.
39. Pawińska A.: Zakażenia związane ze stosowaniem cewników centralnych. w: Dzierżanowska D. (red.): *Zakażenia szpitalne*. 2008. 343-357.

40. Rosenthal V.D.: Central Line-Associated Bloodstream Infections in Limited-Resource Countries: A Review of the Literature. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49:1899-1907.
41. Jones R.N.: Contemporary Antimicrobial Susceptibility Patterns of Bacterial Pathogens Commonly Associated with Febrile Patients with Neutropenia. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29:495-502.
42. Brouwer M.C., van de Beek D., Heckenberg S.G.B. et al.: Community-Acquired *Listeria monocytogenes* Meningitis in Adults. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43:1233-1238.
43. Hecht D.W.: Routine Anaerobic Blood Cultures: Back Where We Started?. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44:901-903.
44. Lassman B., Gustafson D.R., Wood C.M., et al.: Reemergence of Anaerobic Bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 895-900.
45. Pfaller M.A., Pappas P.G., Wingard J.R.: Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43:S3-S14.
46. Dettenkofer M., Wenzler-Röttle S., Babikir R. et al.: Surveillance of Nosocomial Sepsis and Pneumonia in Patients with a Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplant: A Multicenter Project. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40:926-931.
47. Rolston K.V., Bodey G.P., Safdar A.: Polymicrobial Infection in Patients with Cancer: An Underappreciated and Underreported Entity. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45:228-233.
48. Rolston K.V.: The Spectrum of Pulmonary Infections in Cancer Patients. *Curr. Opin. Oncol.* 2001; 13:218-223.
49. Niederman M.S., Craven D.E., Bonten M.J. et al.: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Res. Critical Care Med.* 2005; 171:388-416.
50. Bonten M.J.M.: Ventilator-Associated Pneumonia: Preventing the Inevitable. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52:115-121.
51. Rubinstein E., Kollef M.H., Nathwani D.: Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Saphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46:S378-S385.
52. Cornillet A., Camus C., Nimubona S. et al.: Comparison of Epidemiological, Clinical, and Biological Features of Invasive Aspergillosis in Neutropenic and Nonneutropenic Patients: A 6-Year Survey. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43:577-584.
53. Greene S.E., Schlamm H.T., Oestmann J-W. et al.: Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Significance of the Halo Sign. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44:373:379. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44:373-379.
54. Vandewoude K.H., Vogelaers D.: Medical Imaging and Timely Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44:380-381.
55. Garcia-Vidal C., Upton A., Kirby K.A. et al.: Epidemiology of Invasive Mold Infections in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: Biological Risk Factors for Infection According to Time after Transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47:1041-1050.
56. Neofytos D., Horn D., Anaissie E. et al.: Epidemiology and Outcome of Invasive Fungal Infection in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance Registry. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48:265-273.
57. Kauffman C.A.: The Changing Landscape of Invasive Fungal Infections: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacologic Options: Introduction. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43:S1-S2.
58. Leventakos K., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P.: Fungal Infections in Leukemia Patients: How Do We Prevent and Treat Them?. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50:405-415.
59. Jahnz-Różyk K.: Oporonistyczne zapalenia płuc. w: Plusa T. (red.): Zapalenie płuc aktualne problemy kliniczne. Warszawa 1998. 146-153.

60. Ponce C.A., Gallo M., Vargas S.L.: Pneumocystis Colonization Is Highly Prevalent in the Autopsied Lungs of the General Population. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50:347-353.
61. Boeckh M., Englund J., Li Y. et al.: Randomized Controlled Multicenter Trial of Aerosolized Ribavirin for Respiratory Syncytial Virus Upper Respiratory Syncytial Tract Infection in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44:245-249.
62. Khanna N., Widmer A.F., Decker M. et al.: Respiratory Syncytial Virus Infection in Patients with Hematological Diseases: Single-Center Study and Review of the Literature. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46:402-412.
63. Ferguson P.E., Sorrell T.C., Bradstock K.F. et al.: Parainfluenza Virus Type 3 Pneumonia in Bone Marrow Transplant Recipients: Multiple Small Nodules in High- Resolution Lung Computed Tomography Scans Provide a Radiological Clue to Diagnosis. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48:905-909.
64. Pavia A.T.: Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52:S284-S289.
65. Bartlett J.G., Gerding D.N.: Clinical Recognition and Diagnosis of Clostridium difficile Infection. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46:S12-S18.
66. Owens R.C., Curtis J.R., Donskey J. et al.: Antimicrobial-Associated Risk Factors for Clostridium difficile Infection. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46:S19-S31.
67. Gerding D.N., Johnson S.: Management of Clostridium difficile Infection: Thinking Inside and Outside the Box. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51:1306-1313.
68. Mach T., Bartnik W., Stefaniak J.: Choroby infekcyjne i pasożytnicze przewodu pokarmowego. w: Choroby wewnętrzne pod red. A. Szczeklika. 2011. 920-940.
69. Roddie C., Paul J. P. V., Benjamin R. et al.: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Norovirus Gastroenteritis: A Previously Unrecognized Cause of Morbidity. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49:1061-1068.
70. Koo H.L., DuPont H.L.: Noroviruses as a Potential Cause of Protracted and Lethal Disease in Immunocompromised Patients. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49:1069-1071.
71. Ison M.G.: Adenovirus Infections in Transplant Recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2006;43:331-339.
72. Hunter P.R., Nichols G.: Epidemiology and Clinical Features of Cryptosporidium Infection in Immunocompromised Patients. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15(1):145-154.
73. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al.: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41:1373-1406.
74. Połowniak-Pracka H.: Zakażenia na oddziałach onkologicznych i chirurgii onkologicznej. *Zakażenia* 2003; 3:100-103.
75. Ozorowski T., Hryniewicz W.: Zakażenia Szpitalne. w: Choroby wewnętrzne pod red. A. Szczeklika. 2011. 2234-2239.
76. Duława J., Drabczyk R.: Zakażenia Układu Moczowego. w: Choroby wewnętrzne pod red. A. Szczeklika. 2011. 1436-1446.
77. Kauffman C.A.: Candiduria. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41:S371-S376.
78. Hirsch H.H.: BK Virus: Opportunity Makes a Pathogen. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41:354-360.

XXV. Leczenie niedokrwistości w przypadkach chłoniaków i białaczek

Jadwiga DWILEWICZ-TROJACZEK

Niedokrwistość jest często występującym objawem nowotworów limfoproliferacyjnych. W szpiczaku plazmocytowym jest pierwszym objawem choroby u 50%, w innych chłoniakach nieziarniczych u 40%. Chemioterapia zwiększa odsetek chorych z niedokrwistością do 70%. Niedokrwistość w nowotworach limfoproliferacyjnych, nasilająca się lub pojawiająca się po chemioterapii częściej rozwija się u osób ≥ 60 . r. ż i dotyczy 80% chorych. U osób < 60 . r. ż. anemia występuje u 65,5% leczonych [1]. Wystąpienie niedokrwistości w czasie stawiania rozpoznania jest objawem kwalifikującym chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ang. *Plasma Cell Myeloma* – MM) i przewlekłą białaczkę limfocytową (ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia* – CLL) do wyższego stadium zaawansowania klinicznego. W szpiczaku plazmocytowym, obniżenie stężenia hemoglobiny (Hb) do wartości między 10,0-8,0 g/dL ustala, że choroba jest w II stadium zaawansowania klinicznego, a stężenie Hb $< 8,5$ g/dL w III stadium wg Durie i Salmona [2]. W przewlekłej białaczce limfocytowej obniżenie stężenie Hb $< 11,0$ g/dL kwalifikuje chorych do III stadium zaawansowania klinicznego wg Rai'a, a czas przeżycia jest krótszy niż dwa lata [3]. Wyjątek stanowią chorzy na CLL, u których przyczyną anemii jest autoimmunizacja. Jeśli brak jest innych objawów choroby skuteczne leczenie niedokrwistości lekami immunosupresyjnymi może spowodować, że przeżycie całkowite będzie takie jak w stadium zaawansowania do którego „powróci choroba” po ustąpieniu niedokrwistości (stadium 0, I lub II), jednak nie wszyscy się z tym zgadzają. Ustalono, że niedokrwistość jest złym czynnikiem prognostycznym także w chłoniaku ziarnicznym.

Definicja niedokrwistości i jej objawy

Niedokrwistość jest stanem chorobowym, w którym całkowita masa krwinek czerwonych i stężenie hemoglobiny obniżają się poniżej wartości optymalnych dla zapewnienia właściwego utlenowania tkanek. Wyróżnia się następujące stopnie niedokrwistości: 1. Łagodny gdy stężenie Hb $< \text{normy}$ (K-12,0 g/dL; M $< 13,5$ g/dL) $> 10,0$ g/dL, 2. Umiarkowany gdy

Hb 8,0-10,0 g/dL, 3. Ciężki gdy Hb 6,5-7,9 g/dL, 4. zagrażający życiu gdy Hb <6,5 g/dL. Stężenie Hb ≤ 4 g/dL prowadzi do niewydolności wielonarządowej. Pojawienie się objawów niedokrwistości wynika z upośledzenia funkcji wielu narządów, spowodowane ich niedotlenieniem, oraz procesami adaptacyjnymi, które dotyczą przede wszystkim układu sercowo-naczyniowego. U chorych z niedokrwistością krew kierowana jest najpierw do ważnych dla życia narządów: serca, ośrodkowego układu nerwowego, nerek, mięśni. Im szybciej narasta niedokrwistość tym jej objawy są bardziej nasilone, gdyż brak mechanizmów adaptacyjnych. Czynniki, które nasilają objawy niedokrwistości zależą od chorego, od nowotworu a także od leczenia. Do czynników zależnych od chorego zalicza się starszy wiek (>60 r.ż.) oraz współistnienie innych chorób, przede wszystkim serca, płuc, cukrzycy. Czynniki zależne od nowotworu limfoproliferacyjnego wynikają najczęściej z niewydolności narządowej spowodowanej tym procesem. Należy tu wymienić niewydolność oddechową spowodowaną obliteracją płuca (ucisk przez węzły chłonne na drogi oddechowe lub naciek chłoniaka, płyn w opłucnej), niewydolność nerek u chorych na szpiczaka plazmocytozowego (np. nerka szpiczakowa), zwiększenie objętości osocza (np. w szpiczaku plazmocytowym, makroglobulinemii Waldenstroma), hemolizę (chłoniaki nieziarnicze, w tym przewlekła białaczka limfocytowa). Stosowane leczenie również może powodować niewydolność narządową: antybiotyki antracyklinowe charakteryzuje uszkodzenie serca; bleomycyna, BCNU są toksyczne dla płuc; platyna i jej pochodne są toksyczne dla nerek, cytostatyki i/lub radioterapia mogą prowadzić do netropenii lub agranulocytozy i przyczyniać się do rozwoju zakażenia. Zabiegi chirurgiczne, koagulopatie wywołują krwawienia, nasilając stopień niedokrwistości. Niedokrwistość prowadzi do hipoksji, powodując upośledzenie funkcji tkanek i narządów i rozwój mechanizmów adaptacyjnych. Hipoksja tkanek powoduje rozszerzenie krwionośnych naczyń obwodowych i zmniejszenie oporu obwodowego, dochodzi do przyspieszenia akcji serca i zwiększenia rzutu serca a w końcu do przerostu lewej komory i poszerzenia jam serca. Klinicznie objawia się to obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, niewydolnością serca, dusznością, niewydolnością fizyczną i zmęczeniem. Spadek utlenowania ośrodkowego układu nerwowego zmienia metabolizm oun, pojawiają się bóle i zawroty głowy, zaburzenia snu i koncentracji, pogorszenie zdolności poznawczych, omdlenia, śpiączka. Zaburzenie utlenowania tkanek i narządów powoduje obniżenie anabolizmu, pojawia się oporność na insulinę, dochodzi do utraty apetytu, spadku masy mięśniowej, obniżenia sprawności fizycznej. U mężczyzn stwierdza się częściową lub całkowitą azoospermię, utratę libido, u kobiet wpływ na układ płciowy manifestuje się zaburzeniami miesiączkowania aż do całkowitej utraty, obniżeniem płodności, utratą libido. Stopień nasilenia ww. objawów jest tym wyższy im niższe jest stężenie Hb. Niedokrwistość u chorych na nowotwory upośledza jakość życia. Pogorszenie sprawności fizycznej i intelektualnej przyczynia się często do rezygnacji z pracy zawodowej, wycofania się z życia towarzyskiego, czasami pogarszają się relacje z najbliższymi, może rozwinąć się depresja [4]. Obniżenie masy krwinek czerwonych wywiera niekorzystny wpływ na przebieg choroby nowotworowej. Niedokrwistość nasila hipoksję tkanki nowotworowej a to prowadzi do uruchomienia mechanizmów adaptacyjnych komórek nowotworowych i mikrośrodowiska. Metabolizm komórek nowotworowych przedstawia się na beztlenowy, wzrasta wytwarzanie czynników wzrostu: VEGF (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*), PDGF (ang. *Platelet-derived Growth Factor*), TGF beta (ang. *Transforming Growth Factor*), angiogeniny. Dochodzi do zwiększenia wytwarzania białek nasilających inwazyjność guza (ang. *Urokinase-type Plasm-*

nogen Activator). Zmniejsza się wytwarzanie powierzchniowych integryn, przyczyniając się do rozsiewu nowotworu. Dochodzi do klonalnej selekcji komórek nowotworowych o zwiększonej ekspansji miejscowej i rozsiewu nowotworu. Do progresji nowotworu przyczynia się także nasilona angiogeneza mikrośrodowiska guza [5]. Gorsze utlenowanie tkanki nowotworowej przyczynia się do pogorszenia odpowiedzi na chemioterapię i radioterapię.

Przyczyny niedokrwistości w nowotworach limfoproliferacyjnych

Przyczyny niedokrwistości u chorych na nowotwory zależą od nowotworu i/lub leczenia. Do przyczyn zależnych od nowotworu zalicza się niewydolność hematopoezy, skrócenie czasu przeżycia erytrocytów, niedobory witamin, żelaza, niewydolność nerek, utratę krwi, niedokrwistość typu chorób przewlekłych. Różne metody leczenia: chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia wywołują lub nasilają już istniejącą niedokrwistość.

