

Nowotwory układów krwiotwórczego i limfoidalnego

Redakcja:

Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Zespół autorski:

**Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Maria Bieniaszewska,
Jerzy Z. Błoński, Anna Dmoszyńska, Joanna Góra-Tybor,
Andrzej Hellmann, Jerzy Hołowiecki, Ewa Kalinka-Warzocho,
Kazimierz Kuliczkowski, Janusz Meder, Maria Podolak-Dawidziak,
Witold Prejzner, Tadeusz Robak, Aleksander B. Skotnicki,
Donata Urbaniak-Kujda, Jan Walewski, Krzysztof Warzocho,
Joanna Zdziarska**

Zalecenia reprezentują stanowisko autorów odnośnie do najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zalecenia te powinny być interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej.

Spis treści

Omówienie klasyfikacji WHO nowotworów układów krwiotwórczego i limfoidalnego	472
Zalecane piśmiennictwo	475
Zespoły mieloproliferacyjne	476
Wprowadzenie	476
Cel postępowania	476
Miejsce rozpoznania i leczenia	476
Przewlekła białaczka szpikowa i przewlekła białaczka neutrofilowa	476
Wprowadzenie	476
Diagnostyka	477
Leczenie	477
Przewlekła białaczka eozynofilowa/zespół hipereozynofilowy	479
Wprowadzenie	479
Diagnostyka	480
Leczenie	480
Czerwienica prawdziwa	481
Wprowadzenie	481
Diagnostyka	481
Leczenie	482
Nadpłytkowość samoistna	483
Wprowadzenie	483
Diagnostyka	483
Leczenie	483
Osteomielifibroza	485
Wprowadzenie	485
Diagnostyka	485
Leczenie	486
Zalecane piśmiennictwo	486
Zespoły mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne	488
Wprowadzenie	488
Przewlekła białaczka mielomonocyтова	488
Diagnostyka	488
Leczenie	488
Białaczka mielomonocyтова wieku dziecięcego	489
Diagnostyka	489
Leczenie	489
Nietypowa przewlekła białaczka szpikowa	489
Diagnostyka	489
Leczenie	489
Zalecane piśmiennictwo	489
Zespoły mielodysplastyczne	490
Wprowadzenie	490
Cel postępowania	490
Miejsce rozpoznania i leczenia	491

Diagnostyka	491
Kryteria diagnostyczne	492
Ocena typu zespołu i ustalenie grupy ryzyka	492
Leczenie	493
Monitorowanie przebiegu choroby i leczenia	495
Zalecane piśmiennictwo	496
Ostre białaczki szpikowe	497
Wprowadzenie	497
Cel postępowania	497
Miejsce rozpoznania i leczenia	497
Fazy postępowania w ostrych białaczkach	497
Diagnostyka	498
Leczenie	501
Leczenie indukujące remisję	501
Schemat chemioterapii indukującej remisję	501
Leczenie wspomagające	502
Konsolidacja remisji całkowitej	504
Leczenie po uzyskaniu remisji	504
Leczenie białaczki promielocytowej z t(15:17), PML/RARalfa+	505
Leczenie białaczek opornych i nawrotowych	506
Zalecane piśmiennictwo	507
Nowotwory z komórek B	508
Ostre białaczki limfoblastyczne	508
Wprowadzenie	508
Diagnostyka	509
Leczenie	509
Terapia wstępna	510
Leczenie indukujące remisję	510
Leczenie wspomagające	510
Leczenie dokanałowe	510
Leczenie konsolidujące	510
Profilaktyka zmian w ośrodkowym układzie nerwowym	510
Leczenie poremisyjne	514
Leczenie podtypu ALL z dojrzałych komórek B (białaczka z komórek Burkitta)	514
Zalecane piśmiennictwo	514
Przewlekła białaczka limfocytowa	515
Wprowadzenie	515
Diagnostyka	515
Różnicowanie	516
Przebieg i rokowanie	517
Leczenie	518
Zalecane piśmiennictwo	520
Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrazje plazmocytowe	521
Wprowadzenie	521

Cel postępowania	521
Miejsce rozpoznawania i leczenia	522
Diagnostyka	522
Leczenie	524
Ogólne zasady	525
Leczenie postaci opornych i nawrotowych	526
Leczenie wspomagające	529
Makroglobulinemia Waldenströma	530
Wprowadzenie	530
Diagnostyka	530
Leczenie	530
Choroby łańcuchów ciężkich	531
Skrobawica (<i>amyloidosis</i>)	531
Wprowadzenie	531
Diagnostyka	532
Leczenie	532
Zalecane piśmiennictwo	532
Chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B	533
Wprowadzenie	533
Cel postępowania	533
Miejsce rozpoznania i leczenia	534
Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)	534
Wprowadzenie	534
Rozpoznanie	534
Kryteria diagnostyczne	535
Leczenie	537
Leczenie choroby nawrotowej i opornej	540
Chłoniak Burkitta (BL)	541
Wprowadzenie	541
Diagnostyka	541
Leczenie	542
Leczenie choroby nawrotowej i opornej	543
Chłoniak grudkowy	543
Wprowadzenie	543
Diagnostyka	545
Leczenie	545
Leczenie choroby nawrotowej	548
Chłoniak strefy brzeżnej pozawęzłowy typu MALT, chłoniak strefy brzeżnej systemowy: węzłowy, śledzionowy, limfoplazmocytowy/makroglobulinemia Waldenströma	549
Wprowadzenie	549
Diagnostyka	550
Leczenie	551
Chłoniak z komórek płaszczka	552
Wprowadzenie	552

Diagnostyka	553
Leczenie	553
Zalecane piśmiennictwo	555
Chłoniaki z komórek T i NK	557
Wprowadzenie	557
Cel postępowania	557
Miejsce rozpoznania i leczenia	557
T-komórkowa białaczka prolimfocytowa (T-PLL)	558
Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (LGL)	558
Agresywna białaczka z komórek NK (ANCL)	559
Chłoniak/białaczka T-komórkowa dorosłych (ATLL)	560
Chłoniak angioimmunoblastyczny T-komórkowy (AITL)	561
Chłoniak anaplastyczny T-komórkowy	562
Chłoniak z obwodowych komórek T-nieokreślony (PTLU)	563
Ziarniak grzybiasty i zespół Sezary'ego (SS)	563
Chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej (SCPTL)	564
Skórno-śluzówkowy $\gamma\delta$ chłoniak T-komórkowy (CGD-TCL)	564
Chłoniak T/NK-komórkowy nosowy i typu nosowego (NTCL)	564
Jelitowy chłoniak T-komórkowy (ETTCL)	565
Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy (HSCTL)	565
Zalecane piśmiennictwo	566
Chłoniak ziarniczny (ziarnica złośliwa)	567
Wprowadzenie	567
Cel postępowania	568
Miejsce rozpoznania i leczenia	568
Diagnostyka	568
Ocena stopnia zaawansowania	569
Objawy ogólne chłoniaka Hodgkina	569
Czynniki rokownicze	570
Leczenie	570
Leczenie pierwotne	572
Ocena odpowiedzi na leczenie	572
Postępowanie w nietypowych sytuacjach klinicznych	573
Postępowanie w przypadku niepowodzeń leczenia pierwotnego	573
Badania kontrolne po leczeniu	575
Wczesne i późne powikłania po leczeniu	575
Programy chemioterapii stosowane w chłoniaku Hodgkina	577
Zalecane piśmiennictwo	579
Mastocytoza	580
Wprowadzenie	580
Diagnostyka	581
Leczenie	582
Zalecane piśmiennictwo	582

Omówienie klasyfikacji WHO nowotworów układów krwiotwórczego i limfoidalnego

Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Klasyfikacja WHO została wprowadzona w 1999 roku i od tego czasu stopniowo wypiera inne klasyfikacje, gdyż ujednoliciła podejście diagnostyczno-lecznicze do tych kategorii nowotworów.

Fizjologicznie układ krwiotwórczy definiuje się jako całość wywodzącą się pierwotnie z jednej komórki (krwiotwórczej komórki macierzystej), z której następnie powstają dwa główne kierunki różnicowania, czyli mielopoeza i limfopoeza. W obrębie tych kierunków pojawiają się linie różnicowania, takie jak erytropoeza w obrębie mielopoemy czy limfopoeza B w obrębie limfopoemy. Zarówno kierunki, jak i linie są szlakami rozwojowymi składającymi się z komórek, które można zaszeregować do wielu różnych stadiów różnicowania i dojrzewania: od najbardziej niedojrzałych (czasem nazywanych prymitywnymi) do najbardziej dojrzałych. Praktycznie każda zdolna do podziału komórka może ulec transformacji nowotworowej i dać początek nowotworowej chorobie krwi. Klasyfikacja WHO opiera się właśnie na ocenie, do jakiego kierunku czy linii rozwojowej należy komórka macierzysta danego nowotworu i jakiemu stadium różnicowania lub dojrzewania w obrębie kierunku czy linii odpowiada.

Pierwsza klasyfikacja (tab. 1) dotyczy nowotworów wywodzących się z mieloidalnej części układu krwiotwórczego. Są w niej istotne zmiany w stosunku do wcześniejszych klasyfikacji. Po pierwsze, wprowadzono nową grupę obejmującą choroby mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne, do której zaliczono między innymi przewlekłą białaczkę mielomonocytową (wcześniej zaliczaną do zespołów mielodysplastycznych). Po drugie, zmieniono klasyfikację tych zespołów i to nie tylko przez usunięcie z tej grupy przewlekłej białaczki mielomonocytowej, ale także poprzez przeniesienie zespołu niedokrwistości opornej na leczenie z nadmiarem blastów (RAEBT, *refractory anemia with excess blasts in transformation*) do grupy ostrych białaczek i wyodrębnienie jako oddzielnych jednostek cytopenii opornej na leczenie i zespołu 5q-. W odniesieniu do ostrych białaczek częściowo zachowano klasyczny już podział FAB (*French-American-British*), ale uzupełniono go o wydzielenie białaczek związanych z charakterystycznymi zmianami genetycznymi oraz o charakterystycznym pochodzeniu (np. jatrogennym).

Z kolei oparcie podziału na przypisaniu nowotworów do mieloidalnej bądź do limfoidalnej części układu krwiotwórczego spowodowało, że ostre białaczki limfoblastyczne znalazły się wśród nowotworów limfoidalnych, a więc w oddzielnej kategorii niż ostre białaczki szpikowe. Jako podstawę podziału tych nowotworów przyjęto dychotomię limfocytów B i T, a nowotwory wywodzące się z komórek NK znalazły się w jednej grupie z nowotworami komórek T. Przewlekłą białaczkę limfocytową i chłoniaka z małych limfocytów B uznano za jedną chorobę

Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów wywodzących się z mielopoezy zaproponowana przez WHO (wersja uproszczona, dokładniejsze podziały przedstawiono w działach poświęconych danym grupom chorób)

Choroby mieloproliferacyjne
Przewlekła białaczka szpikowa z obecnością chromosomu Filadelfia (t(9; 22) (qq34; q11), <i>BCR/ABL</i>)
Przewlekła białaczka neutrofilowa
Przewlekła białaczka eozynofilowa/zespół hipereozynofilowy
Czerwieńca prawdziwa
Nadpłytkowość samoistna
Osteomielifibroza
Choroba mieloproliferacyjna, niesklasyfikowana
Choroby mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne
Przewlekła białaczka mielomonocytowa
Atypowa przewlekła białaczka szpikowa
Młodzięcza białaczka mielomonocytowa
Zespoły mielodysplastyczne
Niedokrwistość oporna na leczenie
Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją
Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów
Zespół 5q-
Zespół mielodysplastyczny, niesklasyfikowany
Ostre białaczki szpikowe
Ostre białaczki szpikowe z powtarzającymi się translokacjami cytogenetycznymi
Ostre białaczki szpikowe z wieloliniową dysplazją
Ostre białaczki szpikowe i zespoły mielodysplastyczne związane z leczeniem
Ostre białaczki szpikowe niezaliczone do żadnej z powyższych kategorii

w różnych stadiach rozwojowych. Istotne jest też, że po raz pierwszy jednoznacznie określono ziarnicę złośliwą jako chłoniaka (tab. 2).

W odniesieniu do ostrych białacek limfoblastycznych w klasyfikacji WHO nie ma już pozostałości podziału FAB (L1, L2 i L3), chociaż podtyp L3 (białaczka Burkitta) został częściowo zachowany, z tym że białaczkę Burkitta przede wszystkim zaklasyfikowano do tej samej grupy co chłoniaka Burkitta i chłoniaka „Burkittopodobnego”. Natomiast w przypadku pozostałych ostrych białacek limfoblastycznych podstawą jest to, czy wywodzą się one z linii B czy T, a dodatkowo białaczki z linii B są rozdzielone z uwzględnieniem swoistych zaburzeń cytogenetycznych.

Klasyfikacja WHO zawiera jeszcze szczegółowe podziały dotyczące różnych kategorii wcześniej wymienionych i niewymienionych. Są to:

- poprzyszczepowe choroby limfoproliferacyjne;
- choroby komórek tucznych;
- nowotwory komórek dendrytycznych i histiocytozów;
- warianty przewlekłych białacek limfocytowych;
- warianty i stopnie złośliwości chłoniaków grudkowych i płaszczą;

Tabela 2. Klasyfikacja nowotworów wywodzących się z limfopoety zaproponowana przez WHO

Nowotwory z komórek B
Nowotwór z prekursorowych komórek B
Białaczka/chłoniak limfoblastyczna/y z prekursorowych komórek B (ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B)
Nowotwory z dojrzałych (obwodowych) komórek B
Przewlekła białaczka limfocytowa /chłoniak z małych limfocytów wywodzące się z komórek B
Białaczka prolimfocytowa z komórek B
Chłoniak limfoplazmocytoidalny
Chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej z komórek B (\pm z kosmkowych limfocytów)
Białaczka włośchatokomórkowa
Szpiczak mnogi
Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B typu MALT
Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej z komórek B
Chłoniak grudkowy
Chłoniak z komórek płaszcza
Chłoniak rozlany z dużych komórek B
Chłoniak śródpiersia z dużych komórek B
Pierwotny chłoniak wysiękowy
Chłoniak Burkitta/białaczka z komórek Burkitta
Nowotwory z komórek T i NK
Nowotwór z prekursorowych komórek T
Chłoniak/białaczka limfoblastyczny/a z prekursorów komórek T (ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów komórek T)
Nowotwór z dojrzałych (obwodowych) komórek T*
Białaczka prolimfocytowa z komórek T
Białaczka limfocytowa z komórek T posiadających ziarnistości
Agresywna białaczka z komórek NK
Chłoniak/białaczka z komórek T dorosłych (HTLV1+)
Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T, typ nosowy
Chłoniak z komórek T, typ jelitowy
Chłoniak wątrobowo-śledzionowy z komórek T z receptorem gamma-delta
Chłoniak z komórek T podobny do zapalenia tkanki podskórnej
Ziarniniak grzybiasty/zespół Sezary'ego
Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T/ <i>null</i> , pierwotny typ skórný
Chłoniak z obwodowych komórek T bez dodatkowej charakterystyki
Chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T
Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T/ <i>null</i> , pierwotnie typu układowego

cd. →

Tabela 2. (cd.) Klasyfikacja nowotworów wywodzących się z limfopoety zaproponowana przez WHO**Chłoniak ziarniczny (choroba Hodgkina)**

Klasyczny chłoniak ziarniczny

- ze stwardnieniem guzkowym (stopnie 1 i 2) (NSHL, *nodular sclerosis HL*)
- bogaty w limfocyty (LRCHL, *lymphocyte rich classic HL*)
- mieszanokomórkowy (MCHL, *mixed cellularity HL*)
- zubożony w limfocyty (LDHL, *lymphocyte depleted HL*)

Nieklasyczny chłoniak ziarniczny

- węzłowy z przewagą limfocytów ± rozrost rozlany (NLPHL, *nodular lymphocyte predominant HL*)

Uwaga: Zawarto tu tylko główne kategorie. Podtypy i warianty omówiono w dalszej części książki. Ponadto informacja na ich temat jest dostępna w zalecanym poniżej piśmiennictwie. Często występujące jednostki chorobowe wyróżniono tłustym drukiem.

HTLV1+ (*human T-cell leukemia/lymphoma virus*) — wirus ludzkiej białaczki z komórek T; MALT (*mucosa-associated lymphatic tissue*) — tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową; NK (*natural killer*) — limfocyt naturalnie zabijający

*Nowotwory z komórek B i T/NK są zgrupowane stosownie do dominującego obrazu klinicznego (przeważnie rozsiały/białaczkowy, przeważnie węzłowy, pierwotnie pozawęzłowy).

- warianty i podtypy chłoniaków rozlanokomórkowych;
- warianty i podtypy chłoniaka Burkitta;
- warianty i podtypy chorób komórek plazmatycznych;
- schorzenia immunosekrecyjne;
- warianty białaczek limfocytów T;
- warianty i podtypy nowotworów obwodowych komórek T pozawęzłowych i węzłowych;
- kategorie nowotworów układu krwiotwórczego trudnych do sklasyfikowania.

W celu zapoznania się z tymi klasyfikacjami odsyłamy zainteresowanych do oryginalnej publikacji, w której podano także szczegółowe uzasadnienie merytoryczne. Natomiast dla potrzeb obecnego opracowania przygotowano uproszczoną wersję.

Zalecane piśmiennictwo

Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. i wsp. 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: 3835–3849.

Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (red.). Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2001.

Zespoły mieloproliferacyjne

Andrzej Hellmann, Maria Bieniaszewska, Witold Prejzner

Wprowadzenie

Jak wspomniano (tab. 1), ta grupa schorzeń obejmuje: przewlekłą białaczkę szpikową z obecnością chromosomu Filadelfia (t(9;22) (q34; q11), *BCR/ABL*, przewlekłą białaczkę neutrofilową, przewlekłą białaczkę eozynofilową/zespół hipereozynofilowy, czerwienicę prawdziwą, nadpłytkowość samoistną, przewlekłe idiopatyczne zwłóknienie szpiku. Zostaną one kolejno omówione. Ponadto do tej grupy zalicza się rzadkie przypadki o przewlekłym przebiegu, których nie można zaklasyfikować do żadnego z powyższych rozpoznań i w przypadku tych sytuacji nie ustalono standardowego postępowania.

Cel postępowania

Celem postępowania w przypadkach tych schorzeń może być albo uzyskanie długiego życia z chorobą albo wyleczenie. Jedyną metodą, dzięki której można wyleczyć te schorzenia, jest przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych. Jest to metoda obciążona istotnym ryzykiem zgonu lub ciężkich powikłań i może być stosowana wtedy, kiedy daje większe potencjalne korzyści niż stwarzane ryzyko. Obecnie nie ma wskazań do jej wykorzystywania w czerwienicy prawdziwej oraz nadpłytkowości samoistnej (z wyjątkiem przypadków transformujących do innych schorzeń), a w przewlekłej białaczce szpikowej i osteomielifibrozie jej stosowanie jest ograniczone do stosunkowo młodych chorych z bardziej agresywnym przebiegiem wymienionych schorzeń.

Miejsce rozpoznania i leczenia

Choroby mieloproliferacyjne rozpoznaje hematolog na podstawie całokształtu badań. Leczenie jest możliwe w tych ośrodkach hematologicznych, które zawarły kontrakt na leki celowane oraz są przygotowane do tego, aby wybrać właściwy okres do przeszczepienia szpiku. Terapię paliatywną można prowadzić w poradniach hematologicznych.

Przewlekła białaczka szpikowa i przewlekła białaczka neutrofilowa

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka szpikowa to choroba spowodowana wzajemną translokacją między chromosomami 9 a 22, skutkującą przemieszczeniem protoonkogenu *c-ABL* z chromosomu 9

na chromosom 22 i jego fuzję ze znajdującym się na tym chromosomie genem *BCR* i dającą produkt białkowy (kinazę tyrozynową) o wielkości 210 kD. W badaniu cytogenetycznym ujawnia się to pojawieniem małego chromosomu zwanego chromosomem Filadelfia (Ph). Częstość występowania przewlekłej białaczki szpikowej w populacji polskiej wynosi 0,9/100 000 mieszkańców. Ten typ białaczki stwierdza się nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Przewlekła białaczka neutrofilowa występuje niezwykle rzadko (150 opisanych przypadków; jest spowodowana przez inne zmiany genetyczne niż przewlekła białaczka szpikowa). Przewlekła białaczka szpikowa ma trzy fazy: przewlekłą (w której występuje tylko wspomniana zmiana genetyczna), przyspieszoną (w której następuje progresja mimo leczenia) i kryzę blastyczną (która polega na pojawieniu się w klonie białaczkowym dodatkowych zmian genetycznych, zmieniających charakter białaczki na ostry: mieloblastyczny — częściej i limfoblastyczny — rzadziej). U niektórych chorych rozpoznaje się od razu fazę przyspieszoną lub kryzę blastyczną.

Diagnostyka

Celem postępowania diagnostycznego jest ustalenie rozpoznania i określenie stadium choroby, co wyznacza następne leczenie. Do badań niezbędnych do rozpoznania przewlekłej białaczki szpikowej należy pełne i dokładne badanie internistyczne, a ponadto:

- badania laboratoryjne: morfologia z rozmazem mikroskopowym, podstawowe badania biochemiczne, fosfataza alkaliczna granulocytów (FAG), badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku kostnego, badanie histopatologiczne trepanobiopsatu, badanie metodą hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ*, badanie molekularne w kierunku obecności transkryptu *BCR/ABL*;
- badania obrazowe: USG jamy brzusznej i w razie potrzeby tomografia komputerowa.

Na podstawie wymienionych badań można potwierdzić rozpoznanie — kryterium rozpoznania stanowi obecność chromosomu Filadelfia lub genu *BCR/ABL* — i określić fazę zaawansowania choroby (faza przewlekła, przyspieszona lub kryza blastycznej) oraz ustalić czynniki prognostyczne według skali Sokala lub Hasforda.

Leczenie

Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej można podzielić w zależności od okresu terapii na leczenie wstępne, związane z cytoredukcją dotyczącą części chorych, i leczenie właściwe, które ma doprowadzić do eliminacji komórek Ph dodatnich.

Wstępne leczenie cytoredukcyjne

Nie ma natychmiastowej konieczności rozpoczęcia leczenia u chorych, u których nie występują objawy, z liczbą leukocytów poniżej 50 G/l. U chorych z wyższą leukocytozą należy rozpocząć leczenie cytoredukcyjne z zastosowaniem hydroksykarbamidu w dawce 3 g/m² do momentu zmniejszenia leukocytozy do 50 G/l. U chorych z hiperleukocytozą (> 300 G/l) i objawami leukostazy należy rozważyć wykonanie zabiegu leukaferozy terapeutycznej. Przy dużej masie guza (wysoka leukocytoza, znacznie powiększona śledziona) w trakcie leczenia cytoredukcyjnego może dojść do wystąpienia zespołu rozpadu guza. Konieczne jest wtedy odpowiednie nawodnienie chorego z alkalizacją moczu i podawanie allopurinolu (600 mg/d.).

Leczenie właściwe fazy przewlekłej

W leczeniu właściwym, którego celem jest eliminacja komórek Ph dodatnich, a w konsekwencji wydłużenie przeżycia (wyleczenie), stosuje się: inhibitory kinazy tyrozynowej (imatinib, dasati-

Tabela 3. Kryteria odpowiedzi przewlekłej białaczki szpikowej na leczenie

Odpowiedź hematologiczna	Całkowita: płytki < 450 G/l, WBC < 10 G/l, rozmaz krwi bez cech odmłodzenia, bazofile < 5%, bez organopatii				
Odpowiedź cytogenetyczna	Całkowita	Częściowa	Mniejsza	Minimalna	Brak
	Ph+ = 0%	Ph+ = 1–35%	Ph+ = 36–65%	Ph+ = 66–95%	Ph+ > 95%
Odpowiedź molekularna	Całkowita: nieobecność transkryptu <i>BCR/ABL</i> w reakcji jakościowego PCR		Większa: < 0,10% transkryptu <i>BCR/ABL</i> w reakcji ilościowego PCR		

nib), transplantację allogenicznych komórek krwiotwórczych, interferon alfa i hydroksykarbamid (jako terapia paliatywna w wybranej grupie osób).

Lekiem pierwszego rzutu u zdecydowanej większości chorych z przewlekłą białaczką szpikową jest obecnie imatinib. Dawka standardowa imatinibu wynosi 400 mg/d., podaje się ją w jednej dawce u chorych w fazie przewlekłej. Terapia imatinibem powinna skutkować uzyskaniem całkowitej odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej, a także molekularnej (tab. 3), co wiąże się z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby. Kryteria dobrej odpowiedzi na leczenie imatinibem to uzyskanie całkowitej remisji hematologicznej po 3 miesiącach, większej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach, całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach i większej odpowiedzi molekularnej po 18 miesiącach. Podczas leczenia imatinibem morfologię krwi obwodowej powinno się wykonywać co 2 tygodnie, aż do czasu uzyskania remisji hematologicznej, później przeprowadza się ją co 2–3 miesiące. Badanie cytogenetyczne powinno się wykonać przy rozpoznaniu i co 6 miesięcy od wdrożenia leczenia imatinibem, do czasu uzyskania całkowitej remisji cytogenetycznej, która powinna być potwierdzona w dwóch kolejnych badaniach cytogenetycznych. Po uzyskaniu całkowitej remisji cytogenetycznej badania te wykonuje się co 12 miesięcy, pod warunkiem przeprowadzania badań molekularnych, lub co 6 miesięcy, jeśli nie ma takiej możliwości. Badania molekularne — ilościowe oznaczenie transkryptu *BCR/ABL* (RQ-PCR) — powinny być wykonywane z krwi obwodowej co 3 miesiące, od chwili osiągnięcia całkowitej remisji cytogenetycznej, nawet po uzyskaniu negatywizacji RQ-PCR. W przypadku negatywizacji RQ-PCR dodatkowo powinno się przeprowadzić badanie gniazdowe RT-PCR ze względu na większą czułość metody RT-PCR w porównaniu z RQ-PCR (nawet o 100 razy).

W przypadku niepowodzenia terapii imatinibem (brak całkowitej remisji hematologicznej po 6 miesiącach lub brak znacznej odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach, lub brak całkowitej remisji cytogenetycznej po 18 miesiącach terapii) należy zwiększyć dawkę imatinibu do 600–800 mg/d., rozważyć allogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych lub zastosować nowe inhibitory kinaz tyrozynowych — obecnie do leczenia przewlekłej białaczki szpikowej odpornej na imatinib zarejestrowany jest dasatinib.

Allogeniczną transplantację szpiku kostnego można rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z wysokim wskaźnikiem ryzyka choroby według Hasforda, którzy charakteryzują się niskim wskaźnikiem ryzyka przeszczepu według Grathwola (0–1): poniżej 40. roku życia, posiadających dawcę rodzinnego lub u chorych poniżej 20. roku życia dla przeszczepów od dawców niespokrewnionych i którzy wyrażają chęć poddania się tej terapii. U pozostałych chorych jest to leczenie drugiego rzutu. Jest to nadal jedyna terapia, dzięki której możliwe jest wyleczenie choroby.

Interferon alfa ($INF\alpha$) obecnie stosuje się w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką szpikową w okresie ciąży i karmienia piersią oraz u pacjentów, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja imatinibu przy braku możliwości wykonania transplantacji oraz niedostępności dasatinibu.

Hydroksykarbamid można rozważyć w terapii osób starszych lub z drugim nowotworem, którzy ze względu na stan ogólny nie są w stanie poddać się wymogom diagnostyki i monitorowania, wynikających z programu lekowego NFZ, a także u chorych nietolerujących leczenia interferonem alfa.

Leczenie właściwe fazy przyspieszonej i kryzy blastycznej

Fazy te cechuje dużo gorsza i krótsza odpowiedź na leczenie. Przed wprowadzeniem imatinibu średni czas przeżycia dla fazy akceleracji wynosił 8–9 miesięcy, a dla fazy kryzy blastycznej 3 miesiące, z wyjątkiem chorych, u których z powodzeniem wykonano przeszczepienie allogenicznego komórek krwiotwórczych, dające jednak w tych fazach dużo gorsze wyniki niż w fazie przewlekłej. Terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych poprawiła wyniki leczenia, lecz zazwyczaj nie są one trwałe. Wobec tego u osób, które uzyskały drugą fazę przewlekłą, należy dążyć do alloBMT. Fazę akceleracji lub fazę kryzy blastycznej można stwierdzić w trakcie rozpoznawania przewlekłej białaczki szpikowej lub może też dojść do jej pojawienia się w trakcie terapii imatinibem lub innymi lekami (terapia cytotatyczna, $INF\alpha$). Postępowanie terapeutyczne zależy od momentu, w jakim rozpoznano się fazę akceleracji lub fazę kryzy blastycznej.

W przypadku rozpoznania przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przyspieszonej postępowaniem z wyboru jest zastosowanie imatinibu w dawce 600 mg/d. Ze względu na stosunkowo krótki czas utrzymywania reakcji leczonych imatinibem w grupie chorych, u których można wykonać transplantację (wiek < 55. rż.), wskazane jest jej przeprowadzenie. W przypadku progresji choroby do fazy akceleracji w trakcie terapii imatinibem należy zastosować dasatinib, który jest preparatem zarejestrowanym do leczenia postaci opornych na imatinib.

Po opanowaniu progresji choroby trzeba zakwalifikować pacjenta do alloBMT. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia alloBMT należy kontynuować tę terapię. Jeśli dojdzie do progresji pomimo leczenia dasatinibem, rozważa się włączenie chorych do badań klinicznych z nowymi lekami (o ile w danym czasie takie się prowadzi).

Faza kryzy blastycznej może mieć charakter kryzy szpikowej lub limfoblastycznej. Kryzę mieloblastyczną i limfoblastyczną świeżo rozpoznaną powinno się leczyć imatinibem w dawce 600 mg/d. Po uzyskaniu fazy przewlekłej chorzy powinni być kwalifikowani do alloBMT. Jeżeli do progresji choroby dojdzie w trakcie leczenia imatinibem, w przypadku kryzy mieloblastycznej, należy zastosować dasatinib z następnym alloBMT. W przypadku kryzy limfoblastycznej, powstałej podczas terapii imatinibem, wskazane jest leczenie dasatinibem lub zastosowanie chemioterapii indukcyjnej takiej, jak w ostrej białaczce limfoblastycznej i tą drogą uzyskanie remisji całkowitej, w trakcie której, jeżeli to możliwe, należy wykonać przeszczepienie allogenicznego komórek krwiotwórczych.

Przewlekła białaczka eozynofilowa/zespół hipereozynofilowy

Wprowadzenie

Zespół hipereozynofilowy (HES, *hypereosinophilic syndrome*) jest heterogenną grupą bardzo rzadkich chorób krwi, który charakteryzuje się eozynofilią powyżej $1,5 \times 10^9/l$, trwającą co najmniej 6 miesięcy, po wykluczeniu innych wtórnych przyczyn eozynofilii, takich jak choro-

by alergiczne, pasożytnicze czy nowotworowe przebiegające z eozynofilią. Przewlekłą białaczkę eozynofilową (CEL, *chronic eosinophilic leukemia*) wyodrębnia się z HES po stwierdzeniu zmian cytogenetycznych lub zmian molekularnych dotyczących receptora płytkowopochodnego czynnika wzrostu (np. powstanie genu fuzyjnego *FIP1L1-PDGFR*), który jest kinazą tyrozinową. Zespół hipereozynofilowy występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (9:1). Zwykle chorują osoby między 20. a 50. rokiem życia.

Diagnostyka

Celem postępowania diagnostycznego jest ustalenie rozpoznania oraz stopnia zaawansowania choroby.

Do minimum badań w zakresie postępowania diagnostycznego należą:

- pełne i dokładne badanie internistyczne, a ponadto
- morfologia krwi z rozmazem mikroskopowym (kilkakrotnie), podstawowe badania biochemiczne, immunofenotypizacja krwi obwodowej, badanie cytologiczne i trepanobiopsja szpiku kostnego, badanie cytogenetyczne szpiku i badanie molekularne w kierunku obecności genu fuzyjnego *FIP1L1-PDGFR*;
- badania obrazowe: USG jamy brzusznej, echokardiografia serca, tomografia komputerowa płuc.

Kryteria rozpoznania HES są następujące:

- eozynofilia powyżej 1,5 G/l we krwi, w szpiku kostnym zwiększony odsetek eozynofili, mieloblasty poniżej 20% w szpiku lub krwi obwodowej;
- wykluczenie eozynofilii wtórnej do alergii, chorób pasożytniczych, chorób płuc (zespół Löfflera), chorób z autoagresji;
- wykluczenie chorób nowotworowych mogących powodować wtórną eozynofilię (białaczki T komórkowe, ostre białaczki limfoblastyczne, ziarnica złośliwa, mastocytoza);
- wykluczenie innych nowotworów, w przypadku których eozynofile mogą być częścią klonu nowotworowego (przewlekła białaczka szpikowa, ostra białaczka szpikowa, inne przewlekłe zespoły mieloproliferacyjne — nadpłytkowość samoistna, czerwienica prawdziwa i mielodysplastyczne — MDS).

Kryteria rozpoznania wymagane dla CEL i szczególnych postaci HES obejmują:

- w przypadku stwierdzenia klonalnej populacji limfocytów T (CD3+ CD4- CD8- lub CD3+ CD4+ CD8-) w badaniu immunofenotypizacyjnym, przy wykluczeniu reaktywnych postaci eozynofilii (patrz kryterium drugie i czwarte) — rozpoznanie limfocytowego zespołu hipereozynofilowego, zwykle dobrze reagującego na leczenie glikokortykosteroidami;
- jeżeli wszystkie wymienione kryteria zostaną spełnione i jeżeli w komórkach układu granulocytarnego stwierdza się klonalne aberracje chromosomalne lub zmiany molekularne lub jeżeli odsetek blastów we krwi jest większy niż 2% lub stwierdza się zwiększony odsetek blastów w szpiku kostnym (> 5%, ale < 19% spośród komórek jądrzastych) — rozpoznanie przewlekłej białaczki eozynofilowej;
- w przypadku niespełnienia dwóch pierwszych warunków — rozpoznanie idiopatycznego zespołu hipereozynofilowego.

Leczenie

Chorzy z rozpoznaniem HES, u których liczba granulocytów kwasochłonnych nie przekracza $5,0 \times 10^9/l$ i nie stwierdza się zmian narządowych, nie wymagają szybkiej cytoredukcji.

W przypadku rozpoznania CEL z obecnością genu *FIP1L1-PDGFR*A podaje się imatinib w dawce 100 mg/d. do czasu uzyskania remisji hematologicznej, a następnie 100 mg/tydzień. Chorzy, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej, wymagają zwiększenia dawki imatinibu do 400 mg/d. Bardzo istotne jest tu zapobieżenie rozwojowi zmian narządowych, na przykład uszkodzeniu serca lub mózgu.

Pacjentom z HES podaje się glikokortykosteroidy — 1 mg/kg mc. do czasu normalizacji liczby eozynofili, następnie należy wolno redukować dawkę.

W przypadkach opornych na glikokortykosteroidy wykorzystuje się leczenie cytostaticzne — hydroksykarbamid w dawce 1–2 g/d.

U chorych opornych na powyższe leczenie z powodzeniem stosowano transplantację allogenicznych komórek krwiotwórczych.

U pacjentów z wartościami eozynofili powyżej $5,0 \times 10^9/l$ ze względu na możliwość nieodwracalnego uszkodzenia narządów przez eozynofile, niezależnie od etiologii eozynofilii, konieczna jest bezwzględnie szybka redukcja tych komórek. Do skutecznych metod szybkiej redukcji eozynofilii należą: leukaferesa lecznicza, podanie kortykosteroidów lub cytostatyków.

Czerwienica prawdziwa

Wprowadzenie

Czerwienicę prawdziwą (PV, *polycythemia vera*) zalicza się obecnie do szerszej grupy schorzeń (wraz z nadpłytkowością samoistną oraz osteomielifibrozą), w których stwierdza się transwersję guanidyny do tymidyny w miejscu V617F genu kinazy tyrozynowej *JAK-2*, co skutkuje jej konstytutywną aktywacją. Ta mutacja występuje niemal we wszystkich przypadkach czerwienicy prawdziwej. Dotyczy ona komórki wielopotencjalnej i może prowadzić do nadprodukcji różnych komórek, ale najbardziej widoczna jest nadprodukcja erytrocytów. Częstość występowania PV ocenia się na 2–3 zachorowań rocznie na 100 000 mieszkańców. Choroba występuje nieco częściej u kobiet, zwykle w 6.–7. dekadzie życia.

Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne obejmuje:

- pełne i dokładne badanie internistyczne;
- morfologię z rozmazem, OB (wartości 1–2), FAG, pomiar stężenia erytropoetyny w surowicy, badanie gazometryczne, RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, biopsję aspiracyjną szpiku oraz badanie histopatologiczne trepanobiopsji, badanie cytogenetyczne albo molekularne (w kierunku obecności genu fuzyjnego *BCR/ABL*).

Rozszerzony profil diagnostyczny obejmuje:

- hodowle komórkowe na podłożach bez erytropoetyny;
- badanie molekularne mutacji genu *JAK-2*;
- badanie ekspresji genu *PRV-1*.

U 75–95% chorych występuje mutacja V716F genu *JAK-2*, której określenie może mieć także znaczenie diagnostyczne.

