

Difúzny veľkobunkový lymfóm

MUDr. Michaela Sojáková, MUDr. Andrej Vranovský, PhD.

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Difúzny veľkobunkový lymfóm (DLBCL) je najčastejší typ malígneho lymfómu. Patrí medzi agresívne lymfómy, pacienti s týmto typom lymfómu vyžadujú zväčša neodkladné začatie liečby, ale viac ako polovica pacientov sa vylieči. Zavedenie rituximabu do liečebných schém výrazne zlepšilo prognózu pacientov s týmto typom lymfómu. Vysokodávkovaná chemoterapia s autológou transplantáciou je aj naďalej základnou liečebnou stratégiou pre pacientov s chemosenzitívnym relapsom DLBCL. Pozitronová emisná tomografia (PET) sa stala štandardnou vyšetровacou metódou v iníciaľnom stagingu, ako aj pri hodnotení dosiahnutej odpovede pacientov liečených pre DLBCL.

Kľúčové slová: difúzny veľkobunkový lymfóm, liečba, chemoimunoterapia.

Diffuse large B-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most frequently occurring type of malignant lymphoma. It belongs to the group of aggressive lymphomas and patients with this type of lymphoma require immediate start of therapy, however more than a half of the can be cured. Incorporation of rituximab into current treatment protocols improved prognosis of patients with this type of lymphoma. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation remains the basic treatment strategy for patients with chemosensitive relapse of DLBCL. Positron emission tomography (PET) has become a standard method in initial staging as well as in post-treatment assessment of patients with DLBCL.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, therapy, chemoimmunotherapy.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(2): 73–78

Úvod

Difúzny veľkobunkový lymfóm (DLBCL) je najčastejšie sa vyskytujúci malígny lymfóm, tvorí približne 1/3 prípadov non-Hodgkinových lymfómov (NHL) v rozvinutom svete (1). V súčasnosti je však správnejšie hovoriť o skupine či kategórii DLBCL, pretože Svetová zdravotnícka organizácia (SZO) v poslednom vydaní klasifikácie neoplázií krvotvorného a lymfatického systému rozlišuje niekoľko histologických variantov a klinických subtypov DLBCL (2). Detailné rozdelenie DLBCL je uvedené v práci Biológia malígnych lymfómov v tomto čísle Onkológie.

Nádorové bunky DLBCL vznikajú malígnou transformáciou zreých B-buniek. Etiológia je neznáma, väčšina prípadov DLBCL vzniká „de novo“, časť môže vzniknúť transformáciou indolentných lymfómov. Hoci sa DLBCL vyskytuje aj u detí, medián veku v čase diagnózy je 60 – 65 rokov. Muži bývajú postihnutí častejšie (55 %) ako ženy.

DLBCL je agresívny lymfóm, neliečený pacient podľahne chorobe v priebehu niekoľkých týždňov, maximálne mesiacov. Zároveň však ide o kurabilné typy lymfómov, v súčasnosti dokážeme vyliečiť približne 2/3 pacientov.

Predmetom tejto práce je súhrn nových poznatkov v diagnostike a liečbe DLBCL, ktoré už ovplyvňujú, alebo v krátkej budúcnosti budú ovplyvňovať, náš prístup k liečbe pacientov s DLBCL.

Klinické prejavy, biológia a diagnostika

Prvotným príznakom býva najčastejšie rýchlo rastúca nádorová masa na krku, v axilách či v kto-

rejkoľvek inej oblasti tela, pretože až 40 % DLBCL sa iníciaľne vyskytuje v extranodálnej lokalizácii (najčastejšie postihnutý býva žalúdok). B-symptómy (horúčky, profúzne nočné potenie a hmotnostný úbytok) sú v čase diagnózy pozorované u 30 % pacientov. Infiltrácia kostnej drene (KD) sa pri stagingovom vyšetrení potvrdí u 30 % pacientov, nezriedka je však v KD nález indolentného NHL.

Kľúčovým bodom pri stanovení diagnózy je histopatologické vyšetrenie kvalitnej vzorky nádorového tkaniva, ideálne celej postihnutej lymfatickej uzliny (LU).

Nádorové bunky majú najčastejšie morfológiu centroblastov alebo imunoblastov, na svojom povrchu exprimujú typické B-bunkové antigény (CD19, CD20, CD22, CD79a), ako aj CD45 a PAX5. Zriedkavo môžu byť aj CD30 (anaplastický variant) alebo CD5 pozitívne. Ďalšími antigénmi, ktoré sa v rôznej intenzite vyskytujú na povrchu nádorových buniek, sú BCL2, BCL6, CD10, MUM1, p53. Prognosticky užitočné je aj stanovenie Ki-67 (ukazovateľ proliferácie aktivity).

Vyšetrením expresie génov boli stanovené 2 základné molekulové skupiny DLBCL: GCB a ABC (3). Bunky GCB typu pochádzajú z buniek zárodočného centra, tento typ je prognosticky priaznivejší ako ABC (4). Pretože vyšetřovanie expresie génov je z hľadiska rutinej praxe prácne a finančne náročné, patológovia stanovujú typ DLBCL imunohistochemicky, k dispozícii je niekoľko algoritmov vyšetřenia, najčastejšie sa používa tzv. Hansov algoritmus (5).