Niedokrwistości zależne od nowotworu:

1. Niewydolność hematopoezy spowodowana jest naciekiem szpiku przez chłonia-ka, zwłóknieniem podścieliska szpiku, martwicą podścieliska szpiku, aplazją szpiku. Nacieki szpiku komórkami nowotworowymi występuje w mniejszym lub większym stopniu w białaczkach, takich jak ostre białaczki limfoblastyczne B i T komórkowe, przewlekła białaczka limfocytowa B komórkowa, białaczki prolimfocytowe B i T komórkowe. U chorych na inne nowotwory limfoproliferacyjne, zarówno ziarnicze jak i niezziarnicze może wtórnie dojść do zajęcia szpiku przez nowotwór (IV stadium zaawansowania klinicznego wg Ann Arbor). U chorych na chłoniaki niezziarnicze komórki nowotworowe mogą wówczas pojawić się we krwi obwodowej (faza białaczkowa). W szpiczaku plazmocytowym również dochodzi do dużego nacieku nowotworowego w szpiku i niewydolności hematopoezy. Inną przyczyną niewydolności hematopoezy jest zwłóknienie podścieliska szpiku, które występuje rzadko. Nasilone włóknienie szpiku jest cechą charakterystyczną białaczki włochatokomórkowej (ang. *Hairy Cell Leukemia-HCL*). Spowodowane jest czynnikiem wytwarzanym przez komórki nowotworowe. Bardzo rzadko dochodzi do martwicy podścieliska szpiku, co wiąże się zwykle ze złym rokowaniem. Rzadko dochodzi do aplazji szpiku, spotyka się ją u chorych na chłoniaki z komórek T, przyczyna nie jest wyjaśniona. Opisywano niedokrwistość aplastyczną czystoczerwonokomórkową. Przyczyną tej wybiórczej aplazji mogą być autoprzeciwciała skierowane przeciw endogennej erytropoetynie lub receptorom dla erytropoetyny, obecnym na komórkach układu czerwonokrwinkowego. Można je wykryć u chorych na szpiczaka plazmocytozowego lub makroglobulinemię Waldenstroma. Wytwarzane przez te nowotwory białko monoklonalne jest wówczas autoprzeciwciałem skierowanym przeciw erytropoetynie lub jej receptorom. Ta postać aplazji występuje sporadycznie. Skrócenie czasu przeżycia erytrocytów jest przyczyną niedokrwistości hemolitycznych, które powstają w wyniku procesów autoimmunizacyjnych lub bez immunizacji. Są to niedokrwistości normocytowe, normobarwliwe. Uwolniona z erytrocytów do osocza hemoglobina, tworzy kompleks hemoglobina-haptoglobina, który łączy się z receptorem (CD163), obecnym na powierzchni monocytów/makrofagów, dochodzi do endocytozy tego kompleksu i jego degradacji. Stężenie haptoglobiny obniża się (jest bliskie zeru). Niedokrwistości towarzyszy wzrost stężenia bilirubiny niezwiązanej z glukuronianami (wolnej), powstałej w wyniku metabolizmu hemoglobiny [6]. Wzrasta stężenie żelaza uwolnionego z hemu. Wzrasta również aktywność LDH, uwalnianej z erytrocytów w czasie ich

rozpadu. Badanie szpiku wykazuje pobudzenie erytropoezy. Badanie to nie jest wymagane do rozpoznania anemii hemolitycznej. O pobudzeniu erytropoezy świadczy wzrost liczby retikulocytów i stężenia rozpuszczalnego receptora dla transferyny w surowicy krwi. Dodatni bezpośredni lub pośredni odczyn Coombsa świadczy o procesie autoimmunizacyjnym. Stwierdza się zwykle występowanie autoprzeciwciał typu ciepłego (klasy IgG), rzadko typu zimnego (IgM) lub przeciwciał dwufazowych. Niedokrwistość z autoimmunizacji występuje u 10-30% chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Może wystąpić w każdej fazie choroby: jako pierwszy objaw, w trakcie jej trwania lub w okresie schyłkowym. Stosowane do leczenia CLL analogi puryn: cladribina i fludarabina nasilają częstość występowania tego typu anemii. Stosowanie analogów puryn jest przeciwwskazane do leczenia CLL, jeśli współistnieje autoimmunizacja, lub pojawi się w czasie leczenia jednym z ww. leków. Nie można zastąpić cladribiny fludarabiną lub odwrotnie. Niedokrwistość z autoimmunizacji występuje także w przebiegu innych chłoniaków nieziarniczych, zwykle w chłoniakach z dojrzałych komórek B o powolnym przebiegu. Niedokrwistość z autoimmunizacji rozwija się u chorych w zaawansowanej postaci chłoniaków ziarniczych. Niedokrwistości hemolityczne nieimmunizacyjne u chorych na chłoniaki nieziarnicze, w tym CLL, oraz chłoniaki ziarnicze spowodowane są hipersplenismem. Hipersplenizm występuje częściej u chorych z powiększeniem śledziony, lecz może rozwijać się także u chorych z prawidłową wielkością tego narządu. Mogą współwystępować: granulopenia i/lub trombocytopenia. Erytropoeza jest pobudzona lub prawidłowa. Chemioterapia zwykle nasila cytopenie, co utrudnia leczenie chłoniaka.

3. Niedobory witaminy B12 i/lub kwasu foliowego stosunkowo rzadko są przyczyną niedokrwistości u chorych na nowotwory limfoproliferacyjne. Są to niedokrwistości makrocytowe, nadbarwliwe (objętość krwinki czerwonej-MCV – jest zwiększona), obniża się liczba retikulocytów. Może wystąpić granulopenia i/lub małopłytkowość. Stężenie żelaza w surowicy jest podwyższone, stężenie bilirubiny w surowicy podwyższone (stan pożółtaczkowy), gdyż często współistnieje niewielka hemoliza erytrocytów. Dojrzewanie erytroblastów przebiega zwykle torem megaloblastycznym [7]. Z niedoborem witaminy B12 mamy do czynienia w przypadku rozwoju pierwotnego chłoniaka w żołądku (najczęściej chłoniak strefy brzeżnej typu MALT lub chłoniak rozlany z dużej komórki B), jeśli nowotwór spowodował brak wytwarzania czynnika wewnętrznego z powodu naciekania błony śluzowej w okolicy wpustu żołądka, gdzie ten czynnik jest wytwarzany przez komórki okładzinowe. Niedobór kwasu foliowego może wystąpić u chorych z naciekiem nowotworowym w jelicie cienkim, z towarzyszącym zespołem złego wchłaniania (rzadkie przypadki).

4. Niedokrwistość z niedoboru żelaza i utajony niedobór żelaza spowodowane są najczęściej przewlekłymi krwawieniami z przewodu pokarmowego, do których dochodzi w przebiegu chłoniaków naciekających ścianę żołądka, bardzo rzadko jelito cienkie lub grube. Do przewlekłych krwawień dochodzi również u chorych na chłoniaki z towarzyszącą skazą krwotoczną, najczęściej małopłytkową. Skaza małopłytkowa spowodowana jest wyparciem hematopoezy, w tym trombopoezy ze szpiku przez nacieki komórek nowotworowych, lub powstaje w wyniku autoimmunizacji. Dochodzi wówczas do krwawień z błon śluzowych przewodu pokarmowego, dróg moczowych, a u kobiet z dróg rodnych. Do niedoboru żelaza przyczynia się także upośledzone wchłanianie żelaza spowodowane naciekiem nowotworowym w żołądku (niedobór kwasu solnego). Niedobór żelaza prowadzi do rozwoju jawnej niedokrwistości lub utajonego niedoboru żelaza. Niedokrwistość jest niedokrwistością

mikrocytową, niedobarwliwą. Stężenie żelaza w surowicy jest obniżone, całkowita zdolność wiązania żelaza (TBI) podwyższona, gdyż wytwarzanie białka nośnikowego-transferryny jest duże, natomiast wysycenie transferryny żelazem obniżone. Zapasy żelaza w organizmie są obniżone, co odzwierciedla obniżone stężenie białka magazynującego żelazo-ferrytyny. Ferrytyna jest białkiem ostrej fazy i współistnienie np. zakażenia może podnosić jej stężenie. Pomocne jest wówczas oznaczenie ilości rozpuszczalnego receptora dla transferryny w surowicy-sTfR. Receptor dla transferryny znajduje się przede wszystkim na erytroblastach, jego część rozpuszczalna może złuszczyć się z tych komórek i dostać do krążenia. Stężenie sTfR jest podwyższone, gdyż erytropoeza jest pobudzona, lecz nieefektywna (upośledzenie hemoglobinizacji na szczeciblu erytroblasta polichromatofilnego). Liczba retikulocytów wzrasta. Niedokrwistość tę należy różnicować z niedokrwistością chorób przewlekłych, w przebiegu której stężenie żelaza w surowicy jest obniżone, lecz inne wykładniki metabolizmu żelaza pozwalają na postawienie prawidłowego rozpoznania (patrz niżej).

Utajony niedobór żelaza występuje u około 20% chorych na szpiczaka plazmocytoowego i inne chłoniaki w czasie stawiania rozpoznania choroby. Utajony niedobór żelaza może towarzyszyć także anemii chorób przewlekłych i wystąpić lub nasilić się w czasie leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA) anemii spowodowanej chemioterapią. Nasila się wówczas erytropoeza, lecz niedobór żelaza dla erytropoezy upośledza odpowiedź na ESA. Niedobór żelaza wywiera niekorzystny wpływ na funkcje fizyczne i jakość życia. Badania Ludwiga i wsp. Muldur [8] przeprowadzone u chorych na guzy łite wykazały, że funkcjonalny niedobór żelaza lub anemia z niedoboru żelaza korelowały z wyższym stadium klinicznym choroby, gorszym stanem ogólnym, częściej występowały u chorych leczonych chemioterapią. O funkcjonalnym niedoborze żelaza (ang. *Functional Iron Deficiency – FID*) świadczy stężenie ferrytyny w surowicy 100 ng/ml lub poniżej i obniżona saturacja transferryny (TSAT) 20% i poniżej tej wartości. Pomocne jest stwierdzenie >5% niedobarwliwych erytrocytów we krwi obwodowej, MCH<28 g/dL [9]. Nowym wskaźnikiem wskazującym na niedobór żelaza jest określenie stężenia Hb w retikulocytach (ang. *Reticulocyte Hemoglobin Equivalent – RET-He*), który pozwala w sposób pośredni na pomiar stężenia żelaza w nowowytworzonych krwinkach czerwonych. Obniżenie RET-He dobrze koreluje z konwencjonalnymi wskaźnikami niedoboru żelaza [10].

5. Niedokrwistość chorób przewlekłych (ang. *Anemia of Chronic Disorders – ACD*) jest jedną z częstszych rodzajów niedokrwistości u chorych na nowotwory limfoproliferacyjne. Spowodowana jest: 1) zaburzeniami metabolizmu żelaza (nieдоступność żelaza dla erytropoezy), 2) niedoborem endogennej erytropoetyny (niewspółmiernie niskie stężenie erytropoetyny do nasilenia niedokrwistości) i 3) skrócony czas przeżycia erytrocytów (najbardziej występujący). Hormonem, który reguluje gospodarkę żelaza, jest hepcydyna. Jest ona zbudowana z 25 aminokwasów, wytwarzana jest w wątrobie, dostaje się do krążenia, wydalaną jest przez nerki. U chorych na nowotwory, zakażenia i zapalenia, dochodzi do wzrostu wytwarzania IL-6, która zwiększa wytwarzanie hepcydyny. Hepcydyna prowadzi do degradacji ferroportyny – białka transportującego żelazo przez błony komórkowe (enterocyty, hepatocyty, komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego). Pod wpływem hepcydyny dochodzi do degradacji ferroportyny w lisosomach. Upośledzone jest wówczas przekazywanie żelaza z przewodu pokarmowego do krążenia oraz uwalnianie żelaza z magazynów. Stężenie żelaza w surowicy obniża się, staje się ono niedostępne dla erytropoezy. W warunkach

kach fizjologicznych stężenie hepcydyny w surowicy jest stałe u mężczyzn (nie ma związku z wiekiem), u kobiet przed menopauzą jest niższe, po menopauzie ulega podwyższeniu i pozostaje na stałym poziomie. Stężenie hepcydyny może wzrastać w niewydolności nerek (wydalanie hormonu przez nerki zmniejsza się) [11]. W anemii chorób przewlekłych na zaburzenia uwalniania żelaza z magazynów, prowadzące do hipoferremii odpowiedzialne są także cytokiny prozapalne: IL-1, TNF i interferony. IL-1 zwiększa wytwarzanie INF gamma i TNF. Cytokiny te hamują uwalnianie żelaza z komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego. Drugim czynnikiem odpowiedzialnym za hipoplazję układu erytroidalnego w ACD jest niedostateczne wytwarzanie erytropoetyny przez nerki. Spowodowane jest to działaniem IL-1, TNF i TGF-beta. Cytokiny działają również antyproliferacyjnie na komórki erytropoezy. TNF działa w sposób pośredni, zwiększając wytwarzanie INF-beta. INF beta hamuje wytwarzanie CFU-E (ang. *Colony Forming Unit-Erythropoiesis*). Podobny wpływ na erytropoezę wywierają: IL-1, INF-gamma, TGF-beta. Rozwija się niedokrwistość normocytowa, normobarliwa, w rzadkich przypadkach część erytrocytów ma zmniejszoną objętość i jest niedobarwliwa. Rozpoznanie niedokrwistości chorób przewlekłych opiera się na następujących badaniach: stężenie żelaza w surowicy (obniżone); stężenie ferrytyny w surowicy (prawidłowe lub podwyższone); stężenie transferryny w surowicy (prawidłowe lub obniżone); wysycenie transferryny żelazem (obniżone); retikulocytoza (obniżona); stężenie w surowicy rozpuszczalnego receptora dla transferryny (obniżone lub prawidłowe). W przypadkach wątpliwych istotne jest badanie stężenia hepcydyny w surowicy, które w ACD jest podwyższone. Niedokrwistość chorób przewlekłych wymaga różnicowania z niedokrwistością z niedoboru żelaza. ACD może towarzyszyć utajony niedobór żelaza.