Jeżeli nie ma możliwości wykonania badania genu *JAK-2*, to PV jest ciągle rozpoznaniem z wykluczenia czerwienicy wtórnej do innych przyczyn na podstawie spełnienia określonych kryteriów klinicznych.

Do kryteriów podstawowych należą:

- A1 — wzrost wartości hematokrytu większy niż 60% u mężczyzn i 56% u kobiet wynikający ze zwiększenia masy krążących erytrocytów powyżej 25% wartości należnych dla wieku i płci lub Hb powyżej 18,5 g/dl u mężczyzn i 16,5 g/dl u kobiet;
- A2 — wykluczenie czerwienicy wtórnej i rzekomej;
- A3 — powiększenie śledziony;
- A4 — nieobecność transkryptu genu *BCR/ABL* lub klonalne aberracje chromosomalne inne niż chromosom Philadelphia;
- A5 — samoistny (na podłożach bez dodatku erytropoetyny) wzrost kolonii erytroidalnych.

Kryteria mniejsze obejmują:

- B1 — liczba płytek większa niż 400 G/l;
- B2 — liczba granulocytów powyżej 10 G/l;
- B3 — bogatokomórkowy szpik z przewagą erytropoezy i megakariopoezy;
- B4 — zmniejszone lub prawidłowe stężenie erytropoetyny w surowicy.

Do rozpoznania konieczne jest spełnienie kryteriów: A1 + A2 + jakiegokolwiek inne kryterium z kategorii A lub A1 + A2 + jakiegokolwiek 2 kryteria z kategorii B.

Leczenie

Wybór leczenia zależy od wieku chorego oraz określenia ryzyka powikłań zakrzepowych i krwotocznych.

Wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych występuje u pacjentów:

- powyżej 60. roku życia;
- z wcześniejszym incydem zakrzepowym;
- z cukrzycą.

Wysokie ryzyko powikłań krwotocznych stwierdza się u chorych:

- z liczbą płytek powyżej 1500 G/l;
- z nabytą postacią choroby von Willebranda;
- po przebytych poważnym incydencie krwotocznym;
- z chorobą trwającą powyżej 15 lat, u których liczba płytek przekracza 1000 G/l, po przebytych incydencie krwotocznym.

U chorych bez obecności zarówno krwotocznych, jak i zakrzepowych czynników wysokiego ryzyka postępowaniem z wyboru jest zastosowanie upustów krwi i małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub jego pochodnych. Jednorazowo upuszcza się do 500 ml krwi (u osób starszych i obciążonych niewydolnością serca do 200 ml) z następowym podaniem takiej samej ilości płynów krwiozastępczych. Upusty wykonuje się początkowo co 2–3 dni, tak aby osiągnąć wartość hematokrytu równą 45% u mężczyzn i 42% u kobiet. Dalsze wykonywanie upustów zależy od tempa narastania tego parametru. Chorzy, u których stosuje się upusty, wymagają leczenia substytucyjnego preparatami żelaza (pod kontrolą stężenia ferrytyny).

Pacjenci, u których kontrola hematokrytu wymaga upustów częściej niż co 3 tygodnie, a także osoby z jednoczesnym wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych i krwotocznych wymagają, poza upustami krwi i podawaniem pochodnych kwasu acetylosalicylowego, włączenia leczenia cytoredukcyjnego. Lekiem z wyboru jest hydroksymocznik stosowany przewlekłe w dawkach 0,5–2,0 g/d. Dawką początkową jest zwykle 1,5 g/d. i zależy od wyników morfologii. U młodych chorych, w tym zwłaszcza kobiet mogących zająć w ciąży, a także u pacjentów

niewykazujących reakcji na inne formy leczenia, stosuje się IFN α — 3 mln j.m. podskórnie, w początkowej fazie co drugi dzień.

Szczególną grupę stanowią chorzy z wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych i nieobciążeni ryzykiem powikłań zakrzepowych. W tej grupie nie zaleca się stosowania pochodnych kwasu acetylosalicylowego ani innych leków antyagregacyjnych.

Nadpłytkowość samoistna

Wprowadzenie

Nadpłytkowość samoistną (ET, *essential thrombocythemia*) zalicza się obecnie do szerszej grupy schorzeń (wraz z czerwienicą prawdziwą oraz osteomielifibrozą), w których stwierdza się transwersję guanidyny do tymidyny w miejscu V617F genu kinazy tyrozynowej *JAK-2*, co skutkuje jej konstytutywną aktywacją. Ta mutacja występuje w około połowie przypadków ET. Oznacza to, że część przypadków ma inne podłoże genetyczne. Nadpłytkowość samoistna różni się tym od innych schorzeń, że nadprodukcja dotyczy w zasadzie wyłącznie płytek krwi. Choroba występuje z częstością około 1,5–2,0 zachorowań rocznie na 100 000 mieszkańców.

Diagnostyka

Minimum postępowania diagnostycznego obejmuje:

- pełne i dokładne badanie internistyczne;
- morfologię i rozmaz, retikulocyty, pomiar stężenia cholesterolu, żelaza i ferrytyny, OB, CRP, FAG, USG jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej, badanie cytologiczne i histopatologiczne szpiku, badanie cytogenetyczne albo badanie molekularne w kierunku obecności genu fuzyjnego *BCR/ABL*.

Profil diagnostyczny rozszerzony obejmuje określenie stężenia czynnika von Willebranda, homocysteiny, białka C i S, badanie molekularne mutacji genu *JAK-2*.

Nadpłytkowość samoistna jest rozpoznaniem z wykluczenia przede wszystkim innych schorzeń nowotworowych, które mogą powodować nadpłytkowość, a także przyczyn wtórnej nadpłytkowości.

Do kryteriów rozpoznania należą:

- liczba płytek powyżej 600 G/l (wielokrotnie potwierdzona);
- wykluczenie czerwienicy prawdziwej, zaburzeń gospodarki żelazowej, przewlekłej białaczki szpikowej, osteomielifibrozy, zespołu mielodysplastycznego (zwłaszcza zespołu 5q-, który może przebiegać z nadpłytkowością) oraz przyczyn wtórnej nadpłytkowości (ostra utrata krwi, niedobór żelaza, stan po splenektomii lub asplenia, regeneracja układu megakarioblastycznego po okresie małopłytkowości, niektóre nowotwory, przewlekłe infekcyjne i nieinfekcyjne) i ostre choroby zapalne polekowe — winkrystyna, adrenalina, kwas retinowy, cytokiny — hemoliza, nadpłytkowość rodzinna, wysięk fizyczny.

Leczenie

Celem leczenia jest zminimalizowanie ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych oraz zmniejszenie do minimum możliwości transformacji do osteomielifibrozy lub ostrej białaczki.

Postępowanie terapeutyczne jest odmienne w zależności od określenia stopnia ryzyka powikłań.

Do grupy o wysokim ryzyku zalicza się chorych, u których występuje co najmniej 1 z poniższych czynników:

- wiek powyżej 60 lat;
- występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych lub krwotocznych w wywiadzie;
- liczba płytek powyżej 1500 G/l;
- liczba płytek powyżej 1000 G/l u chorych w wieku 40–60 lat z obecnością sercowo-naczyniowych czynników ryzyka lub z rodzinnym występowaniem powikłań zatorowo-zakrzepowych (trombofilia w wywiadzie rodzinnym);
- liczba płytek powyżej 1000 G/l u chorych poniżej 40. roku życia z obecnością czynników zagrożenia prozakrzepowego lub krwotocznego (nabyta postać choroby von Willebranda, homocysteinuria, trombofilia);
- występowanie ciężkich zaburzeń w obrębie mikrokrążenia.

Wszyscy chorzy z nadpłytkowością samoistną zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wymagają terapii obniżającej liczbę płytek do wartości poniżej 400 G/l. Leczenie pierwszego rzutu polega na zastosowaniu hydroksymocznika (HU) początkowo w dawce 1,0–1,5 dziennie pod kontrolą morfologii raz w tygodniu, następnie empirycznego ustalenia dawki podtrzymującej, która może wynosić 0,5–3,0 HU/d. U chorych z liczbą płytek poniżej 1000 G/l można bez ryzyka stosować pochodne kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach, zwłaszcza gdy występują zaburzenia mikrokrążenia (erytromelalgia). Przy wyższych wartościach, a szczególnie, gdy liczba płytek przekracza 1500 G/l, zastosowanie kwasu acetylosalicylowego jest niewskazane ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych (nabyta choroba von Willebranda). U chorych opornych na działanie HU lub nietolerujących tego leczenia stosuje się anagrelid jako lek drugiego rzutu.

Oporność lub brak tolerancji HU jest definiowana przez:

- utrzymywanie się liczby płytek powyżej 600 G/l po 3 miesiącach leczenia HU w dawce przynajmniej 2 g/d. (2,5 g/d. u chorych > 80 kg);
- liczbę płytek powyżej 400 G/l przy jednoczesnym obniżeniu liczby białych krwinek poniżej 2,5 G/l bez względu na dawkę HU;
- liczbę płytek powyżej 400 G/l przy jednoczesnym spadku stężenia hemoglobiny poniżej 10 g/dl bez względu na dawkę HU;
- owrzodzenia podudzi i inne istotne objawy skórno-słuzówkowe bez względu na dawkę HU;
- gorączkę zależną od HU.

Anagrelid stosuje się w dawce początkowej 1,5 mg/d. pod kontrolą morfologii przynajmniej raz w tygodniu, a po uzyskaniu pożądanej cytoredukcji ustala się dawkę podtrzymującą, która może wynosić 0,5–3 mg/d. Większe dawki są zwykle źle tolerowane. Leku nie należy stosować u osób z chorobami serca.

U kobiet, które mogą zajść w ciążę i w ciąży, lekiem z wyboru jest IFN α w dawce 3–5 milionów jednostek podskórnie codziennie lub co drugi dzień.

Każdorazowo, gdy liczba płytek przekracza 2000 G/l, należy rozważyć wykonanie trombocytaferazy leczniczej ze względu na duże zagrożenie powikłaniami krwotocznymi.

U chorych, którzy nie zaliczają się do grupy o wysokim ryzyku powikłań, postępowanie można ograniczyć do ścisłej obserwacji hematologicznej i zastosowania małych dawek pochodnych kwasu acetylosalicylowego przy liczbie płytek nieprzekraczającej 1000 G/l. Przy

wyższych wartościach należy wykluczyć nabytą postać choroby von Willebranda przed rozpoczęciem leczenia kwasem acetylosalicylowym.

Osteomielifibroza

Wprowadzenie

Osteomielifibrozę (OMF) zalicza się obecnie do szerszej grupy schorzeń (wraz z czerwienią prawdziwą oraz nadpłytkowością), w których stwierdza się transwersję guanidyny do tymidyny w miejscu V617F genu kinazy tyrozynowej *JAK-2*, co skutkuje jej konstytutywną aktywacją. Ta mutacja występuje u około 50% chorych na OMF, co oznacza, że są przypadki, w których u podłoża znajduje się mutacja innego genu. Mutacja dotyczy komórki wielopotentnej i początkowo prowadzi do nadprodukcji różnych komórek (faza wytwórcza) oraz do wtórnego pobudzenia fibroblastów szpiku, co skutkuje jego zwłóknieniem (faza zwłóknienia). W rezultacie krwiotworzenie zostaje przemieszczone do narządów pozaszpikowych (śledziona i wątroba), które ulegają dużemu powiększeniu (nosi to nazwę metaplazji szpikowej), a w dodatku (ze względu na brak bariery szpik–krew) uwalniają do krwi młode komórki. Częstość występowania OMF z towarzyszącą metaplazją szpikową ocenia się na 0,5–1 zachorowań rocznie na 100 000 mieszkańców. Choroba częściej dotyka osoby powyżej 60. roku życia. Może też wystąpić jako faza zejściowa zarówno PV, jak i ET.

Diagnostyka

Minimum postępowania diagnostycznego obejmuje:

- pełne i dokładne badanie internistyczne;
- morfologię z rozmazem, FAG, LDH, biopsję aspiracyjną szpiku (może być „sucha”) oraz badanie histopatologiczne trepanobiopsji, badanie cytogenetyczne oraz molekularne (to ostatnie w kierunku obecności genu fuzyjnego *BCR/ABL*).

Profil diagnostyczny rozszerzony obejmuje ponadto badanie RTG kości długich oraz badanie molekularne mutacji genu *JAK-2*.

Podstawowe kryteria rozpoznania to:

- rozlane włóknienie szpiku w badaniu histopatologicznym;
- nieobecność chromosomu Philadelphia lub genu fuzyjnego *BCR/ABL*.

Do objawów wskazujących na rozpoznanie należą:

- splenomegalia;
- obecność we krwi obwodowej niedojrzałych komórek układu granulocytarnego;
- obecność we krwi obwodowej erytroblastów;
- obecność we krwi obwodowej lakrymocytozów;
- skupiska megakariocytów i megakarioblastów w trepanobiopsji;
- metaplazja szpikowa.

Do rozpoznania konieczne jest spełnienie oprócz obu kryteriów podstawowych jednego z pozostałych kryteriów przy obecności splenomegalii lub czterech przy braku powiększenia śledziona.

Parametry morfologii krwi są niecharakterystyczne. Najczęściej występuje niedokrwistość. U około połowy chorych stwierdza się stwardnienie kości (*osteosclerosis*).

Leczenie

Celem terapii jest ustąpienie lub zmniejszenie objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz wydłużenie okresu przeżycia, którego mediana wynosi około 5 lat. Przeżycie jest jednak różnicowane w zależności od występujących niekorzystnych czynników ryzyka.

Do niekorzystnych czynników ryzyka zalicza się:

- stężenie hemoglobiny poniżej 100 g/l;
- liczbę krwinek białych mniejszą niż 4 G/l lub przekraczającą 30 G/l;
- co najmniej 1% blastów we krwi obwodowej;
- obecność objawów ogólnych.

Stwierdzenie występowania dwóch objawów kwalifikuje chorego do grupy wysokiego ryzyka.

Ponieważ nie ma skutecznego leczenia przyczynowego, istnieje zgodność, że u pacjentów bez objawów choroby i niekorzystnych czynników ryzyka można nie podejmować leczenia i ograniczyć się do ścisłej obserwacji. U chorych z objawami, szczególnie przy obecności innych niekorzystnych czynników ryzyka, należy zawsze rozważyć rozpoczęcie leczenia.

U osób poniżej 65. roku życia z chorobą o wysokim ryzyku progresji, zwłaszcza posiadających dawcę rodzinnego, należy rozważyć transplantację allogeniczną komórek krwiotwórczych, która jest jedynym leczeniem, dzięki któremu możliwe jest wyleczenie choroby.

Syntetyczne androgeny i steroidy pozostają preparatami z wyboru u chorych z niedokrwistością, po wykluczeniu innych jej przyczyn (np. niedoboru żelaza) oraz z małopłytkowością. Danazol stosowany w dawce 1,5/d. przez co najmniej 6 miesięcy przynosi zmniejszenie niedokrwistości u 30–60% chorych (efekt występuje często dopiero po 3 miesiącach leczenia). Terapię należy prowadzić, kontrolując funkcję wątroby.

Terapię cytoredukcyjną należy podejmować w hiperproliferacyjnych postaciach zwłóknienia szpiku. Lekiem z wyboru jest hydroksymocznik w początkowych dawkach 0,5–1,5 g/d., w zależności od wyników morfologii. Bardzo skuteczne są także cytostatyki alkilujące (melfalan, busulfan) w małych dawkach.

Leczenie substytucyjne należy każdorazowo rozważać przy ciężkich objawach niedokrwistości i obecności skazy krwotocznej, szczególnie przy liczbie płytek poniżej 20 G/l. U chorych z objawowym, opornym na leczenie powiększeniem śledziony, zawałem śledziony, ciężkimi objawami ogólnymi, niekontrolowaną hemolizą, anemią zależną od transfuzji, małopłytkowością, niereagujących na leczenie można rozważyć splenektomię, choć zabieg ten wiąże się z wysokim ryzykiem. Podobny efekt można osiągnąć, stosując napromienienie śledziony.

Inne sposoby leczenia (talidomid w dawce nie większej niż 50 mg/d., z małymi dawkami prednisonu) obecnie zaleca się u chorych z cytopeniami opornymi na leczenie androgenami i steroidami kory nadnerczy. Zastosowanie erytropoetyny może przynieść poprawę u chorych ze względnie niskim jej stężeniem w surowicy (< 125 mj./ml). Włączenie anagrelidu można rozważyć u pacjentów, u których jedynym objawem choroby jest nadpłytkowość powyżej 1000 G/l. Stosuje się również INF- α .

Zalecane piśmiennictwo

Baccarani M., Saglio G., Goldman J. i wsp. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia. *Net. Blood.* 2006; 108: 1809–1820.

Bain B.J. Cytogenetic and molecular genetic aspects of eosinophilic leukemias. *Br. J. Haematol.* 2003; 122: 173–179.

- Barbui T., Barosi G., Grossi A. i wsp. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2004; 89: 215–232.
- Cervantes F. Current management of myelofibrosis. *Hematology (EHA Educ. Programme)* 2005; 1: 111–115.
- Chen G., Prchal J.T. Polycythemia vera and its molecular basis. *Best Practice Research* 2006; 19: 387–397.
- Cools J., DeAngelo D.J., Gotlib J. i wsp. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1201–1214.
- Hałaburda K., Prejzner W., Szatkowski D., Limon J., Hellmann A. Allogeneic bone marrow transplantation for hypereosinophilic syndrome: Long-term follow up with eradication of FIP1L-PDG-FRA fusion transcript. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 38: 319–320.
- Hellmann A., Prejzner W. Eozynofilia — szlaki poszukiwania przyczyny. *Acta Haematol. Pol.* 2002; 33 (supl. 1): 34–42.
- Hellmann A., Prejzner W. Przewlekła białaczka szpikowa. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne*. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: 1489–1492.
- Michiels J.J., De Raeve H., Berneman Z. i wsp. The 2001 World Health Organization and updated European clinical and pathological criteria for diagnosis, classification and staging of the Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders. *Seminars Thrombosis Hemostasis* 2006; 32: 307–340.
- Prejzner W., Stachera-Grzenkiewicz M., Zaucha J.M., Homenda W., Hellmann A. Epidemiologia przewlekłej białaczki szpikowej w województwie pomorskim w latach 1993–2002. *Współczesna Onkologia* 2004; 8: 8–14.
- Prejzner W., Szatkowski D., Hellmann A. Celowana terapia imatinibem u chorego z przewlekłą białaczką eozynofilową. *Współczesna Onkologia* 2005; 9: 7–10.
- Prejzner W., Zaucha J.M., Sacha T. i wsp. Standard postępowania diagnostycznego i monitorowania leczenia chorych z przewlekłą białaczką szpikową. *Acta Haematol. Pol.* 2005; 36: 113–127.
- Tefferi A., Gililan G. Classification of chronic myeloid disorders: from Damashek towards a semi-molecular system. *Best Practice Research* 2006; 19: 365–385.

Zespoły mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne

Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Wprowadzenie

Ta grupa schorzeń została po raz pierwszy wyodrębniona w klasyfikacji WHO przez przeniesienie do niej (z zespołów mielodysplastycznych) przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*) i włączenie białaczki mielomonocytovej wieku dziecięcego (JMML, *juvenile myelomonocytic leukemia*) oraz tak zwanej atypowej przewlekłej białaczki szpikowej. Schorzenia te powinny być rozpoznawane i leczone w ośrodkach hematologicznych.

Przewlekła białaczka mielomonocytovej

Kryteria rozpoznania choroby są następujące:

- bezwzględna liczba monocytów powyżej 1 G/l;
- mniej niż 20% blastów we krwi lub szpiku;
- obecność zaburzeń dysplastycznych w szpiku w co najmniej jednej linii różnicowania lub obecność zaburzeń cytogenetycznych, lub utrzymywanie się niewyjaśnionej monocytocytozy.

Diagnostyka

Diagnostyka jest podobna do stosowanej w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej, od której choroba musi być odróżniona; dodatkowo trzeba ją różnicować z ostrą białaczką monocytową M5. W przewlekłej białaczce mielomonocytovej występują objawy B (utrata masy ciała, gorączka, nocne poty), splenomegalia i hepatomegalia, nacieki dziąseł oraz nieregularnie zapalenia wysiękowe jam ciała. W niektórych przypadkach stwierdza się mutację *TEL/PDGFRB*, co czyni chorobę wrażliwą na imatinib, częściej jednak występują takie zaburzenia, jak monosomia 7, trisomia 8 oraz zaburzenia złożone.

Leczenie

Jedynym sposobem wyleczenia jest poddanie chorego przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych, ale 5-letnie przeżycie osiąga tylko 18% chorych. Do czasu przeszczepienia albo transformacji w ostrą białaczkę (średnio 1,5–2 lat) standardem jest stosowanie hydroksykarbamidu oraz postępowanie wspomagające (koncentrat krwinek czerwonych, koncentrat krwinek płytkowych, erytropoetyna).

Białaczka mielomonocykowa wieku dziecięcego

Choroba ma podobny obraz kliniczny jak CMML, ale występuje u małych dzieci, a ponadto częsta jest małopłytkowość i podwyższone stężenie hemoglobiny płodowej.

Diagnostyka

Diagnostyka jest podobna do stosowanej w przewlekłej białaczce szpikowej, ale rozstrzygająca jest nieobecność *BCR-ABL* i występowanie różnych innych zaburzeń, takich jak mutacje szlaku *RAS*, w tym mutacje *PTPN11* i *NF1*.

Leczenie

Leczeniem z wyboru jest przeszczepienie allogenicznego szpiku, które umożliwia około 50% chorych przeżycie 5 lat.

Nietypowa przewlekła białaczka szpikowa

Jest to choroba o obrazie klinicznym podobnym do przewlekłej białaczki szpikowej, w której komórkach nie ma ani chromosomu Philadelphia ani genu fuzyjnego *BCR-ABL*.

Diagnostyka

Jest to rozpoznanie z wykluczenia innych wyżej wymienionych chorób. Obejmuje wykonanie podobnych badań jak w przewlekłej białaczce szpikowej.

Leczenie

Ze względu na niestandardowy charakter samej choroby nie istnieje również typowe postępowanie. W poszczególnych przypadkach należy próbować możliwości leczniczych wykorzystywanych w typowej przewlekłej białaczce szpikowej, czyli zastosowanie hydroksykarbaminu, interferonu alfa i przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych. Uzasadnione jest też próbne leczenie imatinibem, gdyż choroba może być spowodowana aktywacją kinazy tyrozynowej wrażliwej na ten lek.

Zalecane piśmiennictwo

Tefferi A., Elliott M.A., Pardanani A. Atypical myeloproliferative disorders: diagnosis and treatment. W: Neoplastic Hematology. Diagnosis and Treatment. Mayo Foundation for Medical Education and Research 2006: 86–96.

Zespoły mielodysplastyczne

Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Kazimierz Kuliczkowski,
Maria Podolak-Dawidziak, Donata Urbaniak-Kujda

Wprowadzenie

Zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndromes*) są stosunkowo niedawno wyodrębnioną kategorią nowotworowych chorób krwi, która ponadto jeszcze później została zaliczona do schorzeń nowotworowych i dlatego nie jest objęta statystykami tych chorób. Nieznana jest zatem dokładna częstość ich występowania, na co dodatkowo nakładają się zmiany w ich klasyfikacji, która nie uzyskała jeszcze ostatecznego kształtu. Można przypuszczać, że w Polsce na różne formy MDS zapada około 2000 osób rocznie. Są to choroby występujące w każdym wieku, ale ich częstość zwiększa się w miarę starzenia, kiedy również zwiększa się częstość wtórnych MDS rozwijających się u rekonwalescentów po radio- lub chemioterapii. Aktualną klasyfikację MDS według WHO przedstawiono w tabeli 4. Istotą zespołów mielodysplastycznych jest obecność nowotworowego klonu komórek krwi, który cechuje się szybkim umieraniem wytwarzanych komórek, ale jednocześnie tłumi normalne krwiotworzenie. To powoduje obraz chorobowy, w którym przeważają niedobory prawidłowych krwinek, najczęściej niedokrwistość, a komórki nowotworowe występują stosunkowo nielicznie. Zespoły mielodysplastyczne mogą ewoluować w kierunku ostrych białaczek szpikowych i z tego powodu bywają też określane jako stany przedbiałaczkowe. W sumie MDS reprezentuje spektrum od chorób bardzo zbliżonych do aplazji szpiku po choroby bardzo podobne do ostrych białaczek. Ogólnie rzecz ujmując, są to choroby trudno poddające się leczeniu i u osób młodych rokujące bardzo źle. Jednakże przebieg jest bardzo różnorodny — istnieją przypadki chorych na MDS z wieloletnim przeżyciem bez leczenia.

Cel postępowania

Celem jest ustalenie dokładnego rozpoznania oraz wykluczenie innych chorób powodujących podobne zmiany w szpiku i w krwi obwodowej. Diagnoza powinna być postawiona przez hematologa na podstawie obrazu krwi obwodowej, biopsji aspiracyjnej szpiku, trepanobiopsji oraz badań cytogenetycznych. Należy wykluczyć: hipoplazję szpiku, zespoły mieloproliferacyjne (szczególnie osteomielifibrozę), nocną napadową hemoglobinurię, niedobory kwasu foliowego i witaminy B12. W zależności od wieku chorego celem terapii jest wyleczenie (pacjenci w wieku i stanie umożliwiającym przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych) albo zapewnienie jak najlepszej jakości życia z chorobą.

Tabela 4. Klasyfikacja zespołów mielodysplastycznych (MDS) według WHO

	Częstość występowania wśród MDS
Niedokrwistość oporna na leczenie	
Z obrączkowatymi syderoblastami (RARS)	5–10
Bez obrączkowatych syderoblastów (RA)	10–15
Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją	
Z obrączkowatymi syderoblastami (RCMD-RS)	0–15
Bez obrączkowatych syderoblastów (RCMD)	25–30
Niedokrwistość oporna na leczenie (zespół mielodysplastyczny)	
Z nadmiarem blastów (RAEB)	
Z 5–9% mieloblastów (RAEB-1)	20
Z 10–19% mieloblastów (RAEB-2)	20
Zespół 5q-	< 5
Zespół mielodysplastyczny, niesklasyfikowany	Zmienna

RA (*refractory anemia*) — niedokrwistość oporna na leczenie bez obrączkowatych syderoblastów; RARS (*refractory anemia with ringed sideroblasts*) — niedokrwistość oporna na leczenie z obrączkowatymi syderoblastami; RCMD (*refractory cytopenia with multilineage dysplasia*) — cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją bez obrączkowatych syderoblastów; RCMD-RS (*refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts*) — cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją i obecnością obrączkowatych syderoblastów; RAEB (*refractory anemia with excess of blasts*) — niedokrwistość oporna na leczenie (zespół mielodysplastyczny) z nadmiarem blastów

Miejsce rozpoznania i leczenia

Miejscami rozpoznania i leczenia są kliniki hematologii i oddziały hematologiczne dysponujące wyżej wymienionymi możliwościami diagnostycznymi, w szczególności zatrudniające doświadczonego hematopatologa i posiadające pracownię cytogenetyczną, a także możliwości lecznicze odpowiednie do sytuacji. Chorzy kwalifikujący się do leczenia transplantacyjnego powinni być kierowani do ośrodków dysponujących tą metodą leczenia. Pacjenci powyżej 65. roku życia i młodszy chorzy zdyskwalifikowani z leczenia transplantacyjnego mogą być leczeni na oddziałach hematologicznych (II poziom referencyjny), a szczyłkowe etapy choroby można leczyć na oddziałach internistycznych bliskich miejsca zamieszkania.

Diagnostyka

Szczególną uwagę należy zwrócić na obecność niedokrwistości megaloblastycznej odpornej na klasyczne leczenie bądź współistniejącej z granulocytopenią i/lub małopłytkowością, a także makrocytozę bez niedokrwistości, co powinno skłonić lekarza wcześniejszego kontaktu do skierowania chorego do hematologa.

Minimum badań w zakresie postępowania diagnostycznego obejmuje:

- wywiad zmierzający do stwierdzenia wystąpienia objawów hematologicznych (niedokrwistości, granulocytopenii, małopłytkowości itd.), czasu ich utrzymywania się, narażenia chorego na czynniki szkodliwe (w tym jatrogenne — wcześniejsze leczenie środkami alkilującymi lub inhibitorami topoizomeryzy II, środowiskowe: benzen), posiadanie rodzeństwa (potencjalni dawcy szpiku);

- badanie przedmiotowe: ocenę natężenia niedokrwistości, obecności zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego, ewentualnej obecności skazy krwotocznej, organomegalii, powiększenia węzłów chłonnych; należy zwrócić uwagę na stan uzębienia i zatok obocznych nosa (potencjalne ogniska zakażenia w okresie granulocytopenii);
- badania laboratoryjne: morfologię, rozmaz, płytki krwi, retykulocyty, badanie cytologiczne szpiku z barwieniem na syderoblasty, trepanobiopsję szpiku z oceną histopatologiczną (pod kątem obecności ALIP, tj. nieprawidłowo zlokalizowanych skupisk blastów), badanie cytogenetyczne, pomiar stężenia żelaza w surowicy oraz zdolność jego wiązania, stężenia erytropoetyny w surowicy, stężenia kwasu foliowego i witaminy B12, test w kierunku nocnej napadowej hemoglobinurii; ponadto: badania biochemiczne, RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, a w razie potrzeby badania tomografii komputerowej oraz inne wynikające ze wskazań;
- badania hematologiczne krwi obwodowej (powinny być one kilkakrotnie powtórzone w celu określenia kinetyki zmian poszczególnych parametrów);
- badanie HLA u chorych poniżej 60. roku życia, którzy mają rodzeństwo. Badanie to w klasie I powinno obejmować chorego, całe rodzeństwo oraz rodziców. W wypadku znalezienia osoby identycznej w klasie I należy ją i chorego przebadać w klasie II. Jeżeli istnieje sytuacja częściowej homozygotyczności w tej rodzinie, należy rozszerzyć badanie i sprawdzić, czy wśród powyższych osób nie ma potencjalnego dawcy różniącego się od chorego antygenem HLA w klasie I;
- poszukiwanie niespokrewnionego dawcy szpiku u chorych poniżej 55. roku życia.
Do specjalnych badań wprowadzanych obecnie do diagnostyki MDS, które mogą być konieczne w niektórych przypadkach należą:
 - hybrydyzacja fluorescencyjna *in situ* (FISH, *fluorescence in-situ hybridization*);
 - reakcja łańcuchowej polimerazy (PCR, *polimerase chain reaction*) w celu wykrycia mutacji punktowych lub rearanżacji genów.

Kryteria diagnostyczne

Minimalne kryterium diagnostyczne to stwierdzenie w szpiku powyżej 10% dysplastycznych komórek przy policzeniu co najmniej 200 komórek w ogóle i 20 megakariocytów. Chodzi zwłaszcza o wykazanie obecności neutrofilii o morfologii pseudo Pelger-Hueta, mikromegakarioblastów, pierścieniowych syderoblastów lub zwiększonej obecności blastów. Kryteria rozpoznawcze poszczególnych rodzajów podano w tabeli 5, ale stwierdzenie typowych zaburzeń cytogenetycznych zawsze przesądza o rozpoznaniu, podobnie jak wykazanie w badaniu trepanobiopsji nieprawidłowych skupisk młodych komórek.

Ocena typu zespołu i ustalenie grupy ryzyka

Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (IPSS, *International Prognostic Scoring Index*) oblicza się według tabeli uwzględniającej odsetek blastów w szpiku, liczbę linii komórkowych, w których obecna jest cytopenia oraz kariotyp (tab. 6). Kariotyp odgrywa zasadniczą rolę w prognozowaniu i dlatego niezbędnym elementem diagnostyki MDS jest badanie cytogenetyczne. Jeden z rodzajów MDS jest już diagnozowany na podstawie badania cytogenetycznego i ten kierunek rozwoju diagnostyki ma wszelkie szanse stać się decydującym.

Tabela 5. Kryteria diagnostyczne poszczególnych rodzajów zespołów mielodysplastycznych (MDS)

Rodzaj MDS	Krew obwodowa	Szpic	Mieloblasty w szpiku	Pierścieniowe syderoblasty	Zaburzenia cytogenetyczne
RA	Niedokrwistość makro- lub normocytowa	> 10% dysplastycznych komórek	< 5%	< 15%	Zmiennie: żadne lub pojedyncze
RARS	Niedokrwistość makro- lub normocytowa	> 10% dysplastycznych komórek	< 5%	> 15%	Zmiennie: żadne lub pojedyncze
RCMD	Bi- lub pancytopenia	> 10% dysplastycznych komórek	< 5%	< 15%	Częściej niż w poprzednich typach
RCMD-RS	Bi- lub pancytopenia	> 10% dysplastycznych komórek	< 5%	> 15%	Częściej niż w poprzednich typach
RAEB-1	Pojedyncze blasty	> 10% dysplastycznych komórek	5–9%	Zmiennie	Zwykle obecne
RAEB-2	Pojedyncze blasty dysplastycznych komórek	> 10%	10–19%	Zmiennie	Zwykle obecne
5q-	Umiarkowana cytopenia	Atypia megakariocytów (zmniejszona płatowość)	< 5%	< 15%	Delecja długiego ramienia chromosomu 5
Inny	Np. izolowana neutropenia lub małopłytkowość	< 10% dysplastycznych komórek	< 5%	< 15%	Delecja długiego ramienia chromosomu 20 lub inne bądź żadne

RA (*refractory anemia*) — niedokrwistość oporna na leczenie bez obrączkowatych syderoblastów; RARS (*refractory anemia with ringed sideroblasts*) — niedokrwistość oporna na leczenie z obrączkowatymi syderoblastami; RCMD (*refractory cytopenia with multilineage dysplasia*) — cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją bez obrączkowatych syderoblastów; RCMD-RS (*refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts*) — cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją i obecnością obrączkowatych syderoblastów; RAEB (*refractory anemia with excess of blasts*) — niedokrwistość oporna na leczenie (zespół mielodysplastyczny) z nadmiarem blastów

Leczenie

Nie ma ogólnie przyjętych, opartych na wynikach badań zasad postępowania leczniczego w MDS, dlatego większość międzynarodowych zespołów ekspertów zaleca objęcie chorego badaniem klinicznym, jeśli tylko takie uznane, zarejestrowane badanie jest dostępne, a chory spełnia kryteria włączenia do niego.

Podstawową decyzją dotyczącą leczenia jest określenie, czy pacjenta należy leczyć agresywnie czy zachowawczo.

U wszystkich takich chorych w wieku poniżej 65 lat powinno się rozważyć terapię agresywną. U osób z niskim wskaźnikiem rokowniczym (najogólniej obejmuje to chorych z RA i zespołem 5q-) celowe jest opóźnienie decyzji o rozpoczęciu leczenia agresywnego i obserwacja oraz leczenie zachowawcze (objawowe). Progresa choroby lub pierwotna choroba z pośrednim

Tabela 6. Zasady obliczania międzynarodowego wskaźnika prognostycznego (IPSS) w zespołach mielodysplastycznych*

Wskaźnik/zmienna prognostyczna	Blasty w szpiku (%)	Kariotyp	Cytopenie
0	< 5	Dobry	0/1
0,5	5–10	Pośredni	2/3
1	–	Zły	
1,5	11–20		
2	21–30		

Dobry kariotyp to taki, w którym nie ma zmian, względnie jako jedyne występują delecja 5q, delecja 20q, delecja chromosomu Y; zły kariotyp to taki, w którym są więcej niż trzy zaburzenia, względnie monosomia chromosomu 7, pozostałe sytuacje stanowią kariotyp pośredni. Cytopenie stwierdza się, gdy wartość hemoglobiny wynosi poniżej 10 g/dl, neutropenie — poniżej 1,5 G/l, małopłytkowość — poniżej 100 G/l.

*Wskaźnik IPSS stanowi suma punktów we wszystkich kategoriach dla danego chorego: względnie dobre rokowanie (wiele lat życia) to IPSS = 0. Miernie rokowanie (kilka lat życia) to IPSS = 0,5–1. Złe rokowanie (rok–parę lat życia) to IPSS = 1,5–2. Bardzo złe rokowanie (< roku życia) to IPSS > 2,5.

i wysokim wskaźnikiem rokowniczym jest wskazaniem do terapii agresywnej. Leczenie to jest takie samo, jak w ostrej białaczce szpikowej i składa się z indukcji remisji, a następnie jej konsolidacji. Następnie sytuacja jest różna zależnie od tego, czy chory ma rodzinnego tkankowo zgodnego dawcę komórek krwiotwórczych czy nie. Pacjenci poniżej 55. roku życia posiadający takiego dawcę powinni być możliwie szybko poddani zabiegowi przeszczepienia allogenicznego szpiku, przy czym w RA, RCMD i zespole 5q- u bardzo młodych chorych warto rozważyć wykonanie takiego zabiegu bez poprzedzającej go chemioterapii indukcyjnej i z zastosowaniem kondycjonowania niemieloablacyjnego.

Chorzy poniżej 65. roku życia nieposiadający dawcy szpiku stanowią podstawową grupę osób leczonych tak jak w ostrych białaczkach. Jeżeli u chorego z tej grupy uzyska się remisję całkowitą, to powinna ona być zweryfikowana cytogenetycznie we krwi obwodowej. Pacjenci, którzy nie uzyskują remisji całkowitej po agresywnej chemioterapii, i osoby, u których choroba nawraca po wcześniejszej remisji, powinni być leczeni zachowawczo.

