

Klasické a nové prognostické faktory a ich vplyv na liečebné postupy pri difúznom veľkobunkovom B-lymfóme

MUDr. Martin Petrilák, doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc.

Klinika rádioterapie a onkológie, Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Košice

Difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL) je najčastejšie sa vyskytujúci lymfóm a predstavuje približne 35 % zo všetkých non-Hodgkinových lymfómov. Ochorenie má agresívny priebeh s mediánom prežitia kratším ako jeden rok, ak sa nelieči. Aj napriek výraznému pokroku v zlepšovaní prežívania pacientov s DLBCL, klinické výsledky v niektorých podskupinách pacientov vrátane starých pacientov a v prípadoch s veľmi agresívnym ochorením sú stále neuspokojivé. Nové kombinácie protilátok s vyššou biologickou aktivitou alebo nové lieky môžu pomôcť cieľiť liečbu na vysokomalignné nádorové bunky, ktoré sú charakteristické pre ochorenie s vysokým rizikom. Identifikáciou nových prognostických faktorov v kombinácii s klasickými, ako je medzinárodný prognostický index (IPI), možno v budúcnosti pomýšľať na liečbu DLBCL šitú na mieru.

Kľúčové slová: difúzny veľkobunkový B-lymfóm, prognostické faktory.

Classical and new prognostic factors and their impact on therapeutic procedures in DLBCL

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most frequently-occurring lymphoma, accounting for an estimated 35 % of all non-Hodgkin's lymphoma cases worldwide. It has an aggressive natural history, with a median survival of less than one year if left untreated. Despite remarkable progress in improving patient survival, clinical outcomes are still unsatisfactory for certain subsets of patients, including the elderly and very elderly and those with highly aggressive disease. New combinations of antibodies with improved biological activity or new drugs that act in concert with R-CHOP-like regimens may help to target highly malignant tumour cells that are characteristic of high-risk disease. Identification of new prognostic factors in combination with classical as the International Prognostic index (IPI) in the future to think about the treatment of DLBCL designed for individuals.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, prognostic factors.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(3): 162–164

Úvod

Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu patrí do skupiny agresívnych Non-Hodgkinových malígných lymfómov (NHL) s percentuálnym zastúpením 30 – 35 % NHL, s incidenciou 4/100 000 obyvateľov, s mediánom veku 64 rokov a s mierou prevahou výskytu u mužov. V patogenéze rozlišujeme dva typy, *de novo* vzniknutý a sekundárny DLBCL ako výsledok blastovej transformácie primárneho malobunkového B-bunkového NHL. Podľa génovej expzie rozlišujeme **GCB** typ (podobný B-bunkám zárodočného centra – **germinal center B-cell like**) a non GCB – **ABC** typ (podobný aktivovaným B-bunkám – **activated B-cell like**). Samostatný typ tvorí mediastinálny veľkobunkový B-lymfóm pochádzajúci z B-buniek týmu. Tvorí 2 % NHL s mediánom veku 33 rokov a častejším postihnutím žien, až 70 %. Častá je extranodálna lokalizácia s infiltráciou pľúc, perikardu, pleury. Vyznačuje sa najlepšou prognózou 5-ročného prežívania – až 64 %.

V diagnostike sa používajú obligatórne vyšetrenia (CT sken, vyšetrenie krvného obrazu a biochemických parametrov, anamnéza a fyzikálne vyšetrenie) a fakultatívne vyšetrenia (MRI mozgu, gamagrafia skeletu, ECHOKG, EKG, ORL vyšetrenie).

Často je diskutovaný význam PET/CT vyšetrenia a jeho použitie pred liečbou, počas liečby a po liečbe z hľadiska prognostického významu a zmeny terapeutického postupu. V súčasnosti je odporúčaný PET/CT sken pred začatím a po ukončení liečby. Typickým klinickým príznakom je agresívny rast, často aj v extranodálnych lokalitách. Aj napriek heterogenite génovej expzie podtypov DLBCL, liečba ochorenia zostáva v podstate rovnaká. Liečba pacientov s novozisteným DLBCL sa indikuje s kuratívnym zámerom, šancu na vyliečenie kombinovanou chemoimunoterapiou má 50 % – 60 % pacientov. Aj napriek výraznému pokroku v zlepšovaní prežívania pacientov s DLBCL, klinické výsledky v niektorých podskupinách pacientov s veľmi agresívnym ochorením sú stále neuspokojivé. Identifikáciou nových prognostických faktorov možno v budúcnosti pomýšľať na liečbu DLBCL šitú na mieru.