6. Niewydolność nerek rozwija się przede wszystkim u chorych na szpiczaka plazmocytowego. Przyczyny niewydolności nerek są różne, należy wymienić nerkę szpiczakową, wtórną amyloidozę, naciek nerki przez nowotwór, hiperkalcemię, infekcje dróg moczowych.

Niedokrwistości wtórne do leczenia:

1. Leczenie operacyjne może spowodować krwawienie o różnym nasileniu i spowodować lub nasilić niedokrwistość. Konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi przed i po leczeniu operacyjnym.

2. Chemioterapia. Większość cytostatyków uszkadza komórki ukierunkowane do poszczególnych linii hematopoezy, w tym komórki linii erytroidalnej, wywołując niedokrwistość. Niektóre cytostatyki uszkadzają komórki macierzyste, kolejne cykle chemioterapii mogą doprowadzić do aplazji szpiku. Należy tu wymienić pochodne nitrozomocznika: bendamustynę, lomustynę. Leki te należy stosować co 6 tygodni, co może zapobiec nieodwracalnemu uszkodzeniu komórek macierzystych. Podobnie działa myleran, który był stosowany do leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych. Dzisiaj lek ten stosowany jest w chemioterapii mieloablacyjnej przed auto- lub allotransplantacją komórek krwiotwórczych. Niektóre z cytostatyków prowadzą do rozwoju anemii także na drodze innych mechanizmów. Platyna i jej pochodne uszkadzają nerki i zmniejszają wytwarzanie przez ten narząd endogennej erytropoetyny. Platyna w dawce 60-80 mg/m² lub karboplatyna (większe działanie mielotoksyczne) w dawce 300 mg/m² prowadzą do rozwoju ciężkiej niedokrwistości po 3-4 cyklach leczenia. Do czynników złych prognostycznie, przepowiadających ciężką niedokrwistość po platinie, należą: obniżone stężenie Hb przed chemioterapią, obniżenie stężenia Hb > 1-2 g/dL

po pierwszym cyklu leczenia, skumulowana dawka leku, starszy wiek chorego, utrata masy ciała przed chemioterapią, brak odpowiedzi na chemioterapię, wysokie stadium zaawansowania nowotworu. Metotreksat, antagonist kwasu foliowego, przeciwdziała tworzeniu kwasu folinowego i w konsekwencji upośledzenia wytwarzania DNA wywołuje niedokrwistość megaloblastyczną. Do rozwoju niedokrwistości megaloblastycznej przyczynia się stosowanie analogów puryn i pirymidyn, używanych w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych, chłoniaków limfoblastycznych, rzadziej innych chłoniaków (6-merkaptopuryna, arabinozyd cytozyny). Fludarabina i cladribina, analogi puryn, wywierają działanie mielotoksyczne i immunosupresyjne. Prowadzą do rozwoju niedokrwistości u 20% chorych. U około 1% wywołują niedokrwistość z autoimmunizacji. Zastosowanie chemioterapii wielolekowej wg schematu CHOP wywołuje niedokrwistość 17-70% u chorych na chłoniaki. Leczenie chłoniaków ziarniczych wg schematu ABVD wywołuje to powikłanie dużo rzadziej (0-5%).

Niedokrwistość wywoływana chemioterapią (ang. *Chemotherapy Induced Anemia-CIA*) stanowi poważny problem kliniczny. Często współistnieje utajony niedobór żelaza, który może nasilać objawy anemii.

3. Radioterapia. Radioterapia wywołuje niedokrwistość przez uszkodzenie komórek macierzystych, dojrzewających i uszkodzenie mikrośrodowiska szpiku. Proces ten w zależności od napromienianego obszaru, może doprowadzić do znacznego uszkodzenia hematopoety i uniemożliwić mobilizację komórek macierzystych. Uważa się, przy planowaniu autotransplantacji komórek krwiotwórczych, np. do leczenia szpiczaka plazmocytoowego, najpierw zastosować leki nie uszkadzające tych komórek (np. thalidomid), w odpowiednim czasie przeprowadzić mobilizację komórek macierzystych a dopiero potem zastosować radioterapię, o ile zachodzi taka potrzeba.

Leczenie niedokrwistości

Przed rozpoczęciem leczenia niedokrwistości u chorych na nowotwory trzeba ustalić jej przyczynę, gdyż zastosowane metody leczenia są od tego uzależnione. Przyczyny niedokrwistości są często złożone. Niedokrwistość dużego stopnia, powodująca objawy kliniczne wymaga przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), nawet przed ustaleniem przyczyny jej rozwoju.

1. Niewydolność hematopoety spowodowana naciekiem komórek nowotworowych w szpiku, leczy się dobrze po zastosowaniu skutecznej chemioterapii. W czasie pierwszych cykli leczenia niedokrwistość ta może przejściowo nasilić się pod wpływem cytostatyków. Wskazane jest wówczas podanie czynników stymulujących erytropoezę +/- preparaty żelaza, jeśli współistnieje niedobór tego metalu. U chorych z anemią czystoczerwonokomórkową, jeśli jest ona spowodowana obecnością autoprzeciwciał opisywano dobre wyniki leczenia niedokrwistości po zastosowaniu plazmaferezy (szpiczak plazmocytowy, makroglobulinemia Waldenstroma). W anemii objawowej polecane jest przetoczenie KKCz.

2. Leczenie niedokrwistości hemolitycznych z autoimmunizacji wymaga stosowania leków immunosupresyjnych. Lekiem z wyboru są glikokortikosteroidy, np. prednison w dawce 1-2 mg/kg c.c. W przypadku nasilonej hemolizy (przełom hemolityczny) stosowany jest metylprednison np. wg schematu: I dzień 1500 mg, II dzień – 1000 mg i III dzień – 500 mg. Następnie stosuje się prednison w dawce 1 mg/kg c.c. Po 2-3 tygodniach leczenia stężenie Hb powinno istotnie wzrosnąć, wówczas należy zmniejszyć dawkę prednisonu do jak naj-

mniejszej, która pozwala utrzymać prawidłowe lub miernie obniżone stężenie Hb. Odczyn Coombsa powinien stać się ujemny, chociaż można spotkać przypadki utrzymywania się dodatniego odczynu Coombsa przy prawidłowym stężeniu Hb. Leczenie glikokortikosteroidami trwa zwykle parę miesięcy. Wystąpienie zjawiska autoimmunizacji świadczy o aktywnym procesie nowotworowym (dyskusyjne u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową) i wymaga stosowania chemioterapii odpowiedniej dla danego typu chłoniaka. W przebiegu chłoniaka ziarniczego skuteczna chemioterapia (nie radioterapia) powodują remisję anemii z autoimmunizacji. Glikokortykoidy przynoszą dobre efekty jeśli autoprzeciwciała są przeciwciałami ciepłymi klasy IgG. Konieczność stosowania długo dużych dawek glikokortikosteroidów (np. 40-60 mg prednisonu dziennie) świadczy o nieskuteczności tej grupy leków. Należy wówczas zastosować inne leki immunosupresyjne np. Cyklofosfamid w dawce 1,5 mg/kg c. c. codziennie lub w pulsach: 600-750 mg iv. co 3-4 tygodnie. Dobre wyniki daje zastosowanie rituximabu w dawce 375 mg/m²/tydzień [12]. Poleca się podać 4-6 dawek leku. Odpowiedź na leczenie pojawia się zwykle z opóźnieniem, po 6-8 tygodniach. Stosowany jest także alemtuzumab. W mniejszości przypadków skuteczne jest podanie immunoglobuliny iv. w dawce 1-2 g/kg c.c. przez 1-2 dni. Dużo rzadziej autoprzeciwciała są typu zimnego, klasy IgM, wówczas sterydy zwykle są nieskuteczne. Poleca się stosować cyklosporynę A w dawce 5-10 mg/kg c. c./dobę, w dwóch dawkach podzielonych, pod kontrolą stężenia leku w surowicy, potem dawkę podtrzymującą (należy utrzymać stężenie lecznicze). Cyklosporyna A jest lekiem z wyboru w leczeniu niedokrwistości z autoimmunizacji u chorych na białaczkę z dużych, ziarnistych limfocytów T (LGL-T). Remisję uzyskuje ~80% chorych. Cyklosporyna A jest neurotoksyczna, może wywoływać nadciśnienie tętnicze. Skuteczny jest także metotreksat w dawce 10 mg/m²/tydzień. Glikokortykoidy stosuje się tu w kolejnej linii leczenia, skuteczność wynosi ~60%.

W ciężkiej niedokrwistości z autoimmunizacji są wskazania do przeprowadzenia plazmaferezy leczniczej, łącznie ze stosowaniem leczenia immunosupresyjnego. Zagrożająca życiu niedokrwistość jest wskazaniem do przetoczenia KKCz.

Niedokrwistość hemolityczna spowodowana hipersplenizmem stanowi wskazanie do usunięcia śledziony. Wskazaniem do splenektomii jest również oporna na leczenie immunosupresyjne, niedokrwistość z autoimmunizacji. Przed splenektomią należy przeprowadzić szczepienia ochronne przeciw hemofilus influenzae i pneumokokom. Zaburzenia odporności po splenektomii są wskazaniem do jak najszybszego włączenia antybiotykoaterapii w razie wystąpienia zakażenia (np. augmentin).

3. Leczenie niedokrwistości megaloblastycznych spowodowane niedoborem witaminy B12 lub kwasu foliowego, spowodowane zaburzeniami wchłaniania są wskazaniem do parenteralnego podania leczenia substytucyjnego. Anemia megaloblastyczna powstała w wyniku działania cytostatyków nie odpowiada na podanie ww. czynników krwiotwórczych.

4. Leczenie niedokrwistości z niedoboru żelaza i utajonego niedoboru żelaza. Nieliczne dotychczas badania wykazują utajony niedobór żelaza u chorych na chłoniaki w tym na szpiczaka plazmocytoowego jeszcze przed rozpoczęciem chemioterapii. FID może dotyczyć większego odsetka chorych w czasie leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę niedokrwistości wywołanej chemioterapią. Badania u chorych na guzy łagodne wykazały niedobór żelaza lub niedokrwistość z niedoboru żelaza u ponad 50% chorych (najczęściej w raku trzustki i jelita grubego). Dotychczas leczenie zarówno niedokrwistości z niedoboru żelaza

jak i FID polegało na stosowaniu preparatów żelaza doustnie. Efekty takiego leczenia były niewystarczające, gdyż wchłanianie żelaza mogło być upośledzone z powodu nacieku chłoniaka w żołądku lub jelicie cienkim. Prawdopodobnie rolę odgrywa także podwyższone stężenie hepcydyny, które upośledza wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego. Podawanie parenteralne preparatów żelaza było jednak ograniczone z powodu działań niepożądanych, w tym wstrząsu anafilaktycznego. Preparaty domięśniowe nie były i nie są polecane, gdyż działania niepożądane występowały równie często jak po preparatach dożylnych. Ponadto iniekcje domięśniowe są bolesne, wywołują trwałe przebarwienia skóry, opisano przypadki rozwoju mięsaka w miejscu wstrzyknięć leku. Obecnie nie zaleca się domięśniowego stosowania preparatów żelaza. W nowotworach poleca się stosowanie dożylnych preparatów żelaza [13], które są skuteczniejsze od doustnych. Obecnie dysponujemy kilkoma rodzajami dożylnych preparatów żelaza. Preparaty o dużej masie cząsteczkowej wywołują więcej objawów niepożądanych. Dużo mniej objawów niepożądanych obserwuje się po zastosowaniu dextranu żelaza o niskiej masie cząsteczkowej. Dużą dawkę – 1,0 g poleca się stosować we wlewie 1-2 godzinnym w 250-500 ml 0,9% NaCl. Cukrzan żelazowy stosuje się w dawce 125 mg w bolusie lub w krótkiej infuzji. Dawki leku powtarza się dwa-trzy razy w tygodniu (łączna dawka około 1,0-1,5 g). Lek ten ma dawać mniej działań niepożądanych niż dextran żelaza. W ostatnich dwóch latach wprowadzono do leczenia trzy nowe preparaty żelaza do stosowania dożylnego. Dwa z nich są zarejestrowane w Europie: Karboksymaltoza żelazowa i isomaltoza żelaza; trzeci lek, ferumoksytol jest zarejestrowany tylko w USA. Preparat karboksymaltozy żelazowej jest pierwszym nowym preparatem do podania w dużej dawce w szybkim czasie. Zaleca się podanie 500-1000 mg w infuzji piętnastominutowej. Nie jest wymagane wykonanie testu na nadwrażliwość, lecz można ją wykonać z wywiadami nadwrażliwości na inne preparaty żelaza lub u osób z alergią (podanie 1/2 amp. a 100 mg). Izomaltoza żelaza podawana jest w dawce 20 mg/kg c.c. we wlewie 30-60 minut. Preparaty żelaza, które można podawać w dużej dawce w szybkim wlewie dożylnym powodują, że chorzy wymagają rzadszych wizyt w szpitalu (1-2) zamiast np. dziesięciu przy stosowaniu innych preparatów. Może to poprawiać jakość życia leczonych. Zmniejsza się również praca pielęgniarzek.

Objawy niepożądane po zastosowaniu żelaza parenteralnie to przede wszystkim powikłania alergiczne, aż do wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego włącznie. Preparaty żelaza o dużej masie cząsteczkowej wywołują 8-11 razy częściej objawy niepożądane w porównaniu z preparatami o niskiej masie cząsteczkowej. Wstrząs anafilaktyczny występuje rzadko. Z innych objawów należy wymienić: bóle mięśni, bóle głowy, wymioty, biegunkę, uczucie gorąca, wysypkę skórą. Uważa się, że przed podaniem pełnej dawki żelaza należy wykonać próbę, podając 1/2 amp. iv. Chorzy z wywiadami alergii (nie tylko na preparaty żelaza) powinni otrzymać premedykację (np. metylprednisolon). Szybkie podanie żelaza iv (poza ww. preparatami, które można stosować w szybkiej infuzji) może prowadzić do spadku ciśnienia tętniczego, zwolnienie wlewu iv może temu przeciwdziałać.