Agresywna chemioterapia w MDS jest obciążona większymi powikłaniami niż w ostrej białaczce szpikowej. Wynika to z faktu, że klon nowotworowy silniej tłumi normalną hematopoezę. W białaczce znaczna część blastów jest uwalniana do krwiobiegu, w związku z czym wypieranie normalnej hematopoezy jest nieco mniej nasilone. Głębsze stłumienie normalnej hematopoezy w MDS oznacza znacznie większe koszty leczenia wspomagającego tej fazy terapii. Po zakończeniu konsolidacji, w razie utrzymywania się remisji całkowitej, należy przeszczepić szpik. Jeśli istnieją przeciwwskazania lub brak zgody na przeszczepienie szpiku stosuje się podtrzymywanie jak w ostrej białaczce szpikowej.

Postępowanie zachowawcze składa się z:

- leczenia wspomagającego;
- leczenia usiłującego „unormalnić” klon nowotworowy i tą drogą wydłużyć przeżycie i poprawić jakość życia.

Terapia wspomagająca obejmuje przede wszystkim profilaktykę i leczenie zakażeń, w tym zastosowanie G-CSF, a także podawanie ze wskazań:

- koncentratu krwinek czerwonych;
- koncentratu krwinek płytkowych;
- erytropoetyny.

Wskazanie do podjęcia 6–8-tygodniowej próby leczenia erytropoetyną dotyczy chorych z niedokrwistością poniżej 9 g/dl i stężeniem endogennej erytropoetyny poniżej 500 j.m./l. Leczenie powinno być kontynuowane jedynie u chorych, którzy zareagują, czyli u których nie zachodzi potrzeba wykonywania przetoczeń.

Leczenie mające na celu „unormalnienie” klonu nowotworowego nie obejmuje jednego ogólnie przyjętego standardu postępowania. Być może wyjątkiem stanie się zespół 5q-, w przypadku którego opisano bardzo dobrą reakcję na nową pochodną talidomidu: lenalidomid. Jest to jednak lek obecnie niedostępny na rynku farmaceutycznym. Na poszczególne metody reaguje 10–20% chorych, a reakcję można określić tylko po podjęciu indywidualnej próby leczniczej. W zależności od sytuacji wyjściowej pacjenta, doświadczenia i możliwości ośrodka oraz indywidualnej reakcji chorego na podjętą próbę leczniczą stosuje się:

- chemioterapię;
- leki indukujące różnicowanie komórek:
 - 5-azacytydynę,
 - decytabinę,
 - amifostynę,
 - retinoidy,
 - witaminy D₃ i analogi;
- leki immunomodulujące:
 - immunoabłację, jak w aplazji szpiku u chorych z hipoplastycznym szpikiem,
 - lenalidomid w zespole 5q-,
 - talidomid.

W takiej sytuacji najczęściej stosuje się tak zwany niskodawkowany arabinozyd cytozyny (tzw. LD Ara-C, *low-dose Ara-C*). W tej chemioterapii istnieją dwa główne sposoby dawkowania:

- 3–10 mg/m² 1–2 × dziennie podskórnie przez 2–3 tygodni powtarzane co 4–8 tygodni;
- 15–25 mg/m² 1 × dziennie podskórnie przez 10 dni powtarzane co 4–8 tygodni.

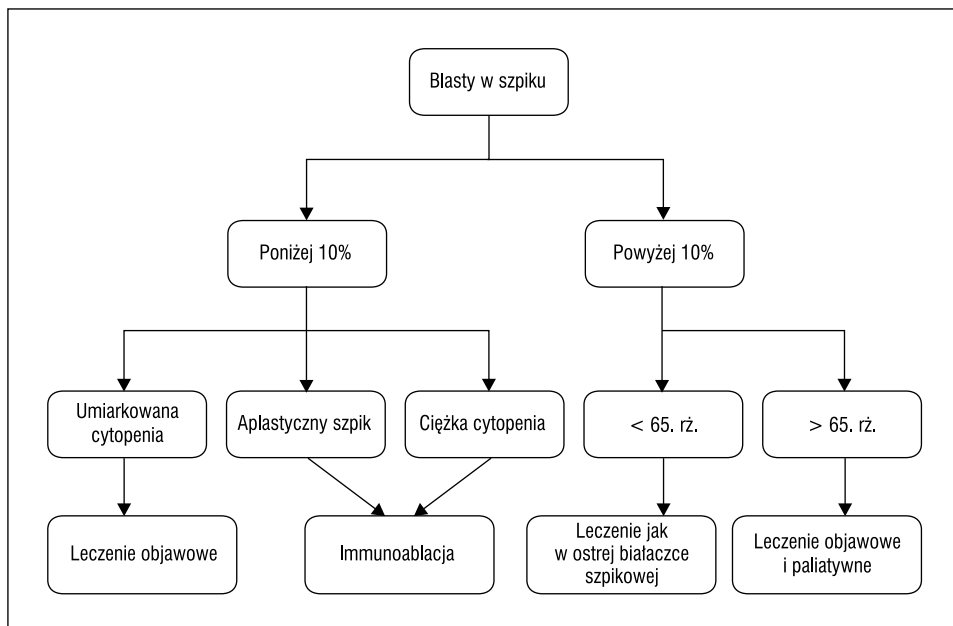
Inne rodzaje niskodawkowej chemioterapii to:

- hydroksykarbamid 1 g/d. doustnie;
- etopozyd 50 mg doustnie 3 × w tygodniu.

Monitorowanie przebiegu choroby i leczenia

Ogólne zasady są następujące:

- częstość wizyt jest bardzo zmienna, zależna od stanu chorego i wyznaczana indywidualnie przez lekarza prowadzącego;
- minimalny zakres badań laboratoryjnych obejmuje morfologię krwi obwodowej z rozmazem, badanie biochemiczne, LDH i OB. Jeżeli chory otrzymuje przetoczenia, niezbędne jest badanie stężenia żelaza i zdolności jego wiązania; inne badania przeprowadza się według wskazań indywidualnych;
- konieczne jest powtarzanie badania szpiku u chorych z RA w odstępach co najmniej 6-miesięcznych, a u chorych z RC w odstępach 3-miesięcznych, gdyż w MDS badanie krwi obwodowej jest mało diagnostyczne w ocenie progresji choroby. U chorych z RAEB badania szpiku muszą być wykonywane przed kolejnym kursem chemioterapii;
- w razie stwierdzenia progresji choroby pacjenta powinno się dalej leczyć zgodnie z nowym rozpoznaniem.



Rycina 1. Algorytm decyzji leczniczych u chorych na zespoły mielodysplastyczne, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych

Podczas podejmowania decyzji może być również przydatny algorytm dla chorych nieposiadających rodzinnego dawcy szpiku (ryc. 1).

Zalecane piśmiennictwo

Steensma D.P., Bennett J.M. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. W: Tefferi A., Rajkumar S.V., Kantarjian H.M. (red.). Neoplastic hematology. Mayo Clinic, Rochester, MN 2006: 30–56.

Ostre białaczki szpikowe

Jerzy Hołowiecki
(Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych — PALG)

Wprowadzenie

Ostre białaczki szpikowe (AML, *acute myeloblastic leukemia*) to heterogenna grupa złośliwych nowotworowych schorzeń krwi, które bez leczenia powodują śmierć chorego w ciągu kilku tygodni. Powodowane są one przez mutacje różnych genów. Tam, gdzie mutacja jest znana, dana białaczka jest określona przez miejsce tej mutacji, w pozostałych przypadkach przez rodzaj komórek, który dominuje w obrazie klinicznym. Rocznie w Polsce zachorowuje na ostre białaczki szpikowe około 700 dorosłych osób. Obecnie ostrą białaczkę rozpoznaje się, jeśli liczba blastów w szpiku wynosi powyżej 20%, a nie 30%, jak to przyjmowały zasady podziału FAB. Oznacza to rezygnację z postaci zespołu MDS RAEB w transformacji, który jest traktowany jako ostra białaczka. Obecny podział ostrych białaczek szpikowych podano w tabeli 7.

Cel postępowania

Celem jest ustalenie dokładnego, zgodnego z powyższym podziałem rozpoznania, a następnie terapia, która, zwłaszcza u młodych chorych, powinna doprowadzić do wyleczenia lub istotnego przedłużenia przeżycia, a nie tylko czasowej poprawy.

Miejsce rozpoznania i leczenia

Rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia ostrych białaczek powinno być prowadzone wyłącznie w wyspecjalizowanych jednostkach o najwyższym poziomie referencyjności, takich jak kliniki hematologii lub oddziały hematologiczne, które uzyskały akredytację potwierdzającą odpowiedni standard. Paliatywne i objawowe (przetaczanie składników krwi) leczenie przypadków opornych na terapię, a także osób bardzo starych lub niezdolnych do transportu prowadzi się na oddziale internistycznym najbliższym miejsca zamieszkania pacjenta.

Fazy postępowania w ostrych białaczkach

- Wyróżnia się następujące fazy postępowania w ostrych białaczkach:
- ustalenie dokładnego rozpoznania, czynników ryzyka i wybór leczenia;
 - leczenie indukujące remisję całkowitą (CR);
 - konsolidacja remisji (ta faza u chorych wysokiego ryzyka może obejmować wczesną transplantację komórek krwiotwórczych);

Tabela 7. Podział ostrych białaczek szpikowych według WHO

Ostre białaczki z określonymi zmianami cytogenetycznymi
— wyodrębnione z klasyfikacji FAB
Ostra białaczka szpikowa z translokacją t(8:21) (q22;q22), AML 1 (CBFalfa/ETO)+ (w klasyfikacji FAB podtyp M2)
Ostra białaczka szpikowa z translokacją t(15:17) (q22;q11-12), PML/RARalfa+ (w klasyfikacji FAB podtyp M3)
Ostra białaczka szpikowa z inwersją inv (16) (p13;q11), CBFbeta/MYCH1+ (w klasyfikacji FAB podtyp M4, wariant z atypowymi eozynofilami w szpiku)
Ostra białaczka szpikowa ze zmianami 11 q23 (MLL)
Ostre białaczki szpikowe z wieloliniową dysplazją
Ostre białaczki szpikowe o nieokreślonej specyfikacji cytogenetycznej
— klasyfikowane nadal na podstawie kryteriów FAB
Ostra białaczka szpikowa mało zróżnicowana (wg FAB M0)
Ostra białaczka szpikowa bez cech dojrzewania (wg FAB M1)
Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem (wg FAB M2)
Ostra białaczka mielomonocytoza (wg FAB M4)
Ostra białaczka monocytowa (wg FAB M5)
Ostra białaczka erytroblastyczna (wg FAB M6)
Ostra białaczka megakariocytowa (wg FAB M7)
Ostra białaczka bazofilowa
Ostra panmieloza z mielofibrozą
Ostre białaczki szpikowe — wtórne
Ostre białaczki dwufenotypowe

- leczenie po uzyskaniu remisji całkowitej dostosowane do stopnia ryzyka i stanu biologicznego:
 - allotransplantacja szpiku lub komórek krwiotwórczych z krwi [BMT/PBSCT (*peripheral blood stem cell transplant*)],
 - autotransplantacja komórek krwiotwórczych z krwi lub szpiku [APBSCT (*autologous peripheral blood stem cell transplant*)/ABMT (*autologous bone marrow transplantation*)],
 - leczenie podtrzymujące remisję,
 - obserwacja i szybkie leczenie w razie objawów wznowy;
- leczenie postaci opornych:
 - leczenie drugiej linii podane w zaleceniach,
 - leczenie w ramach programów badawczych,
 - leczenie paliatywne;
- leczenie nawrotów choroby:
 - leczenie reindukujące remisję pierwszej linii lub drugiej linii (zależnie od czasu wznowy i jej charakteru),
 - leczenie w ramach programów badawczych,
 - leczenie paliatywne.

Diagnostyka

Przyczyną zgłoszenia do lekarza są objawy zakażenia, skaza małopłytkowa i/lub osłabienie wynikające z ciężkiej niedokrwistości oraz zmiany w podstawowych badaniach krwi, głównie hiper-

leukocytoza z obecnością komórek „blastycznych”, połączona z pancytopenią normalnych komórek, czyli małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość, ale niekiedy występuje sama pancytopenia. Tacy chorzy powinni być natychmiast kierowani do jednostki hematologicznej.

Należy przeprowadzić pełne i dokładne badanie internistyczne, w tym ocenę dostępności potencjalnych dawców rodzinnych szpiku oraz miejsca zamieszkania i socjoekonomicznych warunków istotnych dla zaplanowania leczenia.

Zalecane badania laboratoryjne obejmują:

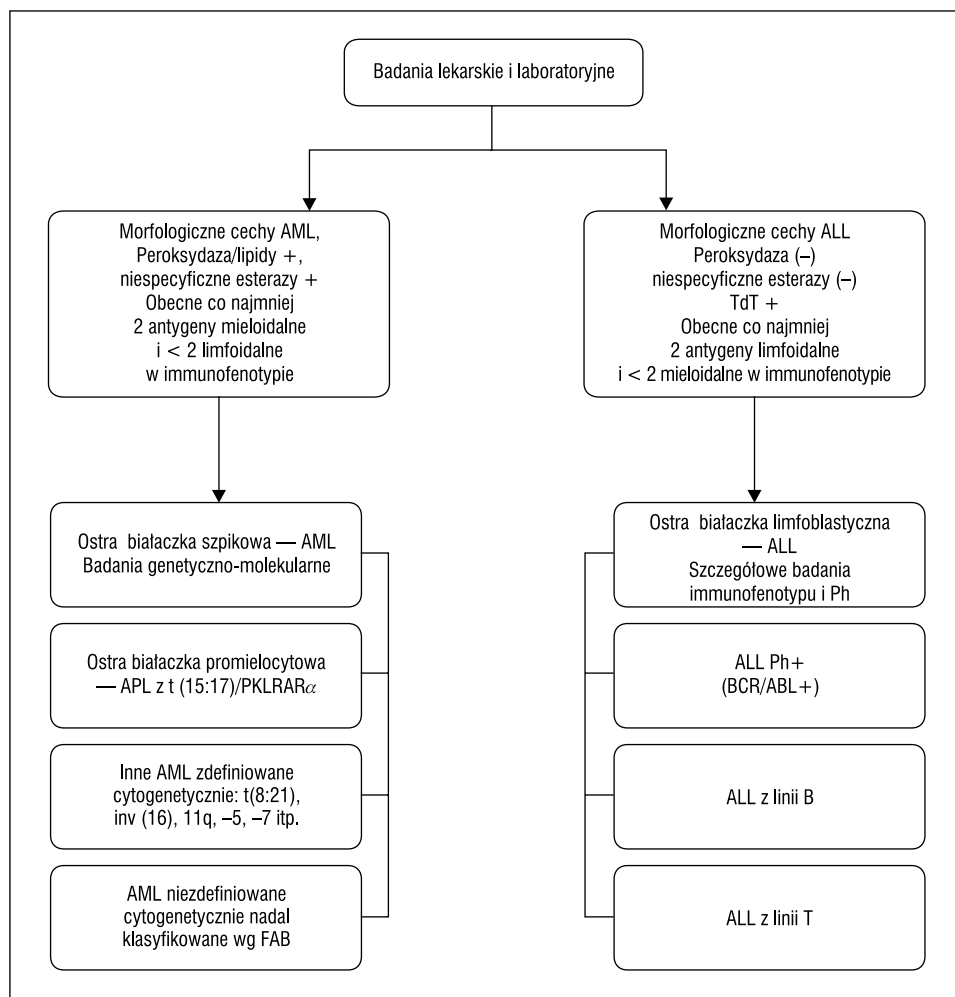
- pełne badanie morfologiczne krwi: w tym ocenę rozmazu krwi obwodowej barwionego standardowo oraz metodami cytochemicznymi (peroksydaza/lipidy, esterazy nieswoiste i PAS);
- badanie aspiracyjne szpiku (zalecane z kolca biodrowego tylnego) z:
 - oceną cytologiczną i cytochemiczną,
 - badaniem cytogenetycznym (obowiązkowe),
 - badaniem molekularnym onkogenów metodami PCR i/lub FISH,
 - badaniem immunofenotypu;
- wykazanie w szpiku obecności 20% lub więcej komórek białaczkowych (przy wartości 5–20% rozpoznaje się jedną z postaci zespołu mielodysplastycznego);
- badania cytogenetyczne i molekularne — są podstawą rozpoznania postaci wyróżnionych według zaleceń WHO (tab. 7), co jest niezbędne do zakwalifikowania do określonej grupy ryzyka (tab. 8) oraz wyboru optymalnego leczenia i monitorowania choroby resztkowej;
- badanie *FLT3/ITD*, które wśród badań molekularnych staje się obowiązkowe, a następne są przedmiotem badań i mogą stać się obowiązkowe w niedalekiej przyszłości;
- badanie immunofenotypu za pomocą cytometrii przepływowej — niezbędne do rozpoznania różnicowego nisko zróżnicowanych białaczek, rozpoznania białaczek z obecnością

Tabela 8. Kryteria remisji ostrych białaczek (na podstawie: Cheson B.D. i wsp. 2003)

	Remisja całkowita (CR)	Remisja częściowa (PR) (tylko dla badań fazy I/II)**	Brak remisji (NR) (tylko dla badań fazy I/II)**
Stan ogólny	Pełna sprawność	Znaczna poprawa	Brak poprawy
Zmiany pozaszpikowe:	Nieobecność	Zmniejszenie	Brak poprawy
Krew obwodowa	0	0	Mogą być obecne
Blasty	$> 1,0 \times 10^9/l$	$> 1,0 \times 10^9/l$	Brak istotnej poprawy
Neutrofile			
Płytki	$> 100 \times 10^9/l$	$> 100 \times 10^9/l$	Brak istotnej poprawy
Erytrocyty*	Niezależność od przetoczeń		
Szpik — blasty	$< 5\%$ (czułe metody mogą wykrywać minimalną chorobę resztkową — MRD)	5–25% lub 50% redukcja lub $< 5\%$, ale są pąteczki Auera	$> 5\%$

* Układ czerwonokrwinkowy — wskazane, aby przed kontynuacją leczenia stężenie Hb przekraczało 11 g/100 ml)

** Dla badań III fazy brak CR jest równoznaczny z NR (PR zaleca się uwzględniać tylko w badaniach I i II fazy)



Rycina 2. Schemat postępowania diagnostycznego w ostrych białaczkach

- antygenów innej linii układu krwiotwórczego (antygeny aberantne) oraz białacek biklonalnych, a także umożliwia śledzenie choroby resztkowej (MRD);
- trepanobiopsję;
 - badania hemostazy: czas protrombinowy, aktywowany czas częściowej tromboplastyny (APTT, *activated partial thromboplastin time*), fibrynogen, w razie objawów sugerujących zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*); badanie produktów degradacji fibryny i fibrynogenu (FDP, *fibrin degradation products*);
 - inne badania laboratoryjne i obrazowe potrzebne do określenia rozległości zmian oraz oceny stanu biologicznego i współistniejących chorób:
 - USG jamy brzusznej, wyjątkowo inne badania obrazowe,
 - RTG klatki piersiowej i w razie podejrzenia zakażenia grzybiczego spiralne badania tomografii komputerowej,

- EKG i ocena kardiologiczna w razie podejrzenia zmian w sercu,
 - badania biochemiczne: LDH, wskaźniki wątrobowe, kreatynina, kwas moczowy, elektrolity,
 - badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wskazane szczególnie w podtypach FAB M4 i M5, przy leukocytozie przekraczającej 100 G/l i w białaczkach limfoblastycznych; przy podwyższonej pleocytozie ocena cytologiczna, cytochemiczna, immunofenotypowa i molekularna,
 - w razie wskazań neurologicznych wykonanie CT lub MR OUN,
 - badania wirusologiczne (w szczególności HBV, HCV, CMV, EBV),
 - badania HLA klasy I i II chorego, rodzeństwa i rodziców (jeśli to możliwe), u osób w wieku poniżej 60 lat i w stanie ogólnym umożliwiającym przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych,
 - u kobiet przed menopauzą wykonanie testu ciążowego;
- konsultacje dostosowane do potrzeby: neurologa, okulisty, laryngologa, ginekologa itp.

Leczenie

Dobór programu leczenia zależy od stanu biologicznego i stopnia ryzyka. U pacjentów do 60. roku życia stosuje się programy zmierzające do wyleczenia. Są one stopniowo dostosowywane do stopni ryzyka podanych w tabeli 8, przy czym aktualnie od początku odmienny jest program leczenia białaczki promielocytowej z t(15:17). W pozostałych postaciach stosuje się ujednoczone programy indukujące remisję i konsolidujące, ale całe postępowanie uwzględnia stopień ryzyka oraz podatność na terapię.

Pacjentów w wieku ponad 60 lat dzieli się na podstawie wskaźników biologicznych na 3 podgrupy:

- zdolnych do tolerowania leczenia takiego, jak dla chorych poniżej 60 lat;
- mogących tolerować zredukowane leczenie podobne jak dla chorych poniżej 60 lat;
- mogących tolerować jedynie zindywidualizowane programy paliatywne i objawowe.

Leczenie indukujące remisję

Polichemioterapia indukująca remisję (tab. 8) u chorych z ostrą białaczką szpikową [z wyjątkiem białaczki promielocytowej z t(15:17)] jest oparta na standardzie, którym jest skojarzenie antracykliny podawanej przez 3 dni i arabinozydu cytozyny (Ara-C) stosowanego przez 7 dni. Najpowszechniej wykorzystuje się program daunorubicyna plus Ara-C, zwany „DA 3 + 7”. Stosuje się też różne warianty tego leczenia polegające na:

- dawkowaniu 100 lub 200 mg/m²/d. w ciągłej infuzji, wydłużeniu czasu podawania ARA-C do 10 dni;
- dodaniu trzeciego leku przeciwnowotworowego: 6-tioguaniny, etopozydu, kladrybiny lub fludarabiny;
- zamianie daunorubicyny na idarubicynę lub mitoksantron; zasady postępowania definiuje się zwykle dla dwóch przedziałów wieku; podstawowe postępowanie dotyczy pacjentów dorosłych w wieku poniżej 60 lat, dla osób starszych przewidziane są bardziej zindywidualizowane programy uwzględniające rzeczywisty stan biologiczny.

Schemat chemioterapii indukującej remisję

1. Arabinozyd cytozyny — Ara-C; podaje się w dawce 100–200 mg/m²/d. *c.i.* × przez 7 dni. W razie braku dostatecznej cyto redukcji w 6. dniu można kontynuować leczenie dużymi dawkami do 10. dnia.

2. Podawanie antracykliny w pierwszych 3 dniach leczenia indukującego remisję. Najczęściej stosuje się daunorubicynę (DNR) w dawce 45–60 mg/m²/d. *i.v.* przez 3 dni lub idarubicynę (IDA) w dawce mniejszej niż 12 mg/m²/d. lub antracyklinoid mitoksantron (MIT) w dawce 10–12 mg/m²/d. Należy pamiętać o potencjalnej kardiotoksyczności antracyklin.
3. Dodanie trzeciego leku, na przykład 2-CDA, etopozydu lub 6-tioguaniny. W Polsce stosuje się program DAC-7 opracowany i przebadany przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*): DNR 60 mg/m² *i.v.* w dniach 1.–3., Ara-C 200 mg/m² *c.i.v.* w dniach 1.–7., 2-CDA 5 mg/m² infuzja 2-godzinna *i.v.* w dniach 1.–5.
4. Stosowanie granulokin G-CSF jedynie u chorych powyżej 50. roku życia (badania ECOG) lub w przypadkach opornych, wymagających powtarzania chemioterapii.
5. Profilaktyka i leczenie zmian w OUN. Profilaktyki nie stosuje się, ale jeżeli są objawy zajęcia OUN (zwłaszcza w postaciach nisko zróżnicowanych oraz w podtypie mielomonocytowym i monocytowym), podaje się dokanałowo po ustąpieniu skazy krwotocznej arabinozyd cytozyni, metotreksat i prednizolon.
6. Monitorowanie leczenia. Badanie morfologii krwi w pierwszych tygodniach przeprowadza się codziennie, a po uzyskaniu stabilizacji 2 razy w tygodniu. Mielogram w celu określenia stanu remisji wykonuje się zwykle w okresie między 28. a 42. dniem. Wcześniejsze wykonanie w dniu 6./7. można zastosować w celu sprawdzenia cytoredukcji, a w 14. — gdy istnieje podejrzenie oporności. Po uzyskaniu remisji całkowitej jej jakość ocenia się na podstawie metod cytometrii przepływowej lub molekularnie.

W tabeli 9 zestawiono najważniejsze programy leczenia indukującego remisję.

Leczenie wspomagające

W leczeniu wspomagającym stosuje się następujące zasady:

- dekontaminacja przewodu pokarmowego: kotrymoksazol, nystatyna, neomycyna lub zestawy alternatywne;
- środki higieny jamy ustnej: preparaty z jodowinylopirylidyną, mieszanki z dodatkiem chlorheksydyny, fiolet gencjany, mieszanki przeciwgrzybicze, środki ściągające i lokalne analgetyki;
- gorączka neutropeniczna bez określonego miejsca zakażenia (FUO, *fever of unknown origin*): należy pobrać krew do badania bakteriologicznego i zastosować antybiotyki w zestawie przewidzianym w aktualnym algorytmie postępowania empirycznego. W razie nieskuteczności określonej kombinacji leków w okresie do 72 godzin przechodzi się do kolejnej opcji. Po uzyskaniu wyniku posiewu i antybiogramu stosuje się leczenie celowane. Przy niższych stopniach ryzyka można stosować doustnie fluorochinolon oraz amoksycylinę i kwas klawulanowy. W razie zwiększonego ryzyka stosuje się cefalosporiny czwartej lub trzeciej generacji (np. cefepim, ceftazydim) i aminoglikozyd, ewentualnie kombinacje (aminoglikozyd z piperacyliną + tazobaktam lub tikarcylina + kwas klawulanowy). Jeżeli są wskazania do podania glikopeptydów (np. infekcje związane z cewnikiem), stosuje się wankomycynę, a w razie nieskuteczności linezolid lub teikoplaninę. Przy braku efektu lub szczególnym zagrożeniu podaje się karbapenemy. Utrzymywanie się gorączki powyżej 5 dni lub określone objawy kliniczne upoważniają do empirycznego zastosowania leków przeciwgrzybiczych, na przykład flukonazolu, amfoterycyny B, itraconazolu, worykonazolu, posakonazolu i kaspofunginy zgodnie z aktualnym algorytmem;

Tabela 9. Programy leczenia indukującego remisję w ostrej białaczce szpikowej (AML) u dorosłych

Program leczenia	Dawkowanie	Autor
„3 + 7” według CALGB	DNR 45 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 1.–3. Ara-C 100 mg/m ² <i>c.i.</i> w dniach 1.–7.	Yates i wsp. 1982 Dillman i wsp. 1991
„3 + 7” według PALG	DNR 60 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 1.–3. Ara-C 200 mg/m ² <i>c.i.</i> w dniach 1.–7.	Hołowiecki i wsp. 2002
„A + I”	Idarubicyna 13 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 1.–3. Ara-C 100 mg/m ² <i>c.i.</i> w dniach 1.–7.	Wiernik i wsp. 1992
Mitox + Ara-C	Mitoksantron 12 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 1.–3. Ara-C 100 mg/m ² <i>c.i.</i> w dniach 1.–7.	Arlin i wsp. 1990
„S-HAM” według German AMLCG	Ara-C 1–3 g/m ² /12 h <i>i.v.</i> w dniach 1., 2., 8., 9. Mitoksantron 10 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 3., 4., 10., 11.	Büchner i wsp. 1999
„DAT”	DNR 50 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 1.–3. Ara-C 25 mg/m ² bolus <i>i.v.</i> + 160 mg/m ² <i>c.i.</i> w dniach 1.–5. 6-TG 100 mg/m ² /12 h p.o. w dniach 1.–5.	Berman i wsp. 1989
„MRC AML 10”	Ara-C 200 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 1.–10. DNR 50 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 1., 3., 5. VP16 100 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 1.–5.	Hann i wsp. 1997
„DAC-7” według PALG	DNR 60 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 1.–3. Ara-C 200 mg/m ² <i>c.i.</i> w dniach 1.–7. 2-CdA 5 mg/m ² w 2-godzinnej infuzji w dniach 1.–5.	Hołowiecki i wsp. 2001
„CLAG”	2-CdA 5 mg/m ² w 2-godzinnej infuzji w dniach 1.–5. Ara-C 2 g/m ² w 4-godzinnej infuzji w 2 godziny po infuzji 2-CdA w dniach 1.–5. G-CSF 300 µg s.c. 24 godziny przed pierwszą dawką 2-CdA przez 6 dni	Robak i wsp. 2000
„FLAG”	Fludarabina 30 mg/m ² w dniach 1.–5. Ara-C 2 g/m ² w dniach 1.–5. G-CSF 5 mg/kg od dnia 0 do regeneracji granulocytozy	Estey i wsp. 1994 Visani i wsp. 1994 Huhmann i wsp. 1996 Nokes i wsp. 1997 Montillo i wsp. 1998 Jackson i wsp. 2001 Ferrera i wsp. 2002
„IDA-FLAG”	Idarubicyna 12 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 2.–4. Fludarabina 30 mg/m ² w dniach 1.–4. Ara-C 2 g/m ² <i>i.v.</i> w dniach 1.–4. G-CSF od dnia 0 do regeneracji granulocytów > 1 G/l	Fleischhack i wsp. 1998 De la Rubia i wsp. 2002
„MIA” według M.D. Anderson Cancer Center	Mylotarg 6 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniu 1. i 15. Idarubicin 12 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 2.–4. Ara-C 1,5 g/m ² <i>i.v.</i> w dniach 2.–5.	Alvorado i wsp. 2003

AMLCG — Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group; ALSG — Australian Leukemia Study Drug; CALGB — Cancer and Leukemia Group B; PALG — Polish Adult Leukaemia Group

- udokumentowane infekcje: antybiotyki dostosowane do rodzaju bakterii i antybiogramu. Leki przeciwgrzybicze dostosowane do ustalonego patogenu; flukonazol w kandydiazie spowodowanej *C. albicans*, w postaciach grzybic opornych stosuje się itraconazol, nowsze generacje azoli (np. worykonazol, posakonazol) lub kaspofunginę, preparaty zawierające amfoterycynę B na nośnikach lipidowych. W pneumocystozie podaje się kotrymaksazol, a w razie uczulenia na sulfonamidy — pentamidynę;
- objawy opryszczki lub wywiad nasuwający podejrzenie zmian opryszczkowych: stosuje się acyklowir;
- zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) lub jego uaktywnienie: podaje się gancyklowir lub foscarnet;
- preparaty krwiopochodne:
 - koncentrat krwinek płytkowych powinien być przetaczany zapobiegawczo, gdy rzeczywista liczba płytek zmniejsza się poniżej 20 G/l. Jego podawanie zaleca się też przy wyższych wartościach, jeżeli występują kliniczne objawy skazy krwotocznej, gdy towarzyszą zaburzenia krzepnięcia osocznego lub liczba płytek szybko się zmniejsza,
 - koncentrat krwinek czerwonych: zaleca się przy niedokrwistości powodującej objawy kliniczne,
 - preparaty immunoglobulin w stanach hipogammaglobulinemii,
 - opcjonalnie w infekcjach rekombinowane granulokiny G-/GM-CSF do czasu uzyskania przez 2 dni granulocytozy przekraczającej 1 G/l.

Gdy remisja jest częściowa (PR) uzasadnione jest powtórzenie tego samego bloku indukującego. W razie objawów oporności na leczenie stosuje się zestawy alternatywne złożone z innych leków i zawierające wysokie dawki ARA-C.

Jeżeli nie udaje się uzyskać remisji całkowitej mimo dwukrotnego powtórzenia leczenia indukującego remisję, białaczkę traktuje się jako oporną i postępowanie w takim przypadku omówiono w części poświęconej leczeniu białaczek opornych i nawrotowych.

Konsolidacja remisji całkowitej

Doświadczenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych potwierdziło wartość zastosowania 2 cykli, w tym jednego z dodaniem mitoksantronu: złożonego z dużych dawek (HD, *high dose*)-Ara-C i HAM:

- Ara-C 2–3 g/m² co 12 godzin w 3-godzinnej infuzji w dniach 1., 3., 5. [(wg grupy CALGB (*The cancer and Leukemia Group B*))];
- HAM: Ara-C 1,5 g/m² (infuzja 3-godzinna) (w dniach 1.–3.) i mitoksantron 10 mg/m² *i.v.* w dniach 3.–5. [wg grupy BFM (*Berlin-Frankfurt-Munster Group*)].

Leczenie po uzyskaniu remisji

- Dalszy ciąg leczenia chorych w wieku poniżej 60 lat zależy od zaliczenia do grupy ryzyka:
- grupa mniejszego ryzyka (tab. 8), remisja całkowita po jednej indukcji:
 - kilka cykli wysokodawkowej konsolidacji (HD-Ara-C) + obserwacja z monitorowaniem MRD,
 - jeden cykl HD-Ara-C + przeszczepienie autologicznych komórek krwionośnych,
 - przeszczepienie allogenicznych komórek krwionośnych (u młodych, z leukocytozą wyjściową > 50 G/l, trudno uzyskaną remisją całkowitą),

- grupa pośredniego ryzyka, poniżej 60 lat:
 - 1–2 HiDAC + AHCT lub alloHCT od rodzeństwa,
 - leczenie w ramach badań klinicznych (też opcja kilku HiDAC + obserwacja),
- grupa wysokiego ryzyka (tab. 8), poniżej 60 lat oraz pacjenci z poprzedzającym MDS, wtórnymi białaczkami i trudnościami z uzyskaniem CR1:
 - alloHCT, od rodzeństwa lub dawców niespokrewnionych (przygotowanie HiDAC),
 - leczenie w ramach badań klinicznych.

Wskazania do przeszczepienia są weryfikowane na podstawie bieżących analiz wyników i publikowane w formie zaleceń Europejskiej Grupy Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT, *European Bone Marrow Transplantation Group*) (Ljungman P. i wsp. BMT, 2006). U osób niemających dawcy wskazane jest autoprzeszczepienie wykonane możliwie wcześniej, ale po potwierdzeniu dobrej jakości remisji. Wyniki odległe DFS są o około 10% gorsze niż po alloprzeszczepieniu.

U pacjentów powyżej 60. roku życia (oraz młodszych chorych z przeciwwskazaniami do przeszczepienia) postępowanie jest dostosowane do stanu biologicznego, najlepiej w ramach badań kontrolowanych; uzasadnione może być leczenie podtrzymujące polegające na cyklicznym podawaniu zestawu 2–3 leków w odstępach 4–6 tygodni przez okres do 2 lat:

- Ara-C s.c. — 5 dni + daunorubicyna i.v. — 2 dni;
- Ara-C s.c. — 5 dni + 6-tioguanina p.o. — 5 dni;
- Ara-C s.c. — 5 dni + mitoksantron 1–2 dni.

Okresowo kontroluje się szpik, płyn mózgowo-rdzeniowy z podaniem dodatkowo MTX + pdn + Ara-C co 3 miesiące w 1. roku.

Leczenie białaczki promielocytowej z t(15:17), PML/RARalfa+

Rozpoznanie tej postaci musi być oparte na stwierdzeniu translokacji t(15:17) i onkogenu PML/RARalfa+. Badania te są potem używane do monitorowania jakości remisji.

Leczenie indukujące remisję rozpoczyna się od podawania kwasu transretynowego (ATRA, *all-trans retinoic acid*), który ułatwia opanowanie zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego — DIC, stanowiącego poważne zagrożenie. Następnie dołącza się chemioterapię antracykliną: daunorubicyną lub idarubicyną (np. protokół grupy PETEMA i protokół AIDA grupy GIMEMA). Kwas transretynowy nie jest skuteczny w niektórych rzadszych odmianach białaczki promielocytowej z t(11:17).

Leczenie indukujące remisję obejmuje podawanie:

- ATRA 45 mg/m² p.o. w dniach od 1. do 30. Czas ten może niekiedy być wydłużony nawet do 90 dni. Dawka może być zmniejszona do 25 mg/m² u pacjentów w wieku powyżej 70 lat oraz u osób wykazujących większą wrażliwość na lek;
- daunorubicyny 45 mg/m² (lub idarubicyny 12 mg/m²) w dniach 2., 4., 5., 8.

W czasie leczenia należy sprawdzać tolerancję retinoidów. Do wczesnych objawów nietolerancji należy zatrzymanie płynów, czasem wodobrzusze — trzeba wówczas zmniejszyć dawkowanie ATRA. Pomocne jest podanie steroidów.

Po stwierdzeniu objawów remisji całkowitej potwierdza się ją, oznaczając onkogen PML/RARalfa. Jeżeli uzyskano remisję częściową (PR), należy kontynuować leczenie za pomocą ATRA, nawet do 90 dni.

W razie utrzymywania się braku remisji zachodzi konieczność stosowania leczenia alternatywnego. Obecnie zaleca się podawanie trójtlenku arsenu w dawce 0,15 mg/kg/d.

w 1–2-godzinnej kroplówce dożylniej z 5-procentowym roztworem glukozy lub soli fizjologicznej. Leczenie takie stosuje się przez 5 dni w tygodniu i jest ono kontynuowane w kolejnych 5 tygodniach (25 dawek). U osób, które uzyskały całkowitą remisję, konieczne jest zastosowanie konsolidacji.