Genetické abnormality sa vyskytujú prakticky pri všetkých DLBCL, na rozdiel od niektorých iných

typov malígnych lymfómov nemáme k dispozícii jeden cytogenetický marker, ktorý by bol pre DLBCL typický či diagnostický. Translokácia 14;18 sa vyskytuje asi v 30 % prípadov, gén *BCL6* býva rearanžovaný v 15 – 30 % prípadov, *MYC* gén v 5 – 15 %. Translokácia *MYC* génu s génom pre ťažké alebo ľahké reťazce imunoglobulínov je typickým znakom Burkittovho lymfómu – t(8;14), t(8;22), t(2;8). V prípade DLBCL sa však častejšie ako translokácie uplatňujú iné deregulácie *MYC*, ako sú amplifikácia alebo mutácia, vedúce k zvýšenej expresii *MYC* proteínu. Obzvlášť nepriaznivú prognózu majú tzv. double hit lymfómy s duálnou translokáciou *MYC/BCL2* alebo *MYC/BCL6* alebo dokonca „triple hit“ (*MYC/BCL2/BCL6*). Približne 40 % pacientov s *MYC/BCL2* translokáciou vzniká transformáciou folikulového lymfómu (FL), vo zvyšných prípadoch FL nie je dokázaný (6). Horšia prognóza pacientov s ABC typom DLBCL sa vysvetľuje častejším výskytom koexpresie *MYC/BCL2* v porovnaní s GCB typom. Imunohistochemické vyšetřenie *MYC* aj *BCL2* proteínu je dostupné a zdá sa, že má dôležitejší prognostický význam ako typizácia DLBCL na GCB a ABC (7).

Staging

Štádium malígnych lymfómov sa určuje podľa Cotswoldskej modifikácie Ann Arbor štádiovacieho systému (8). Medzi vstupné vyšetřenia patria anamnéza, fyzikálny nález, laboratórne a zobrazovacie vyšetřenia, spomedzi ktorých sa PET/CT vyšetřenie stalo štandardnou súčasťou iníciaľneho stagingu (obrázok 1), ako aj vyšetřenia pri hodnotení dosiahnutej odpovede po ukončení terapie. PET/CT

sa väčšinou robí bez CT kontrastnej látky. Či PET/CT vyšetrenie s podaním i. v. kontrastnej látky zvyšuje senzitivitu a špecifickosť vyšetrenia, je nateraz nezodpovedanou otázkou. CT kontrastná látka sa odporúča podať v prípade postihnúť abdomenu s cieľom rozlíšiť lymfatické uzliny (LU) od kľúčiek čreva a cieľ. Realizácia PET/CT a aj samostatného CT vyšetrenia s vnútrožilovým kontrastom výrazne zvyšuje radiačnú záťaž pacienta.

Na rozdiel od Hodgkinovho lymfómu, kde v prípade vykonania stagingového PET/CT nie je nevyhnutné robiť punkciu kostnej drene (KD), v prípade DLBCL zostáva cytologické a histologické (trepanobiopsia) vyšetrenie KD štandardnou súčasťou iniciálnych vyšetrení aj z dôvodu spomínanej možnosti diskordantného nálezu indolentnej lymfoproliferácie v KD. Extranodálne DLBCL vyžadujú často aj iné vyšetrenia, akými sú lumbálna punkcia pri podozrení na leptomeningeálnu infiltráciu, USG vyšetrenie semenníkov pri DLBCL testis, endoskopické vyšetrenia pri postihnúť gastrointestinálneho traktu (GIT).

Restagingové PET/CT sa má vykonávať 4 – 6 týždňov po skončení chemoterapie (pri skoršom vyšetrení je vyššie riziko falošnej pozitivity) a minimálne 8 týždňov po RT (obrázok 2). PET/CT vyšetrenie sa zatiaľ neodporúča rutinne vykonávať uprostred liečby („interim“ PET/CT) a ani v rámci sledovania pacienta po ukončení liečby („follow-up“ PET/CT).

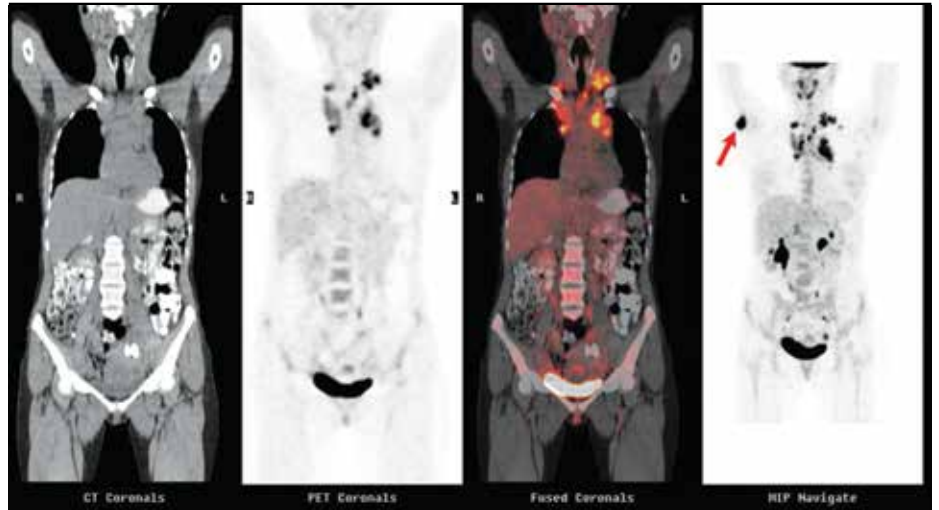
Zoznam odporúčaných stagingových vyšetrení je dostupný v publikácii Lymfómovej skupiny Slovenska (9).