Odległe działania niepożądane: Brakuje badań prospektywnych oceniających odległe działania niepożądane u chorych leczonych dożylnymi preparatami żelaza. Bierze się pod uwagę wzrost zakażeń i niewydolność serca lub śmierć sercową. Żelazo musi zostać dostarczone bakteriom, aby zapewnić ich namnożenie. W badaniach na zwierzętach obserwowano wzrost występowania sepsy. Obserwacje na ludziach nie potwierdziły, aby dożylne podawa-

nie żelaza nasilało częstość zakażeń. Badania ostatnich lat wykazały, że leczenie preparatami dożylnymi niedokrwistości u chorych z niewydolnością serca, poprawia funkcję serca. Najlepsze wyniki osiągnięto, gdy dawka żelaza wynosiła powyżej 400 mg na miesiąc. Badanie Beguin, a [14], dotyczące chorych na nowotwory limfoproliferacyjne, u których przeprowadzono autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych nie wykazało różnic w występowaniu powikłań w czasie powyżej 1500 dni obserwacji. Wyniki były podobne u chorych, którzy otrzymywali darbepoetynę plus żelazo dożylnie lub samą darbepoetynę. Na pewno należy w czasie leczenia żelazem dożylnie kontrolować stężenie ferrytyny w surowicy i saturację transferryny żelazem i nie przekraczać górnych granic normy.

5. Niedokrwistość chorób przewlekłych często jest niewielka i nie wymaga leczenia. Remisja nowotworu limfoproliferacyjnego prowadzi do remisji ACD. Współistnienie funkcjonalnego niedoboru żelaza jest wskazaniem do podania dożylnie preparatu żelaza.

6. Niedokrwistość spowodowana chemioterapią (CIA) stanowi wskazanie do podania czynników stymulujących erytropoezę (ESA). Leczenie należy rozpoczynać jeśli stężenie Hb jest $<9,0$ - $10,0$ g/dL, szczególnie jeśli towarzyszą choroby współistniejące, powodujące wystąpienie niedokrwistości objawowej. Lepsze wyniki uzyskują chorzy, u których stężenie endogennej erytropoetyny <100 mJ/ml. Określenie stężenia endogennej Epo nie jest wymagane przed rozpoczęciem leczenia ESA. Poleca się stosować rekombinowaną erytropoetynę (rHu epo) alfa lub beta po 150 j/kg c.c. 3 x w tygodniu lub rHuEpo alfa 40 000 j lub rHuEpo beta 30 000 j 1 x w tygodniu. Darbepoetyna alfa ma dłuższy okres półtrwania i polecana jest w dawce 500 ug co 3 tygodnie, można ją stosować łącznie z chemioterapią. Niedostateczna odpowiedź na leczenie może być wskazaniem do zwiększenia dawki ESP: Epo alfa 80 000 j/tydzień, Epo beta-60 000 j/tydzień, darbepoetyna alfa 500ug co 1-2 tygodnie. O prawidłowej odpowiedzi na leczenie ESA świadczy wzrost stężenia Hb o 1.5-2,0 g/dL lub wzrost hematokrytu o 6% w ciągu 4-6 tygodni[15]. Odpowiedź na leczenie uzyskuje około 60% chorych na chłoniaki, w tym na szpiczaka plazmocytoowego. Odpowiedź jest podobna, niezależnie od rodzaju zastosowanej Epo. Do korzyści wynikających ze stosowania ESA w przebiegu CIA należy zmniejszenie zapotrzebowania na przetaczanie KKCz i poprawa jakości życia. Wg Hedenusa i wsp. [16] konieczność przetoczeń KKCz dotyczy 27% chorych na chłoniaki, leczonych ESA i 49% otrzymujących placebo. Chorzy na szpiczaka plazmocytoowego leczeni ESA również mieli mniejsze zapotrzebowanie na KKCz (35% vs 48%). Brak odpowiedzi na ESA może być spowodowany funkcjonalnym niedoborem żelaza. Zastosowanie dożylnie żelaza zwiększa odpowiedź na czynniki stymulujące erytropoezę. Funkcjonalny niedobór żelaza może pojawić się w czasie leczenia ESA, które nasilają erytropoezę i prowadzą do wyczerpania magazynów żelaza. Klinicznie objawia się to pogorszeniem morfologii krwi u osób, które początkowo uzyskały dobrą odpowiedź na Epo. ESA stosuje się do osiągnięcia stężenia Hb 12,0 g/dL. Przy takim stężeniu lek należy odstawić. Ponowne obniżenie stężenia Hb jest wskazaniem do ponownego włączenia Epo w najniższej skutecznej dawce. Do najczęstszych działań niepożądanych ESA należą objawy miejscowe w postaci zaczerwienienia w miejscu iniekcji, bólu, zakrzepicy (~6%). Stawiany jest również problem progresji choroby nowotworowej i większej liczby zgonów po podaniu czynników stymulujących erytropoezę. Badanie GELA LNH03-6B[17] wykazało, że chorzy leczeni z powodu chłoniaka rozlanego z dużej komórki B (DLBCL) R-CHOP 14 lub R-CHOP 21 mieli istotnie dłuższy czas wolny od progresji (PFS) i czas wolny od cho-

roby (DFS) jeśli z powodu niedokrwistości otrzymywali darbepoetynę alfa w porównaniu z chorymi, u których niedokrwistość leczono standardowo, tj. przetoczeniami KKCz i/lub ESA). W grupie leczonej darbepoetyną alfa stwierdzono tendencję do poprawy przeżycia całkowitego (OS), lecz nie była to różnica istotna statystycznie. W grupie leczonej darbepoetyną zakrzepicę stwierdzono u 13%, w drugiej grupie u 6%. Bezpieczeństwo leczenia było w obu ramionach podobne. Należy przypomnieć, że stosowanie ESA w leczeniu niedokrwistości powstałej w wyniku chemioterapii wymaga stosowania zasad podanych powyżej, uwzględniających wskazania do takiego leczenia (stężenie Hb) i nieprzekraczanie docelowego stężenia Hb(12,0 g/dL).

7. Przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych.

Nie ma jednoznacznych wytycznych, przy jakim stężeniu Hb należy przetaczać KKCz. Wskazania zależą od wystąpienia objawów wynikających z anemii. Zalecenia wymieniają stężenie Hb 8-9 g/dL, lecz przy występowaniu chorób współistniejących czasami przetoczenie KKCz wykonuje się przy wyższym stężeniu Hb. Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych przynosi szybki efekt, lecz jest on krótkotrwały. W szczególnych sytuacjach klinicznych, w celu zapobiegania działaniom niepożądanym są wskazania do przetoczenia KKCz przygotowanych w odpowiedni sposób.

1. U chorych z niedokrwistością z autoimmunizacji, w przypadkach z obecnością przeciwciał przeciw białkom osocza, u chorych, u których dochodzi do ostrych reakcji alergicznych po przetoczeniu, zalecane jest stosowanie przemywanego koncentratu KKCz.

2. KKCz ubogoleukocytarny stosuje się profilaktycznie, aby zapobiegać alloimmunizacji antygenami HLA. Dotyczy to szczególnie wielokrotnych biorców preparatów krwi. Preparat taki zapobiega również zakażeniom CMV.

3. Napromieniane preparaty KKCz stosuje się, aby zapobiegać rozwojowi potransfuzyjnej choroby przeszczep, przeciw gospodarzowi(ang. *Graft versus Host Disease* – GvHD), która u ponad 90% chorych prowadzi do zgonu. Napromieniane preparaty KKCz stosuje się u osób z zaburzeniami odporności, w tym leczonych lekami działającymi immunosupresyjnie (tu także fludarabina, kladrybina), u chorych po transplantacji komórek krwiotwórczych.

Przetoczenia KKCz mogą wywołać szereg objawów niepożądanych, w tym zagrażających życiu. Można je podzielić na powikłania ostre i opóźnione lub odległe.

1. Powikłania ostre to: hemoliza wewnątrznaczyniowa po przetoczeniu erytrocytów z niezgodnością grup głównych krwi lub po przetoczeniu krwi zakażonej bakteriami (rozwija się posocznica); odczyny gorączkowe; odczyny alergiczne; ostra niewydolność oddechowa zależna od przetoczenia (ang. *Transfusion-related Acute Lung Injury* – TRALI); przeciążenie układu krążenia.

2. Powikłania opóźnione i odległe: zakażenia wirusami: HBS, HCV, CMV, HIV i zakażenia prionami; alloimmunizacja wywołana antygenami erytrocytów, płytek krwi i leukocytów; małopłytkowość potransfuzyjna; przeładowanie żelazem [18].

Podsumowanie

Niedokrwistość u chorych na nowotwory limfoproliferacyjne jest objawem często towarzyszącym tym chorobom lub leczeniu. Przyczyny są różnorodne i ich ustalenie jest konieczne w celu prawidłowego leczenia. Skuteczne leczenie niedokrwistości poprawia jakość życia chorych.

Piśmiennictwo

1. Birgegard G, Gascon P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY, *Eur. J. Haematol*, 2006, 77(5): 432-436.
2. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 1975: 842-854.
3. Rai KR, Savitsky A, Cronkite EP i wsp. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia, *Blood*, 1975, 46: 219-234.
4. Marangolo M, Papiani G, Treating Anemia in Cancer Patients: Improving their Quality of Life. *Anaemia in Cancer*. 2002, 3(3):59-65.
5. Vaupel P, Kelleher DK, Hokel M. Oxygenation Status of Malignant Tumors: Pathogenesis of Tumor Hypoxia and Significance for Tumor Therapy, *Sem. Oncol*. 2001, 28, suppl. 8: 29-35.
6. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The Clinical Sequence of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin, *JAMA*, 2005, 293(13): 1653-1662.
7. Podolak-Dawidziak M. Niedokrwistości w: *Choroby Wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*, pod red. Szczeklika A. 2011: 1526-1549.
8. Ludwig H, Mundur E, Endler W i wsp. High prevalence of iron deficiency across different tumor correlates with Anemia increases during cancer treatment and is associated with poor performance status. Abstract of 16th Congress of the European Hematology Association, 2011. Abstr 0982: S447.
9. Katadritou E, Terpos E, Zervas K i wsp. Hypochromic erythrocytes(%): to reliable marker for recognizing iron-restricted erythropoiesis and predicting response to erythropoietin in anemic patients with myeloma and lymphoma, *Ann. Hematol*. 2007, 86: 369-376.
10. Kanonidou C, Arampatzi S, Pape M i wsp. Reticulocyte hemoglobin as an indicator of iron deficiency in patients with chronic kidney disease, Abstract of 16th Congress of the European Hematology Association, 2011. Abstr. 1596: S695.
11. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot JG i wsp. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in general population, *Blood*, 2011, 117(25): e218-e225.
12. Zaja F, Iacona I, Masolini P i wsp. B-cell depletion with rituximab as treatment for immune hemolytic anemia and chronic thrombocytopenia, *Haematologica*, 2002, 87: 189-195.
13. Auerbach M and Ballard H, Clinical use of intravenous iron: Administration, efficacy, and safety, *Hematology*, 2010:338-347.
14. Begijn Y, Maertens J, De Prieck B i wsp. Darbepoietin-alfa and IV iron administration after autologous hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized multicenter trial. *Blood*, 2008, 112 (suppl): 54.
15. Schrijvers D, de Samblanx H, Rolia F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer: ESMO clinical practice guidelines for use. *Ann. Oncol*. 2010, 21 suppl. 5: 244-247.
16. Hedenus M, Adransson M, San Miquel J. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemia patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Br. J. Haematol*, 2003, 122(3): 394-403.
17. Delarue R, Haioun C, Coiffier B i wsp. New Safety Data on darbepoetin Alfa in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Receiving R-CHOP14 or R-CHOP21. *J. Clin. Oncol*. 2011, 29(suppl) abstr. 9048.
18. Łętowska M. Transfuzjologia Kliniczna w: *Choroby Wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*, pod red. Szczeklika A. 2011: 1673-1682.

XXVI. Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Jadwiga DWILEWICZ-TROJACZEK

W przebiegu nowotworów różnego pochodzenia, w tym wywodzących się z tkanki chłonnej dochodzi często do aktywacji procesów krzepnięcia i rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism* – VTE). Patomechanizm zakrzepicy u chorych na nowotwory jest złożony. Niewątpliwie związany jest z nieprawidłowościami przedstawionymi przez Virchowa (triada Virchowa), czyli: 1) zastojem krwi, 2) uszkodzeniem ściany naczynia krwionośnego, 3) zmianami w składzie krwi powodującymi nadkrzepliwość. Ad1: Do zastoju krwi dochodzi u chorych leżących. Upośledzenie przepływu krwi może być spowodowane zewnętrznym uciskiem guza na naczynie krwionośne (może to być pakiet węzłów chłonnych u chorych na chłoniaki). Zwiększenie lepkości krwi zależne od obecności białka monoklonalnego (szpiczak plazmocytowy, choroba Waldenströma) również spowalnia przepływ krwi. Ad 2: Uszkodzenie może być spowodowane bezpośrednią inwazją naczyń przez guz; przedłużonym utrzymaniem centralnego cewnika żylnego lub uszkodzeniem śródbłonna przez cytostatyki. Ad 3: Nadkrzepliwość może zależeć od uwolnienia prokoagulantów i cytokin przez komórki guza; osłabienia mechanizmów obronnych komórek śródbłonna i obniżenie aktywności naturalnie występujących inhibitorów krzepnięcia np. antytrombiny, niedoboru białka C lub białka S, aktywacji oporności białka C; nasilenia przylegania komórek nowotworowych między sobą oraz do komórek śródbłonna naczyń krwionośnych, płytek krwi i monocytów gospodarza.