Konsolidacja jest oparta na podaniu w kolejnych 3 miesiącach 3 następujących kursów leczenia:

- daunorubicyna 30 mg/m²/d. lub idarubicyna 5 mg/m²/d. w dniach 1.–4.;
- mitoksantron 10 mg/m²/d. w dniach 1.–5.;
- daunorubicyna 60 mg/m²/d. lub idarubicyna 12 mg/m²/d. przez 1 dzień.

W trakcie oceniania są programy polegające na zastosowaniu 2 kursów leczenia antracyklinami i 2 kursów leczenia trójtlenkiem arsenu.

Jeżeli udaje się uzyskać remisję molekularną (nieobecność onkogenu PML/RARalfa w badaniu PCR), to można stosować leczenie podtrzymujące obejmujące 6 merkaptopurynę (6-MP) 90 mg/m²/d. p.o., metotreksat 15 mg/m² raz w tygodniu p.o., ATRA 45 mg/m²/d. p.o. przez kolejne 15 dni co 3 miesiące.

Takie leczenie stosuje się przez 2 lata. Wymaga ono sprawdzania tolerancji leków i monitorowania co 3 miesiące onkogenu PML/RARalfa metodą PCR. W razie leukopenii należy dostosować dawkę 6-MP i metotreksatu. Jeżeli wystąpi pierwszy nawrót lub 2-krotnie pojawi się onkogen PML/RARalfa, należy rozważyć zastosowanie leczenia trójtlenkiem arsenu i następnie po uzyskaniu drugiej remisji całkowitej wykonanie transplantacji autologicznych lub allogenicznych komórek krwiotwórczych. W razie trudności z uzyskaniem CR2 zaleca się leczenie z wykorzystaniem gemtuzumabu ozogamycyny (anty-CD33), transplantację allogeniczną lub leczenie w ramach badań klinicznych.

Leczenie białaczek opornych i nawrotowych

W leczeniu białaczek tego typu stosuje się następujące zasady:

- w przypadku braku remisji (NR) po leczeniu indukującym ze standardową dawką Ara-C chorych w wieku poniżej 60 lat należy rozważyć:
 - leczenie programami z wysokimi dawkami Ara-C w skojarzeniu z antracyklinami, kładrybiną lub fludarabiną (CLA-G, FLA-G), w celu uzyskania remisji, a następnie w CR2 allotransplantację od rodzeństwa lub dawców alternatywnych,
 - allotransplantację bezpośrednio po wstępnej cytoredukcji chemioterapią z ewentualnym dodatkiem gemtuzumabu z ozogamycyną (GO),
 - leczenie w ramach badań nowych leków lub nowych form przeszczepiania komórek krwiotwórczych;
- u osób starszych lub biologicznie słabych należy rozważyć:
 - leczenie w ramach badań klinicznych z użyciem nowych leków,
 - optymalną terapię paliatywną i wspierającą;
- w przypadku nawrotu u chorych w wieku poniżej 60 lat w okresie krótszym niż 6 miesięcy należy rozważyć:
 - allotransplantację od rodzeństwa lub dawcy alternatywnego po wstępnej cytoredukcji chemioterapią i/lub GO,
 - leczenie w ramach badań;

- przy nawrocie u chorych poniżej 60. roku życia w okresie powyżej 6 miesięcy można zastosować:
 - reindukcję z użyciem zestawu, który spowodował CR1, a następnie alotransplantację od rodzeństwa lub dawcy alternatywnego; jeśli uzyska się dobrą CR2, można zastosować AHCT,
 - alotransplantację po cytoredukcji chemioterapią i/lub GO;
- w przypadku nawrotu u chorych ponad 60-letnich w okresie krótszym niż 6 miesięcy możliwości leczenia są ograniczone:
 - terapia w ramach badań klinicznych z użyciem nowych leków,
 - optymalne leczenie paliatywne i wspierające;
- przy nawrocie u chorych powyżej 60. roku życia w okresie dłuższym niż 6 miesięcy można zastosować:
 - leczenie w ramach badań klinicznych za pomocą nowych leków,
 - reindukcję z użyciem zestawu, który spowodował CR1,
 - leczenie za pomocą gentuzumabu z ozogamycyną,
 - optymalną terapię paliatywną.

Leczenie białaczek nawrotowych lub opornych prowadzi się z użyciem programów alternatywnych drugiej linii, dostosowując je tak, aby kolejne zestawy nie zawierały tych samych leków oraz preparatów znanych z krzyżowej oporności. Stosuje się też wyższe dawki Ara-C. W ramach programów badawczych ocenia się skuteczność nowych leków, takich jak: gemtuzumab ozogamicin (GO), inhibitory kinazy tyrozynowej FLT3, inhibitory transferazy farnesylowej FTI (tipifarnib), inhibitory kinaz tyrozynowych — dasatinib, leki przeciwnowotworowe działające na DNA — kłoretazyna i kłofarabina oraz działająca na mTOR rapamycyna.

Zalecane piśmiennictwo

- Cheson B.D., Bennett J.M., Kopecky K.J. i wsp. Revised recommendations of the Internal Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4642–4649.
- Holowiecki J., Grosicki S., Robak T. i wsp. Polish Adult Leukemia Group (PALG). Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. *Leukemia* 2004; 18: 989–997.
- Milligan D.W., Wheatley K., Littlewood T. i wsp. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial. *Blood* 2006; 107: 4614–4622.
- Mrozek K., Bloomfield C.D. Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2006: 169–177.
- Radmacher M.D., Marcucci G., Ruppert A.S. i wsp. Independent confirmation of a prognostic gene-expression signature in adult acute myeloid leukemia with a normal karyotype: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 2006; 108: 1677–1683.
- Wrzesien-Kus A., Robak T., Wierzbowska A. i wsp. Polish Adult Leukemia Group. A multicenter, open, noncomparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and mitoxantrone as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia: a report of the Polish Adult Leukemia Group. *Ann. Hematol.* 2005; 84: 557–564.

Nowotwory z komórek B

Ostre białaczki limfoblastyczne

Jerzy Hołowiecki

(Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych — PALG)

Wprowadzenie

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukaemiae*) stanowią heterogenną grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które bez leczenia prowadzą do śmierci chorego w ciągu kilku tygodni. Genetyczne przyczyny wielu z nich są znane, ale obowiązujący podział odnosi się również do dominującego rodzaju komórek określonego metodami cytometrii przepływowej. Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 ludności rocznie. Ostre białaczki limfoblastyczne stanowią około 20% wszystkich przypadków ostrych białaczek u dorosłych — ich klasyfikację podano w tabeli 10.

Cel i miejsce rozpoznawania i leczenia są takie jak w przypadku ostrych białaczek szpikowych.

Podział białaczek limfoblastycznych według FAB na 3 podtypy morfologiczne: L1, L2 i L3 ma tylko znaczenie historyczne.

Tabela 10. Klasyfikacja ostrych białaczek limfoblastycznych zaproponowana przez WHO

Ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów komórek B (podgrupy cytogenetyczne)
t(9; 22)(a34; q11); <i>BCR/ABL</i> t(v; 11q23); rearanżacja <i>MLL</i> t(1; 19)(q23; p13) <i>E2A/PBX1</i> t(12; 21)(p12; q22) <i>ETV/CBF-alfa</i>
Ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów komórek T
Białaczka z komórek Burkitta
Ostre białaczki limfoblastyczne (podział na podstawie fenotypu komórek)
Ostre białaczki i chłoniaki limfoblastyczne z linii B
ALL pre, pre-B (CD19+, CD10–) ALL typu „ <i>common</i> ” (CD19, CD10+) ALL pre B (CD19+, z łańcuchami μ w cytoplazmie) ALL B-komórkowa z obecnością Ig błonowych
Ostre białaczki i chłoniaki z prekursorów linii T
ALL pre T (CD3 w cytoplazmie, CD7+) ALL T komórkowa (CD3, CD7+)

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania kierunkowego jest zazwyczaj cytomorfologiczne i cytochemiczne badanie krwi oraz szpiku ocenione przez odpowiednio wyszkolonego hematologa.

Zakres niezbędnych badań jest taki jak w ostrych białaczkach szpikowych:

- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną i w razie potrzeby badaniami charakteru komórek z użyciem metod biologiczno-molekularnych lub cytometrii. Na podstawie wyników wykonanych badań ocenia się obecność czynników zagrożenia i określa wstępnie przynależność do grup wysokiego lub standardowego ryzyka. Ostateczna stratyfikacja uwzględnia również odpowiedź na leczenie, w tym ocenę minimalnej choroby resztkowej;
- badania HLA klasy I i II chorego (i rodziców, jeśli to możliwe) oraz rodzeństwa w specjalistycznych pracowniach (w przypadku konieczności poszukiwania dawcy niespokrewnionego — wykonane z użyciem techniki biologii molekularnej o wysokiej rozdzielczości, tzn. typowanie HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, -DQB1 na poziomie alleli).

Leczenie

Leczenie ALL jest oparte na intensywnej polichemioterapii. Ogólną zasadą jest dążenie do przestrzegania przewidzianych programem dawek cytotatyków, a także terminów stosowania kolejnych kursów terapii. Odstępstwa od protokołu zwiększają ryzyko nieuzyskania remisji oraz nawrotu choroby. Intensywność leczenia jest dostosowana do szacowanego ryzyka nawrotu (grupy ryzyka — tab. 11). Leczenie jest ponadto zróżnicowane w zależności od typu białaczki. Istnieją następujące zalecenia ogólne:

- zasady leczenia indukującego remisję i konsolidującego są podobne w białaczkach wywodzących się z linii B lub T;
- w szczególnie źle rokującej białaczkce z t(9; 22) i genem fuzyjnym *BCR/ABL* należy możliwie wcześniej dążyć do wykonania przeszczepienia allogenicznego szpiku;
- w podtypie z dojrzałych komórek B (morfologicznie L3 — białaczka z komórek Burkitta) postępowanie jest odmienne i polega na podaniu serii (zwykle 6–8) wysoko dawkowanych

Tabela 11. Stratyfikacja ostrych białaczek limfoblastycznych do grup ryzyka według Hoelzer, zmodyfikowane według PALG

Grupa ryzyka	Czynniki
Grupa bardzo wysokiego ryzyka	t(9; 22) lub <i>BCR/ABL</i>
Grupa wysokiego ryzyka	Leukocytoza przy rozpoznaniu: <ul style="list-style-type: none"> — ALL z linii B > 30 G/l — ALL z linii T > 100 G/l Wiek > 35 lat t(4; 11) lub <i>ALL1/AF4</i> Podtypy: pro-B, wczesny T, dojrzały T CR uzyskane po > 1 kursie leczenia indukującego Obecność minimalnej choroby resztkowej po zakończeniu kolejnych etapów leczenia
Grupa standardowego ryzyka	Żaden z powyższych czynników

kursów chemioterapii, w skład których wchodzi między innymi metotreksat (MTX), arabinozyd cytozyny (Ara-C), a także cyklofosfamid lub ifosfamid.

Terapia wstępna

Przez 3–7 dni przed rozpoczęciem leczenia właściwego stosuje się glikokortykosteroidy (prednizon lub deksametazon); celem jest wstępna redukcja masy nowotworowej, co zmniejsza ryzyko wystąpienia zespołu lizy guza.

Leczenie indukujące remisję

Programy leczenia zalecane w ALL podano w tabeli 12.

Czterotygodniowy blok indukujący remisję obejmuje terapię z użyciem winkrystyny, antracykliny, glikokortykosteroidów i L-asparaginazy w formie natywnej lub sprzężonej z glikolem polietylenowym (np. program PALG 4-2002). Skutki leczenia ocenia się w badaniu mielogramu wykonywanym pomiędzy 28. a 35. dniem, z oceną stanu MRD; w przypadku braku remisji po pierwszym leczeniu indukującym stosuje się leczenie drugiej linii, na przykład FLAM (fludarabina, mitoksantron, arabinozyd cytozyny).

Leczenie wspomagające

Jest takie jak w ostrych białaczkach szpikowych.

Leczenie dokanałowe

Metotreksat, prednizon i arabinozyd cytozyny łącznie stosuje się przy punkcji diagnostycznej i leczniczo w razie objawów zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. W zastosowaniu leczniczym środki te podaje się w kilkudniowych odstępach aż do ustąpienia pleocytozy. Można też stosować postać liposomalną Ara-C co 3 tygodnie, co oszczędza choremu częstych nakłuć przy zachowanej skuteczności.

Leczenie konsolidujące

Obejmuje ono następujące zasady:

- sekwencyjne podanie co najmniej 4 kursów chemioterapii obejmujących między innymi stosowanie wysokich dawek Ara-C, wysokich lub pośrednich dawek MTX, cyklofosfamidu, etopozydu, 6-merkaptopuryny oraz ewentualnie L-asparaginazy i glikokortykosteroidów (np. program PALG 4-2002);
- u chorych z t(9; 22) i *BCR/ABL* uzasadnione jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (imatinib, dasatinib) równoległe do chemioterapii;
- profilaktyczne podawanie G-CSF/GM-CSF w celu umożliwienia terminowego stosowania kolejnych kursów chemioterapii;
- lecznicze podawanie G-CSF/GM-CSF jest wskazane w razie przedłużającej się granulocytopenii — do uzyskania granulocytozy przekraczającej 1 G/l przez 2 kolejne dni. Postać G-CSF o przedłużonym działaniu ułatwia takie leczenie.

Profilaktyka zmian w ośrodkowym układzie nerwowym

Obejmuje ona zastosowanie MTX z prednizonem lub deksametazonu i Ara-C (łącznie z indukacją 6-8 iniekcji), a także napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (18 Gy).

Tabela 12. Programy leczenia ostrych białaczek limfoblastycznych

Program leczenia	Ogólny opis leczenia indukującego remisję	Ogólny opis leczenia konsolidującego	Leczenie poremisyjne/ /podtrzymujące	Dodatkowe istotne elementy leczenia
Program grupy niemieckiej: GMALL-Studie 06/99, stratyfikacja leczenia wg czynników ryzyka i minimalnej choroby resztkowej	<p>Terapia wstępna: deksametazon 40 mg p.o. w dniach 1.-3. + CTX 200 mg/m²/d. w dniach 1.-3.</p> <p>Indukcja w dwóch fazach: faza I — CTX 200 mg/m²/d. w dniach 1.-3. + deksametazon 40 mg/d. p.o. w dniach 1.-3., a następnie 10 mg/m² w dniach 4.-17. + Peg-Asp 1000 j./m² w dniu 11. + VCR 2 mg i.v. w dniach 4., 11., 18. + DNR 45 mg/m² i.v. w dniach 4., 5., 11., 12.;</p> <p>faza II — CTX 1000 mg/m²/d. i.v. w dniach 24., 44. + Ara-C 75 mg/m²/d. i.v. w dniach 26.-29., 33.-36., 40.-43. + 6-MP 60 mg/m²/d. w dniach 24.-44.</p>	<p>Konsolidacja I: deksametazon 10 mg/m²/d. p.o. w dniach 1.-5. + Vindesin 3 mg/m² i.v. w dniu 1. + MTX 3,0 g/m² 24 godz. c.i. w dniu 1. + Ara-C 2,0 g/m² co 12 godz. w dniu 5. + VP16 250 mg/m² i.v. w dniach 4., 5.</p> <p>Konsolidacja II, III i VI (tydzień 16., 30. i 46.): MTX 1500 mg/m² w dniach 1. i 15. + Peg-Asp 500 j./m² w dniach 2. i 16. + 6-MP 60 mg/m² p.o. w dniach 1.-21.</p> <p>Konsolidacja IV (tydzień 36.): Ara-C 150 mg/m² i.v. + VM-26 100 mg/m² i.v. w dniach 1.-5. Konsolidacja V (tydzień 41.): CTX 1000 mg/m² i.v. + Ara-C 500 mg/m² 24 godz. c.i. w dniu 1.</p>	<p>6-MP 60 mg/m² codziennie + MTX 20 mg/m² i.v.</p>	<p>Profilaktyka zmian OUN: MTX i.t. w dniach 1., 7., 13., 26., 33., 40. indukcyj oraz MTX + Ara-C + deksametazon i.t. w dniu 1. każdego cyklu konsolidacji. Po konsolidacji II ponownie reindukcja I (prednisolon 60 mg/m² w dniach 1.-14. + vindesin 5 mg i.v. w dniach 1. i 7. + adriamycyna 50 mg/m² w dniach 1. i 7.) oraz reindukcja II (CTX 1000 mg/m² w dniu 15., Ara-C 75 mg/m² i.v. w dniach 17.-20. i 24.-27. + 6-TG 60 mg/m² w dniach 15.-28.). W przypadkach wysokiego ryzyka i MRD dodatknych po I konsolidacji Allo-BMT lub IDA-FLAG albo IFO/Ara C.</p>
Program stosowany w USA: Hyper-CVAD	<p>4 cykle A; Hyper-CVAD: A: cykl nr 1, 3, 5, 7</p>	<p>4 cykle B; HD-MTX-Ara-C: B: cykle nr 2, 4, 6, 8 MTX 1 g/m² i.v. w dniu 1. + Ara-C 3 g/m² co 12 godz.</p>	<p>W podtypie B-komórkowym (<i>mature B-ALL</i>) — bez leczenia</p>	<p>W ALL-T ze zmianami w śródpiersiu — RTG-terapia przed podtrzymującym cd. →</p>

Tabela 12. (cd.) Programy leczenia ostrych białaczek limfoblastycznych

Program leczenia	Ogólny opis leczenia indukującego remisję	Ogólny opis leczenia konsolidującego	Leczenie poremisyjne/ podtrzymujące	Dodatkowe istotne elementy leczenia
Wszystkie podtypy ALL	CTX 300 mg/m ² <i>i.v.</i> co 12 godz., 6 dawek w dniach 1.–3. + VCR 2 mg <i>i.v.</i> w dniach 4. i 11. + doksorubicyna 50 mg/m ² w dniu 4. + deksametazon 40 mg/d. w dniach 1.–4. i 11.–14.	(4 dawki) w dniach 2. i 3. + metyloprednizolon 50 mg <i>i.v.</i> 2 x dziennie w dniach 1.–3.	podtrzymującego Wszyscy pozostali: 6-MP, MTX, VCR, prednizon (POMP) przez 2 lata	leczeniem: Profilaktyka zmian OUN: MTX + Ara-C 4–16 podań zależnie od stopnia ryzyka, w przypadku zajęcia OUN dodatkowo radioterapia 24–30 Gy
Program grupy polskiej: PALG ALL 4-2002	Terapia wstępna: prednizolon 40/60 mg/m ² do 7 dni Indukcja: VCR 2 mg <i>i.v.</i> + epirubicyna 40/50 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 1., 8., 15., 22; prednizolon 40/60 mg/m ² w dniach od 1. do 28. Peg-Asp 1000 j./m ² <i>i.v.</i> w dniu 13. lub L-Asp od dnia 13. co 2 dni 8 dawek	Konsolidacja: CTX 650 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 1. i 15. + Ara-C 3,0 g/m ² <i>i.v.</i> w dniach 2., 3., 16., 17; etopozyd 100 mg/m ² <i>i.v.</i> + MTX 500 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 42., 49.; 6-MP 50 mg/m ² <i>p.o.</i> od 35. dnia. Profilaktyka OUN: RTG-terapia OUN 18 Gy od 56. dnia i metotreksat 12 mg/m ² <i>i.t.</i> x 6	4-tygodniowe cykle: VCR 2 mg <i>i.v.</i> + epirubicyna 40/60 mg/m ² w dniu 1. + enkorton 60 mg/m ² w dniach 1.–7.; 6-MP 50 mg/m ² <i>p.o.</i> w dniach 8.–28., MTX 15 mg/m ² <i>p.o.</i> w dniach 8., 15., 22. i 28. każdego cyklu podtrzymywania	Profilaktyczne („time seq”) stosowanie G-CSF od 15. dnia w indukcji oraz w konsolidacji aż do uzyskania WBC > 1,0 G przez 2 kolejne dni. Leczenie podtrzymujące w grupie standardowego ryzyka przez 2 lata, w pozostałych przypadkach allo- lub auto-HCT od. →

Tabela 12. (cd.) Programy leczenia ostrych białaczek limfoblastycznych — w razie oporności lub wczesnych nawrotów

Autorzy; program	Opis programu	Uwagi	Uwagi dotyczące dalszego leczenia
Ann. Hematol. 2001: FIS-HAM	Fludarabina 15 mg/m ² w dniach 1., 2., 8., 9. Ara-C 750 mg/m ² co 3 godz., w dniach 1., 2., 8., 9. Mitoksantron 19 mg/m ² w dniach 3., 4., 10., 11.	CR: 5/10 (50%) u chorych z opornością lub nawrotami	
Program PALG: FLAM	Fludarabina 15 mg/m ² : 2 dawki/d. w 30-minutowym wlewie i.v. przed Ara-C, w dniach 1., 2. i 8., 9. (razem 8 dawek); Ara-C 100 mg/m ² : 8 takich dawek/d. w 45- minutowych wlewach i.v. w dniach 1., 2. i 8., 9. Mitoksantron 10 mg/m ² /d.: (20-minutowy wlew) w dniach 3. i 10.	Okolo 50% CR w grupie 30 chorych z opornymi i nawrotowymi postaciami LLA. Wymaga bardzo dobrego zabezpieczenia leczenia wspomagającego	

CTX — cyklofosfamid; DNR — daunorubicyna; VCR — winkrystyna; MTX — metotreksat; L-Asp — L-asparaginaza; PegAsp — pegylowana l-asparaginaza; Ara-C — arabinozyd cytozyny

Leczenie poremisyjne

W grupie standardowego ryzyka można stosować leczenie podtrzymujące przez 2 lata:

- 6-MP codziennie, MTX raz w tygodniu (czasem trzeba dostosować dawki do leukocytozy);
- co 6 tygodni: antracyklina, winkrystyna i prednizon.

W grupie podwyższonego ryzyka, która obejmuje ponad 80% dorosłych pacjentów z ALL, zaleca się przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia szpiku od zgodnego, w zakresie antygenów HLA, dawcy rodzinnego lub przeszczepienie od dobranej w zakresie HLA dawcy niespokrewnionej; w przypadku braku dawcy pozostaje przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych (doświadczenia ośrodków są różne).

U chorych z t(9; 22) i *BCR/ABL* (bardzo wysokie ryzyko) uzasadnione jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (dasatinib, imatinib) do czasu allogenicznego przeszczepienia szpiku.

Leczenie podtypu ALL z dojrzałych komórek B (białaczka z komórek Burkitta)

Omówione w rozdziale „Chłoniaki z dojrzałych, obwodowych limfocytów B”.

Zalecane piśmiennictwo

- Deangelo D.J. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Prog.)* 2005; 123–130.
- Giebel S., Krawczyk-Kulis M., Adamczyk-Cioch M. i wsp. On behalf of the Polish Adult Leukemia Group. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Ann. Hematology* 2006; 85: 717–722.
- Gökbuget N., Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Prog.)* 2006; 133–141.
- Hahn T., Wall D., Camitta B. i wsp. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 1–30.
- Hołowiecki J., Giebel S., Krzemień S. i wsp. On behalf of PALG: Time sequenced G-CSF in the treatment of adult ALL — four-year-follow-up of PALG 4–96 study. 7th Annual Meeting of the European Haematology Association-Free Papers. Florence, Italy 6–9.06.2002. Monduzzi Editore, Florence 2002: 171–174.
- Hołowiecki J., Giebel S., Krzemień S. i wsp. G-CSF administered in time-sequenced setting during remission induction and consolidation therapy of adult acute lymphoblastic leukemia has beneficial influence on early recovery and possibly improves long-term outcome: a randomized multicenter study. *Leukemia Lymphoma* 2002; 43: 315–325.
- Holowiecki J., Krawczyk-Kulis M., Giebel S. i wsp. Minimal residual disease status is the most important predictive factor in adults with acute lymphoblastic leukemia. PALG 4-2002 prospective ALL-MRD study. *Haematologica/Hematol. J.* 2006; 91 (supl. 1): 360.
- Larson R.A. Acute lymphoblastic leukemia: older patients and newer drugs. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Prog.)* 2005; 131–136.
- Mead G.M., Sydes M.R., Walewski J. i wsp. UKLG LY06 collaborators. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1264–1274.
- Mortuza F.Y., Moreira I., Papaioannou M. i wsp. Immunoglobulin heavy chain gene rearrangement in adult acute lymphoblastic leukemia reveals preference of JH-proximal variable gene segments. *Blood* 2002; 97: 2716–2726.
- Ottmann O.G., Wassmann B. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Prog.)* 2005; 118–122.
- Pui C.H., Evans W.E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 166–178.

Przewlekła białaczka limfocytowa

Tadeusz Robak, Jerzy Z. Błoński, Joanna Góra-Tybor

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest chorobą nowotworową limfocytów B, w przebiegu której dochodzi do zahamowania apoptozy limfocytów, a w efekcie do ich akumulacji z naciekaniem szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz rzadziej innych narządów. Inaczej mówiąc, w tej chorobie nadmiar komórek powstaje nie przez ich nadprodukcję, ale przez niedostateczne umieranie.

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia CLL to postać białaczkowa chłonia-ka limfocytowego (SLL, *small lymphocytic lymphoma*), a jedyną różnicę stanowi pierwotne zajęcie szpiku kostnego z obecnością krążących we krwi małych limfocytów.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującą białaczką u ludzi dorosłych w Europie i Ameryce Północnej (25–30% białaczek, 2,5/100 000/rok). Średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 65 lat, mężczyźni chorują dwukrotnie częściej.

W początkowym okresie przebiega ona bezobjawowo i wtedy jest wykrywana przypadkowo, podczas rutynowej kontroli morfologii krwi. Pierwszym klinicznym symptomem choroby mogą być objawy ogólne (utrata masy ciała > 10% w ciągu 6 miesięcy, podwyższona temperatura ciała bez cech infekcji utrzymująca się > 2 tygodnie, poty, osłabienie). Podczas badania przedmiotowego u części chorych na CLL można stwierdzić różnego stopnia limfadenopatię obwodową, rzadziej powiększenie śledziony i/lub wątroby. Rzadko obserwuje się nacieki w skórze, tkance chłonnej pierścienia Waldeyera oraz innych narządach. Mogą występować wtórne zaburzenia regulacji układu odpornościowego, objawiające się skłonnością do oportunistycznych infekcji oraz obecnością różnych procesów autoimmunizacyjnych (niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość immunizacyjna).

Diagnostyka

Diagnostyka obejmuje pełne i dokładne badanie internistyczne, a ponadto:

— morfologię krwi obwodowej:

- zwiększona limfocytoza wynosząca ponad $5,0 \times 10^9/l$, zazwyczaj powyżej $20,0 \times 10^9/l$ (dominują monomorficzne, małe limfocyty, charakterystyczna jest obecność w rozmazie resztek rozpadłych limfocytów, czyli cieni Gumprechta), początkowo bez zaburzeń innych komórek,
- niedokrwistość i małopłytkowość w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, rzadko granulocytopenia;

- biopsję aspiracyjną szpiku kostnego;
- stwierdzenie w surowicy krwi zwiększonej aktywności LDH, podwyższonego stężenia beta2-mikroglobuliny, niskiego stężenia gammaglobulin oraz poszczególnych immunoglobulin (rzadko obserwuje się gammadopatię monoklonalną, zwykle dotyczącą IgM) oraz dodatniego bezpośredniego testu antyglobulinowego (BTA);
- ocenę immunofenotypową limfocytów krwi obwodowej, która pozwala różnicować CLL i inne białaczki limfocytowe oraz chłoniaki. Komórki CLL charakteryzują się:
 - bardzo słabą ekspresją immunoglobulin powierzchniowych z obecnością jednego z dwóch łańcuchów lekkich immunoglobulin, kappa lub lambda,
 - obecnością co najmniej jednego antygeny pan-B (najczęściej CD19) w koekspresji z antygenami CD5 (przy braku innych markerów pan-T) i CD23,
 - brakiem ekspresji niesklasyfikowanego antygeny FMC7 oraz słabą ekspresją CD20 i CD79b,
- badania immunologiczne obejmujące również ocenę ekspresji antygenów o znaczeniu prognostycznym, takich jak ZAP70 i CD38;
- analizę cytogenetyczną — polegającą na poszukiwaniu wybranych aberracji chromosomowych metodą FISH, takich jak: delecja 11q (gen ATM), delecja 17p (gen p53), trisomia 12 i delecja 13q (gen RB1);
- badania obrazowe, przede wszystkim tomografię komputerową szyi, śródpiersia, jamy brzusznej i miednicy lub mniej przydatne USG jamy brzusznej i RTG klatki piersiowej, służące ocenie stopnia zajęcia węzłów centralnych i hepatosplenomegalii oraz nacieków pozawęzłowych.

Rozpoznanie CLL opiera się na następujących kryteriach zaproponowanych przez Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych (NCI, *National Cancer Institute*):

- limfocytoza krwi obwodowej większa niż 5,0 G/l;
- limfocyty morfologicznie dojrzałe, odsetek prolimfocytów i komórek limfoplazmocytowych nie przekracza 5%;
- limfocyty w biopsji aspiracyjnej stanowią powyżej 30% komórek (komórkowość szpiku prawidłowa);
- monoklonalna ekspresja łańcuchów lekkich immunoglobulin na limfocytach CLL;
- ekspresja antygenów pan-B;
- ekspresja CD5 i CD23.

Różnicowanie

Przewlekła białaczka limfocytowa wymaga różnicowania przede wszystkim z:

- chłoniakiem z komórek płaszczą (rozdział „Chłoniaki z dojrzałych, obwodowych limfocytów B”);
- chłoniakiem śledzionowym z krążącymi włochatymi komórkami (rozdział „Chłoniaki z dojrzałych, obwodowych limfocytów B”);
- chłoniakiem strefy brzeżnej (rozdział „Chłoniaki z dojrzałych, obwodowych limfocytów B”);
- białaczką włochatokomórkową (rzadki nowotwór dojrzałych limfocytów B, wyjątkowo T, stanowiący 2–3% wszystkich białaczek występująca u osób dorosłych; cechą charakterystyczną dla tej białaczki jest obecność we krwi obwodowej, szpiku i narządach limfatycznych małych komórek limfoidalnych z wypustkami cytoplazmatycznymi o charakterystycznym immunofenotypie — ekspresja antygenów CD11c, CD103, CD25 i FMC7; często niezbędne jest wykonanie trepanobiopsji szpiku z barwieniem na włókna retiku-

linowe i badaniem oporności fosfatazy kwaśnej na hamowanie winianem; u około 40% chorych obecne są nieprawidłowości w obrębie 5. chromosomu;

- białaczką prolimfocytową (bardzo rzadki nowotwór w 80% wywodzący się z komórek B; występuje najczęściej u osób starszych; charakteryzuje się znaczną splenomegalią i wysoką limfocytozą we krwi obwodowej z obecnością powyżej 55% prolimfocytów; o rozpoznaniu decyduje wygląd komórek nowotworowych oraz ich immunofenotyp; rokowanie jest złe, gdyż białaczka słabo reaguje na leczenie).

Obecność klonalnej limfocytozy o fenotypie charakterystycznym dla CLL, nieprzekraczającej jednak 5,0 G/l, przy braku zajęcia szpiku i narządów chłonnych, sugeruje obecność łagodnej limfocytozy.

Przebieg i rokowanie

Naturalna historia CLL charakteryzuje się dużą heterogennością. Pomimo że jest to choroba łagodna, to jednak tylko u około 30% chorych obserwuje się długie, nawet 10–20-letnie przeżycie, zwykle bez leczenia. U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii. Dlatego bardzo istotne dla precyzyjnej oceny rokowania i wyboru optymalnego leczenia jest określenie czynników prognostycznych.

Najstarszymi i nadal bardzo przydatnymi systemami rokowniczymi są dwie klasyfikacje Rai i Bineta (tab. 13), uwzględniające parametry kliniczne (limfadenopatia i hepatosplenomegalia) oraz laboratoryjne (niedokrwistość i małopłytkowość). Wadą tych klasyfikacji jest nieuwzględnianie wyników badań obrazowych oraz możliwej immunizacyjnej etiologii niedokrwistości i/lub małopłytkowości.

Komórkowe parametry związane z bardziej agresywnym przebiegiem CLL, które zarazem nie zależą od okresu zaawansowania według Rai czy Bineta, obejmują:

- aberracje chromosomowe 11(11q-) lub 17(17p-);
- brak somatycznej mutacji w aktywnych genach V_H immunoglobulin;

Tabela 13. Klasyfikacje kliniczne przewlekłej białaczki limfocytowej

Stopień	Odsetek chorych	Limfocytoza	Limfadenopatia	Powiększenie śledziony i/lub wątroby	Hb < 11 g/dl	PLT < 100 tys./ μ l	Mediana przeżycia (lata)
Klasyfikacja Rai							
0	30	+	–	–	–	–	12,5
I	25	+	+	–	–	–	8,4
II	25	+	±	+	–	–	6
III	10	+	±	±	+	–	1,5
IV	10	+	±	±	±	+	1,5
Klasyfikacja Bineta							
A	60	Zajęcie \leq 3 obszarów limfatycznych*					> 10
B	30	Zajęcie > 3 obszarów limfatycznych*					5
C	10	Hb < 10 g/dl lub PLT < 100 tys./ μ l					2

*Spośród 5 obszarów: powiększenie węzłów chłonnych (jedno- lub obustronnie) szyjnych, pachowych, pachwinowych, śledziony, wątroby; Hb — hemoglobina (*hemoglobin*), PLT (*platelets*) — płytki krwi

Tabela 14. Klasyfikacja przewlekłej białaczki limfocytowej, uwzględniająca nowe czynniki prognostyczne (Montillo i wsp. 2005)

Czynnik prognostyczny	Niskie ryzyko	Wysokie ryzyko
Klasyczne		
System Bineta	A	B, C
Naciekanie szpiku kostnego	Nierozlany	Rozlany
Atypowa morfologia	Nie	Tak
Czas zdwojenia limfocytozy	≤ 12 miesięcy	> 12 miesięcy
Nowe		
Markery surowicze*	Prawidłowe	Podwyższone
Kariotyp	Prawidłowy, 13q-	11q-, 17p-
CD38	≥ 30%	> 30%
IgV _H	Zmutowany	Niezmutowany
ZAP-70	Ujemny	Dodatni

*Beta₂-mikroglobulina, kinaza tymidynowa, sCD23; IgV_H — łańcuch ciężki immunoglobuliny

- ekspresję cytoplazmatyczną antygenu ZAP-70;
- czas zdwojenia limfocytozy poniżej 12 miesięcy;
- podwyższone stężenie beta2-mikroglobuliny;
- podwyższone stężenie rozpuszczalnego antygenu CD23;
- podwyższoną aktywność surowiczej kinazy tymidynowej;
- ekspresję błonową antygenu CD38.

Klasyfikację kliniczną CLL, uwzględniającą nowe czynniki prognostyczne przedstawiono w tabeli 14.

W przebiegu CLL stosunkowo często dochodzi do rozwoju powikłań autoimmunizacyjnych, takich jak niedokrwistość autoimmunohemolityczna (ok. 10–20% chorych), aplazja czysto czerwonekrwinkowa, małopłytkowość autoimmunizacyjna i granulocytopenia autoimmunizacyjna. Wydaje się, że zespoły te nie pogarszają rokowania w CLL i zwykle dobrze reagują na leczenie. Odrębnym problemem zaburzeń odpornościowych w CLL jest obniżenie odporności, powodujące u niektórych chorych znaczą podatność na infekcje (zarówno wirusowe, jak i bakteryjne), które są u nich częstą przyczyną zgonów.

Rokowanie pogarsza się w przypadku wystąpienia zespołu Richtera (ok. 10% chorych), czyli transformacji CLL do rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Jest to postać chłoniaka o dużym stopniu złośliwości, pierwotnie opornego na leczenie. Rzadko transformacja przyjmuje obraz chłoniaka z komórek płaszczą lub chłoniaka Hodgkina.

Zaburzenia regulacji funkcjonowania nadzoru odpornościowego leżą u podstaw częstszego występowania u chorych na CLL wtórnych nowotworów, najczęściej raka skóry, raka oskrzeli i czerniaka złośliwego.

Leczenie

Decyzja o leczeniu stanowi wypadkową stopnia zaawansowania CLL, obecności objawów choroby utrudniających funkcjonowanie chorego oraz jej aktywności, ocenianej w pewnym okresie, minimum 2 miesięcy. Wskazaniami do rozpoczęcia leczenia CLL są:

- objawy ogólne;
- naciekanie szpiku kostnego (postępująca niedokrwistość i/lub małopłytkowość);
- masywna splenomegalia (> 6 cm);
- masywna limfadenopatia (> 10 cm w największym wymiarze);
- ponad 50-procentowy wzrost limfocytozy w okresie krótszym niż 2 miesiące (lub czas podwojenia limfocytozy < 6 miesięcy);
- powikłania autoimmunizacyjne: niedokrwistość hemolityczna i/lub małopłytkowość immunizacyjna.

Ocenia się, że około 1/3 chorych na CLL wymaga leczenia w chwili rozpoznania, 1/3 po dłuższym okresie obserwacji, natomiast pozostali pacjenci w okresie Rai 0-II lub Bineta A lub B nie wymagają terapii.