Klasické prognostické faktory

Medzinárodný prognostický index – IPI prvýkrát opísaný v roku 1993 (1) predstavuje najdôležitejší klinický nástroj na hodnotenie prognózy novodiagnostikovaných pacientov s DLBCL. Na základe rizikových faktorov – veku,

štádia ochorenia, hladiny laktátdehydrogenázy (LDH), počtu extranodálnych ložísk a výkonostného stavu, vyčleňuje štyri rizikové skupiny pacientov s nízkym, nízkym intermediárnym, vysokým intermediárnym a vysokým rizikom s dosahom na 5-ročné prežívanie (tabuľka 1, 2). Sehn et al. (2) potvrdili platnosť IPI v ére rituximabu analýzou 365 pacientov liečených režimom R-CHOP. Definovali revidovaný IPI (R-IPI), ktorý rozdeľuje pacientov do troch prognostických skupín s vplyvom na 4-ročné prežívanie (tabuľka 3) Age-adjusted-IPI (aaIPI), zohľadňuje vek pod 60 rokov ako základné kritérium hodnotenia (1, 3) (tabuľka 4). Rozšírený prognostický index – NCCN IPI, podrobnejšie rozdeľuje jednotlivé rizikové faktory IPI (tabuľka 5, 6).

Napriek potvrdeniu validity IPI v ére rituximabu má tento prognostický index limitácie v predikcii vysokorizikových pacientov. Práve táto limitácia zdôrazňuje potrebu potvrdenia nových prognostických faktorov. Prognosticky významné sa zdajú viaceré génové mutácie, respektíve expresia jednotlivých génov a ich vplyv na celkové prežívanie.

Podľa génovej expzie rozlišujeme GCB typ s expresiou CD10, LMO2 a BCL6, non GCB-

Tabuľka 1. Rizikové faktory IPI

Rizikový parameter (počet bodov)	diskrim. hodnota
Vek (0/1)	≤ 60 r. > 60 r.
Štádium (0/1)	I., II. III., IV.
LDH (0/1)	≤ norma > norma
Počet extranodálnych ložísk (0/1)	≤ 1 > 1
PS (ECOG) (0/1)	< 2 ≥ 2

ABC typ s expresiou IRF-4, PRDM1, MUM1, NF-kappaB a primárny mediastinálny veľkobunkový B-lymfóm (4). GCB podtyp sa vyznačuje signifikantne lepším celkovým preživaním (OS) v porovnaní s ABC podtypom bez závislosti od skóre IPI pri liečbe režimom R-CHOP (76 % verus 16 % 5-ročné OS, $p < 0,01$). Na rozdelenie GCB a non-GCB podtypov sa využíva imunohistochemická analýza markerov CD10, BCL6 a MUM1 (5).

Nové molekulárne prognostické faktory

MYC

Onkogén bol prvýkrát opísaný pri Burkittovom lymfóme. Translokácie zahŕňajúce MYC onkogén sa vyskytujú v 5 % – 10 % pri DLBCL (6). Typická t(8;14)(q24;q32) presúva MYC gén do blízkosti lokusu pre ťažké reťazce imunoglobulínov, čo má za následok dysreguláciu a zvýšenú expresiu MYC transkripčného faktora. Iné mechanizmy, napríklad translokácia do non-Ig lokusov alebo mutácie môžu spôsobovať zmeny expresie MYC proteínu. V štúdií Savage et al. (7) bolo potvrdené signifikantne znížené celkové prežitie (OS, 33 % verus 72 %, $p = 0,016$) a 5-ročné prežitie bez progresie (PFS, 31 % verus 66 %, $p = 0,006$) pri MYC rearanžovaných verus nonrearanžovaných DLBCL. MYC spolu s BCL6 a BCL2 zohrávajú úlohu pri refraktérnom/relabujúcom DLBCL. Zvýšená expresia MYC proteínu (> 40 %) identifikovaná pri 30 % DLBCL sa zdá optimálnou hranicou na predikciu prežívania. Potvrdilo sa, že zvýšená expresia proteínu MYC samotného, ako aj v kombinácii s BCL2 a BCL6, je asociovaná so zhoršenou prognózou nezávisle od IPI skóre.