Prognostické faktory

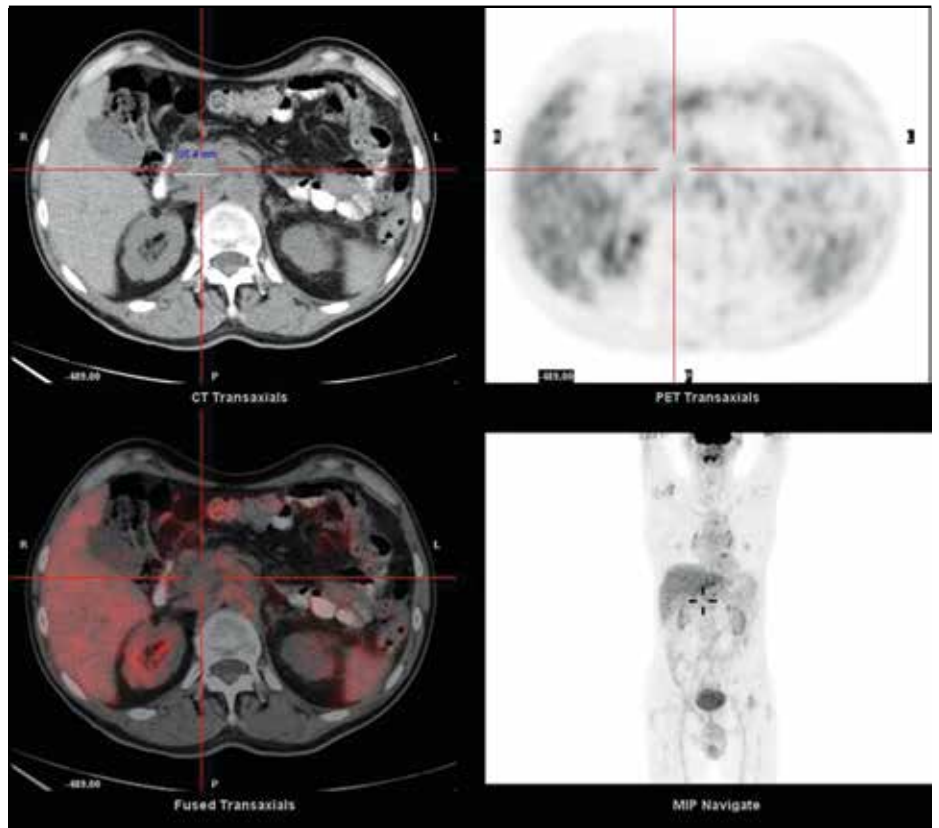
Klinické prognostické faktory.

Medzinárodný prognostický index (IPI) zostáva najpoužívanejším systémom na určenie prognózy pacientov s DLBCL (10). Na základe prítomnosti piatich parametrov sú pacienti stratifikovaní do 4 skupín, ako je znázornené v tabuľke 1. V klinickej praxi sa často používa aj takzvaný veku adaptovaný IPI (aaIPI), ktorý obsahuje len 3 parametre (štádium, LDH a výkonnostný stav). IPI a aaIPI vznikli ešte v ére pred používaním rituximabu v liečbe DLBCL, a pretože sa ukázalo, že prídanie rituximabu do liečby výrazne zlepšilo aj celkové prežívanie pacientov s vysokým a so stredne vysokým rizikom, objavili sa snahy o vylepšenie IPI. Jednou z inovácií IPI je tzv. R-IPI („revised“ IPI), ktorý využíva rovnakých 5 parametrov ako IPI, ale vytvorené sú len 3 prognostické skupiny (11). V snahe presnejšie určiť pacientov s nízkym, respektíve vysokým rizikom bola nedávno publikovaná práca autorov z NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ktorí vytvorili tzv. NCCN-IPI využívajúci opäť 5 klinických

Obrázok 1. Infiltrát DLBCL v ramennej kosti (šípka) zachytený na PET/CT – príklad „upstagingu“ použitím PET/CT (obrázok poskytol MUDr. P. Povinec, PhD., BIONT Bratislava)



Obrázok 2. Reziiduálna, metabolicky neaktívna masa v retroperitoneu po ukončení liečby = kompletná remisia (obrázok poskytol MUDr. P. Povinec, PhD., BIONT Bratislava)



parametrov ako IPI, ale vek a LDH majú silnejší prognostický význam ako extranodálne lokality, štádium a výkonnostný stav (12). Až prospektívna validácia môže potvrdiť, či NCCN-IPI nahradí dnes stále najpoužívanejší index IPI (aaIPI).