Dotychczas zasadniczym celem leczenia CLL było utrzymywanie pod kontrolą limfocytozy oraz eliminowanie objawów ogólnych. Obecnie, wraz z wprowadzeniem nowych metod terapii, jego celem powinno być, szczególnie u osób młodszych, uzyskanie całkowitej remisji (a nawet eradykacji choroby resztkowej), co istotnie wydłuża czas wolny od choroby oraz czas całkowitego przeżycia, a także poprawia jakość życia z utrzymaniem aktywności zawodowej.

Obecnie wykorzystywane w terapii CLL leki lub grupy leków zestawiono w tabeli 15. Spośród leków alkilujących najczęściej stosuje się chlorambucyl, pomimo upływu ponad 40 lat od jego wprowadzenia jest uważany za metodę referencyjną w leczeniu CLL, szczególnie u osób starszych. Zastosowanie dużych podprogowych dawek tego leku pozwala uzyskać odpowiedź u 60–90% chorych. Cyklofosfamid wykazuje podobną do chlorambucylu aktywność, jednak jest podawany głównie w przypadku złej tolerancji leczenia chlorambucylem lub występowania powikłań autoimmunizacyjnych.

Spośród wielu analogów nukleozydów purynowych aktywność przeciwbiałaczkową wykazują kladrybina, fludarabina i pentostatyna. Kladrybina i fludarabina cechują się podobną skutecznością, indukując zarazem znamienne większy odsetek odpowiedzi oraz całkowitych remisji, w porównaniu z lekami alkilującymi. Z randomizowanych badań wynika jednak, że efekt ten nie przekłada się na czas przeżycia chorych leczonych tymi lekami w I linii i jest on w obydwu grupach podobny. Fludarabina lub kladrybina skojarzone z innymi lekami cytostaticznymi mogą być bardziej skuteczne od monoterapii. Do standardów leczenia CLL można już zaliczyć połączenie tych leków z cyklofosfamidem, zwłaszcza u młodszych chorych.

Tabela 15. Aktualnie dostępne metody leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną

Leki alkilujące ± prednison (chlorambucil, cyklofosfamid)
Złożona chemioterapia zawierająca leki alkilujące ± antracykliny (COP, CHOP)
Analogi puryn (kladrybina, fludarabina, pentostatyna)
Leczenie skojarzone z uwzględnieniem analogów puryn (FC, CC, FCM, CMC)
Przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab, rituksimab)
Chemoimmunoterapia (FCR, RCC, FluCam)
Procedury przeszczepowe (auto, allo, RIC)

COP — cyklofosfamid, winkrystyna, prednison; CHOP — cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednison; FC — fludarabina, cyklofosfamid; CC — kladrybina, cyklofosfamid; FCM — fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron; CMC — kladrybina, mitoksantron, cyklofosfamid; FCR — fludarabina, cyklofosfamid, rituksimab; RCC — fludarabina, cyklofosfamid, rituksimab; FluCam — fludarabina, alemtuzumab; RIC — przeszczep ze zredukowanym kondycjonowaniem

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych spowodowało istotny postęp w terapii CLL. Obecnie wykorzystuje się dwa z nich: alemtuzumab (anty CD52) i rituksimab (anty CD20). Alemtuzumab wykazuje wyraźną przewagę w eliminacji komórek nowotworowych we krwi i szpiku kostnym, natomiast jest mniej aktywny w obrębie znacznie powiększonych węzłów chłonnych i innych lokalizacjach narządowych. Jest on lekiem z wyboru u pierwotnie opornych na chemioterapię chorych z mutacją p53. Istotną wadą tego preparatu jest jego działanie immunosupresyjne, wymagające profilaktycznej antybiotykoterapii oraz monitorowania liczby komórek CD4 i reaktywacji wirusa cytomegalii. Skuteczność rituksimabu w monoterapii jest niezadowolająca, dlatego obecnie stosuje się go w połączeniu z cyklofosfamidem i kladrybiną lub fludarabiną. W takich schematach przeciwciało to jest szczególnie aktywne u chorych z dużą masą węzłów chłonnych.

Przeszczepianie allogenicznych komórek krwiotwórczych jest standardowym postępowaniem w CLL odpornej na analogi puryn lub z delecją p53 u młodszych chorych.

W fazie badań klinicznych znajduje się wiele nowych leków, które wykazują znaczną skuteczność w terapii CLL. Do szczególnie obiecujących należą nowe przeciwciała monoklonalne (lumiliksimumab: anty CD23, apolizumab: CHIR-12.12: anty CD40, humax: anty CD20), a także inhibitory angiogenezy (talidomid, lenalidomid) oraz oligonukleotydy antysens.

Zalecane piśmiennictwo

- Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. i wsp. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198–206.
- Cheson B.D., Bennett J.M., Grever M. i wsp. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87: 4990–4997.
- Gale R.P., Rai K.R. New insights into a chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1987; 1: 677–679.
- Montillo M., Hamblin T., Hallek M. i wsp. Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for risk-adapted therapeutic strategies. *Haematologica* 2005; 90: 391–399.
- Montserrat E., Binet J.L., Catovsky D. i wsp. 5th International Workshop on chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Res.* 1992; 16: 717–720.
- Rai K.R., Han T. Prognostic factors and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 1990; 4: 447–456.
- Rai K.R., Montserrat E. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Hematol.* 1987; 24: 252–256.
- Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P., Chanana A.D., Levy R.N., Pasternack B.S. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219–234.
- Rai K.R., Wasil T., Iqbal U. i wsp. Clinical staging and prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2004; 18: 795–805.
- Rai K.R. Progress in chronic lymphocytic leukaemia: a historical perspective. *Baillieres Clin. Haematol.* 1993; 6: 757–765.
- Robak T. Current treatment options in hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. *Cancer Treat. Rev.* 2006; 32: 365–376.
- Robak T. New agents in chronic lymphocytic leukemia. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2006; 7: 200–212.
- Robak T. The place of cladribine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a 10-year experience in Poland. *Ann. Hematol.* 2005; 84: 63–70.
- Robak T. Therapy of chronic lymphocytic leukemia with purine analogs and monoclonal antibodies. *Transfus Apher. Sci.* 2005; 32: 33–44.
- Robak T. Therapy of chronic lymphocytic leukaemia with purine nucleoside analogues: facts and controversies. *Drugs Aging.* 2005; 22: 983–1012.
- Robak T. Współczesne możliwości terapeutyczne w przewlekłej białaczkę limfatycznej. *Acta Haematol. Pol.* 2006; 37 (supl. 1): 41–51.

Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrazje plazmocytowe

Anna Dmoszyńska

Wprowadzenie

Szpiczaki plazmocytowe (inaczej szpiczak mnogi, *multiple myeloma*) to grupa chorób nowotworowych, w przebiegu których dochodzi do klonalnej proliferacji atypowych plazmocytów najczęściej lokalizującej się w kościach płaskich. Rozwój choroby jest wieloetapowy. W pierwszym etapie dochodzi do unieśmiertelnienia komórki B (najprawdopodobniej pamięci odpornościowej) w następstwie translokacji chromosomowych w regionie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin. Czas, jaki upływa od tego pierwszego zdarzenia do wystąpienia jawnych objawów choroby, bywa długi i może wynosić 20–30 lat. Zachorowalność na szpiczaka wynosi średnio 4 na 100 tys. mieszkańców i nie wykazuje większych różnic geograficznych. Nieco częściej chorują mężczyźni i przedstawiciele rasy czarnej. W Polsce w 2002 roku zarejestrowano 960 nowych zachorowań, ale wydaje się, że liczba ta jest niedoszacowana.

Do charakterystycznych cech klinicznych szpiczaka plazmocyтового zalicza się:

- nadprodukcję białka monoklonalnego, którym najczęściej jest immunoglobulina G, rzadziej immunoglobulina A, a bardzo rzadko immunoglobulina D. W około 15% przypadków białkiem monoklonalnym nie jest cała cząsteczka immunoglobuliny, a jedynie jej łańcuchy lekkie κ lub λ ;
- stłumienie prawidłowego utkania szpiku: niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia;
- zniszczenie tkanki kostnej: zmiany osteolityczne, złamania patologiczne, hiperkalcemia;
- zespół nadlepkkości;
- niewydolność nerek.

Cel postępowania

Celem jest ustalenie rozpoznania oraz wykluczenie innych chorób powodujących podobne zmiany w szpiku i w krwi obwodowej. Diagnozę powinien postawić hematolog na podstawie biopsji aspiracyjnej szpiku, trepanobiopsji oraz badań cytoogenetycznych i cytofluorymetrycznych, proteinogramu i badań w kierunku białka monoklonalnego krwi i moczu, obrazu krwi obwodowej oraz badań radiologicznych kośćca. Podstawowe jest odróżnienie szpiczaka plazmocyтового od gammapatii monoklonalnej, która nie wymaga terapii. Poza rzadkimi przypadkami wyleczonymi za pomocą przeszczepienia allogenicznego komórek krwiotwórczych choroba jest nieuleczalna, więc celem terapii jest wydłużenie przeżycia jej obecności oraz uzyskanie najlepszej możliwej jakości życia przez zapobieganie powikłaniom i ich zwalczanie.

Miejsce rozpoznania i leczenia

Miejscem rozpoznawania i leczenia są kliniki hematologii i oddziały hematologiczne dysponujące wyżej wymienionymi możliwościami diagnostycznymi, w szczególności zatrudniające doświadczonego hematopatologa i posiadające pracownię cytogenetyczną. Leczenie chorych poniżej 70. roku życia odbywa się w ośrodkach dysponujących możliwością przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (z wyjątkiem leczenia wstępnego i potransplantacyjnego).

Należy zwrócić uwagę na obecność przyspieszonego OB, niedokrwistości normocytowej oraz białka Bence-Jonesa w moczu — objawy te powinny skłonić lekarza wcześniejszego kontaktu do skierowania chorego do hematologa.

Diagnostyka

Do podstawowych badań w zakresie postępowania diagnostycznego należą:

- wywiad zmierzający do stwierdzenia obecności objawów kostnych (ból, złamania patologiczne), hematologicznych (niedokrwistości normocytowej), czasu ich utrzymywania się;
- badanie przedmiotowe: ocena natężenia niedokrwistości, obecności zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego;
- badania laboratoryjne: morfologia, rozmaz, płytki krwi, retykuloocyty, badanie cytologiczne szpiku, trepanobiopsja szpiku z oceną histopatologiczną (pod kątem obecności nacieku plazmacytów), badanie cytogenetyczne; ponadto: badania biochemiczne, RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, a w razie potrzeby badania tomografii komputerowej oraz inne wynikające ze wskazań;
- badania hematologiczne krwi obwodowej (należy je powtórzyć kilkakrotnie w celu określenia kinetyki zmian poszczególnych parametrów).

Badania specjalne obecnie wprowadzane do diagnostyki szpiczaka, które mogą być konieczne w niektórych przypadkach, obejmują:

- hybrydyzację fluorescencyjną *in situ* (FISH);
- reakcję łańcuchowej polimerazy (PCR) w celu wykrycia mutacji punktowych lub rearanżacji genów.

W tabeli 16 przedstawiono kryteria rozpoznania szpiczaka plazmacytowego, zaś w tabeli 17 — stopnie zaawansowania klinicznego choroby.

W 2006 roku Durie opublikował rozszerzoną klasyfikację (*Durie/Salmon plus staging system*), w której uwzględnił zmiany w badaniach obrazowych (MR, FDG, PET).

- stadium I A — pojedynczy guz szpiczakowy lub ograniczone zmiany w badaniach obrazowych;
- stadium II A/B — 5–20 zmian ogniskowych;
- stadium III A/B — powyżej 20 zmian ogniskowych.

Zaleca się także, aby posługiwać się wskaźnikiem ISS (*International Staging System*) opracowanym przez międzynarodową grupę ekspertów (tab. 18).

Ważne dla rokowania są również inne czynniki, które zestawiono w tabeli 19.

W wyniku ustaleń między grupami badawczymi w Europie i Stanach Zjednoczonych w 2006 roku opublikowano zunifikowane kryteria odpowiedzi na leczenie, które uwzględniają badanie wolnych łańcuchów lekkich we krwi i w moczu. Badanie to umożliwia monitorowanie chorych z niewydzielającą bądź skąpo wydzielającą postacią szpiczaka, a także chorych z amyloidozą. U osób tych do tej pory nie można było ocenić ilościowo białka monoklonalnego we krwi i/lub w moczu. Określenie stężenia wolnych łańcuchów lekkich we krwi i/lub

Tabela 16. Kryteria diagnostyczne szpiczaka plazmocytoowego

Kryteria duże	Kryteria małe
1. Obecność plazmocytów w biopsji tkankowej 2. Plazmocyty w szpiku > 30% 3. Białko monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> • IgG w surowicy > 35 g/l • IgA w surowicy > 20 g/l • łańcuchy lekkie w moczu > 1 g/d. 	1. Plazmocyty w szpiku 10-30% 2. Białko w surowicy w mniejszym stężeniu niż w kryteriach dużych 3. Ogniska osteolityczne w kościach 4. IgG < 6 g/l, IgA < 1 g/l, IgM < 0,5 g/l
Rozpoznanie: 1 kryterium duże + 1 kryterium małe, 3 kryteria małe, w tym 1 + 2	

Tabela 17. Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby według Durie i Salmona

Stadium	Charakterystyka
Stadium I (mała masa nowotworu)	Wszystkie poniższe parametry: Stężenie Hb > 10 g/dl (6,205 mmol/l) Stężenie białka monoklonalnego M: IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l Stężenie wapnia w surowicy ≤ 5,5 mg/dl (≤ 2,75 mmol/l) Dobowe wydalanie wapnia z moczem < 150 mg/dl (< 4 mmol/l) Dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich < 4 g Bez zmian kostrych lub pojedyncze ogniska osteolityczne
Stadium II (pośrednia masa nowotworu)	Parametry nieodpowiadające stadium I i III
Stadium III (duża masa nowotworu)	Obecny przynajmniej jeden z następujących parametrów: Stężenie Hb < 8,5 g/dl (< 5,27 mmol/l) Stężenie białka monoklonalnego M: IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l Stężenie wapnia w surowicy > 5,5 mg/dl (> 2,75 mmol/l) Dobowe wydalanie wapnia z moczem > 150 mg/dl (> 4 mmol/l) Dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich > 12 g Liczne zmiany osteolityczne
Wydolność nerek	Charakterystyka
A	Stężenie kreatyniny w surowicy < 2 mg/dl (176,9 μmol/l)
B	Stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl (176,9 μmol/l)

w moczu oraz wskaźnika κ/λ pozwala na monitorowanie leczenia chorych z niewydzielającą postacią szpiczaka plazmocytoowego. Wartości prawidłowe wolnych łańcuchów lekkich w surowicy wynoszą: κ 3,3–19,4 mg/l, λ 5,7–26 mg/l, a stosunek κ/λ 0,26–1,65. W moczu natomiast wartości te są następujące: κ 1,35–24,19 mg/l, λ 0,24–6,66 mg/l, a stosunek κ/λ 2,0–10,37. Jeśli wskaźnik ten jest mniejszy niż 0,26, to wskazuje na obecność monoklonal-

Tabela 18. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna (ISS)

Stadium	Charakterystyka	Średnie przeżycie
1	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/dl}$ $\text{Alb} \geq 3,5 \text{ g/dl}$	62 miesiące
2	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/dl}$ $\text{Alb} < 3,5 \text{ g/dl}$ lub $\beta 2m 3,5\text{--}5,5 \text{ g/dl}$	44 miesiące
3	$\beta 2m > 5,5 \text{ mg/dl}$	29 miesięcy

Tabela 19. Ważniejsze niekorzystne czynniki rokownicze

Zaburzenia chromosomowe	Stężenie $\beta 2m \geq 3 \text{ mg/dl}$
Delecja 13q	Stężenie albumin $< 3,5 \text{ g/ml}$
Monosomia 13	Dehydrogenaza kwasu mlekowego $\geq 190 \text{ j./l}$
t (4; 14); (14;16)	Typ łańcucha ciężkiego Iga
t (11; 14)	Liczba krwinek płytkowych $< 130\ 000 \mu\text{l}$
Translokacja 14q32	Indeks znakowanej tymidyny (Li) $> 3\%$
Wiek > 65 . rż.	Białko Bence-Jonesa Obecne

Tabela 20. Ocena odpowiedzi na leczenie

Rodzaj odpowiedzi	Kryteria
CR	Nieobecność wolnych łańcuchów lekkich w surowicy i moczu Mniej niż 5% plazmocytów w szpiku Brak zmian szpikowych w tkankach miękkich
sCR	Wszystkie wyżej wymienione Prawidłowy stosunek κ/λ Brak klonalnych plazmocytów wykazany metodą immunohistochemiczną lub immunofluorescencyjną
VGPR	$\geq 90\%$ redukcja białka M we krwi Mniej niż 100 mg/d. w moczu
PR	$\geq 50\%$ redukcja białka M w surowicy $\geq 90\%$ redukcja białka M w moczu $\geq 50\%$ redukcja nacieków w tkankach miękkich

CR (complete response) — odpowiedź całkowita; SCR (stringent complete response) — „przekonująca” odpowiedź całkowita; VGPR (very good partial response) — bardzo dobra odpowiedź częściowa; PR (partial response) — odpowiedź częściowa

nego łańcucha λ , a jeśli jest większy niż 1,65, to świadczy o obecności monoklonalnego łańcucha κ (tab. 20).

Leczenie

Mimo niewątpliwych postępów w terapii szpiczaka plazmocytowego choroba ta nadal pozostaje nieuleczalna. Prawie połowa chorych wykazuje oporność na leczenie I linii, a u tych,

kórzcy na nie odpowiedzieli, w miarę trwania choroby obserwuje się narastającą oporność, a mediana czasu przeżycia wynosi 30–50 miesięcy.

Od wielu lat transplantacja autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ABSCT, *autologous blood stem cell transplantation*) jest standardowym postępowaniem u chorych z *de novo* rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym w wieku poniżej 70 lat. W tym roku mija 20 lat od wykonania pierwszej transplantacji autologicznego szpiku w szpiczaku plazmocytowym. Obecnie rocznie przeprowadza się w Europie ponad 8000 tych procedur. Jest to jedyna metoda, która w sposób niebudzący wątpliwości powoduje wydłużenie całkowitego przeżycia chorych w porównaniu ze standardowymi chemioterapiami.

Grupa francuska IFM (*Intergroupe Francophone du Myelome*) dowiodła, że podwójna (tzw. tandemowa), autologiczna transplantacja komórek macierzystych krwi obwodowej (PBSCT, *peripheral blood stem cell transplantation*) zastosowana u chorych na szpiczaka skutkuje dalszym wydłużeniem czasu przeżycia w porównaniu z pojedynczą PBSCT.

Główną zaletą transplantacji allogenicznej jest stwierdzony przez wielu autorów efekt „przeszczep przeciwko szpiczakowi” (GVM, *graft versus myeloma*), za który odpowiedzialne są immunokompetentne limfocyty dawcy. Jednak procedura ta nadal wiąże się z dużą śmiertelnością, wynoszącą 15–30%. Z tego względu przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych jest zarezerwowane dla młodszych chorych posiadających dawcę rodzinnego lub dawcę niespokrewnionego identycznego w 10/10 antygenów HLA.

Ogólne zasady

W postaciach objawowych leczenie rozpoczyna się bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania. W tabeli 21 podano częstość wykonywania badań kontrolnych w czasie leczenia.

W postaciach bezobjawowych lub „tłących” (*smouldering*) możliwe jest opóźnienie leczenia około 2–3 miesiące lub do czasu progresji choroby. W tym okresie należy określić biochemiczne i genetyczne czynniki rokownicze, takie jak: ploidia, delecja chromosomu 13, translokacja 4:14 i 14:16. Pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, o ile to możliwe, należy włączyć do badań klinicznych nad nowymi lekami, a chorych ze standardowym ryzykiem oraz osoby z pełnoobjawowym szpiczakiem plazmocytowym w zależności od wieku kwalifikować do chemioterapii wysokimi dawkami leków wspomaganą auto-PBSCT lub do leczenia skojarzoną chemioterapią według układów MPT, CTD lub innych (tab. 22, 23).

Na rycinie 3 przedstawiono algorytm postępowania u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym.

Schematy terapii stosowane w leczeniu indukującym remisję przed PBSCT zaprezentowano w tabeli 22. Po uzyskaniu remisji całkowitej lub dobrej częściowej stosuje się leczenie

Tabela 21. Częstość wykonywania badań kontrolnych

Rodzaj badań	W czasie leczenia indukcyjnego	W czasie leczenia podtrzymującego
Mielogram	Co 2 miesiące	Co 6 miesięcy
Stężenie białka M	Co miesiąc	Co 3 miesiące
RTG kości	Co 6 miesięcy	Co 12 miesięcy
Dobowe wydalanie wapnia w moczu	Co 2 miesiące	W zależności od potrzeb
Stężenie kwasu moczowego	W czasie każdego intensywnego kursu leczenia	W zależności od potrzeb

Tabela 22. Leczenie indukcyjne przed antologiczną transplantacją komórek macierzystych krwi obwodowej (PBSCT) — schemat leczenia

	Dawka	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
Schemat CTD				
Cyklofosfamid	500 mg/m ² lub 625 mg/m ²	<i>i.v.</i> <i>p.o.</i>	1.	Cykle podawać co 3 tygodnie, powtórzyć 4 ×
Talidomid	100 mg	<i>p.o.</i>	<i>a'la longue</i>	
Deksametazon	20 mg	<i>p.o.</i>	1.–4., 8.–11.	
Schemat EDAP				
Etopozyd	100 mg/m ² /d.	<i>i.v.</i>	1.–4.	Ciągła infuzja 12-godzinna
Cisplatyna	25 mg/m ² /d.	<i>i.v.</i>	1.–4.	Wlew 2 h 500 ml 0,9% NaCl
Deksametazon	40 mg/d.	<i>i.v.</i>	1.–5.	
Ara-C	1,0 g/m ² /d.	<i>i.v.</i>	5.	
GM-CSF	400 µg/d.	<i>s.c.</i>	od 6. do czasu aferezy	
Schemat VAD				
Winkrystyna	0,5 mg/d.	<i>i.v.</i>	1.–4.	Ciągła infuzja 24-godzinna lub dożylnie*
Dokсорubicyna	9 mg/m ² /d.	<i>i.v.</i>	1.–4.	
Deksametazon	40 mg/d.	<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>	1.–4. 9.–12.	
			17.–20.	

*Nie stwierdzono większej efektywności podawania leków w 24-godzinnej ciągłej infuzji (wymagane jest wkłucie do żyły centralnej); można skracać czas podawania do 12–18 godzin lub stosować 15–30-minutowe wlewy dożylne (wkłucie obwodowe)

Tabela 23. Schemat mieloablacyjny — melfalan w wysokiej dawce

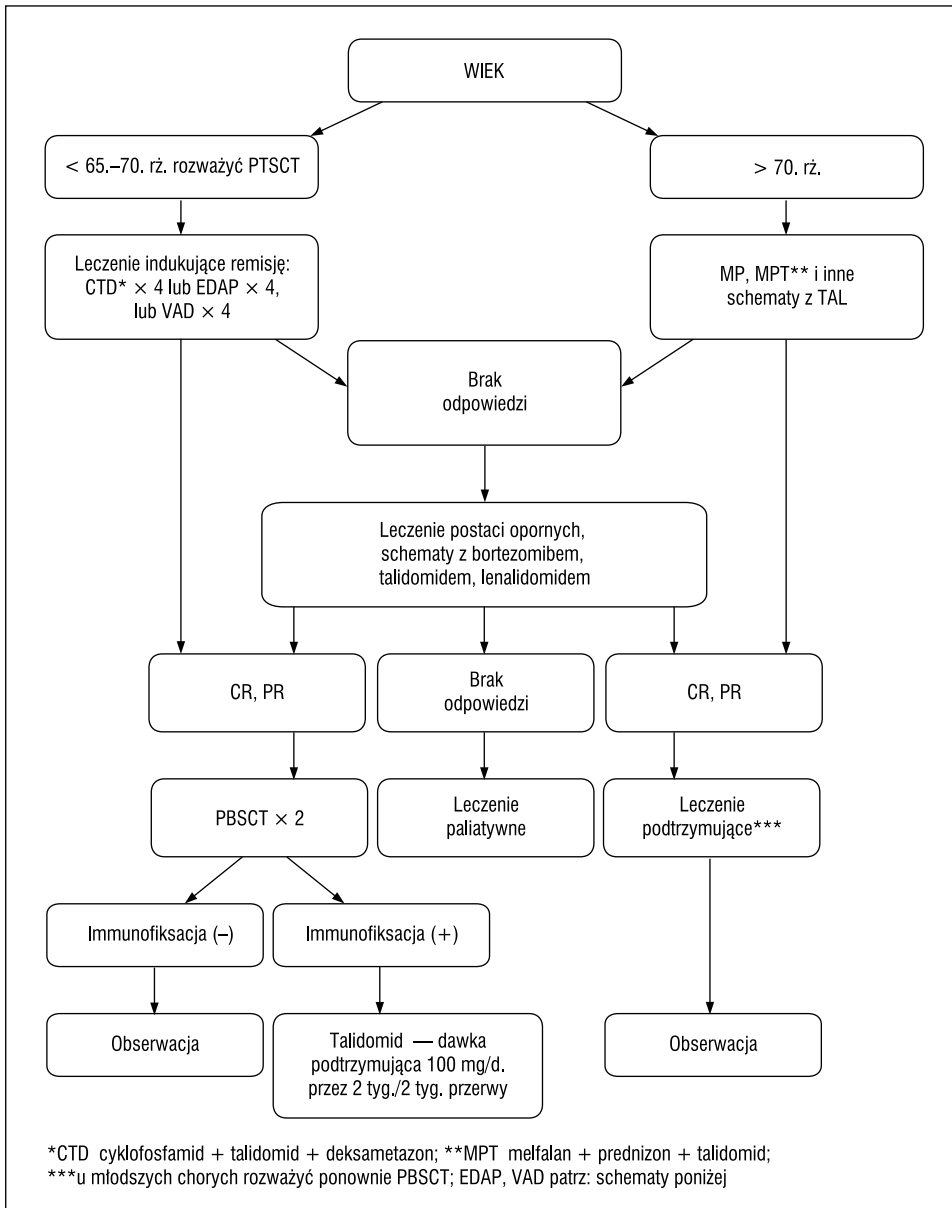
Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania
Melfalan	140–200 mg/m ² /d.	<i>i.v.</i>	1.
Reinfuzja komórek macierzystych		<i>i.v.</i>	3.

mobilizujące (tab. 24). Następnie chorych poddaje się terapii mieloablacyjnej według schematów wymienionych w tabeli 23.

Leczenie postaci opornych i nawrotowych

Pierwszym lekiem, którego zastosowanie stało się przełomem w leczeniu opornej/nawrotowej postaci szpiczaka, był talidomid. W tabeli 25 przedstawiono schematy leczenia skojarzonego z talidomidem. Aktualnie zalecaną dawką talidomidu jest 100–200 mg/d., co znacznie ogranicza działania niepożądane występujące przy większych dawkach, nie zmniejszając skuteczności leczenia.

Niedawno w Stanach Zjednoczonych został zarejestrowany analog talidomidu, lenalidomid, który w skojarzeniu z deksametasonem wywołuje odpowiedź u około 60% chorych



Rycina 3. Algorytm postępowania u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym

z oporną postacią szpiczaka. Jeszcze lepsze wyniki uzyskuje się u chorych z nowo zdiagnozowaną chorobą, odsetek odpowiedzi wynosi wówczas ponad 80%.

Nowym lekiem przeciwnowotworowym jest bortezomib o odmiennym od cytostatyków mechanizmie działania, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje enzymy wchodzące w skład kompleksu proteasomu. Proces hamowania proteasomu zaburza czynność licznych wewnątrzkomórkowych białek niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania komórki. Borte-

Tabela 24. Schematy mobilizacyjne

	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
CPA + G-CSF				
Cyklofosfamid (CPA)	3–7 g/m ² /d.	<i>i.v.</i>	1.	Wlew 60 min 500 ml 5% glukozy
Mesna	3,2–5,6 g/m ² /d.	<i>i.v.</i>	1.	Podzielony na 4 dawki 0, 4, 8, 12 h po cyklofosfamidzie
G-CSF	10 μ/kg/d.	<i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i>	Od 5. dnia po CPA aż do kolekcjonowania komórek CD34+ z krwi	
ETOPOZYD + G-CSF				
Etopozyd (VEP)	1,6 g/m ² /d.	<i>i.v.</i>	1.	Wlew 24 h
G-CSF	10 μ/kg/d.	<i>i.v.</i> lub <i>s.c.</i>	Od 3. dnia po VEP aż do kolekcjonowania komórek CD34+ z krwi	
Aferezy komórek macierzystych należy wykonać 10–14 dni po CPA (preparat przeszczepowy powinien zawierać przynajmniej 2 × 10 ⁶ CD34+/kg mc. + preparat ratunkowy)				

Tabela 25. Schematy skojarzone z talidomidem

	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
MPT				
Melfalan	4 mg/m ²	<i>p.o.</i>	1.–7.	Cykle powtarzane co 4 tygodnie (do 6)
Prednizon	40 mg/m ²	<i>p.o.</i>	1.–7.	
Talidomid (TAL)	100 mg	<i>p.o.</i>	<i>a'la longue</i>	
ThaDD				
TAL	100 mg	<i>p.o.</i>	<i>a'la longue</i>	
Pegylowana doksorubicyna	40 mg/m ²	<i>i.v.</i>	1 infuzja dożylna	Cykle powtarzane co 4 tygodnie
Deksametazon	40 mg/m ²	<i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i>	1.–4. 9.–12.	
TAL + DEX				
TAL	50–100 mg/d.	<i>p.o.</i>	<i>a'la longue</i>	
DEX	40 mg/d.	<i>i.v.</i>	1.–4.	Cykle powtarzane co miesiąc

zomib działa wielokierunkowo na mechanizmy regulacyjne komórek nowotworowych i w konsekwencji hamuje ważne procesy odpowiedzialne za proliferację komórek szpiczakowych.

Miejsce bortezomibu w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego nadal jest nieustalone. Lek stosowano zarówno w terapii II, III linii, jak i w leczeniu pierwszoliniowym. I mimo że odsetek uzyskanych odpowiedzi u chorych nowo zdiagnozowanych był znacząco większy (83% vs. 35%), to czas wolny od objawów choroby nie był dłuższy. Schematy leczenia skojarzonego z bortezomibem przedstawiono w tabeli 26.

Tabela 26. Schematy skojarzone z bortezomibem

	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
BORTEZOMIB + TAL				
Bortezomib	1 mg/m ² /d.	<i>i.v.</i>	1., 4., 8., 11.	Cykle 21-dniowe
Talidomid	50–200 mg/d.	<i>p.o.</i>	<i>a'la longue</i>	Do momentu wystąpienia objawów nietolerancji lub progresji choroby
BORTEZOMIB + DEX				
Bortezomib	1,3 mg/m ² /d.	<i>i.v.</i>	1., 4., 8., 11.	Cykle 3-tygodniowe, do 6–8
Deksametazon	20–40 mg/m ² /d.	<i>i.v.</i>	1.–4., 9.–12., 17.–20.	cykli

Niezwykle ważny dla komfortu chorego jest fakt, że większość nowych leków immunomodulujących można przyjmować doustnie. Unika się w ten sposób konieczności zakładania centralnych wkłuc, ciągłej kilkudniowej infuzji leków (koniecznej w przypadku schematu VAD), co skutkuje powikłaniami infekcyjnymi i zakrzepowymi. Ponadto stosowane często w układach wielolekowych antracykliny są kardiotoxyczne, co u chorych w starszym wieku może być niebezpieczne. Obecnie w wielu ośrodkach hematologicznych zrezygnowano z terapii VAD, zastępując ją układami doustnymi, np. CTD, MPT.

Leczenie wspomagające

Integralną częścią terapii szpiczaka plazmocytozowego jest wieloprofilowe leczenie wspomagające, które obejmuje niżej wymienione postępowanie:

- zapobieganie niewydolności nerek:
 - zmniejszenie stężenia białka całkowitego w surowicy — plazmaferezy,
 - uzyskanie 2–2,5 l moczu/d. przez odpowiednie nawodnienie chorego,
 - efektywne leczenie wyjąławiające dróg moczowe,
 - unikanie leków nefrotoksycznych (np. aminoglikozydów),
 - zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy, inhibitory oksydazy ksantynowej; — allopurinol 3 × 100–200 mg/d. (do 900 mg/d.);
- leczenie antyosteolityczne:
 - pamidronian 90 mg *i.v.* w 500 ml 0,9% NaCl w 4-godzinny wlewie co 4 tygodnie lub 30 mg *i.v.* w 500 ml 0,9% NaCl w 2-godzinny wlewie co 1 tydzień,
 - kłodronian 1600–2400 mg/d. (2–3 × 800 mg) *p.o. a la longue*,
 - zoledronian 2–8 mg *i.v.* w 500 ml 0,9% NaCl w 5–30-minutowym wlewie co 4 tygodnie;
- leczenie niedokrwistości:
 - epoetyna beta: dawka początkowa 30 000 jm. *s.c.* 1 × w tygodniu
 - epoetyna alfa: dawka początkowa: 10 000 jm. *s.c.* 3 × w tygodniu lub: 40 000 jm. *s.c.* 1 × w tygodniu (po 4 tygodniach → wzrost stężenia HGB < 1 g/dl → kontynuacja następne 4 tygodnie → wzrost stężenia HGB < 1 g/dl → zakończenie leczenia; po 4 tygodniach → wzrost stężenia HGB > 2 g/dl lub HGB = 12 g/dl → zakończenie leczenia → ewentualne ustalenie dawki podtrzymującej;
 - darbepoetyna alfa: dawka początkowa 2,25 μg/kg mc. 1 × w tygodniu (4 tygodnie → → zwiększenie stężenia HGB < 1 g/dl → podwojenie dawki → 4 tygodnie → zwiększenie

stężenia HGB < 1 g/dl → zakończenie leczenia; zwiększenie stężenia HGB > 1 g/dl w okresie 2 tygodni → redukcja dawki; zwiększenie stężenia HGB > 14 g/dl → zaprzestanie leczenia; kontynuacja leczenia dawką 1,12 μg/kg mc. 1 × w tygodniu, gdy HGB < 13 g/dl, lub dawką 500 μg co 3 tygodnie;

- leczenie hiperkalcemii:
 - wymuszanie diurezy (odpowiednie nawodnienie + furosemid),
 - podawanie preparatów glikokortykoidów: deksametazon 8-16 mg/d. *i.v.*,
 - stosowanie bisfosfonianów: klodronian 300 mg/d. *i.v.* w 1-godzinym wlewie, 250 ml 0,9% NaCl; 1–5 dni,
 - syntetyczna kalcytonina łososiowa 5–10 jm./kg/d. *i.v.* w 6-godzinym wlewie, 500 ml 0,9% NaCl; doraźnie lub 5–10 jm./kg/d. *s.c.* lub *i.m.* w 1–2 dawkach,
 - hemodializa;
- leczenie hiperproteinemii i zaburzeń krzepnięcia:
 - plazmafereza z substytucją albumin i/lub czynników krzepnięcia;
- radioterapia:
 - miejscowa — odbarczająca w celu zmniejszenia masy nowotworowej lub bólów opornych na leczenie farmakologiczne: 20–30 Gy,
 - napromienianie 1/3–1/2 ciała — zaawansowana choroba nowotworowa — leczenie paliatywne: 6–8 Gy na każdą połowę ciała co 4–6 tygodni.

Makroglobulinemia Waldenströma

Wprowadzenie

Makroglobulinemia Waldenströma to choroba charakteryzująca się nowotworowym rozrostem limfoplazmocytołów w szpiku, węzłach chłonnych i śledzionie. Komórki nowotworowe wytwarzają białko monoklonalne klasy IgM. Zapadalność roczną szacuje się na 2 na milion u kobiet i 3 na milion u mężczyzn. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 64 lata. Jedynym uznanym czynnikiem predysponującym jest poprzedzająca gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS, *monoclonal gammopathy of unknown significance*). Uważa się, że komórka ulegająca transformacji nowotworowej jest komórka pamięci odpornościowej.

Diagnostyka

Stosuje się taką diagnostykę, jak w szpiczaku plazmocytowym, z tym że rozpoznanie laboratoryjne opiera się na stwierdzeniu obecności białka monoklonalnego IgM, nacieczeniu szpiku małymi limfocytami różnicującymi się w kierunku plazmocytołów o fenotypie powierzchniowym IgM+, CD5±, CD10–, CD19+, CD20+, CD23–, bez CD138 charakterystycznym dla szpiczaka.

Leczenie

Makroglobulinemia Waldenströma jest chorobą nieuleczalną, a średni czas przeżycia wynosi około 5 lat pomimo terapii. Najczęściej stosuje się schematy lecznicze wykorzystywane w chłoniakach o małym stopniu złośliwości zawierające leki alkilujące (LOP, COP, CHOP). W przypadku oporności na leczenie wykorzystuje się także analogi puryn (kladrybina i fludarabina). Korzystne jest również dołączenie do programów leczniczych przeciwciała monoklonalnego anty CD20 (rituksymab).