BCL2

Silný antiapoptoický proteín, prvýkrát opísaný v súvislosti s translokáciou BCL2 génu t(14;18) pri folikulovom lymfóme. Zvýšená expresia BCL2 proteínu sa vyskytuje približne v 47 % – 58 % prípadov DLBCL. V ére pred rituximabom bo-

Tabuľka 2. Medzinárodný prognostický index – International Prognostic Index IPI

Riziková skupina	Počet rizikových faktorov
Nízke riziko (5 r. prežitie 73 %)	0 – 1 rizikový faktor
Nízke intermediárne riziko (5 r. prežitie 51 %)	2 rizikové faktory
Vysoké intermediárne riziko (5 r. prežitie 43 %)	3 rizikové faktory
Vysoké riziko (5 r. prežitie 26 %)	4 – 5 rizikových faktorov

la overexpresia BCL2 signifikantne asociovaná s vyšším rizikom relapsu, zhoršeným preživaním bez progresie a celkovým preživaním (8). Zavedenie rituximabu do štandardnej liečebnej schémy zlepšilo negatívny prognostický vplyv BCL2, zvlášť pri ABC podtype ochorenia.

„Double-hit“ lymfómy

Existujú presvedčivé dôkazy o tom, že nepriaznivý prognostický vplyv MYC translokácie sa niekoľkonásobne potencuje v prítomnosti ďalšej chromozomálnej aberácie. Tieto takzvané double-hit lymfómy s duálnou translokáciou MYC a BCL2 génu alebo MYC a BCL6 génu sa klinicky prejavujú extrémnou agresivitou a zlou odpoveďou na štandardnú chemoterapeutickú schému. Najviac preskúmaným podtypom je double-hit lymfóm s translokáciou MYC a BCL2 génov s výskytom 5 % – 10 % prípadov DLBCL, prezentujúci sa zlými prognostickými parametrami ako zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy (LDH), postihnutím kostnej drene a CNS a vysokým IPI skóre. Prežitie so štandardnou chemoterapeutickou schémou R-CHOP je často menej ako jeden rok. Približne 20 % – 30 % prípadov DLBCL sa vyznačuje zvýšenou expresiou MYC a BCL2 proteínu. Green et al. (9) poukázali na fakt, že pacienti s double-hit proteín skóre 2

Tabuľka 4. aalIPI (age-adjusted International Prognostic Index)

Rizikový parameter (počet bodov)	diskrim. hodnota
Štádium (0/1)	I., II. III., IV.
LDH (0/1)	≤ norma > norma
PS (ECOG) (0/1)	< 2 ≥ 2

Tabuľka 6. Prognostický index NCCN-IPI

Rizikové skupiny	faktory	5 r. OS	
		NCCN-IPI	IPI
Low	0 – 1	96 %	90 %
Low int.	2 – 3	82 %	77 %
High int.	4 – 5	64 %	62 %
High	≥ 6	33 %	54 %

Tabuľka 3. Revidovaný IPI: R-IPI

Riziková skupina	Počet rizikových faktorov
Nízke riziko (4 r. prežitie 94 %)	0 rizikových faktorov
Intermediárne riziko (4 r. prežitie 79%)	1 – 2 rizikové faktory
Vysoké riziko (4 r. prežitie 55 %)	3 – 5 rizikových faktorov

definovaným zvýšenou expresiou obidvoch proteínov MYC (> 40 %) a BCL2 (> 70 %) vykazovali signifikantne skrátené PFS a OS, nezávisle od IPI skóre. Podobné zistenia potvrdil aj Johnson et al. so zhoršením 5-ročného celkového prežívania 36 % verus 71 % ($p < 0,05$) (10). Zlá prognóza double hit lymfómov liečených štandardnou chemoterapiou predurčuje použitie viac agresívnych Burkitt-like chemoterapeutických režimov alebo zaradenie pacientov do klinických štúdií.

Absolútny počet lymfocytov

Je čoraz viac evidentné, že nádorové mikroprostredie a imunitný systém zohrávajú dôležitú úlohu pri progresii lymfoproliferatívnych ochorení. Porrata et al. v roku 2001 opísal, že skorá obnova lymfocytov po autológnej transplantácii kmeňových krvotvorných buniek predikuje lepšie prežitie pri NHL (11). Mnoho ďalších retrospektívnych analýz hodnotilo úlohu absolútneho počtu lymfocytov (ALC) pri stanovení diagnózy DLBCL v predikcii výsledkov liečby (12). Hoci jednotlivé štúdie používajú rôznu hraničnú hodnotu ALC v rozpätí 0,8 – 1,3 x 10⁹/l, viaceré z nich potvrdili, že vyššia hodnota ALC v čase stanovenia diagnózy bola asociovaná so zlepšeným PFS a OS nezávisle od IPI skóre. Na základe týchto výsledkov boli pokusy inkorporovať ALC do skórovacieho systému IPI. Jedným z nich bol