Biologické prognostické faktory. Ako už bolo uvedené, ABC typ DLBCL, ďalej „double“ a „triple hit“ lymfómy predstavujú nezávislé, prognosticky nepriaznivé faktory. V minulosti aj expresia BCL2 proteínu bola asociovaná s nepriaznivejšou prognózou, ukázalo sa však, že používanie rituximabu dokázalo eliminovať tento rizikový faktor. Pomerne jednoducho

stanoviteľným prognostickým faktorom je aj pomer absolútneho počtu lymfocytov (ALC) a monocytov (AMC) v periférnej krvi. Pacienti s pomerom $ALC/AMC < 1,1$ majú signifikantne horšie celkové prežívanie v porovnaní s tými, ktorí majú tento pomer vyšší ako 1,1 (13). V súčasnosti sa skúma aj vplyv vitamínu D na prežívanie pacientov, pretože sa zistilo, že znížené koncentrácie vitamínu D v sére sú asociované s horšou prognózou pacientov s DLBCL (14). Predpokladaným mechanizmom je zníženie rituximabom navodenej celulárnej toxicity pri znížených hladinách vitamínu D.

Tabuľka 1. Medzinárodný prognostický index (IPI), aaIPI a R-IPI

IPI			
Počet rizikových faktorov	Riziková skupina	Celkové prežítvanie (5 rokov) %	Celkové prežítvanie (3 roky) %
0, 1	Nízke riziko	73	91
2	Stredne nízke	51	81
3	Stredne vysoké	43	65
4, 5	Vysoké	26	59
aaIPI			
0	Nízke riziko	83	95
1	Stredne nízke	69	91
2	Stredne vysoké	46	69
3	Vysoké	32	
R-IPI			
0	Veľmi dobrá	-	94
1, 2	Dobrá	-	79
3 – 5	Zlá	-	55

Rizikové faktory IPI: Ann Arbor štádium III, IV; výkonnostný stav (PS) 2 – 4 (ECOG); zvýšená sérová koncentrácia LDH; extranodálne lokality > 1; vek > 60 rokov

Dôležitú úlohu v účinnosti rituximabu zohráva aj farmakokinetika, nemeckí autori nedávno publikovali údaje zo štúdie RICOVER-60 potvrdzujúce hypotézu, že ženy staršie ako 60 rokov majú, v porovnaní s rovnako starými mužmi, ale aj mladšími mužmi a ženami, spomalené vylučovanie rituximabu, čím sú u nich dosahované vyššie sérové koncentrácie (15). Tento fakt sa prejavil aj v lepšej prognóze (prežítvanie bez progresie) tejto kategórie pacientov. Zdá sa, že štandardná dávka 375 mg/m² nemusí byť postačujúca na dosiahnutie optimálnej terapeutickú sérovú koncentráciu. Dôležité je aj čo najskoršie dosiahnutie terapeutickú hladiny od začatia liečby, preto sa v niektorých štúdiách skúma podanie dvoch dávok rituximabu v rámci prvého cyklu liečby.

Liečba

Rozhodovanie o spôsobe liečby konkrétneho pacienta s DLBCL je založené na klinickom štádiu, IPI skóre, veku pacienta a sprievodných ochoreniach. V zásade môžeme pacientov s DLBCL rozdeliť do troch hlavných skupín: pacienti s nízkym štádiom a nízkym IPI (limitovanou chorobou), pacienti s pokročilou chorobou (štádium III, IV) a pacienti vo vyššom veku (> 65 – 70 rokov) alebo so závažnými sprievodnými chorobami. Ďalšie pravidlo je, že všetci pacienti s DLBCL by mali v iniciálnej liečbe dostávať rituximab (s výnimkou zriedkavých CD20 negatívnych tumorov) spolu s antracyklín obsahujúcou kombináciou cytostatík. Základnou liečebnou schémou je *R-CHOP* (rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín a pred-

nizón) podávaný v 21-dňových intervaloch (*R-CHOP-21*). Alternatívou pre pacientov s vyšším rizikom je *R-CHOP-14* (podávaný každých 14 dní), ktorý však vyžaduje vyššiu dostupnosť kvalitatívnej podpornej liečby. Ďalší liečebný režim, používaný najmä vo Francúzsku, je kombinácia *R-ACVBP* (rituximab, doxorubicín, cyklofosamid, vindezin, bleomycín, prednizón), vindezin však v SR nie je registrovaný. Veľmi nádejné výsledky v skupine pacientov s vysokým rizikom, aj keď zatiaľ len v klinických štúdiách fázy II, boli dosiahnuté v USA režimom *DA-EPOCH-R* (etopozid, prednizón, vinkristín, cyklofosamid, doxorubicín, prednizón), tento režim s kontinuálnymi infúziami je však náročný na podávanie, vyžaduje hospitalizáciu pacienta.