Choroby łańcuchów ciężkich

Choroby łańcuchów ciężkich są rzadkimi postaciami gammapatii monoklonalnej, cechującymi się nowotworowym rozrostem limfoplazmocytów. Obraz kliniczny zależy od izotypu łańcuchów ciężkich. Wyróżnia się chorobę łańcucha ciężkiego α , γ i μ .

Choroba łańcucha α jest najczęstszą spośród chorób łańcuchów ciężkich, opisaną w 1968 roku. Zwykle występuje w młodym wieku. Choroba ewoluje od początkowo łagodniej postaci do agresywnie przebiegającego chłoniaka. Charakteryzuje się nacieczeniem ścian jelita cienkiego przez limfoplazmocyty, co objawia się przewlekłą biegunką, upośledzeniem wchłaniania oraz znacznym powiększeniem węzłów chłonnych jamy brzusznej.

Diagnostyka jest oparta na dokładnym badaniu internistycznym wspartym biopsją jelita. Rozpoznanie ustala się, oznaczając wolny łańcuch α w płynach ustrojowych za pomocą kombinacji elektroforezy, immunoelektroforezy i immunofiksacji. W leczeniu zaleca się zastosowanie antybiotyków aktywnych wobec *Campylobacter jejuni* (głównie tetracyklin) przez 6–8 miesięcy, co pozwala uzyskać remisję (całkowitą lub częściową) u około 53% chorych. Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wynosi około 75%, a przeżyć wolnych od choroby — 43%.

Choroba łańcucha gamma została opisana w 1964 roku. Dotychczas opisano na świecie około 100 przypadków tej choroby. Rozpoznanie opiera się na wykryciu wytwarzania monoklonalnego łańcucha γ . Choroba występuje u osób w różnym wieku, ale najczęściej około 60. roku życia. Charakteryzuje się gorączką, powiększeniem węzłów chłonnych, wątroby i śledziony. Często zajęty jest pierścień Waldeyera, co powoduje utrudnienie odpływu chłonki i obrzęk tej okolicy. W leczeniu stosuje się leki alkilujące w skojarzeniu z kortykosteroidami i analogi puryn (patrz: „Chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B”).

Chorobę łańcucha μ opisali w 1969 roku Forte i wsp. Dotychczas na świecie opisano około 30 przypadków tej choroby. Średni wiek zachorowania to 60 lat, ale może wystąpić również u osób młodszych. U niektórych chorych równocześnie stwierdza się obecność tocznia rumieniowatego układowego i marskości wątroby. Choroba charakteryzuje się powiększeniem śledziony i wątroby, rzadziej węzłów chłonnych. Czas przeżycia waha się od kilku miesięcy do kilku lat. W leczeniu stosuje się chemioterapię skojarzoną, COP, CHOP, LOP (patrz: leczenie chłoniaków).

Skrobawica (*amyloidosis*)

Wprowadzenie

Skrobawica (amyloidoza) obejmuje kilka chorób, których wspólną cechą jest odkładanie się w tkankach i narządach białek o budowie skręconych włókienek nazwanych amyloidem. Skrobawicę dzieli się na pierwotną (AL) i wtórną (AA). Bardzo rzadko występuje postać rodzinna, która wiąże się z obecnością transtyretyny. Częstość występowania wszystkich typów skrobawicy określa się na 5/100 000 populacji, a skrobawicy pochodzenia immunoglobulinowego (AL) na 8/100 000.

Skrobawica AL towarzyszy innym dyskrazjom plazmocytowym (dotyczy to ok. 25% chorych), a ponadto występuje jako dominujące zaburzenie i jest wynikiem odkładania monoklonalnych immunoglobulin o masie większej niż 23 kDa. Natomiast skrobawica AA rozwija się najczęściej w następstwie przewlekłych stanów zapalnych i zakażeń, a włókna amyloidowe składają się z fragmentów białka ostrej fazy o ciężarze około 12 kDa.

Diagnostyka

Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego i wykazaniu złogów amyloidu w tkance. Wykonanie biopsji aspiracyjnej podskórnej tkanki tłuszczowej pozwala postawić diagnozę u większości chorych (> 80%). Dodatkowo za pomocą bardzo czułego testu można wykryć krążące łańcuchy lekkich immunoglobulin. Jeśli wynik badania jest ujemny, należy wykonać biopsję innego narządu lub tkanki (wątroba, nerki, szpik itp.).

Leczenie

W leczeniu skrobawicy AL stosuje się podobne schematy chemioterapii jak w przypadku szpiczaka plazmocytoowego, w tym także wysokodawkową chemioterapię wspomaganą przeszczepianiem krwiotwórczych komórek macierzystych, a w ostatnim okresie także schematy z talidomidem i jego nowymi analogami (lenalidomidem, aktimidem).

Terapia skrobawicy wtórnej (AA) polega przede wszystkim na leczeniu choroby podstawowej, w przebiegu której doszło do odkładania złogów amyloidów, ale także na stosowaniu leków immunosupresyjnych, na przykład azatiopryny, cyklofosfamidu, chlorambucylu. Tego typu postępowanie może zmniejszyć odkładanie amyloidu.

Zalecane piśmiennictwo

- Alexanian R., Weber D., Anagnostopoulos A., Delasalle K., Wang M., Rankin K. Thalidomide with or without dexamethasone for refractory or relapsing multiple myeloma. *Semin Hematol.* 2003; 40 (4 supl. 4): 3–7.
- Cavenagh J.D., Curry N., Stec J. i wsp. PAD therapy (bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for untreated multiple myeloma (MM). *Proc. ASCO* 2004; 23: 568.
- Durie B.G. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 1539–1543.
- Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S. i wsp. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006: 1–7.
- Fassas A., Shaughnessy J., Barlogie B. Cure of myeloma: hype or reality? *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35: 215–224.
- Hus I., Dmoszyńska A., Mańko J. i wsp. An evaluation of factors predicting long-term response to thalidomide in 234 patients with relapsed or resistant multiple myeloma. *Br. J. Cancer* 2004; 91: 1873–1879.
- Mayo M.M., Johms G.S. Serum free light chains in the diagnosis and monitoring of patients with plasma cell dyscrasias. *Contrib. Nephrol.* 2007; 153: 44–65.
- Palumbo A., Giaccone L., Bertola A. i wsp. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001; 86: 399–403.
- Perfetti V., Siena S., Palladini G. i wsp. Long-term results of a risk-adapted approach to melphalan conditioning in autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary (AL) amyloidosis. *Haematologica* 2006; 91: 1635–1643.
- Pineda-Roman M., Tricot G. High-dose therapy in patients with plasma cell dyscrasias and renal dysfunction. *Contrib. Nephrol.* 2007; 153: 182–194.
- Prince H.M., Mileskin L., Roberts A. i wsp. A Multicenter Phase II Trial of Thalidomide and Celecoxib for Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 5504–5514.
- Richardson P., Barlogie B., Berenson J. i wsp. A Phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2609–2617.
- Weber D., Rankin K., Gavino M., Delasalle K., Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 16–19.
- Wechalekar A.D., Goodman H.J., Lachmann H.J., Offer M., Hawkins P.N., Gillmore J.D. Safety and efficacy of risk adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007; 109: 257–264.

Chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B

Jan Walewski

Wprowadzenie

Chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B wymieniono w tabeli 27.

Cel postępowania

Po dokładnym zdiagnozowaniu celem postępowania jest albo uzyskanie długiego życia z chorobą albo wyleczenie. Część chorych zostaje wyleczona samą chemioterapią, część

Tabela 27. Chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B według klasyfikacji WHO

Akronim	Nazwa polska	Nazwa angielska
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B	<i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>
Med-DLBCL	DLBCL, pierwotny śródpiersia	<i>Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma</i>
Iv-DLBCL	Chłoniak wewnątrznacyniowy z dużych komórek B	<i>Intravascular large B-cell lymphoma</i>
TCRBCL	Chłoniak z komórek B bogaty w limocyty T/histiocyty	<i>T cell rich/histiocyte rich B-cell lymphoma</i>
PEL	Pierwotny chłoniak wysiękowy	<i>Primary effusion lymphoma</i>
BL/BLL	Chłoniak/białaczka Burkitta	<i>Burkitt's lymphoma/leukemia</i>
FL	Chłoniak grudkowy	<i>Follicular lymphoma</i>
MALT	Chłoniak strefy brzeżnej pozawęzłowy, typu MALT	<i>Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MZL) of MALT (mucosa associated lymphoid tissue) type</i>
NMZL	Chłoniak strefy brzeżnej węzłowy	<i>Nodal marginal zone lymphoma</i>
SMZL	Chłoniak strefy brzeżnej śledzionowy	<i>Splenic marginal zone lymphoma</i>
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka	<i>Mantle cell lymphoma</i>

chemioimmunoterapią, a część wymaga jeszcze przeszczepienia autologicznych lub allogenicznych komórek krwiotwórczych.

Miejsce rozpoznania i leczenia

Chłoniaka rozpoznaje hematopatolog na podstawie analizy całego węzła chłonnego. Leczenie powinno się odbywać w ośrodkach hematologicznych lub w tych ośrodkach onkologicznych, które są wyspecjalizowane w leczeniu tej grupy schorzeń i mają dostęp do pełnej diagnostyki oraz do metod leczenia celowanego i za pomocą przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Leczenie paliatywne przypadków opornych na wszystkie linie leczenia może być prowadzone na oddziałach wewnętrznych.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)

Wprowadzenie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią grupę nowotworowych schorzeń układu chłonnego charakteryzujących się zniszczeniem struktury grudkowej zajętych węzłów chłonnych (rozlany naciek nowotworowy na przekroju w odróżnieniu od chłoniaków grudkowych, w których ta struktura jest zachowana). Obecnie wyróżnia się cztery główne podtypy tych chłoniaków. Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (Med-DLBCL) jest podtypem DLBCL o charakterystycznych cechach patomorfologicznych i klinicznych: częste występowanie u młodych kobiet, masywne zmiany w śródpiersiu, CS I–II, ale nierzadko występuje uogólnienie z zajęciem wielu narządów (przestrzeń zaotrzewnowa — nerki, jajnik). Chłoniaki DLBCL wywodzą się z limfocytów ośrodków rozmnażania grudek chłonnych, po mutacjach somatycznych IgVH lub z limfocytów, które opuściły te ośrodki rozmnażania w węzłach chłonnych. Liczne zmiany genetyczne występujące w tych komórkach obejmują najczęściej: rearanżacje w obrębie genu *BCL6* (3q27), t(3; 22)(q27; q11) prowadzące do jego inaktywacji, t(14; 18) z nadekspresją *BCL2* lub bez niej oraz t(8; 14)(q24; q32) ze zmienioną ekspresją *MYC*. Chłoniak rozlany z dużych komórek B u chorych na AIDS wiąże się z wirusem EBV, a w postaci pierwotnie wysiękowej — z wirusem HHV-8. Choroba rozpoczyna się wystąpieniem szybko rosnącej masy węzłowej lub pozawęzłowej (ok. 40% przypadków, najczęściej nosogardło i żołądek) zwykle wywołującej objawy miejscowe i/lub ogólne (gorączka, poty nocne, chudnięcie — ok. 30% przypadków). Zajęcie 1 okolicy występuje w około 25%, zajęcie szpiku — w około 15%, OUN — 5–30% w zależności od czynników ryzyka (LDH, umiejscowienia pozawęzłowe, jądro, zatoki). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęstszym rodzajem chłoniaka u dorosłych, stanowią około 1/3 chłoniaków innych niż Hodgkina (NHL). W 2004 roku zarejestrowano w Polsce 518 przypadków u mężczyzn i 463 u kobiet (współczynniki surowe, odpowiednio: 2,8 i 2,35/10⁵). Prawdopodobna liczba zachorowań może być większa — 1000–1500 przypadków rocznie (2,6–4,5/10⁵).

Rozpoznanie

Wstępne badania diagnostyczne niezbędne do ustalenia stopnia zaawansowania chłoniaka obejmują:

- wywiad, objawy systemowe;
- stan sprawności;

- badanie przedmiotowe, w tym ocena skóry, nosogardła i stanu neurologicznego, badanie ginekologiczne lub jąder;
- badania cytogenetyczne i immunofenotypowe komórek węzła chłonnego;
- badania krwi: morfologię i rozmaz, biochemię — w tym oznaczenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i kwasu moczowego, proteinogramu;
- badania radiologiczne:
 - RTG klatki piersiowej (przednie i boczne);
 - tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy,
 - badanie histopatologiczne szpiku z miednicy (2 cm) i mielogram,
 - echokardiogram lub kardioscycntygrafia z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory,
 - oznaczenie antygenu HBs, przeciwciał any-HCV, anty-HIV.

Badania przydatne w wybranych przypadkach to:

- PET ułatwiający interpretację badania planowanego po leczeniu w celu oceny odpowiedzi;
- KT szyi, głowy;
- MR — do oceny zmian w kanale kręgowym, oczodole, głowie i tkankach miękkich;
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego — optymalnie metodą cytometrii przepływowej, w przypadkach z zajęciem jądra, zatok przynosowych, węzłów przykręgosłupowych, OUN i HIV+;
- biopsja stereotaktyczna dostępnej zmiany w mózgowiu lub badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z zastosowaniem cytometrii przepływowej — pierwotne chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*);
- gastroscopia — podejrzenie zmian w żołądku.

Podstawą rozpoznania jest badanie patomorfologiczne z immunohistochemią węzła chłonnego (cały węzeł lub wycinek klinowy) lub tkanki pozawęzłowej przeprowadzone przez specjalistę patomorfologa. Jeżeli materiał jest niediagnostyczny, należy wykonać powtórny biopsję. Punkcja aspiracyjna cienkoigłowa (PAC) nie jest zalecaną metodą pozyskiwania materiału do rozpoznania wyjściowego i może być wykorzystana tylko w szczególnych okolicznościach (stany naglące, brak możliwości wykonania biopsji operacyjnej) oraz w ośrodkach referencyjnych o odpowiednim doświadczeniu w zakresie cytometrii przepływowej.

Kryteria diagnostyczne

Postać typowa:

- rozlany naciek dużych komórek limfoidalnych;
- frakcja proliferacyjna $\geq 30\%$;
- przeciwciała niezbędne do pełnego rozpoznania:
 - blok parafinowy: CD20, CD3, CD10, bcl-6, bcl-2, Ki67 (MIB1), CD5, MUM-1;
 - cytometria: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD20, CD10;
- Immunofenotyp:
 - postać z ośrodka rozmnażania: CD10⁺, BCL6^{zmiennie}, MUM-1^{zmiennie} lub CD10⁻, BCL6⁺, MUM-1⁻;
 - postać spoza ośrodka rozmnażania (aktywowana): CD10⁻, BCL6⁻, MUM-1^{zmiennie} lub CD10⁻, BCL6⁺, MUM-1⁺;
 - postać rzadka: CD5⁺, bcl-1/t(11; 14)-;

Tabela 28. Klasyfikacja zaawansowania chłoniaków (Ann Arbor)

Stopień	Opis
I	Zajęcie jednej okolicy limfatycznej lub ograniczone zajęcie jednego narządu lub okolicy pozalimfatycznej (E)
IE	
II	Zajęcie dwóch lub więcej okolic limfatycznych po tej samej stronie przepony lub ograniczone zajęcie jednego narządu lub okolicy pozalimfatycznej + zmiany węzłowe po tej samej stronie przepony
IIE	
III	Zajęcie okolic limfatycznych po obu stronach przepony, także ograniczone zajęcie narządu lub okolicy pozalimfatycznej, także zajęcie śledziony (S)
IIIE, IIIS	
IV	Rozlane lub uogólnione zajęcie jednego lub więcej narządów pozalimfatycznych z zajęciem okolic limfatycznych lub bez zajęcia
A	Bez objawów systemowych
B	Objawy systemowe: gorączka, poty nocne, utrata 10% masy ciała

Tabela 29. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI, *international prognostic index*) w chłoniakach

Czynniki zwiększonego ryzyka IPI		AaIPI (<i>age-adjusted international prognostic index</i>) skorygowany dla wieku ≤ 60 lub > 60 lat	
Stan sprawności WHO	> 1	Stan sprawności WHO	> 1
Stan zaawansowania	> II	Stan zaawansowania	> II
LDH w surowicy	> norma	LDH w surowicy	> norma
Umiejscowienia pozawęzłowe	> 1		
Wiek	> 60		

Odmiany:

- Med-DLBCL: rozpoznanie tej odmiany wymaga obecności: masy w śródpierściu, nacieku komórek o jasnej cytoplazmie, włóknienia wokółkomórkowego i fenotypu: CD10⁻, MUM-1⁺, IgM⁻, IgG⁻, CD21⁻, CD30^{+ lub -}.

Znaczenie rokownicze rozpoznania patomorfologicznego:

- niepomyślnie rokujące postaci: postać typu komórki aktywowanej (spoza ośrodków rozmnażania) oraz postaci ze współistniejącą ekspresją *BCL-2*, deregulacją *p53*, obecnością t(14; 18) lub rearanżacjami 3q27. Współistnienie t(8; 14) i t(14; 18) lub złożone zmiany cytogenetyczne uważa się za szczególnie źle rokujące. Ewentualne wykorzystanie tych informacji w decyzjach terapeutycznych jest przedmiotem badań klinicznych i obecnie nie ma danych, które pozwoliłyby na racjonalne ukierunkowanie postępowania w indywidualnych przypadkach.

Ocena zaawansowania, rokowania, odpowiedzi na leczenie:

- stan zaawansowania i czynniki rokownicze
- stan zaawansowania określa się zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor (tab. 28), a czynniki rokownicze na podstawie międzynarodowego czynnika rokowniczego (tab. 29)

Leczenie

Leczeniem standardowym jest immunochemioterapia R-CHOP-21 (tab. 30) — minimum 4, maksymalnie 8 kursów leczenia, w zależności od zaawansowania choroby i tempa odpowiedzi na leczenie (patrz niżej).

W przypadkach występowania dużej masy nowotworu ($\varnothing \geq 7,5$ cm) lub upośledzonego stanu ogólnego (PS ≥ 2) z powodu zaawansowania choroby należy rozważyć leczenie wstępne (pre-faza) z zastosowaniem cyklofosfamidu 200 mg/m²/d. *i.v.* przez 3–5 dni lub winkrystyny 1–2 mg *i.v.* jednorazowo + prednizon 40–60 mg/m²/d. *p.o.* lub *i.v.* przez 5 dni w celu

Tabela 30. Programy leczenia standardowego i alternatywnego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B

Akronim	Leki	Dawkowanie	Uwagi
R-CHOP-21	Rituksimab	375 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	
	Cyklofosfamid	750 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	
	Doksorubicyna	50 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	
	Winkrystyna	1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	Maks. 2 mg
	Prednison	100 mg/d. <i>p.o.</i> , dzień 1.–5.	
		Co 21 dni	
± IF-RT	Radioterapia	30–45 Gy	Na zmiany uprzednio masywne lub przetrwałe
R-CHOP-14	R-CHOP-21	Co 14 dni + G-CSF	
DA-EPOCH-R	Rituksimab	375 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 0.	
	Etopozyd	50 mg/m ² /d. <i>c.i.v.</i> 96 g, dzień 1.–4.	± 20% ^a
	Doksorubicyna	10 mg/m ² /d. <i>c.i.v.</i> 96 g, dzień 1.–4.	± 20% ^a
	Winkrystyna	0,4 mg/m ² /d. <i>c.i.v.</i> 96 g, dzień 1.–4.	
	Cyklofosfamid	750 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 5.	± 20% ^a
	Prednison	60 mg/m ² × 2/d. <i>p.o.</i> , dzień 1.–5.	
	G-CSF	5 µg/kg/d. <i>s.c.</i> , od dnia 6.	Lub peg-G-CSF 6 mg <i>s.c.</i> 24 godz. po ostatniej dawce cytostatyku
		Co 21 dni	
HD-MEVA ^b	Doksorubicyna	50 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	
	Cyklofosfamid	750 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 4.	
	Metotreksat	500–5000 mg/m ² <i>i.v.</i> /3–6 g, dzień 6.	Zależnie od stanu ogólnego
	Folinian wapnia	15 mg/m ² <i>i.v.</i> od 12 godz. po zakończeniu M, co 3–6 godz.	Do eliminacji stężenia M w surowicy poniżej 0,1 µM
	Winkrystyna	2 mg <i>i.v.</i> , dzień 7.	
		Co 21 dni	
± WBRT	Radioterapia	34–45 Gy	Jeżeli PR lub PD

^aDawki E, D, C modyfikowane o 20% w stosunku do poprzedniego cyklu zależnie od nadiru granulocytów i płytek; ^bChłoniaki OUN; PR — częściowa remisja; PD — nawrót lub progresja

zmniejszenia masy choroby, objawów i poprawy stanu ogólnego. Po 1–2 dniach przerwy rozpoczyna się właściwe leczenie indukujące remisję.

W pierwszym kursie leczenia chorych z dużą masą nowotworu (groźba zespołu rozpadu nowotworu) jest również wskazane monitorowanie metaboliczne (oznaczenie w surowicy: kwas moczowego, wapnia, fosforu, potasu, sodu, chlorków, mocznika, kreatyniny 1–2 × dziennie) oraz przeciwdziałanie zespołowi rozpadu nowotworu [bilans płynów, allopurinol 3 × 200 mg p.o. przez 7 dni lub oksydazy moczanowej (rasburykaza) 0,2 mg/kg i.v. (30 min) 1 × dziennie przed chemioterapią przez 5–7 dni].

Kursy leczenia powtarza się do uzyskania całkowitej remisji (CR) (tab. 31). Po stwierdzeniu CR należy podać 2 dodatkowe kursy — nie więcej niż 8. Dłuższe leczenie „podtrzymujące” nie poprawia wyników. Jeżeli w czasie 2 kolejnych kursów leczenia wielkość zmian monitorujących nie ulega dalszemu zmniejszeniu (*plateau* odpowiedzi), należy ustalić, czy uzyskano CR według powyższych kryteriów odpowiedzi (PET, rozważenie powtórnej biopsji zmian resztkowych), czy też choroba pozostaje nadal aktywna, a brak dalszej regresji oznacza wystąpienie oporności na leczenie. W przypadku negatywnego wyniku PET (i ew. powtórnej biopsji) należy podać 2 dodatkowe kursy R-CHOP i zakończyć leczenie. Jeśli wynik PET jest pozytywny, należy uznać indukcję remisji za nieskuteczną i zmienić leczenie na chemioterapię drugiej linii (tab. 32) oraz rozważyć kwalifikację chorego do leczenia mieloablacyjnego z autotransplantacją komórek krwiotwórczych.

U chorych na DLBCL w wieku poniżej 65 lat z niepomyślnymi czynnikami rokowniczymi, u których nie uzyskano remisji całkowitej, stosuje się leczenie konsolidujące polegające na chemioterapii w wysokich dawkach z autotransplantacją komórek krwiotwórczych. Postępowanie takie powinno być prowadzone z nadzorem badawczym.

Analiza podgrup pacjentów z Med-DLBCL w nielicznych badaniach randomizowanych nie potwierdza odrębnego przebiegu w porównaniu z postacią węzłową DLBCL. Do czasu zakończenia prospektywnych badań klinicznych postępowanie w przypadkach Med-DLBCL jest analogiczne do postępowania w postaciach węzłowych: R-CHOP do CR + 2 kursy i IF-RT jako opcja.

Nie ma ustalonego odrębnego, skutecznego postępowania w przypadku rzadkich odmian DLBCL: TCRBCL, PEL i Iv-DLBCL.

W przypadku pierwotnych chłoniaków ośrodkowego układu nerwowego (PCNSL) próby radykalnej resekcji guza nie są wskazane, ponieważ wiążą się z przeżyciem chorych poniżej 6 miesięcy. Chemioterapia standardowa (typu CHOP) i/lub napromienianie całego mózgowia (WBRT, *whole brain radiation therapy*) wiążą się z medianą przeżycia 10–18 miesięcy. Niepomyślne czynniki rokownicze to: wiek powyżej 60. roku życia, stopień sprawności powyżej 1, LDH powyżej normy, wysokie stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, umiejscowienie zmiany w głębokich strukturach mózgowia. Badania fazy II, zwykle o charakterze eksploracyjnym i z ograniczoną liczbą chorych (30–60), sugerują, że najbardziej aktywne są programy leczenia zawierające metotreksat w wysokich dawkach: 2–8 g/m² i.v. przez 3–6 godzin w połączeniu z lekami alkilującymi (cyklofosfamid, ifosfamid, tiotepa), kortykoidami i arabinozydem cytozyny w wysokich dawkach dożylnych (1–3 g/m² i.v. × 2). Zwykle stosuje się leczenie dokanałowe i/lub dokomorowe. Postać liposomalna cytarabiny o przedłużonym uwalnianiu substancji czynnej do płynu mózgowo-rdzeniowego podawana dokanałowo raz na 2 tygodnie umożliwia uzyskanie większych stężeń leku w układzie komorowym, a w badaniu randomizowanym wiązała się z większą częstością odpowiedzi, dłuższym przeżyciem całkowitym

Tabela 31. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie według *International Harmonization Project (IHP) 2007*

Odpowiedź	Określenie	Zmiany węzłowe	Śledziona, wątroba	Szpik
Całkowita remisja (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian chorobowych	Badanie PET ^a ujemne niezależnie od wielkości zmian przetrwałych. Bez tego badania CR można rozpoznać jedynie, jeżeli wielkość węzłów w badaniu KT powróci do normy ($\leq 1,5$ cm lub $\leq 1,0$ 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 ^b) 6 lub mniej największych zmian, w tym śródpiersia i zaotrzewnowych, jeżeli były zajęte oraz brak wzrostu innych zmian. Badanie PET+ w 1 lub więcej miejscach uprzednio zajętych	$\geq 50\%$ zmniejszenie wymiarów (SPD ^b) 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 i bez progresji	Badanie PET+ w miejscach uprzednio zajętych, bez nowych zmian w PET lub KT i bez wzrostu zmian w KT		
Nawrót lub progresja (PD)	Nowa zmiana lub wzrost uprzednio obecnej o $\geq 50\%$ w stosunku do najmniejszej wielkości	Wystąpienie nowej zmiany lub zmian $> 1,5$ cm w dowolnej osi, wzrost SPD o $\geq 50\%$ więcej niż jednego węzła lub wzrost o $\geq 50\%$ najdłuższego wymiaru węzła o uprzednim wymiarze > 1 cm w osi krótkiej. PET+	Wzrost o $> 50\%$ SPD uprzednio obecnych zmian w stosunku do najmniejszej wielkości	Wystąpienie lub nawrót zajęcia

PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna

^aChłoniaki DLBCL wykazują zasadniczo wysoki wychwyty (awidność); [¹⁸F]fluorodezoksyglukozy, dlatego do oceny odpowiedzi nie jest konieczne wykonanie badania przed leczeniem, chociaż jest zalecane; ^bSPD — suma iloczynów wymiarów prostopadłych

Tabela 32. Programy leczenia drugiej i kolejnych linii

Akronim	Leki	Dawkowanie	Uwagi
R-ICE	Rituksimab	375 mg/m ² <i>i.v.</i> 48 godz. przed 1. kursem i w dniu 1. kursów 1.–3.	
	Etopozyd	100 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 3., 4., 5.	
	Karboplatyna	AUC 5 <i>i.v.</i> , dzień 4.	AUC 5 = 5 × [25+klirens kreatyniny] maks. 800 mg
	Ifosfamid	5000 mg/m ² + Mesna 5000 mg/m ² <i>c.i.v.</i> , 24 godz., dzień 4.	
	G-CSF	5 μg/kg/d. <i>s.c.</i> , od dnia 7. do 14.	Lub peg-G-CSF 6 mg <i>s.c.</i> 24 godz. po ostatniej dawce cytostatyku
DHAP ^a	Cisplatyna	Co 14–21 dni 100 mg/m ² <i>c.i.v.</i> , 24 godz., dzień 1.	Całkowita dawka/kurs = 100 mg/m ²
	Cytarabina	2000 mg/m ² <i>i.v.</i> , 3 godz. co 12 godz. 2-krotnie w dniu 2.	Całkowita dawka/kurs = 4000 mg/m ²
	Deksametazon	40 mg/d. <i>p.o./i.v.</i> , dzień 1.–4.	
ESHAP ^a	Etopozyd	Co 21–28 dni 40 mg/m ² /d., 1 godz. <i>i.v.</i> , dzień 1.–4.	Całkowita dawka/kurs = 160 mg/m ²
	Metylprednisolon	250–500 mg/m ² /d. <i>i.v.</i> , dzień 1.–5.	Całkowita dawka/kurs = 1250–2500 mg/m ²
	Cytarabina	2000 mg/m ² <i>i.v.</i> , 2 godz., dzień 5.	Całkowita dawka/kurs = 2000 mg/m ²
	Cisplatyna	25 mg/m ² /d. <i>c.i.v.</i> , 96 godz., dzień 1.–4. Co 21–28 dni	Całkowita dawka/kurs = 100 mg/m ²

^aDodanie rituksimabu może zwiększyć skuteczność chemioterapii

i lepszym stanem sprawności chorych w porównaniu z postacią wolną leku. Napromienianie (WBRT) wiąże się z dużą częstością uszkodzenia mózgowia (demencja), szczególnie u pacjentów w wieku ponad 60 lat, dlatego też powinno być stosowane ostrożnie, po zakończeniu chemioterapii, w przypadku niezadowolającej odpowiedzi lub w razie nawrotu.

Leczenie choroby nawrotowej i opornej

Nawrót lub progresja choroby (DLBCL), mimo przeprowadzenia optymalnego leczenia indukującego remisję, występuje u 10–50% chorych, w zależności od liczby niepomyślnych czynników rokowniczych. Większość nawrotów występuje w ciągu pierwszych 2 lat od rozpo-

częcia leczenia, ale późne nawroty (> 5 lat) dotyczą znaczącej części chorych (10–20%). Jeżeli nawrót występuje po 3 latach remisji, prawdopodobieństwo długotrwałego przeżycia po leczeniu drugiej linii jest podobne jak po terapii pierwszej linii.

Leczeniem z wyboru jest chemioterapia w wysokich dawkach z autotransplantacją komórek krwiotwórczych po uprzednim uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii oraz napromienianie okolic zajętych (IF-RT) przed transplantacją jako opcja lub po jej zakończeniu. Prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego wynosi około 50%.

W przypadkach przeciwwskazań do autotransplantacji ze względu na wiek lub stan ogólny stosuje się postępowanie indywidualne. Optymalnie, chorzy powinni być włączani do badań klinicznych z zastosowaniem nowych leków.

W przypadku zajęcia układu krwiotwórczego przez chłoniaka lub nawrotu po autotransplantacji należy rozważyć kwalifikację chorego do allotransplantacji z zastosowaniem przygotowania mielo- lub niemieloablacyjnego.

Chłoniak Burkitta (BL)

Wprowadzenie

Komórki tego chłoniaka są potomstwem dojrzałego limfocyta B z ośrodka rozmnażania, u którego doszło do charakterystycznej sekwencji zmian genetycznych związanych z deregulacją onkogenu *c-MYC* i do wysokiej ekspresji genów od niego zależnych, genów komórek B ośrodków rozmnażania, genów zależnych od czynnika jądrowego κ B (NF κ B, *nuclear factor κ B*). Typowe jest występowanie translokacji t(8; 14) lub pochodnych. Jest to chłoniak o bardzo agresywnym przebiegu. Frakcja proliferacyjna wynosi 100%, a czas podwojenia około 24 godziny. W Polsce występuje tylko postać sporadyczna — prawdopodobnie 50–120 nowych zachorowań rocznie.

Diagnostyka

Wykonuje się badania takie jak w przypadku DLBCL, a dodatkowo — KT głowy i szyi w przypadku lokalizacji w tej okolicy, badania w kierunku HIV, nakłucie łądźwiowe i badanie cytologiczne, ponadto cytometrię przepływową płynu mózgowo-rdzeniowego. Rozpoznanie określa patomorfolog na podstawie badania całego węzła (jak w DLBCL) lub hematolog na podstawie badania szpiku (białaczka z komórek chłoniaka Burkitta).

Kryteria diagnostyczne

Postać typowa:

- rozlany naciek komórek średniej wielkości z okrągłym jądrem, centralnym jąderkiem i wakuolizacją cytoplazmy;
- przeciwciała przeciw niżej wymienionym antygenom są niezbędne do pełnego rozpoznania:
 - blok parafinowy: CD45, CD20, CD3, CD10, Ki67 (MIB1), bcl-2, bcl-6,
 - cytometria: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD20, CD10, TdT, CD4, CD8;
- immunofenotyp: CD10⁺, bcl-6⁺, MUM-1^{zmiennie}, bcl-2⁻;
- cytogenetyka/FISH;
- hiperproliferaacja: Ki67 (MIB-1) 100% (> 95%) p53⁺, p21⁻;
- obecność t(8; 14) lub t(8; 22), lub t(2; 8);
- do czasu uzyskania wyniku FISH rozpoznanie powinno brzmieć: DLBCL/BL do potwierdzenia.

Odmiany:

- postać białaczkowa — pierwotne zajęcie szpiku i krwi, cechy komórek jak wyżej;
- postać związana z HIV;
- w przypadkach współistnienia t(8; 14) z t(14; 18) lub złożonych zmian cytogenetycznych należy rozpoznać DLBCL o niepomyślnym rokowaniu.

Ocena zaawansowania, rokowania, odpowiedzi na leczenie:

- stan zaawansowania i czynniki rokownicze — według systemu z Ann Arbor;
- czynniki ryzyka według IPI:
 - ryzyko niskie: IPI = 0,1, bez zmian masywnych ($\varnothing \geq 7,5$ cm),
 - ryzyko wysokie: IPI = 2, 3, 4 lub zmiana masywna;
- kryteria odpowiedzi według IHP 2007.

Leczenie

Celem leczenia jest uzyskanie wyleczenia w pierwszym podejściu. Nie istnieje skuteczna terapia choroby nawrotowej i odpornej.

Leczeniem z wyboru jest intensywna chemioterapia z zastosowaniem dużych dawek leków alkilujących i antymetabolitów oraz leczenie dokanałowe. Ze względu na zagrożenie niewydolnością nerek zarówno przed, jak i bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia wskazane jest ustalenie dostępności hemodializy lub hemofiltracji. Konieczna jest dostępność oznaczania stężenia metotreksatu w surowicy w ciągu tego samego dnia roboczego. Interwencje chirurgiczne mają uzasadnienie jedynie w celu ustalenia rozpoznania i/lub leczenia powikłań (np. perforacja przewodu pokarmowego). Radioterapia nie ma zastosowania.

W przypadkach występowania zmian masywnych ($\varnothing \geq 7,5$ cm) lub upośledzonego stanu ogólnego (PS ≥ 2) z powodu zaawansowania choroby postępowanie wstępne jest takie jak w DLBCL.

Przed rozpoczęciem chemioterapii (także pre-fazy) należy ustalić monitorowanie metaboliczne (oznaczenia w surowicy: kwasu moczowego, wapnia, fosforu, potasu, magnezu, sodu, chlorków, mocznika, kreatyniny, wskaźników wątrobowych 1–6 × dziennie oraz przeciwdziałania zespołowi rozpadu nowotworu: bilans płynów, nawodnienie 150–320 ml/godz. (suplementacja sodu 75 mEq/l płynu), alkalizacja moczu (pH $\geq 7,0$) w przypadku podwyższenia stężenia kwasu moczowego (dwuwęglan sodu 50–100 mEq/l płynu), allopurinol lub oksydaza moczanowa (rasburykaza), jak w DLBCL. Nie należy dodawać potasu do płynów *i.v.*, o ile stężenie w surowicy jest większe lub równe 3,0 mEq/l.

Należy zakończyć podawanie dwuwęglanu sodu *i.v.*, jeżeli stężenie kwasu moczowego powróci do normy lub stężenie dwuwęglanów w surowicy przekroczy 30 mEq/l oraz bezpośrednio przed rozpoczęciem chemioterapii. W chwili rozpoczynania chemioterapii stężenie kwasu moczowego powinno być prawidłowe.

Alkalizację moczu należy wznowić bezpośrednio przed rozpoczęciem podawania metotreksatu i utrzymywać przez czas stosowania metotreksatu, a następnie kwasu folinowego. Przed rozpoczęciem podawania metotreksatu należy oznaczyć klirens kreatyniny na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu. Podawanie leku można rozpocząć, jeżeli stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy jest prawidłowe, a klirens kreatyniny przekracza 50 ml/min.

Stężenie metotreksatu w surowicy należy oznaczać 48 godzin po rozpoczęciu podawania leku, a następnie codziennie do obniżenia stężenia poniżej 5×10^{-8} M.

Chemioterapia (tab. 33, 34):

- niskie ryzyko: CODOX-M × 3,
- wysokie ryzyko: CODOX-M naprzemiennie z IVAC × 4.

Leczenie choroby nawrotowej i odpornej

Należy stosować leczenie indywidualne. Autotransplantację komórek krwiotwórczych można rozważać jako opcję, ale jest niezwykle mało prawdopodobne uzyskanie remisji wystarczająco długiej do przeprowadzenia tej procedury.

Należy unikać obciążania chorego intensywną chemioterapią ze względu na znikomą szansę powodzenia i pogarszanie jakości życia, a raczej zapewnić optymalne leczenie objawowe i opiekę terminalną.