Epidemiologia

Wiadomości o występowaniu choroby zakrzepowej u chorych na nowotwory pochodzą z obserwacji klinicznych z dziewiętnastego wieku. Przedstawił je francuski internista Armand Rousseau i brytyjski chirurg Theodor Billroth. Stwierdzili, że zakrzepica jest częstym powikłaniem występującym w chorobie nowotworowej, a także, że wystąpienie choroby zakrzepowo-zatorowej sprzyja rozsiewowi nowotworu.

Obecnie wiadomo, że u około 20% chorych ze świeżo rozpoznaną chorobą zakrzepowo-zatorową stwierdza się nowotwór. Ryzyko rozwoju VTE jest około siedem razy wyższe

u chorych na nowotwór w porównaniu z ludźmi bez nowotworu. Choroba zakrzepowo-zatorowa występuje najczęściej w pierwszych miesiącach [1-3] od rozpoznania nowotworu, później częstość jej występowania zmniejsza się. Wystąpienie VTE w tej grupie wiąże się z częstszym nawrotem powikłań zakrzepowo-zatorowych (11,4% vs 2,1%; $p < 0.001$), w tym zatorowości płucnej a także nasilonych krwawień w czasie leczenia przeciwzakrzepowego. Nawrót VTE w chorobie nowotworowej wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością (20% vs 5,4%; $p < 0.001$) [1]. Nawrót zatorowości płucnej wiąże się z wysoką śmiertelnością (44%). Przeżycie chorych na nowotwór, u których wystąpiła choroba zakrzepowo-zatorowa żylna jest gorsze w porównaniu z chorymi na raka, u których powikłanie to nie wystąpiło.

Mechanizm rozwoju choroby zakrzepowej u chorych na nowotwory

Mechanizm prowadzący do rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory jest złożony i być może jest różny u różnych chorych i w różnych rodzajach nowotworów. Istotną rolę w tym patomechanizmie odgrywa czynnik tkankowy (ang. *Tissue Factor* – TF), który jest glikoproteiną przezbłonową. TF jest wytwarzany przez komórki nowotworowe. Komórki nowotworowe mogą aktywować kaskadę krzepnięcia także na drodze pośredniej przez sekrecję czynnika martwicy nowotworu (ang. *Tumor Necrosis Factor* – TNF) i IL-1. Cytokiny te aktywują monocyty i komórki śródbłonna naczyń do wytwarzania TF. Czynnik ten jest obecny także w płytkach krwi. Czynnik tkankowy tworzy kompleks z czynnikiem VIIa, prowadząc do aktywacji czynnika IX i X (aktywacja kaskady krzepnięcia). Kompleks TF – cz. VIIa i cz. Xa są aktywatorami PAR 2 (ang. *protease-activated receptor 2* – PAR2) w komórkach nowotworowych. Kompleks TF-VIIa-Xa oraz trombina skutecznie aktywują PAR-1. Czynniki PAR-1 i PAR-2 wpływają na drogę sygnału prowadzącą do angiogenezy i przerzutów nowotworu (wg 2). Kompleks TF indukuje również syntezę naczyniowego czynnika wzrostu (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor* – VEGF) co może nasilać angiogenezę. Niezależnie od TF swoje działanie wywiera również prokoagulant nowotworowy (ang. *Cancer Procoagulant* – CP), który bezpośrednio aktywuje czynnik X. Aktywacja krzepnięcia prowadzi do rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej i prawdopodobnie wywiera wpływ na aktywność choroby nowotworowej. Depozyty fibryny gromadzące się wokół komórek guza, tworzą dobre środowisko do rozwoju angiogenezy i wzrostu guza. Aktywacja wtórnej fibrynolizy (generacja plazminy) zwiększa inwazyjność nowotworu. Nie ustalono jednoznacznie czy leczenie przeciwzakrzepowe może wywierać wpływ na przebieg choroby nowotworowej. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych. Należy również pamiętać o przeciwwskazaniach do leczenia przeciwkrzepliwego w chorobie nowotworowej, uwzględniając powikłania po chemio- lub radioterapii.

Czynniki ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory
Wymienia się wiele czynników sprzyjających rozwojowi choroby zakrzepowo-zatorowej w przebiegu nowotworów. Należą do nich czynniki zależne od chorego, od nowotworu, leczenia przeciwnowotworowego (Tabela 1).

Czynniki zależne od chorego: Znany czynnik jest wiek chorego. U osób >65-70 roku życia VTE występuje częściej w porównaniu z młodszymi. Chorzy na choroby nowotworowe >60. r.ż. operowani również częściej rozwijają powikłania zakrzepowo-zatorowe.

Dotyczy to także osób starszych hospitalizowanych. Częstsze powikłania zakrzepowo-zatorowe związane z wiekiem stwierdza się u chorych na nowotwory układu chłonnego, raka piersi, raka jajnika.

Rasa i płeć: dane statystyczne bywają sprzeczne. Donoszono o rzadszych VTE u osób rasy orientalnej, a wg innych rasa nie ma znaczenia w rozwoju tego powikłania w chorobie nowotworowej. Podobnie sprzeczne doniesienia dotyczą płci.

Choroby współistniejące: Obecność chorób współistniejących zwiększa ryzyko rozwoju VTE.

Należy tu wymienić zakażenie (nawet błahą infekcję), choroby płuc, niewydolność nerek, niewydolność serca, choroby wątroby, otyłość, niedokrwistość. Częstość VTE u otyłych wzrasta czterokrotnie. Indeks masy ciała ≥ 35 jest czynnikiem ryzyka rozwoju VTE. Jednym z biomarkerów choroby zakrzepowej jest białko ostrej fazy (wskaźnik stanu zapalnego) wytwarzane w wątrobie i przez adipocyty. Brak badań o korelacji między CRP a otyłością w chorobie nowotworowej. Im więcej chorób współistniejących, tym wyższe ryzyko rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Czynniki zależne od nowotworu to miejsce rozwoju nowotworu, typ histopatologiczny, stadium zaawansowania, czas od rozpoznania, a u chorych na nowotwory układu chłonnego także zmiany we krwi obwodowej.

U chorych na nowotwory układu chłonnego powikłania zakrzepowo-zatorowe rozwijają się znacznie częściej w pierwszych miesiącach od ustalenia rozpoznania, podobnie jak w guzach litych. Wg Larocca i wsp. [3] w szpiczaku plazmocytowym wszystkie powikłania zakrzepowo-zatorowe wystąpiły we wczesnej fazie leczenia (mediana 1,3 miesiąca). W przypadku szpiczaka plazmocytego istotną rolę w rozwoju VTE odgrywa współistniejący zespół nadlepkoci spowodowany obecnością białka monoklonalnego w surowicy, co ma miejsce w czasie stawiania rozpoznania lub w okresie schyłkowym choroby spowodowanym wtórną opornością na leczenie. Zespół nadlepkoci może być również spowodowany zwiększeniem liczby elementów morfotycznych obecnych we krwi obwodowej. W nowotworach układu chłonnego są to nowotworowe limfocyty lub limfoblasty (przewlekłe białaczki limfocytowe, ostre białaczki limfoblastyczne, chłoniaki przebiegające z fazą białaczkową). Należy podkreślić, że liczba komórek nowotworowych musi wynosić zwykle kilkaset tysięcy w mm^3 , gdyż wielkość tych komórek jest stosunkowo niewielka. W przypadku przewlekłej białaczki szpikowej, gdzie komórki są większe (podobnie jak zdrowe komórki linii mieloidalnej), zespół nadlepkoci może pojawić się przy liczbie komórek $>100 \times 10^9/\text{L}$. Najwyższa liczba nowotworowych limfocytów we krwi obwodowej występuje w przewlekłej białaczce prolimfocytowej zarówno B jak i T komórkowej. W tym typie białaczki nowotworowe prolimfocyty osiągają kilkaset tysięcy a nawet powyżej jednego miliona w mm^3 krwi obwodowej i może to spowodować wystąpienie zespołu nadlepkoci i chorobę zakrzepową. U chorych na chorobę Waldenstroma przyczyna zespołu nadlepkoci może być złożona, gdyż w surowicy obecne jest białko monoklonalne i mogą być obecne nowotworowe limfocyty (faza białaczkowa). Do rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na chłoniaki nieziarnicze i ziarnicze może przyczyniać się znaczne powiększenie węzłów chłonnych, powodując upośledzenie przepływu krwi i zakrzepicę np. żył kończyn dolnych lub górnych (w zależności od lokalizacji powiększonych węzłów chłonnych). W nowotworach mieloproliferacyjnych choroba

zakrzepowa występuje najczęściej w czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. W rzadkiej chorobie zakrzepowej żył wątrobowych (zespół Budd-Chiari) ww. nowotwory mieloproliferacyjne są przyczyną zakrzepicy w co najmniej 50% przypadków. W ostrej białaczce promielocytowej zaburzenia krzepnięcia spotykane były stosunkowo często. Nowotworowe promielocyty zawierają w swych ziarnistościach czynniki prokoagulacyjne, rozpad tych komórek inicjował zaburzenia krzepnięcia, u części chorych rozwijał się zespół wykrzepiania śródnaczyńowego, a chemioterapia nasilała proces rozpadu komórek. Obecnie stosowany kwas alltransretinowy, powodujący dojrzewanie nowotworowych promielocytów zdecydowanie zmniejszył częstość zaburzeń krzepnięcia w ostrej białaczce promielocytowej. Choroba zakrzepowa pojawia się w guzach litych, najczęściej w przebiegu gruczolakoraków wydzielających śluz. U chorych na raka trzustki to powikłanie występuje u 30% chorych, w podobnym odsetku u chorych na raka płuca i/lub żołądka (drugie lub trzecie miejsce); w raku jelita grubego u 3-16%, w raku macicy u 7%, w raku prostaty u 2-7%, w raku piersi u kobiet przed menopauzą u 1-2%, po menopauzie u 3-8%.

Czynniki zależne od leczenia:

Chemioterapia: Cytostatyki są znanymi czynnikami zwiększającymi rozwój choroby zakrzepowej żyłnej lub tętniczej. Leki te zwiększają generację trombiny śródnaczyńowo. Mogą także bezpośrednio uszkadzać śródbłónki naczyń i w ten sposób zwiększać działanie białek o zdolnościach prokoagulacyjnych lub antykoagulacyjnych, które są zaangażowane w te procesy. Mechanizm prokoagulacyjny cytostatyków nie jest do końca poznany. Połączenie chemioterapii z zastosowaniem Tamoxifenu lub operowanych, u chorych na raka piersi, zwiększa częstość VTE do siedmiu razy. Zastosowanie gemcytabiny w monoterapii u kilku procent chorych powoduje wzrost liczby płytek krwi ponad normę przed kolejną chemioterapią. Liczba płytek krwi może przekraczać jeden milion w mm^3 krwi obwodowej. Obserwowano zakrzepicę tętniczą u pojedynczych chorych (zawał serca). Mechanizm prowadzący do nadpłytkowości nie jest poznany. Zastosowanie gemcytabiny w chemioterapii skojarzonej, w tym stosowanej w kolejnej linii leczenia chłoniaków ziarniczych i nieziarniczych nie powoduje wzrostu liczby płytek krwi.

Leki hamujące angiogenezę: Należą do nich leki mające właściwości immunomodulujące: thalidomid, lenalidomid, pomalidomid oraz antagoniści VEGF lub ich receptorów, np. bevacizumab. Thalidomid i lenalidomid znalazły szerokie zastosowanie w leczeniu szpiczaka plazmocytowego. Są stosowane w pierwszej jak i kolejnych liniach leczenia a także w leczeniu podtrzymującym remisję. Stosowanie tych leków immunomodulujących w połączeniu z dexamethasonem oraz chemioterapią (dotyczy to głównie doxorubicyny) wiąże się z większą tendencją do rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej, przede wszystkim żyłnej. Np. u chorych leczonych lenalidomidem i dexamethasonem częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych szacuje się na 11-75%. Thalidomid i lenalidomid stosowane w monoterapii nie zwiększają ryzyka powikłań zakrzepowych. Nowy lek immunomodulujący, pomalidomid nasila częstość choroby zakrzepowo-zatorowej. Antagoniści VEGF lub receptorów tego czynnika wzrostu, stosowane w leczeniu guzów litych, predysponują do wystąpienia zakrzepicy. Do leków tych należy bevacizumab, rekombinowane, humanizowane przeciwciało anty-VEGF. Może on również powodować krwawienia. Z innych leków należy wymienić

sunitinib, który jest inhibitorem kinazy tyrozyny, blokującym receptory VEGFR-1, -2 i -3. Stosowany jest do leczenia zaawansowanego i przerzutowego raka nerki lub opornego na imatinib GIST. Lek ten zwiększa ryzyko zakrzepicy tętniczej (zawał serca).

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest znanym czynnikiem ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. Dotyczy to szczególnie chorych na nowotwory. Ryzyko to nasila dłuższe unierumienie, dłuższy czas przebywania na sali operacyjnej, dłuższy czas działania leków anestezjologicznych, reoperacja.

Cewnik centralny żylny zwiększa ryzyko rozwoju VTE, które dotyczy około 28% chorych. Ryzyko to zależy od rodzaju użytego cewnika, techniki jego założenia, wysokiej liczby płytek krwi i zastosowania chemioterapii.

Radioterapia rzadko prowadzi do powikłań zakrzepowych.

Czynniki stymulujące erytropoezę, rekombinowana erytropoetyna alfa lub beta i darbepoetyna alfa są czynnikami ryzyka rozwoju VTE, dotyczy to także chorych leczonych chemioterapią ambulatoryjnie.

Inne czynniki ryzyka: Należą do nich: zwiększona liczba płytek krwi, podwyższona liczba leukocytów, wysoki indeks masy ciała. Stwierdzono, że wyższa liczba płytek krwi przed kolejną chemioterapią sprzyja rozwojowi VTE. Podwyższona $>11,0 \times 10^9/L$ liczba leukocytów oraz obniżone stężenie Hb również należą do czynników ryzyka VTE. Zaproponowano model ryzyka rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych leczonych chemioterapią ambulatoryjnie [4]. Ryzyko bardzo wysokie dotyczy chorych na raka trzustki i żołądka (2 punkty); ryzyko wysokie: rak płuca, chłoniaki, nowotwory ginekologiczne, pęcherza, jąder (1 punkt). Po jednym punkcie otrzymują chorzy, u których stwierdzono, że liczba płytek krwi (przed chemioterapią) wynosi $>350,0 \times 10^9/L$; stężenie Hb $<10 \text{ g/dL}$; liczba leukocytów $>11,0 \times 10^9/L$; indeks masy ciała $\geq 35 \text{ kg/m}^2$. Im liczba punktów (*score*) jest wyższa, tym ryzyko VTE wyższe. Rozważane jest czy może to wpływać na zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych leczonych chemioterapią w warunkach ambulatoryjnych.