Liečba DLBCL s nízkym štádiom („limited disease“) a nízkym IPI (0,1). Túto skupinu tvorí asi 30 % pacientov s DLBCL. Pacienti, ktorí nemajú „bulky“ masu (väčšinou udávanú ako masu priemeru > 10 cm, v niektorých štúdiách > 7,5 alebo dokonca 5 cm) a žiadny ďalší rizikový faktor (IPI 0), majú veľmi dobrú prognózu s 5-ročným prežítvaním na úrovni 95 %. K dispozícii máme 2 základné alternatívy liečby tejto skupiny pacientov: 3 – 4 cykly *R-CHOP* (rituximab zvyčajne 6 podaní) a rádioterapiu (RT) v dávke 30 – 36 Gy na iniciálne postihnuté oblasti. Druhou možnosťou je 6 cyklov *R-CHOP* bez rádioterapie. Neexistuje žiadna randomizovaná štúdia v ére podávania rituximabu, na základe ktorej by bolo možné preferovať jeden z uvedených postupov. Pri rozhodovaní o spôsobe liečby treba vziať do úvahy potenciálne neskoré komplikácie rádioterapie. Liečba sólo RT sa neodporúča z dôvodu

Tabuľka 2. Faktory ovplyvňujúce výsledok PET (adaptované z: Mayo Clin Proc. 2012;87:572)

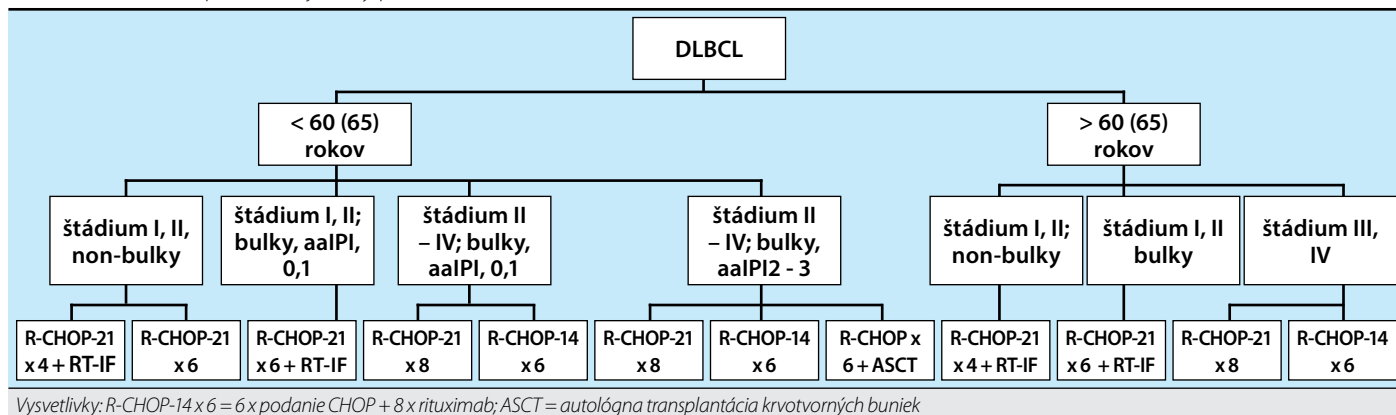
Zápal
Sérová koncentrácia glukózy
Strava pacienta, hydratácia, lieky
Čas od poslednej liečby
Veľkosť nádoru
Metóda počítania SUV
Čas od injekcie FDG do merania
Kontrola kvality skenera
Určenie oblasti záujmu

vysokého rizika relapsu (> 70 %) a horšieho celkového prežítvania pacientov liečených len RT.

Pacienti, ktorí síce majú nízke klinické štádium I alebo II, ale majú „bulky“ masu a prípadne aaIPI 1, predstavujú prognosticky nepriaznivejšiu skupinu pacientov. Štandardnou terapiou je 6 cyklov *R-CHOP* s následnou RTv dávke 30 – 40 Gy na oblasť iniciálnej „bulky“ masy. Pridanie RT zlepšilo v klinickej štúdií MInT 3-ročné prežítvanie bez udalosti (EFS) zo 78 na 89 % (16). Podobne preliminárne výsledky randomizovanej štúdie Unfolder (pacienti 18 – 60 rokov, aaIPI 0 a „bulky“ masa alebo aaIPI 1) potvrdili signifikantne lepšie EFS (81 verus 65 %) u pacientov, ktorí po 6 kúrach *R-CHOP* absolvovali RT v porovnaní s tými, ktorí boli len obser-вовani (M. Pfreundschuh, nepublikované). V tejto štúdií bola odpoveď hodnotená len CT vyšetrením. S ohľadom na neskorú toxicitu RT by určite bolo výhodné neožarovať pacientov, u ktorých je riziko recidívy nízke. V tomto sa vkladajú veľké nádeje do PET/CT vyšetrenia, ktoré má vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu.

V súčasnosti prebieha viacero klinických štúdií (napríklad Optimal > 60) skúmajúcich možnosť vynechania RT u pacientov s PET/CT negatívnym nálezom po chemoimunoterapii. Na základe v súčasnosti dostupných údajov, meniacich sa kritérií hodnotenia PET/CT nálezov, ako aj problémov s interpretáciou výsledkov PET/CT považujeme vynechanie RT na oblasť iniciálnej „bulky“ masy za neopodstatnené (viď tabuľka 2).