Chłoniak grudkowy

Wprowadzenie

Chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*) jest podobnie jak CLL chorobą wydłużonego przeżycia komórek, a nie wywodzą się z ich nadprodukcji. W prawie wszystkich przypadkach FL (ok. 90%) występuje translokacja t(14; 18) prowadząca do nadekspresji białka BCL-2

Tabela 33. Program CODOX-M wykorzystywany w leczeniu chłoniaka Burkitta

Dzień	Lek	Dawka	Droga	Czas podania
1	Cyklofosfamid	800 mg/m ²	<i>i.v.</i>	
	Winkrystyna	1,5 mg/m ² (maks. 2 mg)	<i>i.v.</i>	
	Dokсорubicyna		<i>i.v.</i>	
	Cytarabina	40 mg/m ² ; 70 mg	<i>i.t.</i>	
2-5	Cyklofosfamid	200 mg/m ²	<i>i.v.</i>	Dziennie
	3	Cytarabina	70 mg	
8	Winkrystyna	1,5 mg/m ² (maks. 2 mg)	<i>i.v.</i>	
10	Metotreksat			
	Wiek ≤ 65 lat	300 mg/m ²	<i>i.v.</i>	1 godz.
		2700 mg/m ²	<i>i.v.</i>	Przez następne 23 godz.
	Wiek > 65 lat	100 mg/m ²	<i>i.v.</i>	1 godz.
11		900 mg/m ²	<i>i.v.</i>	Przez następne 23 godz.
	Folinian wapnia	15 mg/m ²	<i>i.v.</i>	W 36 godz. od początku MTX
		15 mg/m ²	<i>i.v.</i>	Co 3 godz. do 48 godz. po MTX,
13		15 mg/m ²	<i>i.v.</i>	następnie co 6 godz. do stężenia metotreksatu < 5 × 10 ⁻⁸ M
	G-CSF	5 μg/kg	<i>s.c.</i>	Dziennie do granulocytów > 1 × 10 ⁹ /l
15	Metotreksat	12 mg	<i>i.t.</i>	
16	Folinian wapnia	15 mg	<i>p.o.</i>	24 godz. po metotrexacie <i>i.t.</i>

Następny kurs zaczynać w dniu, w którym granulocyty > 1,0 × 10⁹/l bez G-CSF, a płytki > 75 × 10⁹/l bez przetoczeń

Tabela 34. Program IVAC wykorzystywany w leczeniu chłoniaka Burkitta

Dzień	Lek	Dawka	Droga	Czas podania
Rozpocząć w 1. dniu po CODOX-M, w którym granulocyty $> 1,0 \times 10^9/l$, bez G-CSF, a płytki $> 75 \times 10^9/l$ bez przetoczeń				
1–5	Etopozyd	60 mg/m ² (w 500 ml 0,9% NaCl lub 5-procentowej glukozy)	<i>i.v.</i>	Dziennie przez 1 godz.
	Ifosfamid			
	Wiek ≤ 65 lat	1,5 g/m ²	<i>i.v.</i>	Dziennie przez 1 godz.
	Wiek > 65 lat	1 g/m ²		
	Mesna	300 mg/m ² (z ifosfamidem)	<i>i.v.</i>	Przez 1 godz.
		Następnie 300 mg/m ²	<i>i.v.</i>	Co 4 godz. $\times 2$
1 i 2	Cytarabina			
	Wiek ≤ 65 lat	2 g/m ²	<i>i.v.</i>	Przez 3 godz., co 12 godz., razem 4 dawki
	Wiek > 65 lat	1 g/m ²		
5	Metotreksat	12 mg	<i>i.t.</i>	
6	Folinian wapnia	15 mg	<i>p.o.</i>	24 godz. po metotreksacie <i>i.t.</i>
7	G-CSF	5 mg/kg	<i>s.c.</i>	Dziennie do granulocytów $> 1,0 \times 10^9/l$
Następny kurs (CODOX-M) zaczynać w dniu, w którym granulocyty $> 1,0 \times 10^9/l$ bez G-CSF, a płytki $> 75 \times 10^9/l$ bez przetoczeń				

hamującego apoptozę. Translokacja ta jest obecna jednak także u ponad 50% zdrowych osób. W patogenezie nowotworu istotną rolę odgrywa przewlekła stymulacja antygenowa i dalsze zmiany genetyczne w komórkach t(14; 18)+. Dynamika choroby zależy w istotnym stopniu od proporcji subpopulacji komórek nienowotworowych towarzyszących komórkom FL (monocyty/makrofagi, limfocyty T regulatorowe). Obraz choroby zwykle obejmuje uogólnioną limfadenopatię bez innych objawów klinicznych, w około połowie przypadków jest zajęty szpik. W 10% przypadków choroba jest ograniczona do 1 okolicy (CS I). Mediana przeżycia wynosi 10 lat, poprawiła się ona w ciągu ostatnich kilkunastu lat do 10–14 lat. Charakterystyczny jest przebieg nawrotowy, nawet po uzyskaniu całkowitej remisji. Zwykle choroba pozostaje podatna na kolejne metody leczenia stosowane w czasie nawrotów, jednak w stopniu malejącym i ostatecznie rozwija się oporność. U części chorych następuje transformacja do postaci agresywnej (DLBCL) w różnych fazach choroby.

W 2004 roku zarejestrowano w Polsce 90 przypadków FL u mężczyzn i 90 u kobiet (współczynniki surowe, odpowiednio: 0,49 i $0,46/10^5$), co odpowiada częstości 8% wśród NHL. Mediana wieku wynosi 60 lat, a proporcja płci — 1:1. Odmiany kliniczne to:

- pierwotny skórny chłoniak grudkowy;
- pierwotny krezkowy i/lub zaotrzewnowy chłoniak grudkowy ze zwłóknieniem.

Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne jest takie samo jak w DLBCL. W przypadkach choroby ograniczonej (CS I) badanie PET może ujawnić subkliniczne ogniska choroby.

Kryteria diagnostyczne

Postać typowa (w preparatach węzła chłonnego występują następujące cechy):

- obecność centrocytów i centroblastów (klasyfikacja WHO uwzględnia podział na stopnie złośliwości G1, G2, G3, a i b, który jest kontrowersyjny ze względu na małą powtarzalność; postać G3b — ponad 15 centroblastów w polu widzenia o dużym powiększeniu oraz lite warstwy dużych komórek — jest powszechnie traktowana jak DLBCL);
- fenotyp typowy dla limfocyta z ośrodka rozmnażania:
 - immunohistochemia; CD20⁺, CD79⁺, CD10⁺, bcl-6⁺, CD23^{+/-}, MUM-1^{-/+}, cyklina d1⁻, bcl-2⁺;
 - cytometria: klonalne sIgM lub sIgG, CD19⁺, CD10^{+/-}, D38⁺, CD5⁻, CD43⁻;
- t(14; 18)+ metodą FISH lub PCR;
- budowa całkowicie lub częściowo guzkowa.

Postać nietypowa: bcl-2, t(14; 18) — jej znaczenie jest niepewne.

Transformacja: w przypadkach z uprzednio rozpoznanym FL pojawienie się zmiany z dominującymi dużymi komórkami, o indeksie Ki67 przekraczającym 30%, bez utkania grudkowych komórek dendrytycznych.

Rozpoznanie: DLBCL na podłożu FL.

Obliczanie międzynarodowego wskaźnika rokowniczego podano w tabeli 35.

Leczenie

Celem leczenia jest zapewnienie choremu optymalnego komfortu życia z zastosowaniem metod pozwalających na skuteczne opanowanie dolegliwości/objawów lub zagrażających powikłań choroby przy możliwie minimalnej toksyczności. Osiągnięcie tego celu wymaga uzyskania częściowej remisji, ale niekoniecznie całkowitej. U chorych w dobrym stanie biologicznym i rokujących przeżycie wieloletnie należy rozważyć możliwości uzyskania całkowitej remisji, a następnie leczenia konsolidującego i/lub podtrzymującego jako próby osiągnięcia długo-

Tabela 35. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy chłoniaka grudkowego

Czynniki ryzyka			
Wiek		> 60 lat	
Hemoglobina		< 12 g/dl	
Stan zaawansowania		> II	
LDH w surowicy		> norma	
Liczba zajętych okolic węzłowych		> 4	
Grupa ryzyka	Liczba czynników	Chorzy (%)	Przeżycie 10-letnie (%)
Niskie	0–1	36	71
Średnie	2	37	51
Wysokie	3–5	27	36

Tabela 36. Kryteria/wskazania do rozpoczęcia leczenia w chłoniaku grudkowym

Objawy systemowe (B), świąd
Progresja choroby w ciągu 3 miesięcy obserwacji
Upośledzenie funkcji szpiku: Hb \leq 10 g/dl, L < 3,0 G/l, płytki < 100 G/l
Zmiana masywna (\varnothing > 7 cm)
Wymiar śledziony > 16 cm (KT)
Objawy uciskowe
Płyn wysiękowy w jamie/ach ciała
Zagrożenie funkcji narządów krytycznych
Zajęcie nerek
Ogniska kostne
Zajęcie \geq 3 okolic węzłowych
Wola chorego

trwałej remisji, a nawet hipotetycznego wyleczenia. Ze względu na dużą liczbę opcji postępowania należy rozpatrzyć możliwości włączenia chorego do kontrolowanego badania klinicznego. Leczenie przeciwnowotworowe należy podejmować w następujących sytuacjach (tab. 36):

- występują objawy lub oznaki postępującej choroby lub zagrożenie jej powikłaniami;
- istnieje możliwość uzyskania długotrwałej remisji;
- jest dostępne badanie kliniczne, do którego kwalifikuje się chory.

W innych sytuacjach można poddać pacjenta obserwacji ambulatoryjnej — badania kontrolne co 3–6 miesięcy.

W przypadkach zaawansowania CS I (bez zmiany masywnej) leczenie obejmuje radioterapię okolic pierwotnie zajętych (IF-RT, *involved field radiotherapy*) 30–36 Gy. Napromienianie okolicy zajętej uważa się za standardowe ze względu na możliwość trwałego wyleczenia (ok. 50% chorych przeżywa 10 lat bez nawrotu choroby). Jako opcje można rozważyć chemioterapię + IF-RT lub napromienianie pól rozszerzonych (EF-RT, *extended field radiotherapy*).

W przypadkach zaawansowanych (CS I ze zmianą masywną lub CS II–IV) immunochemioterapia (rituksimab + chemioterapia) jest leczeniem standardowym ze względu na liczne, powtarzalne dowody kliniczne (badania fazy III) większej skuteczności (częstość remisji całkowitej, czas wolny od progresji, czas przeżycia) w porównaniu z chemioterapią (tab. 37). Większość chorych przeżywa ponad 2 lata bez nawrotu, całkowite przeżycie 5-letnie wynosi ponad 80%. Ta metoda powinna być zastosowana, jeżeli celem terapii jest wyleczenie. Nie ma natomiast bezpośrednich dowodów klinicznych wskazujących, który program chemioterapii wielolekowej jest optymalny w kategoriach całkowitego przeżycia. Chemioterapia wielolekowa w porównaniu z monoterapią lekiem alkilującym daje podobne wyniki odległe. Najpełniej udokumentowane doświadczenie kliniczne dotyczy programów R-CVP i R-CHOP. Randomizowane badanie kliniczne porównujące te programy prowadzi Polska Grupa Badawcza Chłoniaków i chorym spełniającym kryteria włączenia należy proponować udział w tym badaniu. Poza badaniem klinicznym wybór rodzaju chemioterapii powinien opierać się na indywidualnej ocenie dodatkowych okoliczności:

- wiek chorego;
- choroby współistniejące;

Tabela 37. Programy leczenia standardowego i alternatywnego FL

Akronim	Lek	Dawkowanie	Uwagi
IF-RT	Radioterapia	25–40 Gy	Okolice zajęte
R-CVP	Rituksimab	375 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	
	Cyklofosfamid	750 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	
	Winkrystyna	1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	Maks. 2 mg
	Prednison	40 mg/d. <i>p.o.</i> , dzień 1.–5.	
		Co 21 dni	× 6–8
R-CHOP-21	Rituksimab	375 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	
	Cyklofosfamid	750 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	
	Doksorubicyna	50 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	
	Winkrystyna	1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	Maks. 2 mg
	Prednison	100 mg/d. <i>p.o.</i> , dzień 1.–5.	
		Co 21 dni	× 6–8
R4	Rituksimab	375 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1., 8., 15., 21.	Monoterapia
CHL	Chlorambucil	0,1–0,2 mg/kg d., ciągle lub z przerwami; 0,4–0,6 mg/kg jednorazowo co 2 tyg.	Do CR lub PD/NR po 3–6 miesiącach
CY	Cyklofosfamid	100 mg/m ² <i>p.o.</i> dziennie, ciągle lub z przerwami	Do CR lub PD/NR po 3–6 miesiącach
F	Fludarabina	25 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.–5., co 28 dni lub	
		40 mg/m ² <i>p.o.</i> , dzień 1.–5., co 28 dni	× 4–6
R-FC	Rituksimab	375 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	
	Fludarabina	25 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.–3.	Lub 40 mg/m ² <i>p.o.</i>
	Cyklofosfamid	250 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.–3.	Lub <i>p.o.</i>
2CdA	Kladybina	0,12 mg/kg <i>i.v.</i> , dzień 1.–5., co 28 dni	× 4–6

- przewidywany czas przeżycia;
- cel leczenia (wyleczenie lub kontrola objawów);
- planowana kolekcja komórek krwiotwórczych do autotransplantacji.

Metodą najmniej obciążającą chorego jest monoterapia doustnym lekiem alkilującym (chlorambucil lub cyklofosfamid). Chemioterapia wielolekowa umożliwia szybsze uzyskanie odpowiedzi, ale jest bardziej toksyczna w krótkim terminie (szpik, błony śluzowe, serce, obwodowy układ nerwowy). Programy zawierające mitoksantron i/lub fludarabinę oraz długo stosowane leki alkilujące zmniejszają zdolność mobilizacji komórek CD34+ do autotransplantacji. Programy zawierające rituksimab i analogi puryn wymagają osłonowego stosowania leków przeciwwirusowych oraz rozważenia profilaktyki pneumocystowego zapalenia płuc i innych zakażeń oportunistycznych (trimetoprim/sulfametoksazol).

Interferon α (≥ 5 mln j. $3 \times$ w tygodniu lub peginterferon α $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ $1 \times$ w tygodniu przez ok. 12 miesięcy) stosowany wraz z chemioterapią wielolekową lub po uzyskaniu remisji może wydłużyć czas remisji i przeżycia. Leczenie podtrzymujące rituksimabem ($375 \text{ mg}/\text{m}^2$ *i.v.* co 2 miesiące \times 12 łącznie przez 2 lata leczenia) wydłuża czas trwania ponownie uzyskanej remisji i przeżycie chorych, niezależnie od uprzedniego zastosowania rituksimabu w leczeniu reindukcyjnym.

Leczenie choroby nawrotowej

W przypadku nawrotu choroby należy ponownie ustalić, czy istnieją wskazania do leczenia przeciwnowotworowego, analogicznie jak przed podjęciem leczenia pierwszej linii (tab. 36). Postępowaniem priorytetowym jest włączenie chorego do kontrolowanego badania klinicznego. Wybór metody leczenia jest indywidualny, w zależności od aktualnej sytuacji klinicznej. Jeżeli istnieje prawdopodobieństwo uzyskania ponownej remisji, należy rozważyć opcje leczenia reindukcyjnego, analogiczne jak w pierwszej linii. Aktywność immunochemioterapii w leczeniu drugiej linii jest większa od samej chemioterapii.

Autotransplantacja komórek krwiotwórczych po leczeniu mieloablacyjnym jest standardową metodą postępowania konsolidującego w 2. lub 3. remisji choroby (CR lub PR) u chorych kwalifikujących się do tej metody leczenia, czyli osób młodych, w przypadkach nawrotu wczesnego (< 6 miesięcy remisji) oraz średniego lub wysokiego ryzyka według klasyfikacji FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*).

Autotransplantacja w CR1 (pierwsza całkowita remisja) może być rozważana jako opcja leczenia konsolidującego w przypadkach średniego lub wysokiego ryzyka w chwili rozpoznania. Allograftację komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego po pełnej lub zredukowanej mieloablacji można rozważać jako opcję w 2. lub kolejnej remisji choroby (CR, PR). W przypadkach nawrotu opornego na leczenie nie jest wskazane dążenie do wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych — auto- lub allogenicznymi, poza kontrolowanym badaniem klinicznym.

Leczenie podtrzymujące rituksimabem ($375 \text{ mg}/\text{m}^2$ *i.v.* co 2–3 miesiące, czyli 12 lub 8 razy łącznie przez 2 lata leczenia) wydłuża czas trwania ponownie uzyskanej remisji i przeżycie chorych, niezależnie od tego, czy lek ten był wcześniej stosowany w terapii reindukcyjnej, czy nie.

Opcją dodatkową jest radioimmunoterapia z zastosowaniem tiuksetanu ibritumomabu znakowanego itrem 90, która może być rozważana w każdej fazie leczenia drugiej lub kolejnej linii, zwłaszcza jeżeli nie jest planowana autotransplantacja komórek krwiotwórczych.

Wskazania obejmują chłoniaka grudkowego opornego na leczenie lub nawrotowy po leczeniu rituksimabem, zaś przeciwwskazania — nadwrażliwość na białka mysie, ciążę, laktację, zajęcie szpiku przez chłoniaka większe niż 25%, przebytą radioterapię wiązką zewnętrzną przekraczającą 25% aktywnego szpiku, liczbę płytek krwi mniejszą niż $100 \text{ G}/\text{l}$, liczbę granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1500 \text{ G}/\text{l}$, wiek poniżej 18 lat.

Dawkowanie jest następujące: jeżeli liczba płytek krwi wynosi co najmniej $150 \text{ G}/\text{l}$: $15 \text{ MBq}/\text{kg}$ masy ciała ($0,4 \text{ mCi}/\text{kg}$), ale nie więcej niż 1200 MBq (32 mCi); jeżeli liczba płytek wynosi $100 \text{ G}/\text{l}$ lub więcej, ale mniej niż $150 \text{ G}/\text{l}$: $11 \text{ MBq}/\text{kg}$ masy ciała ($0,3 \text{ mCi}/\text{kg}$), ale nie więcej niż 1200 MBq (32 mCi). Leczenie jest poprzedzone podaniem dożylnym rituksimabu w dawce $250 \text{ mg}/\text{m}^2$ dwukrotnie w dniach 1. oraz 7., 8. lub 9.

Chłoniak strefy brzeżnej pozawęzłowy typu MALT, chłoniak strefy brzeżnej systemowy: węzłowy, śledzionowy, limfoplazmocytowy/ /makroglobulinemia Waldenströma

Wprowadzenie

Chłoniaki należące do tej grupy wywodzą się albo ze zmutowanych komórek limfoidalnych, które znalazły się poza tkanką limfoidalną w wyniku przewlekłego pobudzenia przez infekcje, albo ze zmutowanych komórek limfoidalnych, które po pobudzeniu antygenowym opuszczały tkankę limfoidalną. Tkanka limfoidalna, w warunkach prawidłowych nieobecna w żołądku, śliniankach, tarczycy czy oskrzeliu, może się rozwinąć ektopowo w tych narządach w następstwie procesu zapalnego spowodowanego infekcją (*Helicobacter pylori*, wirus C zapalenia wątroby) lub autoimmunizacją (zespół Sjögrena, wole Hashimoto). Na tle przewlekłej poliklonalnej proliferacji limfocytów B zależnej od limfocytów T stymulowanych antygenem lub autoreaktywnych może dojść do mutacji, które mogą zakończyć się powstaniem klonu nowotworowego, początkowo zależnego, a następnie niezależnego od stymulacji ze strony limfocytów T. Do powtarzalnych aberracji chromosomowych w chłoniakach MALT należą: t(11; 18), t(1; 14), t(14; 18) i trisomia 3. W chłoniakach śledzionowych nie występują te translokacje, ale delecja 7q21-32 i trisomia 3. Efektem t(11; 18), t(1; 14) oraz t(14; 18) [IgH/MALT1] jest zwiększenie ekspresji jądrowej BCL10 i aktywacja czynnika NFκB. W fazie onkogenezy zależnej pośrednio od antygeny (obraz patomorfologiczny chłoniaka o mniejszym stopniu złośliwości typu MALT) eliminacja czynnika drobnoustrojowego powoduje regresję chłoniaka. Efekt ten dotyczy eradykacji *H. pylori* w chłoniaku żołądka, *Campylobacter jejuni* w immunoproliferacyjnej chorobie jelita cienkiego (IPSID, *immunoproliferative small-intestinal disease* lub choroby łańcuchów ciężkich α, lub chłoniaka śródziemnomorskiego), *Borrelia Burgdorferi* w pierwotnym chłoniaku skóry wywodzącym się z komórek B (PCBCL, *primary cutaneous B-cell lymphoma*), *Chlamydia psittaci* w chłoniakach MALT przydatków gałki ocznej oraz obniżenia wirerii w chłoniakach związanych z infekcją HCV, zwłaszcza w chłoniaku śledzionowym z kosmkowymi limfocytami. LPL/WM (*lymphoplasmacytic lymphoma* "Waldenström makroglobulinemia) wywodzi się z limfocytów B znajdujących się w fazie dojrzewania po somatycznej hipermutacji w ośrodku rozmnażania, poprzedzającej końcowe różnicowanie do komórki plazmatycznej. Charakteryzuje się rozlanym naciekiem limfoplazmocytów w szpiku oraz paraproteinemią IgM. Głównym czynnikiem ryzyka jest IgM-MGUS. Rola HCV jest przedmiotem sprzecznych doniesień. U większości chorych występuje delecja 6q21-22.1. Najczęstszym powodem wdrożenia leczenia jest niedokrwistość z powodu zajęcia szpiku, a charakterystycznymi powikłaniami choroby: zespół nadlepkoci (jeżeli IgM ≥ 3 g/dl, ok. 15% chorych przy rozpoznaniu), krioglobulinemia i neuropatia obwodowa. Chłoniak limfoplazmocytowy/ /makroglobulinemia Waldenströma zostały omówione w rozdziale poświęconym szpiczakowi plazmocytowemu. Chłoniaki strefy brzeżnej typu MALT stanowią około 8%, węzłowe strefy brzeżnej — około 2%, śledzionowe – około 1% i limfoplazmocytowe — około 1% chłoniaków nie-Hodgkina. Chłoniaki MALT najczęściej powstają w żołądku (40–50% chłoniaków żołądka), następnie pod względem częstości — w śliniance, skórze, oczodole, płucu, tarczycy, piersi, zwykle w 6. dekadzie życia, z niewielką przewagą u kobiet. Pozostałe chłoniaki z tej grupy — w 7. dekadzie życia, bez wyraźnej preferencji dla płci.

Diagnostyka

Ogólne zasady są takie jak w innych odmianach chłoniaków. Jednak umiejscowienie poza-węzłowe w większości tych przypadków może sprawiać trudności w uzyskaniu odpowiedniej ilości materiału do rutynowego badania patomorfologicznego (skąpe wycinki endoskopowe, przeciwwskazania lub brak jednoznacznych wskazań do splenektomii). Dlatego też rola cytometrii przepływowej krwi, szpiku lub zawiesiny komórek może mieć zasadnicze znaczenie w ustaleniu wiarygodnego rozpoznania.

Badania diagnostyczne stanu zaawansowania choroby i ocena odpowiedzi na leczenie są takie jak w chłoniaku grudkowym (tab. 38).

W przypadkach choroby ograniczonej (CS I) badanie PET może ujawnić subkliniczne ogniska choroby. Jednak wychwyty ^{18}F FDG przez ogniska MZL jest mniej przewidywalny niż w przypadkach DLBCL i FL. Jeżeli badanie PET ma być wykorzystane do oceny odpowiedzi na leczenie, którego celem jest uzyskanie całkowitej remisji, wówczas powinno być ono zaplanowane przed terapią, aby potwierdzić awidność i zarejestrowanie zmian wyjściowych.

W przypadku umiejscowienia zmian w żołądku niezbędnym badaniem jest gastroduodenoskopia z licznymi biopsjami błony śluzowej ze wszystkich widocznych zmian i z obszarów niezajętych (pełne mapowanie). Endosonografia żołądka umożliwia ocenę głębokości naciekania, zasięgu zmian i stanu węzłów okołożołądkowych. W przypadku podejrzenia IPSID przeprowadza się badanie radiologiczne kontrastowe jelita cienkiego. Dodatkowo można wykonać testy na *H. pylori* (przeciwciała, test oddechowy) (tab. 39).

Tabela 38. Klasyfikacja zaawansowania chłoniaków przewodu pokarmowego

Stopień zaawansowania	Opis
I	Ograniczone do ściany przewodu pokarmowego
II	Przekraczanie ściany przewodu pokarmowego:
II ₁	Węzły okoliczne
II ₂	Węzły odległe
IIE	Okoliczne narządy lub tkanki
IV	Uogólnienie lub węzły nadprzeponowe

Tabela 39. Niepomyślne czynniki predykcyjne odpowiedzi chłoniaka MALT żołądka na antybiotykoterapię

Nieobecność *H. pylori*
 Zajęcie węzłów okołożołądkowych (EUS, CT)
 Wykraczanie nacieku poza błonę śluzową
 Umiejscowienie proksymalne nacieku
 Obecność komponentu o wysokiej złośliwości
 Translokacja t(11; 18) (q21; q21)
 Ekspresja jądrowa białka bcl-10

Kryteria diagnostyczne

Postać systemowa MZL obejmuje: chłoniaka węzłowego strefy brzeżnej (NMZL, *nodal marginal zone lymphoma*) i chłoniaka śledzionowego strefy brzeżnej (SMZL, *splenic marginal zone lymphoma*). Nie istnieją inne obiektywne kryteria różnicowania tych odmian MZL, poza ich pierwotnym umiejscowieniem.

Postać typowa:

- skład komórkowy nacieku nowotworowego: małe limfocyty, komórki typu centrocyta, monocytoidne limfocyty B, komórki plazmocytydne;
- charakter nacieku (trepanobiopsja szpiku lub biopsja innej tkanki):
 - szpik: guzkowy, międzybeleczkowy, rozlany,
 - śledziona: nacieki strefy brzeżnej,
 - węzły chłonne: rozrost między grudkami chłonnymi z zatarciem ośrodków rozmnażania,
 - immunofenotyp: CD5⁻, CD10⁻, CD19⁺, CD20⁺, CD23⁻, sIgM⁺, bcl-6⁻, sIgD⁺,
 - nieobecność t(14; 18);

Postać pozawęzłowa MZL typu MALT charakteryzuje się:

Postać typowa:

- skład komórkowy nacieku nowotworowego: małe limfocyty, komórki typu centrocyta, monocytoidne limfocyty B, komórki plazmocytydne;
- naciekanie struktur nabłonkowych i ośrodków rozmnażania;
- immunofenotyp: CD5⁻, CD10⁻, CD19⁺, CD20⁺, CD23⁻, sIgM⁺, bcl-6⁻, sIgD⁺;
- umiejscowienie pozawęzłowe;
- barwienie na *H. pylori* (błona śluzowa żołądka) +/-;
- obecność t(11; 18) w żołądku może oznaczać oporność na eradykację *H. pylori*.

Leczenie

Wybór metody leczenia chłoniaków MZL zależy od umiejscowienia narządowego, stopnia zaawansowania i współistnienia charakterystycznego zakażenia.

W przypadkach MZL typu węzłowego kryteria wdrożenia leczenia i zakres opcji leczniczych są takie same jak w chłoniaku grudkowym.

W większości przypadków chłoniaków MALT żołądka stwierdza się CS I lub II₁ oraz zakażenie miejscowe *H. pylori*, a eradykacja bakterii prowadzi w około 80% przypadków do długotrwałej klinicznej i patologicznej całkowitej remisji, chociaż zwykle niemolekularnej. Postępowaniem z wyboru jest leczenie przeciwbakteryjne złożone z inhibitora pompy protonowej (IPP) 2 × dziennie oraz 2 spośród 3 antybiotyków w dowolnej kombinacji: klarytromycyna 2 × 500 mg/d., amoksycyklina 2 × 1000 mg/d., metronidazol 2 × 500 mg/d. Dalsze postępowanie zależy od oceny endoskopowej z powtórnią biopsją błony śluzowej po 3 miesiącach:

- w przypadku utrzymywania się zakażenia przy stabilizacji lub regresji zmian chłoniakowych należy przeprowadzić leczenie przeciwbakteryjne drugiej linii (zmiana 1 z antybiotyków, większe dawki IPP, ew. + bizmut + tetracyklina);
- w przypadku progresji chłoniaka lub utrzymywania się objawów należy — niezależnie od wskazań do powtórnej eradykacji — wdrożyć leczenie przeciwnowotworowe: IF-RT (30 Gy) lub leczenie systemowe jak w FL (chemioterapia jedno- lub wielolekowa ± ± rituksimab);

— w przypadku skutecznej eradykacji, ale utrzymywania się zmian chłoniakowych bez oznak progresji i bez objawów, chory może być poddany dalszej obserwacji (ponowna endoskopia/biopsja za 3 miesiące).

Jeśli wynik testów na *H. pylori* jest negatywny, należy wdrożyć leczenie przeciwnowotworowe: IF-RT (30 Gy) lub leczenie systemowe jak w FL (chemioterapia jedno- lub wielolekowa ± ± rituksimab). W rzadkich przypadkach choroby zaawansowanej (CS II₂, III, IV) stosuje się postępowanie analogiczne jak w chłoniaku grudkowym.

Leczenie operacyjne jest uzasadnione jedynie w przypadkach nieskuteczności dostępnych opcji terapii zachowawczej lub ze wskazań nagłych.

Obserwacja po leczeniu polega na badaniach kontrolnych co 3–6 miesięcy, obejmujących między innymi badanie obrazowe i endoskopowe (optymalna częstotliwość badań endoskopowych nie jest znana).

W przypadkach chłoniaków MALT przydatków gałki ocznej postępowaniem z wyboru jest napromienianie miejscowe z zastosowaniem techniki umożliwiającej oszczędzenie wzroku. Opcje postępowania obejmują:

- leczenie operacyjne;
- leczenie tetracykliną 100 mg 2 × dziennie przez 10–20 dni;
- chemioterapię jedno- lub wielolekową ± rituksimab;
- radioimmunoterapię.

W chłoniaku śledzionowym zasady są następujące:

- w przypadkach HCV+ — rozważyć wskazania do leczenia przeciwwirusowego jako postępowania pierwszej linii z wyboru (interferon α 2a ± ribawiryna);
- w przypadkach HCV(–) lub braku wskazań do leczenia przeciwwirusowego — obserwacja dynamiki choroby i ewolucji objawów;
- w przypadkach objawowych lub narastania cytopenii — rozważenie możliwości wykonania splenektomii, następnie badania kontrolne co 3–6 miesięcy;
- w przypadku nawrotu/progresji choroby — postępowanie analogiczne jak w zaawansowanym chłoniaku grudkowym.

Chłoniak z komórek płaszcza

Wprowadzenie

Chłoniak z komórek płaszcza (MCL, *mantle cell lymphoma*) wywodzi się z komórek limfoidalnych B, które wcześniej nie zetknęły się z antygenem i w węzle chłonnym znajdują się w zewnętrznej strefie grudki chłonnej zwanej płaszczem. Są to komórki niedojrzałe i wywodzący się z nich chłoniak cechuje się agresywnym przebiegiem. Wyróżniającą cechą genetyczną MCL jest translokacja t(11; 14), która prowadzi do nadekspresji cykliny D1 (produkt genu *CCND1*) i dotyczy większości przypadków. Translokacja t(11; 14) występuje również w około 20% przypadków szpiczaka i części przypadków SMZL, nie jest więc swoista dla MCL.

Choroba ma zwykle postać uogólnionego zajęcia węzłów chłonnych, często również śledziony, wątroby, szpiku i przewodu pokarmowego (obraz polipowatości). Może mieć postać białaczkową z zajęciem śledziony i przypominać CLL, SMZL lub FL. Tradycyjna chemioterapia nie prowadzi do wyleczenia, mediana przeżycia chorych wynosi 3 lata. Wpływ zastosowania intensywnej chemioterapii i rituksimabu oraz konsolidacji remisji leczeniem mieloablacyjnym

z auto- lub allotransplantacją komórek krwiotwórczych na wydłużenie życia chorych dotychczas nie został potwierdzony w badaniach randomizowanych. Chłoniaki z komórek płaszczu stanowią w Europie około 8–10%, w Stanach Zjednoczonych — około 5% nowych zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina. Przeważają zachorowania u mężczyzn w stosunku do kobiet — 3:1 do 4:1. Mediana wieku wynosi 65–70 lat.

Diagnostyka

Ogólne zasady są takie jak w innych odmianach chłoniaków. Jednak diagnostyka patomorfologiczna jest trudna ze względu na częste podobieństwo obrazu MCL do CLL, MZL, FL, a nawet DLBCL oraz ograniczenia metody immunohistochemii w zakresie najważniejszych odczynów: CD5 i cyklina D1. Dlatego też bardzo pomocne w różnicowaniu jest wykonanie cytometrii przepływowej krwi, szpiku i/lub zawiesiny komórek z biopsji diagnostycznej cienkoigłowej.

Kryteria diagnostyczne

Postać typowa:

- skład komórkowy nacieku nowotworowego: monomorficzna populacja małych lub średnich komórek B;
- fenotyp: sIg^{+/+++} (IgM, IgD), CD5⁺, CD3⁻, CD23⁻, CD20⁺, CD43⁺, cyklina D1⁺ CD10⁻.

Zdarzają się przypadki CD5⁻ lub CD23⁺ (postacie śledzionowe). Rozstrzygające znaczenie w różnicowaniu ma wówczas badanie immunohistochemiczne, barwienie na ekspresji jądrowej cykliny D1 lub badanie FISH w kierunku t(11; 14).

Odmiana: wariant blastyczny MCL — przewaga dużych komórek, agresywny przebieg.

Ocena zaawansowania, rokowania, odpowiedzi na leczenie

Badania diagnostyczne stanu zaawansowania choroby i ocena odpowiedzi na leczenie są takie jak w innych odmianach chłoniaków. Ze względu na częstość zajęcia przewodu pokarmowego badania endoskopowe (gastroduodenoskopia i kolonoskopia) mogą być wskazane w celu udokumentowania całkowitej remisji.

Wychwył ¹⁸FDG przez ogniska MCL jest mniej przewidywalny niż w przypadkach DLBCL i FL. Jeżeli badanie PET ma być wykorzystane do oceny odpowiedzi na leczenie, którego celem jest uzyskanie całkowitej remisji, wówczas powinno być ono zaplanowane przed leczeniem, aby potwierdzić awidność i zarejestrowanie zmian wyjściowych.

Leczenie

Charakterystyczną cechą kliniczną MCL jest początkowa podatność na chemioterapię wielolekową z zastosowaniem rituksimabu lub bez jego podawania, ale nieuchronne jest występowanie nawrotów, zwykle przed upływem roku, wtórna oporność na chemioterapię i przeżycie całkowite około 3 lat. Rzadko zdarzają się przeżycia wieloletnie. Dlatego też opcją priorytetową jest włączanie chorych do kontrolowanych badań klinicznych, na przykład w ramach *European MCL Network*.

Powszechnie przyjmuje się, że optymalnym postępowaniem z chorymi w dobrym stanie biologicznym jest indukcja remisji z zastosowaniem chemioterapii standardowej dla chłoniaków agresywnych (CHOP) lub zintensyfikowanej (HyperCVAD/HDMC) oraz rituksimabu, a następnie konsolidacja remisji za pomocą leczenia mieloablacyjnego z autotransplantacją komórek krwiotwórczych. U chorych niekwalifikujących się do autotransplantacji uzyskiwano

obiecujące wyniki radioimmunoterapii (^{90}Y -ibritumomab tiuksetan) jako metody konsolidacji remisji (poza wskazaniami rejestracyjnymi dla tego przeciwciała).

Wybór metody leczenia optymalnej dla chorego poza badaniem klinicznym jest w dużym stopniu zindywidualizowany i może uwzględniać wszystkie możliwości wymienione w przypadku chłoniaków DLBCL, FL i MZL.