Tabuľka 5. Rizikové faktory NCCN-IPI

NCCN-IPI	skóre
Vek	
> 40 – 60	1
> 60 – 75	2
> 75	3
LDH, násobok normy	
> 1 – 3	1
> 3	2
Štádium III, IV	1
Extranodálne postihnutie	1
PS ≥ 2	1

Coxov skórovací systém ALC/R-IPI s hraničnou hodnotou ALC 0,84 x 109/l, ktorý sa ukázal ako silný prediktor pre PFS a OS (13).

Sérové hladiny ľahkých reťazcov imunoglobulínov

V sére možno detegovať hladiny ľahkých reťazcov imunoglobulínov κ a λ (FLC). Môže ísť o eleváciu monoklonovú alebo polyklonovú. Iniciálna štúdia s 25 pacientmi s DLBCL zistila monoklonovú FLC eleváciu u 8 % pacientov (14). Maurer et al. (15) zisťovali prognostickú relevanciu elevácie FLC u 259 novodiagnostikovaných DLBCL pacientov a referovali eleváciu FLC u 32 % pacientov. (Obidva podtypy, monoklonová aj polyklonová elevácia FLC boli významne asociované so zhoršením prežívania bez udalosti (EFS) a celkovým preživaním (OS). Monitorovanie FLC počas follow up môžu byť užitočné pri sledovaní odpovede na liečbu, detekcii minimálnej reziduálnej choroby a identifikácii skorého relapsu ochorenia.

Vitamín D

Vitamín D je čoraz viac diskutovaným pre jeho vplyv na bunkovú diferenciáciu, proliferáciu, angiogenézu a apoptózu. Nízke hladiny cirkulujúceho vitamínu D sa spájajú s vyšším rizikom výskytu NHL. Súčasný poznatky naznačujú, že nízka hladina vitamínu D predikuje horšiu prognózu u pacientov s NHL. V súbore 983 novodiagnostikovaných pacientov s NHL bola u 44 % pacientov zistená insuficiencia vitamínu D, ktorá bola spojená so zhoršeným celkovým preživaním (16). Poznatky *in vitro* potvrdzujú narušenie rituximab sprostredkovanej bunkovej toxicity pri nízkych hladinách vitamínu D (17).

Sérové cytokíny/chemokíny

Cytokíny a chemokíny sú malé sekrečné proteíny, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu v aktivácii, proliferácii a apoptóze B-lymfocytov. V štúdií pozorovania hladín 30 cytokínov v sére 188 u pacientov s DLBCL pred liečbou a kontrolnej skupiny 400 pacientov sa zistili významné rozdiely v expresii cytokínového profilu (18). Abnormálne hladiny cytokínov korelovali s prezentáciou ochorenia, ako aj s prognózou. Zvýšené predliečebné sérové hladiny chemokínu CXCL10 nezávisle predikujú zhoršené EFS (HR 1,99, $p = 0,009$) a OS (HR 1,93, $p = 0,021$) (19). Iné štúdie poukazujú na asociáciu vysokej hladiny solubilného interleukín-2 receptora (SIL-2R) so zhoršeným EFS a OS. Tieto markery sa zdajú užitočnými prediktívnymi a prognostickými nástrojmi pri DLBCL v budúcnosti.

PET

18-fluorodeoxyglukóza pozitronová emisná tomografia s CT zobrazením (PET/CT) sa ukázala ako vyšetrovacia metóda s vysokou senzitivitou pri diagnostike ochorenia DLBCL, ktorá vedie k zmene stagingu ochorenia u 20 % – 40 % pacientov a k zmene liečebnej stratégie u 5 % – 15 % pacientov. Pozitívny PET/CT sken po ukončenej terapii je vysokoprediktívny pre reziduálne, rekurentné ochorenie a je asociovaný so zhoršeným PFS a OS (20). Zároveň pomáha pri špecifikácii pacientov vyžadujúcich konsolidačnú rádioterapiu po ukončenej chemoterapii. Úloha vstupného PET/CT skenu je v súčasnosti kontroverzná a využíva sa iba v klinických štúdiách. Jeden zo silných prediktorov dlhotrvajúceho prežívania po liečbe DLBCL je udržanie bezrelapsového stavu minimálne 24 mesiacov po iniciálnej liečbe. U väčšiny pacientov sa objavuje relaps/rekurentné ochorenie v prvých 12 – 24 mesiacoch od stanovenia diagnózy a je spojené so významne horšou prognózou.