Postacie choroby zakrzepowej u chorych na nowotwory

W przebiegu choroby nowotworowej pojawiają się postacie zakrzepicy o szczególnym umiejscowieniu lub przebiegu klinicznym [5]. Należy wymienić 1) zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych, ze szczególnym uwzględnieniem zakrzepicy żył obu kończyn dolnych. Powikłaniem jest zatorowość płucna. 2) Wędrujące zapalenie żył powierzchownych (*thrombophlebitis migrans*), czyli zespół Trousseau. Występuje nawracające zapalenie żył kończyn górnych, klatki piersiowej. Zapalenie to trudno poddaje się leczeniu przeciwkrzepliwemu, często ustępuje samoistnie. 3) Niebakteryjne zapalenie wsierdza (*endocarditis marantica*), zmiany zakrzepowe pojawiają się na zastawkach, mogą imitować bakteryjne zapalenie wsierdza. Powikłaniem jest zatorowość różnych narządów i tkanek (urywają się mikrozakrzepy) i wtórna martwica. 4) Zakrzepica żył wątrobowych (*zespół Budd-Chiari*) prowadząca szybko do uszkodzenia wątroby i nadciśnienia w żyłę wrotnej. Za rozwój tego powikłania u $>50\%$ chorych odpowiedzialne są nowotwory mieloproliferacyjne, najczęściej czerwienica prawdziwa lub nadpłytkowość samoistna. 5) Zakrzepica drobnych tętnic mózgowych, objawiająca się przemijającym niedokrwieniem ośrodkowego układu nerwowego.

6) Zakrzepica drobnych naczyń paliczków obwodowych kończyn dolnych lub górnych, mogąca prowadzić do ich martwicy. Występuje zwykle w nadpłytkowości samoistnej.

Nie ma wyraźnych zaleceń do przeprowadzania badań w celu wykrycia nowotworu u osób z chorobą zakrzepową. Należy przypomnieć, że jednak u około 20% chorych na VTE wykrywa się nowotwór.

Profilaktyka i leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej w przebiegu nowotworów

Leczenie profilaktyczne: Do profilaktycznego leczenia przeciwkrzepliwego kwalifikują się chorzy hospitalizowani, przede wszystkim unieruchomieni, leczeni chemioterapią. Poleca się stosować heparynę niefrakcjonowaną lub heparyny drobnocząsteczkowe, co jest znacznie wygodniejsze, gdyż podaje się je podskórnie. Heparyna niefrakcjonowana podawana jest dożylnie i wymaga monitorowania (wydłużenie czasu APTT dwu-trzykrotne). Wskazanie do leczenia przeciwkrzepliwego mają także chorzy leczeni operacyjnie. Leczenie to należy rozpocząć jak najwcześniej i kontynuować przez 7-10 dni. Dłuższego stosowania heparyny drobnocząsteczkowej wymagają chorzy po dużych zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej i miednicy małej; z niecałkowitym usunięciem nowotworu; z otyłością lub wywiadem choroby zakrzepowo-zatorowej. Profilaktyka powinna wówczas trwać 4 tygodnie. Chorzy leczeni chemioterapią ambulatoryjnie nie wymagają profilaktycznego leczenia przeciwkrzepliwego. Wyjątek stanowią chorzy na szpiczaka plazmocyto-owego leczeni thalidomidem lub lenalidomidem łącznie z chemioterapią (przede wszystkim doxorubicyna) lub łącznie z dexamethasonem, gdyż zagrożenie VTE jest u nich wysokie. Ostatnio przedstawiane wyniki profilaktycznego stosowania heparyny drobnocząsteczkowej, antagonistów witaminy K lub kwasu acetylosalicylowego u chorych na szpiczaka plazmocyto-owego, leczonych lekami immunomodulującymi z glikokortykoidami +/- melfalan wykazały niski odsetek powikłań zakrzepowo-zatorowych [3,6]. Dotyczyły one 1,2%-3,5% chorych, niezależnie od linii leczenia, w której stosowano leki immunomodulujące.

Leczenie choroby zakrzepowo-zatorowej wymaga stosowania heparyny niefrakcjonowanej lub heparyny drobnocząsteczkowej lub fondaparinuxu. Zwykle stosuje się heparynę drobnocząsteczkową przez 7-10 dni a potem można stosować doustne antykoagulanty. Leczenie przeciwkrzepliwe powinno być kontynuowane przez 6 miesięcy, aby zapobiec nawrotowi VTE. Zdecydowanie lepsze wyniki, zmniejszające częstość nawrotów VTE uzyskano, stosując profilaktycznie heparynę drobnocząsteczkową w porównaniu z antagonistami witaminy K. Wykazano [7], że przedłużenie leczenia przeciwkrzepliwego o kolejne 6 miesięcy jest wskazane u chorych z chorobą zakrzepową żył kończyn dolnych, u których stwierdzono resztkową zakrzepicę.

Dawki leków przeciwkrzepliwych

W profilaktycznym stosowaniu leków przeciwkrzepliwych u chorych hospitalizowanych, unieruchomionych, leczonych chirurgicznie poleca się następujące dawki: Dalteparina 5000 j dz.; Enoxaparina 40 mg dz.; Fondaparinux 2,5 mg dz. Do leczenia choroby zakrzepowo-zatorowej polecane są następujące dawki: Heparyna niefrakcjonowana 80 j/kg c.c. iv w bolusie, a następnie 18 j/kg c.c. iv pod kontrolą APTT.

Dalteparina 100 j/kg c.c. co 12 godzin i taką dawkę należy kontynuować przez miesiąc. Przez kolejne 5 miesięcy stosuje się dalteparinę w dawce niższej o 25%. Przy stosowaniu Enoxaparyny polecana wyjściowa dawka wynosi 1 mg/kg c.c. co 12 godzin. Fondaparinux stosuje się w dawce 7,7 mg dziennie (przy wadze chorego 50-100 kg). Chorzy z wagą >100 kg wymagają 10 mg leku dziennie. Fondaparinux nie powoduje obniżenia liczby płytek krwi, może więc zastąpić heparynę, jeśli powikłaniem jej stosowania jest małopłytkowość. Zastosowane w kontynuacji leczenia doustne antykoagulanty to warfaryna 5-10 mg dz; acenocumarol 2-4 mg dziennie. Konieczna jest kontrola INR, który powinien wynosić 2-3 (możliwe są indywidualne wahania przewidzianej dawki leków).

Badania nad powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi u chorych na nowotwory trwają nadal. Stanowią one ważny problem kliniczny. Obecnie rozważane jest stosowanie profilaktyczne leków przeciwkrzepliwych u chorych na nowotwory, leczonych chemioterapią ambulatoryjnie z dużym zagrożeniem tym powikłaniem przy zastosowaniu modelu ryzyka rozwoju VTE, który przedstawiono powyżej. Stosowanie nowych leków w onkologii, w tym leków biologicznych może przynieść kolejne zagrożenia VTE. Badań wymagają także nowe leki przeciwkrzepliwie, takie badania są przeprowadzane bardzo rzadko u chorych na nowotwory.

Tabela 26.1. Czynniki ryzyka rozwoju zakrzepicy w chorobie nowotworowej

Czynniki ryzyka zależne od chorego

Wiek

Rasa?

Płeć?

Choroby współistniejące

Otyłość

Zakrzepica w wywiadach

Unieruchomienie

Stan ogólny

Czynniki zależne od nowotworu

Miejsce rozwoju nowotworu

Stadium zaawansowania

Histologia nowotworu

Czas od rozpoznania nowotworu

Czynniki ryzyka zależne od leczenia

Chemioterapia+/- leki hamujące angiogenezę

Leczenie chirurgiczne

Zastosowanie cewnika centralnego

Hormonoterapia

Radioterapia

Przetoczenia preparatów krwiopochodnych i/lub czynników stymulujących erytropoezę

Biomarkery

Liczba płytek krwi

Liczba leukocytów

Czynnik tkankowy, D-dimer

Piśmiennictwo

1. Montreal M, Trujillo-Santos J. Lessons from VTE Registries: the RIETE experience. *Best Practice & Clin. Haematol.* 2009, 22: 25-33.
2. Rickles FR Haemostasis and cancer. *Hematology Education*, 2008, 2(1): 115-119.
3. Larocca A, Cavallo F, Evangelista A. Thromboprophylaxis for newly diagnosed multiple myeloma patients treated with lenalidomide-based regimens: a randomized phase III study of aspirin vs enoxaparin. Abstract 16th of the Congress European Hematology Association, 2011 abstr. 0497.
4. Khorana AA, Kuderer NM, Culacova E. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 2008, 111: 4902-4907.
5. Wojtukiewicz MZ, Skierko E. Zaburzenia hemostazy u chorych na nowotwory w: *Onkologia Kliniczna* pod red. Krzakowskiego M. 2006, tom I, 444-476.
6. Leleux, Daley L, Rodon P. i wsp. MEUSSE, a large multicentric observational study to determine criteria and risk factors of thromboembolism for patients with multiple myeloma treated with immunomodulator drugs Abstract 16th of the Congress of the European Hematology Assotiation, 20011, abstr. 0494.
7. Saccullo G, Malat A, Mascheroni D i wsp. The optimal duration of anticoagulant therapy in patients with cancer-related deep vein thrombosis: the advantage of using residual vein thrombosis (the cancer-DACUS study) Abstract 16th Congress European Hematology, 2011, abstr. 0495.

XXVII. Przeciwdziałanie kardiotoksyczności leczenia chorych na chłoniaki

Włodzimierz OSIADACZ, Zbigniew MIŚKIEWICZ

W ostatnich dekadach nastąpił znaczący postęp w diagnostyce i leczeniu chorych na wiele nowotworów złośliwych. Zauważalne jest wydłużenie czasu przeżycia po leczeniu, szczególnie chorych na chłoniaki złośliwe. Wprowadzenie do leczenia nowych leków (m.in. przeciwciała monoklonalne – rytuksymab, inhibitory proteasomu – bortezomib), nowych metod leczenia (wysokodawkowana chemioterapia – HDCT), przeszczepienie auto- i allo-geniczne szpiku kostnego lub komórek macierzystych krwi obwodowej) oraz rozszerzenie wskazań do leczenia skojarzonego z uzupełniającą radioterapią (RTH), doprowadziły do poprawy wyników leczenia. Agresywniejsze leczenie przełożyło się na znaczący procentowy wzrost wyleczeń, szczególnie chorych na chłoniaka Hodgkina – HL jak i na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B – DLBCL. Niestety, poprawa wyników leczenia związana jest ze wzrostem ryzyka ujawnienia się powikłań ze strony prawidłowych tkanek i narządów, w tym szczególnie, nieodwracalnego uszkodzenia serca. Już dotychczas stosowne metody leczenia: konwencjonalna chemioterapia (CHTH), radioterapia i leczenie skojarzone – chemioterapia z uzupełniającym napromienianiem obejmującym śródpiersie – obarczone są ryzykiem wystąpienia powikłań kardiologicznych. Powikłania te są następstwem działań niepożądanych zarówno radioterapii jak i stosowanych leków przeciwnowotworowych. Mogą ujawnić się w czasie leczenia, w ciągu kilku miesięcy po jego zakończeniu jak i wiele lat po leczeniu. Mają duży wpływ na długość i komfort życia chorych po leczeniu onkologicznym. Przez wiele lat problem późnej kardiotoksyczności był niedoszacowany i stosunkowo rzadko opisywany. Jedną z przyczyn tego może być fakt ujawniania się powikłań kardiologicznych wiele lat po leczeniu, gdy pacjenci nie wymagają już regularnej kontroli onkologicznej. Analiza Alemána i wsp. późnej kardiotosyczności po leczeniu 1474 chorych na chłoniaka Hodgkina wykazała, że była ona trzecią przyczyną zgonów – 73/1474 (progresja choroby – 135 chorych, wtórne nowotwory – 137 chorych, średni czas obserwacji – 18,7 lat.). Zastoinowa niewydolność krążenia (CHF – *congestive heart failure*) wystąpiła u 7,9% chorych: ryzyko standaryzowane zawału serca wynosiło 3,6 a ryzyko CHF – 4,9.