Liečba pacientov s pokročilou chorobou. Pridanie rituximabu do liečby pacientov s DLBCL zlepšilo celkové prežítvanie o 10 – 15 %, čo potvrdili aj viaceré randomizované štúdie (17 – 19). V snahe zvýšiť dávkovú intenzitu bolo vytvorených niekoľko modifikácií *R-CHOP* ako *R-CHOP-14*, *R-MegaCHOP*, *R-CHOEP*, *R-ACVBP*, najmä v snahe zlepšiť prežítvanie pacientov s vyšším rizikom. Výsledky štúdií fázy II favorizovali *R-CHOP-14* v porovnaní s *R-CHOP-21*. Dve nedávno publikované randomizované štúdie však nepotvrdili vyššiu účinnosť *R-CHOP-14* (20, 21). Francúzska štúdia LNH03-6B GELA porovnáva-

Obrázok 3. Schéma prvolíniovej liečby pacientov s DLBCL

la 8 cyklov R-CHOP-21 a R-CHOP-14 u starších pacientov (61 – 80 rokov). Nebol zistený signifikantný rozdiel v 2-ročnom EFS (48 verus 61 %), PFS (49 verus 63 %), ani OS (67 verus 70 %). Štúdia britskej skupiny BNLI s podobným dizajnom, ale aj u pacientov mladších ako 60 rokov, nezistila lepšie výsledky dosahované kombináciou R-CHOP-14 (2-ročné celkové prežítanie 80 verus 82 %, PFS 74 verus 75 %). Preto 8 cyklov R-CHOP-21 zostáva štandardnou liečebnou kombináciou tejto skupiny pacientov, 6 kúr R-CHOP-14 (8 x rituximab) je akceptovanou alternatívou.

Pacienti so stredne vysokým a vysokým rizikom podľa IPI (aalPI 2, 3), liečení kombináciou R-CHOP, majú dlhodobé prežítanie len niečo viac ako 50 %. Jednou z možností, ako zlepšiť výsledky liečby v tejto skupine pacientov, je vysokodávkovaná chemoterapia s autológna transplantáciou v rámci konsolidačnej liečby. Použitie tejto liečebnej modalit v rámci prvolíniovej liečby je predmetom častých diskusií, výsledky randomizovaných štúdií z predrituximabovej éry a v čase odlišného hodnotenia liečebnej odpovede (bez PET/CT) nie sú v dnešnom období aplikovateľné. Z novšieho obdobia máme k dispozícii výsledky americkej štúdie S9704, kde pacienti s aalPI 2, 3 boli randomizovaní do ramena štandardnej liečby R-CHOP-21 x 8 alebo do experimentálneho ramena R-CHOP-21 x 6 + ASCT (22). Pri mediáne sledovania 6,3 roka bol zistený signifikantne lepší 2-ročný PFS v transplantačnom ramene (69 verus 55 %), ale žiadny rozdiel v celkovom prežívaní (74 verus 71 %, HR 1,26). V neplánovanej analýze pacientov s vysokým IPI (aalPI 3) však mali pacienti v ramene s transplantáciou signifikantne lepšie 2-ročné prežítanie bez progresie (75 verus 41 %), ako aj celkové prežítanie (82 verus 64 %). Na základe týchto údajov môže byť autológna transplantácia v rámci konsolidácie indikovaná u selektovanej skupiny vysokorizikových mladších pacientov s DLBCL.

Liečba starších a komorbidných pacientov.

Liečba starších a/alebo komorbidných pacientov je často veľmi komplikovaná. Definovať „staršieho“ pacienta, ktorý nie je schopný podstúpiť chemoimunoterapiu v štandardnom dávkovaní, je neraz veľmi zložitá. V prípade kurabilného ochorenia ako DLBCL treba vziať do úvahy, že intenzita liečby najmä v priebehu prvých troch mesiacov je kľúčová na dosiahnutie kompletnej remisie a vyliečenia. Preto sa odporúča, ak to stav pacienta dovoľuje, najmä v prvých 2 – 3 cykloch podať R-CHOP v maximálne tolerovateľných, optimálne 100 % dávkach. Redukcia dávok v ďalších cykloch je skôr akceptovateľná. Aj na našom pracovisku máme u starších pacientov dobré skúsenosti s takzvanou predfázou liečby – podaním 1 mg vinkristínu i. v. D-7 a 40 – 100 mg prednizónu p. o. D-7 až D0.

Pacienti starší ako 80 rokov, ale v celkovo dobrom stave, môžu byť liečení kombináciou R-mini-CHOP so štandardnou dávkou rituximabu, celkovou dávkou vinkristínu 1 mg, dávkou cyklofosfamidu 400 mg/m² a doxorubicínu 25 mg/m² (23). Neutropénia G3/4 sa vyskytla u 39 % pacientov, aspoň jedna epizóda febrilnej neutropénie u 7 % pacientov. Dvojročné celkové prežítanie bolo 59 % a prežítanie bez progresie 47 %.

Pacienti s chorobami srdca majú pri použití antracyklínov zvýšené riziko kardiálneho zlyhania. Na druhej strane doxorubicín je kľúčový liek v terapii pacientov s DLBCL. Odporúča sa nepodávať antracyklíny pacientom s ejekčnou frakciou ľavej komory nižšou ako 30 %, v prípade hodnôt medzi 30 – 50 % je potrebný prísny monitoring. V takejto situácii je však výhodnejšie podávať lipozomálny doxorubicín, ktorý je menej toxický. V prípade absolútnej kontraindikácie podávania antracyklínov možno podať liečebné kombinácie rituximabu s režimami ako CEPP (cyklofosfamid, etopozid, prokarbazín, prednizón), COPP (cyklofosfamid, vinkristín, etopozid, prednizón), CEOP (cyklofosfamid, etopozid, vinkristín, prednizón) alebo GCVP (gentamicín, cyklofosfamid, vinkristín, predni-

Tabuľka 3.