Záver

Prognostické faktory pomáhajú identifikovať pacientov s DLBCL s vysokým rizikom relapsu/refraktérneho ochorenia a pacientov so zhoršením celkového prežívania. V súčasnosti sú však nedostatočné údaje podporujúce modifikáciu chemoterapeutického režimu pre vysokorizikových pacientov okrem klinických štúdií. S lepším pochopením biológie tumoru a patologických aktívnych dráh sme na začiatku novej éry cieľenej liečby DLBCL. Príkladom tohto konceptu je opísanie špecifckej cieľovej dráhy NF-kappaB pri ABC subtype DLBCL. Množstvo nových molekúl s cieľom inhibície NF-kappaB sa ukazuje sľubnou budúcnosťou v liečbe DLBCL.

Literatúra

1. 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.
2. 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 diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007;109:1857–1861.
3. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2003;102:1989–1996.
4. 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.
5. Muris JJ, Meijer CJ, Vos W, et al. Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. *J Pathol.* 2006;208:714–723.
6. Klapper W, Stoecklein H, Zeynalova S, et al. Structural aberrations affecting the MYC locus indicate a poor prognosis independent of clinical risk factors in diffuse large B-cell lymphomas treated within randomized trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Leukemia.* 2008;22:2226–2229.
7. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood.* 2009;114:3533–3537.
8. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, et al. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997;90:244–251.
9. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30:3460–3467.
10. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30:3452–3459.
11. 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.
12. Chae YS, Shin H, Sohn SK, et al. Absolute lymphocyte count at day +21 predicts survival in patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma.* 2012;53:1757–1763.
13. Cox MC, Nofroni I, Ruco L, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large-B-cell-lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:1745–1751.
14. Martin W, Abraham R, Shanafelt T, et al. Serum-free light chain-a new biomarker for patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Trans Res.* 2007;149:231–235.
15. Maurer MJ, Micallef IN, Cerhan JR, et al. Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:1620–1626.
16. 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.
17. Altmann B, Neumann F, Achenbach M, et al. 25-OH-Vitamin-D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and is associated with an inferior outcome of elderly DLBCL patients treated with rituximab. *Blood.* 2013;122:1819.
18. Charbonneau B, Maurer MJ, Ansell SM, et al. Pretreatment circulating serum cytokines associated with follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a clinic-based case-control study. *Cytokine.* 2012;60:882–889.
19. Ansell SM, Maurer MJ, Ziesmer SC, et al. Elevated pretreatment serum levels of interferon-inducible protein-10 (CXCL10) predict disease relapse and prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2012;87:865–869.
20. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood.* 1999;94:429–433.

phomas treated within randomized trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Leukemia.* 2008;22:2226–2229.

7. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood.* 2009;114:3533–3537.

8. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, et al. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997;90:244–251.

9. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30:3460–3467.

10. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30:3452–3459.

11. 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.

12. Chae YS, Shin H, Sohn SK, et al. Absolute lymphocyte count at day +21 predicts survival in patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma.* 2012;53:1757–1763.

13. Cox MC, Nofroni I, Ruco L, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large-B-cell-lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:1745–1751.

14. Martin W, Abraham R, Shanafelt T, et al. Serum-free light chain-a new biomarker for patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Trans Res.* 2007;149:231–235.

15. Maurer MJ, Micallef IN, Cerhan JR, et al. Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:1620–1626.

16. 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.

17. Altmann B, Neumann F, Achenbach M, et al. 25-OH-Vitamin-D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and is associated with an inferior outcome of elderly DLBCL patients treated with rituximab. *Blood.* 2013;122:1819.

18. Charbonneau B, Maurer MJ, Ansell SM, et al. Pretreatment circulating serum cytokines associated with follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a clinic-based case-control study. *Cytokine.* 2012;60:882–889.

19. Ansell SM, Maurer MJ, Ziesmer SC, et al. Elevated pretreatment serum levels of interferon-inducible protein-10 (CXCL10) predict disease relapse and prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2012;87:865–869.

20. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood.* 1999;94:429–433.

MUDr. Martin Petrilák

Klinika rádioterapie a onkológie
Východoslovenský onkologický ústav, a. s.
Rastislavova 43, 041 91 Košice
petrilak@vou.sk