Kardiotoksyczność leków najczęściej stosowanych w leczeniu chłoniaków Pochodne antracyklinowe

Antybiotyki antracyklinowe stosowane są w leczeniu wielu nowotworów, zarówno hematologicznych jak i guzów litych. Najczęściej stosowane antracykliny to: dokсорubicyna, daunorubicyna oraz ich półsyntetyczne pochodne epirubicyna i idarubicyna. Wysoka skuteczność, tej grupy leków, obarczona jest ryzykiem uszkodzenia serca. To one szczególnie odpowiadają za kardiotoksyczność chemioterapii stosowanej w chłoniakach złośliwych i rakach piersi. Kardiotoksyczność antracyklin jest poważnym problemem klinicznym, który w znaczący sposób wpływa na leczenie i jakość życia chorych na chłoniaki złośliwe. Leki te powodują nieodwracalne uszkodzenie serca do którego może dochodzić już po podaniu pierwszej dawki. Uszkodzenie to ma początkowo przebieg subkliniczny a dalsze kontynuowanie terapii powoduje progresję zmian w komórkach mięśnia sercowego. Częstość występowania i nasilenie niepożądanych działań antracyklin zależą głównie od podanej ich dawki kumulacyjnej, ale ostateczny efekt kardiotoksyczny, w znacznym stopniu, uwarunkowany jest także indywidualną wrażliwością na lek. Poantracyklinowe uszkodzenie serca może wystąpić w czasie leczenia lub krótko po jego zakończeniu jako powikłanie wczesne, najczęściej pod postacią zaburzeń rytmu serca, zapalenia osierdzia i / lub mięśnia serca. Występuje także w postaci odczynu opóźnionego, w czasie do 12 miesięcy po leczeniu, jako wczesna niewydolność serca. Najczęściej powikłanie to ujawnia się kilka, a nawet kilkadziesiąt lat po leczeniu jako przewlekła niewydolność serca. Wiele badań wskazuje na złożoną przyczynę kardiotoksyczności antracyklin, która wynika zarówno ze stresu oksydacyjnego wywoływanego przez wolne rodniki tlenowe i hydroksylowe oraz nadtlenuk wodoru, jak i ze zwiększonej wrażliwości miocytów ssaków na ten stres. Wolne rodniki tlenowe powstają w wyniku oddziaływania semichinonów (produkty metabolizmu antracyklin) i atomów tlenu a także są generowane przez kompleksy antracyklina – jony żelaza oraz antracyklina – kardiolipina (wielonienasycony kwas tłuszczowy – jeden z komponentów ściany mitochondriów). Reagują one z lipidami, białkami i kwasami nukleinowymi co prowadzi zarówno do uszkodzenia organeli komórkowych jak i do uszkodzeń DNA. Wolne rodniki tlenowe są neutralizowane przez enzymy: katalazę, peroksydazę i transferazę glutationową. Komórki mięśnia sercowego wykazują niedobór tych enzymów w porównaniu z innymi tkankami, takimi jak; mięśnie poprzecznie prążkowane (szkieletowe), nerki i śledziona. Fakt ten warunkuje szczególnie wrażliwość miocytów na stres oksydacyjny i związaną z nim kardiotoksyczność antracyklin. Poantracyklinowe zmiany morfologiczne w komórkach mięśnia sercowego, jak: obrzęk siateczki endoplazmatycznej, wakuolizacja cytoplazmy, degeneracja włókien kurczliwych i włóknienie są szczególnie wyraźnie widoczne w mikroskopie elektronowym. Na ich podstawie opracowano histopatologiczną skalę kardiotoksyczności dokсорubicyny.

Tabela 1. Skala histopatologicznej kardiotoksyczności dokсорubicyny

Stopień 0	Prawidłowy obraz miocytów
Stopień 1	Minimalna liczba uszkodzonych miocytów (<5% całkowitej liczby komórek w polu widzenia) z początkowymi zmianami (wczesna utrata miofibrili) i/lub obrzęk siateczki endoplazmatycznej)
Stopień 1.5	Mała liczba uszkodzonych miocytów. (5%-15%), część z nich z określonymi zmianami (wyraźna utrata miofibrili i/lub wakuolizacja cytoplazmy)
Stopień 2	Średnia liczba uszkodzonych miocytów (16%-25%), część z nich z określonymi zmianami (wyraźna utrata miofibrili i/lub wakuolizacja cytoplazmy)
Stopień 2.5	Duża liczba uszkodzonych miocytów (26%-35%) część z nich z określonymi zmianami (wyraźna utrata miofibrili i/lub wakuolizacja cytoplazmy)
Stopień 3	Rozlane uszkodzenie miocytów (>35 komórek) z wyraźnymi zmianami (całkowita utrata elementów kurczliwych, utrata organeli cytoplazmatycznych, degeneracja mitochondriów i jąder komórkowych)

Wg Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, Daniels JR. Cancer Treat Rep 1978;62:865-72.

Z uwagi na inwazyjność biopsji endomiokardialnej wykonuje się ją wyjątkowo (np. nieznaną przyczyną niewydolności serca).

Nie stwierdzono ewidentnej zależności między nasileniem zmian w miocytach a osłabieniem funkcji lewej komory serca. Występuje natomiast liniowa zależność między nasileniem zmian histopatologicznych a całkowitą dawką doksorubicyny oraz wykładnicza zależność między kumulacyjną dawką doksorubicyny i zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF). Ta druga zależność może wynikać z istnienia różnych mechanizmów kompensacyjnych, które częściowo normalizują funkcję lewej komory serca w stopniu zależnym od narastających zmian w mięśniu sercowym.

Dotychczas opisano wiele czynników ryzyka kardi toksyczności antracyklin. Najważniejsze z nich to:

1 – dawka kumulacyjna

Ryzyko CHF wzrasta od 2% dla dawki 300 mg/m² przez 7% dla dawki 550 mg/m² do 20%-30% dla dawki 600 – 700 mg/m² i 50% – dla dawki całkowitej powyżej 1000 mg/m².

Dopuszczalna dawka kumulacyjna doksorubicyny to 540 mg/m²/całe życie, – 450 mg/m² w przypadku planowanego uzupełniającego napromieniania śródpiersia.

2 – metoda podawania leku

Ryzyko kardi toksyczności rośnie wraz ze wzrostem stężenia leku w osoczu. Wlew ciągły 48-96 godzinny doksorubicyny, w porównaniu do równoważnej dawki 50 mg/m²/dzień (podanej w iniekcji dożylniej w czasie minimum 1/2 godziny), redukuje prawie 3-krotnie (2,8 x) prawdopodobieństwo powikłań kardiologicznych.

Podobny efekt obserwowany jest jeżeli lek podawany jest w dawkach podzielonych co tydzień w porównaniu do podawania pojedynczej dawki co 3 tygodnie.

3 – wiek chorych w momencie rozpoczęcia leczenia

Większe ryzyko uszkodzenia serca u dzieci i dorosłych w zawaśowanym wieku (powyżej 65 lat).

4 – współistniejące choroby układu krążenia

Choroba wieńcowa, przebyty zawał serca, nadciśnienie tętnicze zwiększają ryzyko powikłań kardiologicznych.

5 – inne współistniejące choroby

Stwierdzono, że otyłość, cukrzyca, niewydolność nerek i choroby płuc zwiększają ryzyko uszkodzenia serca.

6 – płeć

Obserwowano większe ryzyko powikłań kardiologicznych u kobiet.

7 – napromienianie śródpiersia

Wzrost ryzyka kardi toksyczności obserwowano u chorych poddanych uzupełniającemu napromienianiu węzłów chłonnych śródpiersia jak i w przypadku zastosowania chemioterapii po uprzednim napromienianiu.

8 – inne stosowane leki przeciwnowotworowe

Mitoksantron

Pochodna antrachinonu o podobnej do antracyklin skuteczności przeciwnowotworowej. Początkowe badania na zwierzętach sugerowały jego mniejszą kardi toksyczność, w porównaniu do antracyklin. Późniejsze obserwacje kliniczne ujawniają potencjalną kardi toksyczność mitoksantronu, szczególnie u chorych obciążonych chorobami układu krążenia i/lub wcześniej leczonych antracyklinami.

Antracykliny nowej generacji – niepegylowana i pegylowana liposomalna doksorubicyna (NPLD i PLD)

Dotychczasowe obserwacje wskazującą na mniejszą kardiotoxycznosc NPLD i PLD niz konwencjonalnej doxorubicyny. Obserwowano mniejsze ryzyko ujawnienia sie niewydolnosc serca oraz mniejsza redukcje frakcji wyrzutowej lewokomorowej. u chorych leczonych NPLD lub PLD. Cześć chorych miala wykonana biopsje miesnia sercowego – zmiany patologiczne wg skali Billingham w stopniu 2,5 i 3 wystapily u mniejszej liczby chorych (NPLD – 26% versus 71%) lub byly u nich mniejsze niz obserwowane u chorych po porownywalnej dawce konwencjonalnej doksorubicyny i wnosily 0,75 przy dawce PLD – 708 mg/m².

Inne leki przeciwnowotworowe stosowane czesciej w leczeniu chloniakow

Do najczesciej stosowanych w leczeniu chloniakow cytostatykow, wykazujacych potencjalna kardiotoxycznosc naleza: leki alkilujace (cyklofosamid, ifosfamid, cisplatyna), 5-fluorouracyl, mitomycyna C, talidomid, bortezomib. Charakteryzuja sie one roznymi mechanizmami skutkujacymi uszkodzeniem serca oraz nasileniem ich kardiotoxycznosci w leczeniu skojarzonym z antracyklinami i/lub radioterapia.

Kardiotoxycznosc radioterapii

Napromienianie sredpiersia obarczone jest ryzykiem powiklan kardiologicznych. Ryzyko to zalezy od zastosowanej dawki frakcyjnej i dawki calkowitej oraz objetosci serca w polu napromieniania. Moze ujawnic sie juz w trakcie leczenia lub kroutko po jego zakonczeniu, najczesciej w postaci wysiekowego zapalenia osierdzia. Przewaznie wystepuje jakoodczyn pozny, dziesiec i wiecej lat po napromienianiu. Dominuja wtedy zmiany o typie zapalenia sierdzia i osierdzia, zaciskajacego zapalenia osierdzia oraz uszkodzenie zastawek serca. Wzrasta ryzyko choroby niedokrwiennej serca, zawału serca i naglego zgonu sercowego. W wyniku oddziaływania promieniowania jonizujacego z tkankami dochodzi, miedzy innymi, do radiolizy wody co prowadzi do indukcji wolnych rodnikow tlenowych i stresu oksydacyjnego. w komorkach. Dlatego leczenie skojarzone – radioterapia z chemioterapia, szczegolnie zawierajaca antracykliny – zwieksza ryzyko kardiotoxycznosci.

Profilaktyka powiklan kardiologicznych

Profilaktyka pierwotna

1. Identyfikacja chorych o podwyzszonym ryzyku kardiotoxycznosci
 - wywiad dotyczacy przebytych i aktualnych chorob ukkladu krążenia, w tym tolerancji wysilku fizycznego (klasa czynnosciov NYHA w jawnej niewydolnosc serca)
 - wspolistnienie chorob metabolicznych (szczegolnie cukrzyca, dyslipidemie)
 - wspolistnienie chorob nerek i pluc
2. Badanie przedmiotowe z oceną wydolnosc serca
 - pomiar czestotliwosci rytmu serca i cisnienia tetniczego
 - osluchiwanie serca: tony dodatkowe, szmery
 - osluchiwanie pluc
 - refluks watrobowo-szyjny
 - obecnośc obrzekow
3. Badania dodatkowe przed leczeniem
 - elektrokardiogram standardowy /EKG)
 - echokardiogram przeklatkowy /ECHO/ – oznaczenie EF metoda Simsona – naj-

lepiej, gdy kolejne badania wykonywane są przez tego samego echokardiografistę, posiadającego indywidualną akredytację

4. Skuteczne leczenie ewentualnych chorób współistniejących np. choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków, niewydolności nerek
5. Adekwatne leczenie onkologiczne
 - stosowanie planowanych dawek leków kardi toksycznych
 - eskalowanie dawek leków tylko w uzasadnionych sytuacjach klinicznych
 - maksymalne dopuszczalne ograniczenie napromienianej objętości serca
 - optymalna kwalifikacja chorych do leczenia skojarzonego szczególnie z zastosowaniem antracyklin
6. W wypadku bezobjawowego obniżenia LVEF $\leq 50\%$ – należy rozważyć odstawienie antracyklin i / lub podanie inhibitora konwertazy angiotensyny.

Profilaktyka wtórna

1. Wczesna identyfikacja chorych z niejawnym klinicznie uszkodzeniem serca
 - badanie przedmiotowe po każdym kursie chth z oceną układu krążenia
 - badanie EKG i ECHO w trakcie chth po podaniu dawki doksorubicyny 300 mg/m²,
 - badanie EKG i ECHO – u chorych z podwyższonym ryzykiem powikłań kardiologicznych – po podaniu dawki 200 mg/m² oraz po zakończeniu leczenia
2. Modyfikacja planu leczenia

W przypadku wystąpienia powikłań kardiologicznych lub przekroczenia zalecanych dawek antracyklin lub nawet bezobjawowej redukcji LVEF $\leq 30\%$, a w naszej praktyce $\leq 40\%$, wskazana jest

 - zmiana programu chemioterapii na inny o mniejszej kardi toksyczności lub
 - zamiana antracyklin konwencjonalnych na liposomalne
 - ewentualne rozważenie kardioprotekcji:
 - a – zastosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny (np. ramipryl, enalapryl, perindopryl) pod kontrolą stężenia potasu i kreatyniny we krwi, w dalszej kolejności zastosowanie leku beta-adrenolitycznego
 - b – trimetazydyna
 - c – deksrazoksan (obecnie znacznie ograniczono wskazania)
3. Okresowa, regularna kontrola układu krążenia po leczeniu
 - badanie przedmiotowe w czasie każdego badania kontrolnego
 - kontrolne EKG i ECHO szczególnie u chorych z podwyższonym ryzykiem powikłań kardiologicznych przynajmniej raz do roku.
5. W przypadku podejrzenia bądź wystąpienia powikłań kardiologicznych konieczna konsultacja i ewentualne leczenie w specjalistycznym ośrodku kardiologicznym.

Dokładniejsze zalecenia zamieszczono w Rekomendacjach Krajowego Nadzoru Kardiologicznego.

Piśmiennictwo

1. Aleman B., van den Belt-Dusebout A.W., De Bruin M.L., i wsp.: Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for Hodgkin Lymphoma. Blood:2007; 109:1878-1886. 31.
2. Altena R., Perik P.J., van Veldhuisen D.J., i wsp. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. Lancet Oncol 2009;10:391-399.