Indikácie na profylaxiu CNS relapsu
IPI 2
Postih 2 extranodálnych lokalít
Infiltrácia testes
Infiltrácia prinosových dutín
Infiltrácia epidurálneho priestoru
Proliferačná aktivita Ki67 90 %

zón). Schematické znázornenie prvolíniovej liečby pacientov s DLBCL je uvedené v obrázku 3.

CNS profylaxia. Riziko recidívy či progresie DLBCL v CNS sa používaním rituximabu výrazne znížilo, celkovo je riziko relapsu v CNS uvádzané medzi 2 – 9,9 % (24). V skupine selektovaných pacientov s vysokým rizikom je však incidencia CNS relapsov až 33 % (25). Ďalší problém je fakt, že až 59 % relapsov je v parenchýme mozgu, čo znamená, že intratekálne podávanie cytostatik je málo účinné alebo neúčinné. Preto dnes neexistuje jednoznačný názor na profylaktickú liečbu infiltrácie CNS, ako s ohľadom na definovanie rizikovej skupiny, tak aj na zloženie profylaktickej liečby (i. th. cytostatiká, vnútrožilovo podávaný vysokodávkovaný metotrexát, RT na CNS). Na našom pracovisku podávame i. th. profylaxiu (metotrexát + hydrokortizón) spolu s každou kúrou chemoimunoterapie pacientom s rizikovými faktormi uvedenými v tabuľke 3. Vo svete sú pracoviská, kde vysoko rizikovým pacientom, ktorí dosiahnu kompletnú remisiu po chemoimunoterapii, podávajú 1 – 2 cykly HD-MTX s cieľom minimalizovať riziko relapsu tak v leptomeningoch, ako aj v parenchýme mozgu.

Udržiavacia liečba. Na rozdiel od folikulového lymfómu, kde je udržiavacia liečba rituximabom etablovaná po prvolíniovej liečbe aj v ďalšej remisii, v prípade DLBCL nebol dokázaný benefit udržiavacej liečby. Preto v súčasnosti nie je udržiavacia liečba rituximabom, inými anti-CD20 monoklonovými protilátkami (ofatumumab, obinutuzumab) či ďalšími novšími liekmi (lenalidomid, ibrutinib) v terapii pacientov s DLBCL indikovaná.

Tabuľka 4. Nové molekuly v liečbe DLBCL

Cieľ	Látka	Fáza skúšania
CD20	obinutuzumab	III
CD20	veltuzumab	II
CD22	epratuzumab	III
CD22	inotuzumab ozogamicín	III
CD3/CD19	blinatumomab	III
BTK	ibrutinib	II
PI3Kd	idelalisib	II
SYK	fostamatinib	II
PKCb	enzastaurín	II
HDAC	vorinostat	II
Metylácia DNA	azacytidín	II
Imunomodulácia	lenalidomid	III
NF-kB	bortezomib	II
Apoptóza (BCL2)	ABT-199	II
mTOR	everolimus	III
DNA	pixantron	III

Liečba relapsu DLBCL. Väčšina recidív DLBCL sa vyskytne počas prvých dvoch rokov po ukončení liečby, avšak takmer 20 % relapsov je diagnostikovaných po viac ako piatich rokoch od iniciálnej terapie. Biopsia (histologizácia) pri podozrení na relaps je rovnako dôležitá ako na začiatku liečby, pretože časť pacientov môže mať inú chorobu, ako napríklad odlišný typ lymfómu, sarkoidózu, inú malignitu, nešpecifickú lymfadenitídu.

Viac ako dve desaťročia je liečbou voľby chemosenzitivného relapsu DLBCL vysoko-dávkovaná chemo (chemorádioterapia) s autológnu transplantáciou krvotvorných buniek (ASCT). Táto liečebná prax sa opiera o výsledky takzvanej Parnskej štúdie, ktorá potvrdila lepšie prežívanie pacientov, ktorí boli autológne transplantovaní, v porovnaní s tými, ktorí boli liečení len konvenčnou záchrannou liečbou DHAP (26). Bez transplantácie prežíva dlhodobo menej ako 10 % pacientov s relabovaným DLBCL.

Liečebná stratégia zvyčajne pozostáva z 2 – 3 kúr záchranej („salvage“) chemoimunoterapie s následným prehodnotením efektu liečby a pacienti, ktorí dosiahnu aspoň parciálnu remisiu, môžu absolvovať mobilizáciu, zber krvotvorných buniek a následne ASCT. Záchranných režimov je viacero (DHAP, ICE, ESHAP, GDP) a dnes nevieme, ktorý z nich je najlepší. V randomizovanej štúdií CORAL boli porovnávané režimy R-ICE (rituximab, ifosfamid, karboplatina, etopozid) a R-DHAP (rituximab, dexametazon, ARA-C, cisplatina), nebol však zistený zásadný rozdiel v efektívnosti ani toxicite (27). Pacienti s GCB typom DLBCL mali lepšie prežívanie bez progresie (PFS),

ak dostávali R-DHAP. Podobne boli publikované preliminárne výsledky kanadskej štúdie porovnávajúcej R-DHAP a R-GDP (rituximab, gemcitabín, dexametazon, cisplatina), obidva režimy boli rovnako účinné, R-GDP sa zdá menej toxický (28). Otázka použitia rituximabu v záchranej liečbe, ak ho pacient dostával v iniciálnej terapii, nie je jednoznačne zodpovedaná, ale naša prax je podávať rituximab aj v „salvage“ liečbe s výnimkou tých pacientov, ktorí progredovali alebo relabovali do 6 mesiacov po terapii obsahujúcej rituximab.