3. Billingham M.E, Mason J.W, Bristow M.R. i wsp.: Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep.* 1978; 62:865-872.
4. Bonadonna G, Valagussa P: Chemotherapy of breast cancer. Current views and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:279-2975.
5. Diwakar J.: Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J Nucl Cardiol* 2000;7:53-62.
6. Feenstra J, Grobbee DF, Remme WJ i wsp. Drug-Induced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1152-62.
7. de Graaf H, Dolsma WV, Willemse PH, i wsp.: Cardiotoxicity from intensive chemotherapy combined with radiotherapy in breast cancer. *Br J Cancer* 1997;76:943-5.
8. Gabizon A.A., Lyass O.: Cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) demonstrated by endomyocardial biopsy in patients with advanced malignances. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:763a.
9. Gaya A.M., Ashford R.F.U.: Cardiac complications of Radiation Therapy *Clin. Oncol.* 2005;17:153-159.
10. Gharib M.I., Burnett A.K.: Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur. J. Heart Failure.* 2002; 4:235-242.
11. Herbst R.S., Bajorin D.F., Bleiberg H., i wsp.: Clinical cancer advances 2005: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening. A report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2006; 24:190-205.
12. La Monte C, Yeh S, Straus D: Long-term follow-up of cardiac function in patients with Hodgkin's disease treated with mediastinal irradiation and combination chemotherapy including doxorubicin. *Cancer Treat Rep* 1986;70:439-444.
13. Legha S.S., Benjamin R.S., Mackay B., I wsp.: Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96:133-139.
14. Limat S., Demesmay K., Voillat L., i wsp.: Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann. Oncol.* 2003;14:277-281 (87).
15. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Mone S.M., i wsp.: Female sex and drug dose as risk for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med:* 1995;332:1738-43.
16. Lipshutz SE, Alvarez JA, Scully RE Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008; 94(4):525-33.
17. Machann W., Beer M., Breunig M., i wsp. Cardiac magnetic resonance imaging findings in 20-year survivors of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):1117-23.
18. Z. Miśkiewicz Rola echokardiografii w monitorowaniu powikłań sercowo-naczyniowych w raku piersi. W: Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych w raku piersi. Rekomendacje Krajowego Nadzoru Kardiologicznego i Onkologicznego dotyczące bezpieczeństwa kardiologicznego u chorych na raka piersi. Medical Education, Warszawa, 2010, 147-154.
19. Z. Miśkiewicz: Zmiany polekowe w sercu, osierdziu i zastawkach. W: Wielka Interna, t. 2., cz. I., red. P. Pruszczyk, T. Hryniewiecki, J. Drożdż. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009, 470-477.
20. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E., i wsp.: Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:3700-3704.
21. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C. i wsp.: Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375-1380.
22. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S.: Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-2879.
23. Weiss A.J., Manthel R.W.: Experience with the use of adriamycin in combination with other anticancer agents using a weekly schedule with particular reference to lack of cardiac toxicity. *Cancer* 1977;40:2046-52.
24. Yeh E.T.H., Bickford C.L.: Cardiovascular complications of cancer therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(23):3321-2247.

XXVIII. Standardy postępowania a badania kliniczne

Jan WALEWSKI

Wiedza dotycząca diagnostyki i leczenia nowotworów limfoidalnych rozwija się dynamicznie w okresie ostatniej dekady, co stanowi poważną trudność we wdrażaniu jej w szerokiej praktyce przez specjalistów w dziedzinie onkologii klinicznej i hematologii, które to dziedziny obejmują także inne obszary wskazań, rozwijające się również szybko. W każdym roku są publikowane badania kliniczne – dowody naukowe, które mają wpływ lub istotnie zmieniają praktykę kliniczną, a w każdym tygodniu publikowane są doniesienia zawierające przyczynki do rozwoju dziedziny. Ten postęp wiedzy zapewne przyczynia się do poprawy skuteczności leczenia i wzrostu wskaźników przeżycia [1] widoczny m.in. w raportach światowych rejestrów epidemiologicznych (Ryc. 28.1).

Rycina 28.1. Trendy względnego przeżycia 5-letniego: 1975-2005

Rozpoznanie	1975-1977 (%)	1984-1986 (%)	1999-2005 (%)
Wszystkie nowotwory	50	54	68
Chłoniak Hodgkina	74	79	86
Chłoniaki nie-Hodgkina	48	53	69
Białaczki	35	42	54
Szpiczak plazmocytowy	26	29	37

Cancer Facts and Figures 2010, Atlanta, GA (Am Cancer Soc)

$p < 0.05$

W przypadku chłoniaków, dodatkowe utrudnienie stanowi liczba kilkudziesięciu jednostek chorobowych oraz złożoność patomechanizmów i obrazu klinicznego choroby. Zastosowanie współczesnych metod diagnostyki i leczenia umożliwia natomiast trwałe wyleczenie ponad 60% chorych na chłoniaki agresywne i Hodgkina oraz na uzyskanie długotrwałego przeżycia bezobjawowego w większości pozostałych jednostek.

Te okoliczności powodują konieczność tworzenia zaleceń – rekomendacji klinicznych, które w oparciu o systematyczny i wyczerpujący przegląd publikowanych dowodów formu-

lują metody uznane za standard postępowania. Skuteczne wdrażanie tych zaleceń w praktyce powinno przyczynić się do poprawy przeżycia chorych w skali populacji. Z drugiej strony, istnieje konieczność inicjowania nowych badań klinicznych, zarówno akademickich, jak i sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny, ponieważ istnieje wiele jednostek chorobowych i sytuacji klinicznych, w których nie jest znane leczenie o zadowalającej skuteczności.

Zarówno wdrażanie standardów, jak i prowadzenie badań klinicznych, napotykają w obecnych warunkach prawnych i organizacyjnych poważne trudności. Wdrażanie nowych standardów postępowania napotyka opór płatnika, który dąży do minimalizacji kosztów, a uruchamianie badań klinicznych odbywa się w warunkach licznych barier biurokratycznych i finansowych. Udrażnianie obu tych zasadniczych dróg postępu w onkologii jest strategicznym wyzwaniem dla towarzystw naukowych i instytucji publicznych, a w szczególności, dla lekarzy specjalistów.

W okresie ostatnich dwóch dekad, szereg stowarzyszeń naukowych i zawodowych oraz instytucji uruchomiło proces systematycznego tworzenia i aktualizacji zaleceń klinicznych w różnych dziedzinach onkologii i hematologii, na poziomie międzynarodowym i krajowym. Metoda tworzenia zaleceń uległa w tym czasie, w większości przypadków, profesjonalizacji i ustrukturyzowaniu, tak aby stanowiły one system stwierdzeń opartych na analizie wiarygodnych dowodów naukowych, zweryfikowanych i skategoryzowanych w wyniku dyskusji zespołu uznanych ekspertów [2]. Do zadań, które mają spełnić publikowane zalecenia należą: pomoc w podejmowaniu decyzji przez lekarzy i pacjentów, poprawa jakości opieki i wyników leczenia, kształtowanie polityki zdrowotnej w kierunku efektywnej alokacji środków i poprawy dostępności optymalnych metod profilaktyki, diagnostyki i leczenia. Wg Eisenberga i wsp., zalecenia są po to, „aby zapewnić właściwą opiekę we właściwym czasie, właściwej osobie i we właściwy sposób”.

Proces tworzenia zaleceń obejmuje: sformułowanie problemu klinicznego, systematyczny przegląd – przeszukanie piśmiennictwa i zidentyfikowanie publikacji odnoszących się do problemu, zestawienie i analiza odpowiednich danych z piśmiennictwa, synteza i wnioski opracowane przez panel ekspertów metodą dyskusji i osiągania zgodnego poglądu [3,4]. Przykład często, ale nie wyłącznie, stosowanej kategoryzacji dowodów do ustalania zaleceń oraz samych zaleceń przedstawia Rycina 28.2.

Rycina 28.2. Klasyfikacja dowodów i rekomendacji

Poziom dowodu		Stopień rekomendacji	
I	Metaanaliza lub badanie randomizowane o wysokiej mocy statystycznej	A	Poziom I lub liczne, zgodne dowody poziomu II, III lub IV
II	Badanie randomizowane o niskiej mocy statystycznej	B	Dowody poziomu II, III lub IV, w większości zgodne
III	Badania nierandomizowane, kohortowe, typu pre-post, z doбором przypadków kontrolnych, formalne porównaia jednoczesowe	C	Dowody poziomu II, III lub IV, w większości niezgodne
IV	Formalne porównania z kontrola historyczną, opisowe, korelacyjne	D	Brak lub nieliczne dowody empiryczne
V	Opisy przypadków		

Browman GP et al. *J Clin Oncol* 1995; 13: 502-512
MS Aapro et al. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433-2453

Spośród międzynarodowych zaleceń odnoszących się do hematologii, do najbardziej użytecznych należą zalecenia ESMO (*European Society for Medical Oncology*) [5], NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) [6], ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) [7], NCI (*National Cancer Institute*) [8]. Zalecenia krajowe są publikowane przez PTOK / PUO (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej / Polska Unia Onkologii) [9] oraz PTHiT (Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów). Korzystanie z zaleceń nie jest w Polsce zbyt rozpowszechnione. Wśród 47 krajów, z których pobierano zalecenia ze strony internetowej ESMO w latach 2008-2010, pobrania z Polski stanowiły 3%, podczas gdy pobrania z Włoch, Szwajcarii, Niemiec, Wielkiej Brytanii – od 10% do 16% [2].

Jednak nawet sama dostępność i korzystanie z zaleceń nie gwarantują zadowalającej jakości opieki, na co wskazują badania dotyczące aktualnej praktyki z zastosowaniem oceny wskaźników jakości. Takie badania dotyczące praktyki w dziedzinie nowotworów tzw. litych wykazały, że przestrzeganie zaleceń (adherencja) jest często niezadowalające i znacznie różni się między ośrodkami i regionami.

Unikatowe badanie tego typu dotyczące pomiaru adherencji do zaleceń w dziedzinie chłoniaków nie-Hodgkina w oparciu o sparametryzowane wskaźniki wynikające z tych zaleceń, opublikował ostatnio zespół holenderski [10] na podstawie analizy danych 431 chorych losowo wybranych w 22 ośrodkach, u których ustalono rozpoznanie w latach 2006-2007. Przeanalizowano korelacje między wartością wskaźników jakości i czynnikami klinicznymi: wskaźnik chorób współistniejących (Charlson) skojarzony z wiekiem, stadium zaawansowania, zastrzeżenia (wola) pacjenta oraz rodzaj chłoniaka. Wartość wskaźnika jakości obliczano jako procent chorych, u których wykonano zalecaną procedurę w sposób zgodny z zaleceniami. Wartość <90% traktowano jako suboptymalną, wymagającą poprawy. Zdefiniowano 20 wskaźników jakości w 3 zakresach: 1) diagnostyka i stadium zaawansowania, 2) leczenie i obserwacja, 3) organizacja i koordynacja opieki. Wartości suboptymalne wykazywało 16 z nich (80%), w tym najniższe wartości dotyczyły: określania międzynarodowego wskaźnika rokowniczego IPI (21%), obrazowania łącznie okolic szyi, klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz wykonywania badania szpiku w procesie diagnostycznym (23%) i po chemioterapii (37%), adekwatnego raportowania badania patomorfologicznego (11%) oraz zespołowego (interdyscyplinarnego) planowania leczenia (21%). Po wykonaniu korekty obliczeń ze względu na ewentualne występowanie obiektywnych powodów nieadherencji, wartość wszystkich wskaźników była niższa niż 90%, z wyjątkiem jednego – zastosowania w leczeniu programu R-CHOP.

Autorzy konkludują, że w zbadanych regionach Holandii, wszystkie wskaźniki jakości opieki nad chorymi na chłoniaki nie-Hodgkina wymagają poprawy. Podobne badania powinny być przeprowadzone również w innych krajach i w skali międzynarodowej, w celu skoncentrowania wysiłku nad poprawą jakości opieki nad chorymi na potencjalnie uleczalne choroby.

Standardy postępowania i zalecenia praktyczne powstają na podstawie dowodów pochodzących z badań klinicznych. Zatem badania powinny stanowić kierunek priorytetowy w działalności ośrodków akademickich, instytutów oraz innych ośrodków o najwyższym stopniu referencyjności. Jednak prowadzenie badań klinicznych jest przedsięwzięciem niezwykle trudnym ze względu na obecne wymogi prawne i koszty. Dlatego też, tylko niewielki odsetek chorych – znacznie poniżej 10%, jest leczonych w ramach programów badawczych. Powstaje więc paradoksalna sytuacja: zalecenia o charakterze powszechnym opierają się na danych dotyczących ograniczonej populacji chorych wysoce wyselekcjonowanych ze

względu na realne możliwości udziału w badaniu klinicznym. Tymczasem niemal wszystkie jednostki chorobowe w grupie chłoniaków wymagają rozwiązania kolejno pojawiających się problemów badawczych – albo dlatego, że nie jest znane wystarczająco skuteczne postępowanie, albo postępowanie jest skuteczne, ale nadmiernie toksyczne.

Badania akademickie w dziedzinie chłoniaków w Polsce są prowadzone głównie przez Polską Grupę Badawczą Chłoniaków (PLRG) i Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek Dorośłych (PALG).

Ważniejsze kierunki badań aktualnie prowadzonych w Polsce przedstawia Rycina 28.3.

Rycina 28.3. Chłoniaki: kierunki badań

CLL	Alemtuzumab-FC vs. FC	HOVON
CLL	R-Bendamustine vs. FCR	GCLLSG
MM	Carfilzomib	
MM	Pomalidomide	
DLBCL	Optymalizacja I° linii leczenia, Lenalidomide, Bortezomib, GA101	GHGLSG
FL, LPL, MZL	Benadmustine, Bortezomib, GA101, R-CVP vs. R-CHOP	PLRG-4
HL CS I-II	Leczenie adaptowane do odpowiedzi (PET)	EORTC
HL nawrotowe	Brentuximab vedotin (SGN-35), HDACi	
PTCL	Alemtuzumab, HDACi, Pralatrexate	

Piśmiennictwo

1. Kris MG, Benowitz SI, Adams S et al.: Clinical cancer advances 2010: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5327-5347.
2. Pavlidis N, Stahel R, Hansen H, Cervantes A: Fourteen years of evolution of ESMO Guidelines: from the minimum recommendations to the consensus conference-derived guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 (S6): vi7-vi11.
3. Browman GP, Levine MN, Mohide EA et al.: The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. *J Clin Oncol* 1995; 13: 502-512.
4. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C: 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte- colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8-32.
5. <http://www.esmo.org/education-research/esmo-clinical-practice-guidelines.html>
6. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
7. <http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines>
8. <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/non-hodgkin>
9. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, część II – 2009 r. W: Krzakowski, M (red.), Via Medica 2009.
10. Wenkes L, Ottevanger PB, Raemaekers JM et al.: Development and measurement of guideline-based indicators for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1436-1444.