Nepriaznivými prognostickými faktormi pre dlhodobé prežívanie sú krátka iniciálna remisia (menej ako 12 mesiacov), relaps po liečbe obsahujúcej rituximab, MYC+ DLBCL a vysoké aalPI v čase relapsu.

Po záchranej liečbe dosiahne odpoveď približne 60 % pacientov. Pacienti s chemosenzitivnou chorobou, ktorí absolvujú aj ASCT, majú 3-ročné celkové prežívanie okolo 50 %, ak sú transplantovaní chemorefraktérni pacienti, len 10 % prežíva 2 roky.

Obzvlášť zlú prognózu majú pacienti, ktorí progredujú alebo skoro relabujú (do 12 mesiacov) po terapii obsahujúcej rituximab, pretože aj v prípade uskutočnenia autológneho transplantu 5 rokov prežíva menej ako 20 % pacientov. Preto sa zdá, že táto skupina pacientov by mohla profitovať z alogénnej transplantácie (využitie graft verus lymfóm efektu). Alogénna transplantácia (nemyeloablatívna) sa zvažuje aj pri relapse po autológnej transplantácii.

Pacienti, ktorí z dôvodu vyššieho veku alebo iných medicínskych kontraindikácií nemôžu byť

zaradení do transplantáčného programu, môžu dostávať niektorý z uvedených záchranných režimov (aj v redukovaných dávkach), eventuálne iné kombinácie, ako sú COPP (cyklofosfamid, vinkristín, prokarbazín, prednizón), IAVP-16 (ifosfamid, ARA-C, etopozid), GemOx (gemcitabín, oxaliplatin) či monoterapiu etopozidom, bendamustínom, kortikosteroidmi. Všetky tieto postupy sú však v prípade kontraindikácie vysokodávkovanej liečby s transplantáciou len paliatívnou terapiou.

Nové lieky

Podobne, ako aj pri iných B-bunkových malignitách, prebieha v súčasnosti veľké množstvo klinických štúdií skúmajúcich možnosti ovplyvnenia dôležitých signálnych dráh novými molekulami. Prehľad tých najdôležitejších, ktorých skúšanie prebieha v klinických štúdiách, je uvedený v tabuľke 4.

Záver

Postupné objasňovanie patogenézy vzniku malígnych lymfóm nám umožňuje lepšie chápať rôznorodosť klinicko-patologickej skupiny DLBCL a čoraz jasnejšia je nutnosť používania špecifických spôsobov liečby jednotlivých typov DLBCL, pretože aj napriek dosiahnutým úspechom v liečbe tejto skupiny malígnych lymfómov, dennodenne stretávame v našich ambulanciách či oddeleniach pacientov, ktorých nedokážeme vyliečiť.

Literatúra

1. Clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The non-Hodgkin's lymphoma classification project. *Blood*. 1997;89:3909–3918.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008.
3. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403:503–511.
4. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:1937–1947.
5. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103:275–282.
6. 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.
7. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013;121:4021–4031.
8. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of

patients with Hodgkin's disease: Cotswald meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7:1630–1636.

9. Lymfómová skupina SR. Plank L, Vranovský A, eds. Stratégia liečby malígnych lymfómov. Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov [online]. 2nd ed. 2011. Available from: <www.lymphoma.sk>.

10. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factor project. *N Engl J Med.* 1993;329:987–994.

11. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The Revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the Standard IPI for patients with DLBCL treated with R-CHOP. *Blood.* 2007;109:1857–1861.

12. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood.* 2014;123:837–842.

13. Porrata LF, Gertz MA, Inwards DJ, et al. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2001;98:579–585.

14. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:4191–4198.

15. Pfreundschuh M, Müller C, Zeynalova S, et al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood.* 2014;123:640–646.

16. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011;12:1013–1022.

17. 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.

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.

19. 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.

20. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:525.

21. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet.* 2013;381:1817.

22. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369:1681.

23. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:460.

24. Kumar A, Vanderplas A, LaCasce AS, et al. Lack of benefit of central nervous system prophylaxis for diffuse large B-cell

lymphoma in the rituximab era: findings from a large national database. *Cancer.* 2012;118:2944–2951.

25. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, et al. 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;113:3896–3902.

26. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1987;333:1540–1545.

27. 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;28:4184–4190.

28. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin (GDP) Compared to Dexamethasone, Cytarabine, Cisplatin (DHAP) Chemotherapy Prior to Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: Final Results of the Randomized Phase III NCIC CTG Study LY12. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2012;120:745.

MUDr. Michaela Sojáková

Oddelenie klinickej hematológie

a transfuziologie „C“

Národný onkologický ústav

Klenová 1, 831 01 Bratislava

mfuchsbergerova@gmail.com