W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii zawierające cytarabinę (DHAP, ESHAP, HyperCVAD) (tab. 32, 40)

Tabela 40. Program HyperCVAD

Kurs	Lek	Dawka/sposób podania	Dzień	Uwagi
1	Rituksimab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	1.	
	Cyklofosfamid	300 mg/m ² <i>i.v.</i> /2 godz. co 12 godz. × 6	1.–3.	Łącznie 1800 mg/m ²
	Mesna	600 mg/m ² /d. <i>i.v.</i> /d. × 3	1.–3.	Wlew ciągły od 1 godz. przed Cy do 12 godz. po ostatniej dawce Cy
	Doksorubicyna	50 mg/m ² <i>i.v.</i> /48 godz. (wlew ciągły)	4.–5.	Lub 50 mg/m ² <i>i.v.</i> /2 godz. — dzień 4.
	Winkrystyna	2 mg <i>i.v.</i>	4. i 11.	
	Deksametazon	40 mg <i>i.v.</i> /p.o.	1.–4. i 11.–14.	
	G-CSF	5 μg/kg <i>s.c.</i> / <i>i.v.</i>	24 godz. po ostatniej dawce doksorubicyny do odnowy granulocytów	
2	Rituksimab	375 mg/m ² <i>i.v.</i>	1.	
	Metotreksat	1000 mg/m ² /d. <i>i.v.</i>	1.	Wlew ciągły
	Folinian wapnia	50 mg <i>i.v.</i> /p.o.	12 godz. po zakończeniu podawania metotreksatu, następnie 15 mg <i>i.v.</i> /p.o. co 6 godz. × 8. Jeżeli stężenie metotreksatu w surowicy w 24. godz. > 1 μM lub > 0,1 μM w 48. godz. — zwiększenie dawki do 50 mg co 6 godz. do czasu, kiedy stężenie metotreksatu < 0,1 μM	
	Cytarabina	3000 mg/m ² <i>i.v.</i> /2 godz. co 12 godz. × 4	2.–3.	U chorych w wieku > 60 lat lub jeżeli kreatynina > 1,5 mg/dl — dawka 1000 mg/m ² × 4
	G-CSF	5 μg/kg <i>s.c.</i> / <i>i.v.</i>	24 godz. po ostatniej dawce cytarabiny do odnowy granulocytów	
Kursy naprzemiennie co 21 dni do 8 kursów				

lub analogi puryn (FC, FCM, fludarabina może być stosowana zamiennie z kladrybiną). W przypadku uzyskania powtórnej remisji choroby można rozważyć allotransplantację jako opcję kliniczną. Przy kolejnym nawrocie (2 i następne) należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii ze względu na znikome prawdopodobieństwo uzyskania dłuższej poprawy przy nieuchronnym nasileniu toksyczności takiego leczenia. Nie należy przeoczyć momentu w przebiegu choroby, poza którym chemioterapia jedynie pogarsza jakość życia i optymalnym postępowaniem jest łagodzenie dolegliwości bez stosowania cytotatyków.

Należy zwrócić uwagę, że przydatność antracyklin w leczeniu indukującym remisję jest niepewna. Są przesłanki kliniczne wskazujące na szczególną aktywność cytarabiny i nukleozydów purynowych w MCL. Autotransplantacja w pierwszej remisji wydłużyła czas wolny od progresji w badaniu randomizowanym. Dołączenie rituksimabu do chemioterapii FCM zwiększyło częstość odpowiedzi i wydłużyło przeżycie u chorych na MCL w nawrocie lub oporności w porównaniu z chemioterapią bez przeciwciała w badaniu randomizowanym.

W chorobie nawrotowej obserwowano znaczącą aktywność bortezomibu.

Zalecane piśmiennictwo

- Adult non-Hodgkin's lymphoma (PDQ®) (<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq>).
- Armitage J.O. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110: 29–36.
- Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. i wsp. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–586.
- Cheung M.C., Haynes A.E., Meyer R.M. i wsp. Rituksimab in lymphoma: a systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. *Cancer Treat. Rev.* 2007; 33: 161–176.
- Forstpointner R., Dreyling M., Repp R. i wsp. The addition of rituksimab 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.
- Gribben J.G. How I treat indolent lymphoma. *Blood* 2007; 109: 4617–4626.
- Hematologic Malignancies Diagnostic Service, Leeds, UK. Tumours of mature peripheral B-cells. Diagnostic criteria (<http://www.hmds.org.uk/sop/>).
- Hematology for the Medical Oncologist. *Ann. Oncol.* 2007; 18 (S1) (http://annonc.oxfordjournals.org/content/vol18/suppl_1/).
- Jurczak W., Walewski J. Rola rituksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2006; 2: 117–126.
- Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S. i wsp. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 571–578.
- Kewalramani T., Zelenetz A.D., Nimer S.D. i wsp. Rituksimab 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.
- Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzana-Calvo M. i wsp. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transpl.* 2006; 37: 439–449.
- Mead G.M., Sydes M.R., Walewski J. i wsp. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1264–1274.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™: Non-Hodgkin's Lymphoma. V.2.2006 (<http://www.nccn.org>).
- Ng A.K., Mauch P.M. Role of radiation therapy in localized aggressive lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 757–759.

- Ostrowska B., Walewski J. Leczenie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B powyżej 60. roku życia. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2005; 1: 201–210.
- Romaguera J., Fayad L., Rodriguez M.A. i wsp. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus Hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7013–7023.
- Sehn L.H., Berry B., Chhanabhai M. i wsp. 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.
- Suarez F., Lortholary O., Hermine O., Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood* 2006; 107: 3034–3044.
- Treon S.P., Gertz M.A., Dimopoulos M. i wsp. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2006; 107: 3442–3446.
- Tsai H.K., Li S., Ng A.K. i wsp. Role of radiation therapy in the treatment of stage I/II mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 672–678.
- Tsimberidou A.M., McLaughlin P., Younes A. i wsp. Fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone (FND) compared with an alternating triple therapy (ATT) regimen in patients with stage IV indolent lymphoma. *Blood* 2002; 100: 4351–4357.
- Vijay A., Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2007; 109: 5096–5103.
- Weigert O., Illidge T., Hiddemann W., Dreyling M. Recommendations for the use of Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in malignant lymphoma. *Cancer* 2006; 107: 686–695.
- Wilson W.H., Grossbard M.L., Pittaluga S. i wsp. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* 2002; 99: 2685–2693.
- Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Warszawa 2006 (<http://www.onkologia.org.pl>).

Chłoniaki z komórek T i NK

Krzysztof Warzocha, Ewa Kalinka-Warzocha

Wprowadzenie

Nowotwory z komórek T i NK stanowią bardzo heterogenną grupę chłoniaków nieziarnicznych. Powstają one w następstwie mutacji komórek znajdujących się w różnych fazach różnicowania linii T i NK. Wśród chłoniaków nieziarnicznych częstość występowania chłoniaków z komórek T i NK u osób rasy białej nie przekracza kilkunastu procent i jest większa u osób rasy orientalnej. Oznacza to, że w Polsce rocznie występuje 100–200 wszystkich rodzajów tych chłoniaków łącznie. Poszczególne podtypy stwierdza się rzadko (kilka lub kilkanaście przypadków rocznie w Polsce), co bardzo utrudnia przeprowadzenie badań mających na celu ustalenie optymalnego postępowania terapeutycznego. W pierwotnych chłoniakach skórnych terapia ukierunkowana jest przede wszystkim na leczenie zmian miejscowych. Leczenie pozostałych chłoniaków z komórek T i NK opiera się na schematach stosowanych w B-komórkowych chłoniakach nieziarnicznych.

Aktualne podziały chłoniaków z komórek T i NK przedstawiono w tabeli 41. Spośród tych chorób zalecenia dotyczące ostrej białaczki/chłoniaka limfoblastycznego T podano w rozdziale poświęconym ostrym białaczkom limfoblastycznym. Pozostałe można zaliczyć do trzech grup:

1. Chłoniaki, których charakterystyczną cechą od początku trwania choroby jest obraz białaczkowy, z obecnością komórek nowotworowych w szpiku i we krwi obwodowej;
2. Chłoniaki pierwotnie zlokalizowane w węzłach chłonnych;
3. Chłoniaki o pierwotnie pozawęzłowej lokalizacji, w tym postaci skórne, oraz zajmujące inne narządy.

Ze względu na liczbę poszczególnych jednostek chorobowych zostaną one poniżej krótko zdefiniowane, a następnie zalecenia dotyczące ich rozpoznawania (tab. 42, 43) i leczenia zostaną podane łącznie.

Cel postępowania

Celem postępowania w przypadku tych schorzeń jest nadal uzyskanie długiego życia z chorobą i poprawa jego jakości. Wyleczenie dotyczy tylko pojedynczych przypadków.

Miejsce rozpoznania i leczenia

Często lekarzem wcześniejszego kontaktu jest dla tych chorych dermatolog, który niejednokrotnie stosuje leczenie objawowe, nie ustalwszy prawidłowego rozpoznania. Dopiero kie-

Tabela 41. Klasyfikacja chłoniaków niezmiernych T/NK-komórkowych według WHO i chłoniaków skórnych T/NK-komórkowych według WHO-EORTC

Klasyfikacja WHO	Klasyfikacja WHO-EORTC
Chłoniaki T-komórkowe prekursorowe Ostra białaczka/chłoniak T-limfoblastyczny (T-ALL/LBL)	Powolne Ziarniniak grzybiasty (MF) Choroby limfoproliferacyjne CD30+
Chłoniaki T/NK-komórkowe dojrzałe (obwodowe) Z objawami białaczki: Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa (T-PLL) Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów (T LGL) Agresywna białaczka z komórek NK (ANCL) Chłoniak/białaczka T-komórkowa dorosłych (ATLL)	Chłoniak anaplastyczny T-komórkowy (ATL) <i>Lymphomatoid papulosis</i> Chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej (SCPTL)
Z dominującym zajęciem węzłów chłonnych: Chłoniak angioimmunoblastyczny T-komórkowy (AITL) Chłoniak anaplastyczny T-komórkowy (ATL) Chłoniak z obwodowych komórek T nieokreślony (PTLU)	Chłoniak z małych/średniej wielkości limfocytów T CD4+
Z dominującą lokalizacją pozawęzłową: Ziarniniak grzybiasty (MF) Zespół Sezary'ego (SS) Chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej (SCPTL) Skórno-śluzówkowy $\gamma\delta$ chłoniak T-komórkowy (CGD-TCL) Chłoniak T/NK-komórkowy nosowy i typu nosowego (NTCL) Jelitowy chłoniak T-komórkowy (ETTCL) Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy (HSTCL)	Agresywne Zespół Sezary'ego (SS) Skórny agresywny chłoniak T-komórkowy CD8+ Skórno-śluzówkowy $\gamma\delta$ chłoniak T-komórkowy (CGD-TCL) Skórny chłoniak z obwodowych komórek T nieokreślony (PTLU) Skórny chłoniak T/NK-komórkowy typu nosowego (NTCL)

dy pobierze się wycinek skóry ze zmianami, diagnozę może postawić patomorfolog. Leczenie powinno się odbywać w ośrodkach hematologicznych, ale konsultacyjna pomoc dermatologa w zakresie leczenia objawowego jest przydatna.

T-komórkowa białaczka prolimfocytowa (T-PLL)

T-komórkowa białaczka prolimfocytowa (T-PLL, *T-cell lymphocytic leukemia*) stanowi mniej niż 5% wszystkich białaczek/chłoniaków z małych limfocytów (CLL/SLL, *chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*). Występuje głównie u osób w wieku starszym i częściej niż CLL/SLL przebiega z hepatosplenomegalią i naciekaniami w skórze. Kryterium rozpoznania T-PLL jest obecność prolimfocytów w szpiku kostnym i we krwi obwodowej w odsetku przekraczającym 50%. Leczenie T-PLL jest podobne do stosowanego w CLL/SLL, jak omówiono w rozdziale „Przewlekła białaczka limfocytowa. Ostatnie badania kliniczne wskazują na dużą skuteczność alemtuzumabu.

Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (LGL)

Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T (LGL, *cell large granular lymphocyte leukemia*) jest rzadką chorobą limfoproliferacyjną, przebiegającą z neutropenią oraz bezwzględna limfo-

Tabela 42. Badania rutynowo wykonywane w momencie rozpoznania chłoniaka nieziarniczego

Badanie	Charakterystyka
Podmiotowe	Wiek i przeszłość chorobowa pacjenta, wcześniejsza ekspozycja na substancje toksyczne, chemio- i radioterapię, zachorowania w rodzinie, występowanie objawów ogólnych choroby (gorączka > 38°C trwająca bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub poty nocne, i/lub chudnięcie, czyli utrata co najmniej 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy)
Przedmiotowe	Ocena stanu ogólnego chorego na podstawie kryteriów zaproponowanych przez ECOG (<i>Eastern Cooperative Study Group</i>) i lokalizacji węzłowych i pozawęzłowych zmian chorobowych
Obrazowe	Tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy u wszystkich chorych. Rezonans magnetyczny jako badanie z wyboru do różnicowania zmian w OUN. Scyntygrafia ⁶⁷ Ga — pozwala na różnicowanie obszarów aktywnej tkanki nowotworowej od metabolicznie nieaktywnych obszarów (ogniska włóknienia i bliznowacenia), na przykład powstałych w wyniku leczenia. Dokładniejsze różnicowanie w tym zakresie, zwłaszcza w obszarach innych niż klatka piersiowa, zapewnia pozytonowa tomografia emisyjna. Badania endoskopowe w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego
Bioptyczne	Mielogram i trepanobiopsja szpiku kostnego u każdego chorego, biopsja węzłów chłonnych i/lub innych narządów pod kontrolą USG, tomografii komputerowej lub endoskopii, gdy niemożliwe jest uzyskanie materiału diagnostycznego z obszarów dostępnych w badaniu fizykalnym
Wirusologiczne	HIV, HBV, HCV, EBV i CMV
Inne	Morfologia krwi obwodowej, biochemiczne parametry wydolności wątroby i nerek, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), proteinogram i immunoelektroforeza, odczyn Coombsa przy podejrzeniu autohemolizy

cytozą, nawracającymi infekcjami i niedokrwistością i często z objawami ogólnymi, a także hepatosplenomegalią. Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T jest chorobą osób starszych, o łagodnym przebiegu klinicznym, w którym mediana czasu przeżycia chorych przekracza 10 lat. Charakterystyczną cechą jest współwystępowanie reumatoidalnego zapalenia stawów i innych chorób autoimmunizacyjnych (25%) oraz B-komórkowych chłoniaków nieziarnicznych (5%). U części chorych stwierdza się hipergammaglobulinemię poliklonalną, czynnik reumatoidalny, przeciwciała przeciwwądrowe i krążące kompleksy immunologiczne. Przebieg choroby jest w większości przypadków łagodny. Chorzy wymagają przede wszystkim leczenia objawowego.

Agresywna białaczka z komórek NK (ANCL)

Agresywna białaczka z komórek NK (ANCL, *aggressive natural killer cell leukemia*) jest chorobą osób młodszych (mediana wieku 40 lat), o agresywnym przebiegu klinicznym, przebiegającą z zajęciem szpiku kostnego, hepatosplenomegalią i objawami ogólnymi. Od początku wymaga leczenia cytostatycznego, zgodnie z protokołami stosowanymi w przypadku chłoniaków agresywnych.

Tabela 43. Leczenie ziarniniaka grzybiastego (MF) i zespołu Sezary’ego (SS) według zaleceń EORTC wg klasyfikacji TNMB (tab. 44)

Stopień zaawansowania klinicznego	Leczenie pierwszej linii	Leczenie drugiej linii
MF IA, IB, IIA	PUVA UVB Kortykosteroidy (do stosowania zewnętrznego) Nitrogen mustard (do stosowania zewnętrznego) Karmustyna (do stosowania zewnętrznego) Miejscowa radioterapia	Beksaroten ± IFN α lub PUVA IFN α ± PUVA Denileukin diftitoks Metotreksat
MF IIB	PUVA + IFN α Retinoidy + IFN α Retinoidy + PUVA Miejscowa radioterapia	Beksaroten Chemioterapia Denileukin diftitoks
MF III	IFN α PUVA + IFN α lub retinoidy Metotreksat Miejscowa radioterapia Nitrogen mustard (do stosowania zewnętrznego) Karmustyna (do stosowania zewnętrznego) Fotoforeza pozaustrojowa	Chemioterapia
MF IVA, IVB	Chemioterapia Miejscowa radioterapia Beksaroten Denileukin diftitoks IFN α Alemtuzumab Metotreksat	
SS	Fotoforeza pozustrojowa IFN α Denileukin diftitoks Chlorambucil + prednizon	Beksaroten Chemioterapia Alemtuzumab Metotreksat

PUVA — metoksyksolaren + światło ultrafioletowe A (fotochemioterapia); UVB — światło ultrafioletowe B; IFN α — interferon alfa

Chłoniak/białaczka T-komórkowa dorosłych (ATLL)

Chłoniak/białaczka T-komórkowa dorosłych (ATLL, *adult T-cell lymphoma/leukemia*) jest chorobą limfoproliferacyjną występującą endemicznie w południowo-zachodniej Japonii, Korei, Nowej Gwinei, Afryce Środkowej i Ameryce Południowej. Główną rolę patogenetyczną w tej chorobie odgrywa wirus HTLV-1. Niezbędnym kryterium diagnostycznym jest wykazanie obec-

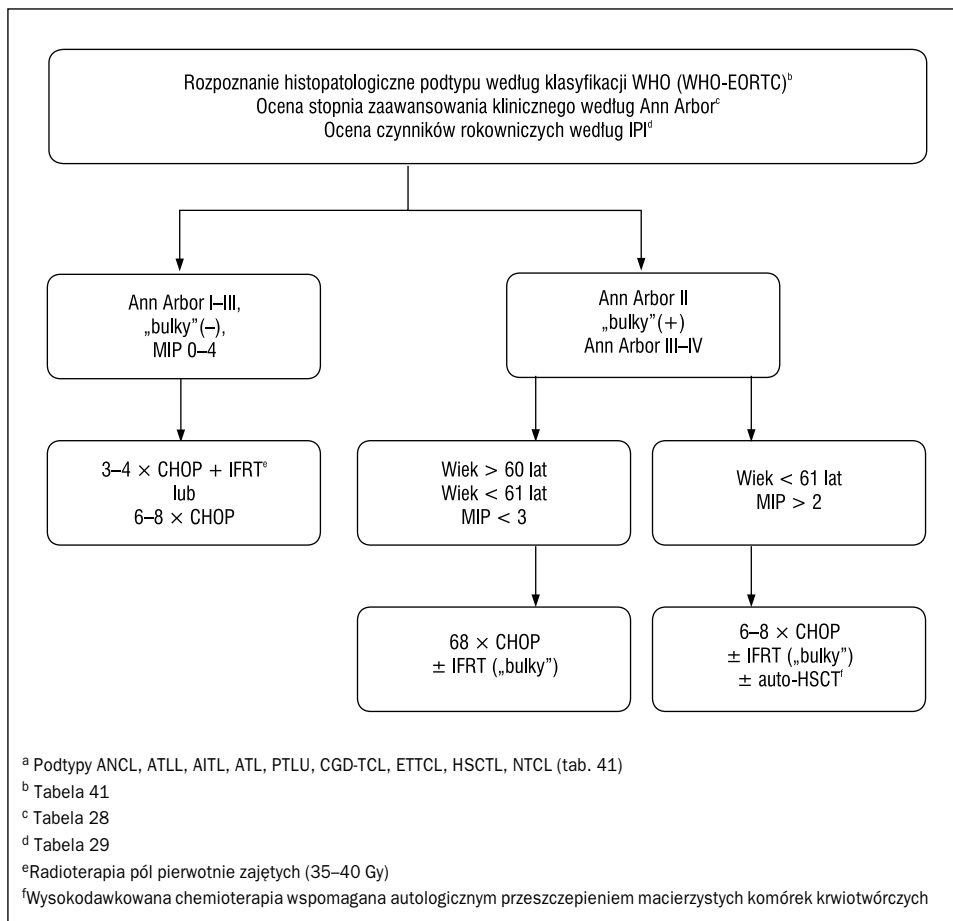
Tabela 44. Stopień zaawansowania klinicznego skórnych chłoniaków nieziarnicznych T/NK-komórkowych według klasyfikacji TNMB

Parametr	Charakterystyka			
T (skóra)				
T1	ograniczone zmiany naciekowe (< 10% powierzchni ciała)			
T2	uogólnione zmiany naciekowe (> 10% powierzchni ciała)			
T3	zmiany guzowate			
T4	uogólniona erythrodermia			
N (węzły chłonne)				
N0	brak powiększonych węzłów chłonnych			
N1	powiększone węzły chłonne			
NP0	brak nacieków chłoniakowych w biopsji węzłów chłonnych			
NP1	obecność nacieków chłoniakowych w biopsji węzłów chłonnych			
LN0	brak mikroskopowych zmian w węzłach chłonnych			
LN1	mikroskopowe zmiany odczynowe w węzłach chłonnych			
LN2	mikroskopowe małe skupienia komórek chłoniakowych (< 6 komórek)			
LN3	mikroskopowe duże skupienia komórek chłoniakowych (> 6 komórek)			
LN4	zatarcie struktury węzła chłonnego przez nacieki chłoniakowe			
M (narządy wewnętrzne)				
M0	brak nacieków chłoniakowych w narządach wewnętrznych			
M1	obecność nacieków chłoniakowych w narządach wewnętrznych			
B (krew obwodowa)				
B0	brak atypowych komórek we krwi obwodowej (< 5%)			
B1	obecność atypowych komórek we krwi obwodowej (> 5%)			
Stopień zaawansowania	Charakterystyka			
IA	T1	N0	NP0	M0
IB	T2	N0	NP0	M0
IIA	T1/2	N1	NP0	M0
IIB	T3	N0/1	NP0	M0
III	T4	N0/1	NP0	M0
IVA	T1-4	N0/1	NP1	M0
IVB	T1-4	N0/1	NP0/1	M1

ności genu wirusowego lub stwierdzenie przeciwciał anti-HTLV-1. Ze względu na niewystępowanie w Polsce nie będzie dalej omawiana.

Chłoniak angioimmunoblastyczny T-komórkowy (AITL)

Chłoniak angioimmunoblastyczny T-komórkowy (AITL, *angioimmunoblastic T-cell lymphoma*) stwarza duże trudności diagnostyczne w różnicowaniu z limfadenopatią odczynową. Występuje głównie u osób starszych, a przebieg kliniczny charakteryzuje obecność objawów ogólnych, niespecyficznych zmian skórnych, uogólnionej limfadenopatii oraz skłonność do



Rycina 4. Strategia leczenia agresywnych T/NK-komórkowych chłoniaków nieziarniczych^a

zakażeń. W badaniu morfologii krwi obwodowej obecna jest limfopenia, eozynofilia i niedokrwistość, często o podłożu autoimmunohemolitycznym. U większości chorych stwierdza się poliklonalną hipergammaglobulinemię. Nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia AITL. Wynika to częściowo z trudności diagnostycznych, jakie występują w różnicowaniu AITL z limfadenopatią odczynową. W takich przypadkach leczenie rozpoczyna się zwykle od kortykosteroidów, które powodują ustąpienie objawów ogólnych choroby i limfadenopatii u większości pacjentów. W przypadku potwierdzenia rozpoznania AITL leczenie opiera się na chemioterapii stosowanej w chłoniakach agresywnych (ryc. 4).

Chłoniak anaplastyczny T-komórkowy (ATL)

Chłoniak anaplastyczny T-komórkowy (ATL, *anaplastic T-cell lymphoma*) występuje głównie u osób młodych poniżej 30. roku życia i rzadziej w 6. i 7. dekadzie życia. Wyróżnia się 2 postaci kliniczne choroby, w tym postać skórnaną spotykaną głównie u osób starszych oraz postać układową przebiegającą z uogólnioną limfadenopatią, zajęciem skóry (20%), kości i tkanek miękk-

kich (17%). Molekularnym markerem ATL jest translokacja t(2; 5) z powstaniem białka hybrydowego (*NPM-ALK*). Jego obecność można wykazać za pomocą przeciwciał anty-*ALK*. Stwierdza się go w około 60% przypadków ATL. Chłoniaki anaplastyczne *ALK+* występują częściej u osób młodych, przebiegają zwykle bez zajęcia skóry i charakteryzują się lepszym rokowaniem w porównaniu z ATL (*ALK-*). Chłoniak anaplastyczny T-komórkowy należy do chemioterapiowrażliwych nowotworów, a rokowanie u większości chorych jest dobre. Od początku wymaga leczenia cytostaticznego, zgodnie z protokołami stosowanymi w przypadku chłoniaków agresywnych, w tym z wykorzystaniem wysokodawkowanej chemioterapii wspomagananej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) (ryc. 4).

Chłoniak z obwodowych komórek T nieokreślony (PTLU)

Chłoniaki z obwodowych komórek T nieokreślone (PTLU, *peripheral T-cell lymphoma, unspecified*) są heterogenną morfologicznie grupą chłoniaków, jednak o podobnym przebiegu klinicznym. Stanowią najczęstszą postać chłoniaków T-komórkowych, przebiegającą zwykle z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, hepatosplenomegalią, objawami ogólnymi i zajęciem szpiku kostnego. Nierzadkie są lokalizacje pozawęzłowe, obejmujące skórę i kości. Leczeniem z wyboru PTLU w stopniu zaawansowania choroby I–II Ann Arbor i mniej niż 3 obciążającymi czynnikami rokowniczymi według PIP jest zastosowanie 3–4 cykli CHOP, z następującą radioterapią w miejscu pierwotnej lokalizacji chłoniaka (35–40 Gy). Alternatywą jest przedłużona chemioterapia do 6–8 cykli CHOP, bez radioterapii. W PTLU o stopniu zaawansowania III–IV Ann Arbor leczeniem pierwszego rzutu także pozostaje powtarzana co 3 tygodnie chemioterapia według schematu CHOP. W przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie, ocenianej po pierwszych 3 cyklach, należy kontynuować chemioterapię, stosując powyższe schematy do pełnych 6–8 cykli. W przypadku braku dodatkowych obciążających czynników rokowniczych należy rozważyć zastosowanie jedynie adiuwantowej radioterapii w miejscach o pierwotnie dużej masie guza (> 7–10 cm). U chorych, u których nie udało się uzyskać pozytywnych wyników leczenia po pierwszych 3 cyklach chemioterapii pierwszorzutowej, należy zastosować alternatywną chemioterapię. Po wykazaniu chemioterapiowrażliwości kwalifikuje się chorego do wysokodawkowanej chemioterapii wspomagananej auto-HSCT. Podobną strategię terapeutyczną należy rozważyć jako intensyfikację leczenia pierwszej linii u wszystkich chorych poniżej 60. roku życia, ale mających 3–5 obciążających czynników rokowniczych według MIP stwierdzanych na początku leczenia (ryc. 4). Ta forma terapii jest także postępowaniem z wyboru u każdego pacjenta z PTLU w przypadku chemioterapiowrażliwego nawrotu choroby.

Ziarniak grzybiasty (MF) i zespół Sezary'ego (SS)

Ziarniak grzybiasty (MF, *mycosis fungoides*) należy do najczęstszych pierwotnych chłoniaków skóry. Przebieg kliniczny charakteryzuje obecność nieswoistych wykwitów skórnych, które w miarę postępu choroby mogą tworzyć bardziej rozległe nacieki i zmiany guzowate z owrzodzeniami. W zaawansowanych postaciach ziarniaka grzybiastego powstaje erythrodermia, uogólniona limfadenopatia, hepatosplenomegalia, zajęcie szpiku kostnego i krwi obwodowej. Ten okres choroby utożsamiany jest często z zespołem Sezary'ego (SS, *Sezary syndrome*), którego podstawą rozpoznania jest obecność uogólnionej erythrodermii i chłoniakowych nacieków z limfocytów T (zwykle CD4+) w obszarach chorobowo zmienionej skóry oraz we krwi obwodowej i szpiku kostnym. Zespół ten po-

wstaje jednak znacznie częściej *de novo*, bez poprzedzającej przewlekłej fazy choroby typowej dla ziarniaka grzybiastego. Leczenie wczesnych zmian skórnych w przebiegu ziarniaka grzybiastego i zespołu Sezary'ego polega na zastosowaniu fotochemioterapii światłem ultrafioletowym (UVA, *ultra-violet A*), na którą składa się doustne podawanie metoksypsoralenu z następowym napromienianiem zmian skórnych (PUVA, *psoralen ultra-violet A*). Dobre wyniki leczenia uzyskuje się ponadto po miejscowym zastosowaniu cytostatyków do użytku zewnętrznego, w tym maści z nitrogranulogenu oraz kortykosteroidów i beksarotenu. W przypadku bardziej zaawansowanych zmian skórnych (nacieki, owrzodzenia, erythrodermia) stosuje się leczenie systemowe, w tym fotoferezę pozaustrojową, interferon α , denileukin difitoks. W przypadku obecności zmian wielonarządowych leczenie uzupełnia się monoterapią cytostatyczną za pomocą leków alkilujących lub analogów puryn.

Chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej (SCPTL)

Chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej (SCPTL, *subcutaneous panniculitis like T-cell lymphoma*) jest rzadko występującym chłoniakiem nieziarnicznym. Choroba charakteryzuje się występowaniem na kończynach dolnych podskórnych nacieków, niekiedy wrzodziejących, złożonych z różnej wielkości nowotworowych limfocytów T i fagocytykujących makrofagów. Klinicznie choroba przebiega z objawami ogólnymi, bólami mięśni, postępującym osłabieniem, gorączką, utratą masy ciała i hepatosplenomegalią. Typowym zjawiskiem jest hemofagocytoza prekursorów erytrocytarnych i niekiedy krwinek płytkowych w obrębie szpiku kostnego, z towarzyszącą pancytopenią krwi obwodowej. Ostatnie badania wskazują na obecność dwóch podtypów histologicznych chłoniaków T-komórkowych tkanki podskórnej, różniących się także rokowaniem. Przypadki z rearanżacją łańcuchów TCR (*T-cell receptor*) $\alpha\beta$ zwykle obejmują tkankę podskórną, bez naciekania warstw skóro-naskórkowych i charakteryzują się łagodnym przebiegiem klinicznym. Postaci z rearanżacją łańcuchów TCR $\alpha\beta$ naciekają skórę i naskórek i mają progresywny przebieg o niepomyślnym rokowaniu. W klasyfikacji WHO-EORTC chłoniaki T-komórkowe tkanki podskórnej ograniczają się do postaci TCR $\alpha\beta$, podczas gdy postaci TCR $\gamma\delta$ wyodrębniono jako osobny skóro-śluzówkowy $\gamma\delta$ chłoniak T-komórkowy (CGD-TCL, *cutaneous gamma/delta-positive T-cell lymphoma*). Ze względu na rzadkość występowania SCPTL nie ma ustalonych wytycznych postępowania leczniczego. Chorzy otrzymują najczęściej kortykosteroidy, chemioterapię zawierającą antracykliny i radioterapię.

Skóro-śluzówkowy $\gamma\delta$ -chłoniak T-komórkowy (CGD-TCL)

Skóro-śluzówkowy $\gamma\delta$ -chłoniak T-komórkowy (CGD-TCL) jest proliferacją dojrzałych limfocytów T $\gamma\delta$ TCR, wcześniej uznawany za podtyp chłoniaka T-komórkowego tkanki podskórnej. Choroba przebiega w postaci uogólnionych nacieków, głównie w obrębie kończyn, z tendencją do wrzodziejąco-martwiczych zmian o charakterze guzowatym. Choroba ma przebieg agresywny, oporny na chemo- i radioterapię.

Chłoniak T/NK-komórkowy nosowy i typu nosowego (NTCL)

Chłoniak T/NK-komórkowy nosowy i typu nosowego (NTCL, *nasal T/natural killer cell lymphoma*) występuje rzadko. Chorują najczęściej mężczyźni w średnim i starszym wieku. Zachorowanie poprzedzone jest infekcją EBV i zwykle ma charakter ograniczony, ale przebie-

gający z destrukcją okolicznych tkanek. Należą do nich struktury nosa i zatok przynosowych (w przypadku chłoniaka T/NK-komórkowego nosowego) lub innych tkanek (w przebiegu chłoniaka T/NK-komórkowego typu nosowego), w tym skóry, przewodu pokarmowego, układu oddechowego, nerek, jąder i oczodołu. Ze względu na występowanie przede wszystkim w Azji i Ameryce Środkowej oraz Południowej nie będzie dalej omawiany.

Jelitowy chłoniak T-komórkowy (ETTCL)

Jelitowy chłoniak T-komórkowy (ETTCL, *enteropathy-type T-cell lymphoma*), poprzedzony jest zwykle glutenoależnym zespołem złego wchłaniania jelitowego. Zmiany w przewodzie pokarmowym są wielogniskowe i mają postać owrzodzeń, łatwo krwawiących i ulegających perforacji. Dochodzi do zaniku kosmków błony śluzowej jelita cienkiego i znacznie nasilonych objawów zaburzeń wchłaniania jelitowego. Pomimo prób stosowania różnych schematów chemioterapii większość chorych wykazuje pierwotną oporność na leczenie lub wczesne wznowy choroby. Obserwuje się ponadto dużą śmiertelność chorych spowodowaną wielogniskowymi i nawracającymi perforacjami przewodu pokarmowego.

Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy (HSTCL)

Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy (HSTCL, *hepatosplenic T-cell lymphoma*) jest bardzo rzadką postacią chłoniaków nieziarnicznych, występującą głównie u młodych mężczyzn. Nacieki komórek chłoniakowych obejmują wątrobę i śledzionę oraz niekiedy szpik kostny. Przebieg kliniczny charakteryzuje obecność objawów ogólnych choroby, powiększenie wątroby i śledziony, niekiedy limfadenopatia i pancytopenia we krwi obwodowej. Mimo początkowej dobrej odpowiedzi na leczenie splenektomią i chemioterapią remisje HSTCL są krótkotrwałe.

Podstawą rozpoznania chłoniaka nieziarnicznego T/NK-komórkowego jest podobnie jak w przypadku innych chłoniaków nieziarnicznych badanie histopatologiczne węzła chłonnego lub fragmentu zajętego narządu (np. skóry) wraz z oceną immunofenotypową, którą można wykonać z wykorzystaniem skrawków materiału bioptycznego (immunohistochemia) lub w cytometrii przepływowej (immunocytochemia). Badania te pozwalają na oznaczenie przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego, czyli do limfocytów T (CD2, CD3, CD7, CD4, CD8) lub komórek NK (CD16, CD56). W przypadkach wątpliwych badania te można uzupełnić oceną immunologiczną z wykorzystaniem szerszego i bardziej specyficznego panelu przeciwciał monoklonalnych lub za pomocą badań cytogenetycznych i molekularnych pozwalających na identyfikację aberracji cytogenetycznych charakterystycznych dla danego podtypu chłoniaka nieziarnicznego. Przeprowadzenie wymienionych badań diagnostycznych pozwala na sklasyfikowanie danego chłoniaka do podtypu histopatologicznego według WHO, a w przypadku skórnych chłoniaków T-komórkowych — zgodnie z podziałem zaproponowanym przez WHO-EORTC (*European Organization for the Research and Treatment of Cancer*) (tab. 41).

Rozpoznanie chłoniaka nieziarnicznego musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor (tab. 28) oraz identyfikacją czynników rokowniczych na podstawie Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPI, *International Prognostic Index*) (tab. 29). W przypadku chłoniaków skórnych ocenę zaawansowania choroby przeprowadza się zgodnie z klasyfikacją TNMB (*Tumor-Nodes-Metastasis-Blood*) (tab. 44). W celu zebrania wszystkich tych informacji u każdego chorego należy

wykonać w chwili rozpoznania szczegółowe badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe (tab. 42).

Zalecane piśmiennictwo

Greer J.P. Therapy of peripheral T/NK neoplasms. American Society of Hematology Education Program Book 2006: 331–337.

Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. i wsp. The World Health Organization classification of hematological malignancies. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3835–3849.

Jaffe E.S. Pathobiology of peripheral T-cell lymphomas. American Society of Hematology Education Program Book 2006: 317–322.

Rosen S.T., Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphomas. American Society of Hematology Education Program Book 2006: 323–330.

Trautinger F., Knobler R., Willemze R. i wsp. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 1014–1030.

Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. i wsp. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785.

Chłoniak ziarniczny (ziarnica złośliwa)

Janusz Meder

Wprowadzenie

Chłoniak ziarniczny (chłoniak Hodgkina) (HL, *Hodgkin's lymphoma*), według dawnej terminologii „ziarnica złośliwa” (*Lymphogranulomatosis maligna*), jest chorobą zmutowanych komórek limfoidalnych B przybierających charakterystyczny wygląd komórek Reed-Sternberga (stosunkowo duże komórki, zwykle z podwójnym jądrem, przypominające wyglądem siewce). Komórki te wywołują masywny odczyn normalnych limfocytów w węzłach chłonnych i te odczynowe limfocyty (a także histocyty, eozynofile, neutrofile, plazmocyty i fibroblasty) dominują w obrazie mikroskopowym zmienionego ziarniczego węzła, w którym rzeczywiste komórki nowotworowe stanowią często znikomą mniejszość.

W Polsce rejestruje się każdego roku około 800–1000 nowych zachorowań na HL (wskaźnik struktury — około 0,7–0,9%). Standaryzowane współczynniki zachorowalności wynoszą 2,1/100 000 dla mężczyzn i 1,9/100 000 dla kobiet, natomiast standaryzowane współczynniki umieralności odpowiednio: 1,1 i 0,9; występują 2 „szczyty” zachorowań: pierwszy między 25. a 30. rokiem życia i drugi między 50. a 55. rokiem życia (ostatnio u mężczyzn obserwuje się przesunięcie drugiego „szczytu” na 45.–50. rż.).

Postawą rozpoznania HL jest badanie histopatologiczne węzła chłonnego lub materiału biopsyjnego z nacieczonej ziarniczo tkanki. Niezbędne jest pobranie węzła chłonnego w całości. W przypadku zmian zlokalizowanych jedynie w śródpiersiu w celu uzyskania materiału do badania mikroskopowego należy wykonać mediastinoskopię lub biopsję transbrzochną, a przy lokalizacji podejrzanych zmian jedynie w węzłach chłonnych jamy brzusznej wskazana jest laparoscopia.

W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1997 roku wyróżnia się następujące typy histopatologiczne:

— klasyczny chłoniak ziarniczny:

- ze stwardnieniem guzkowym (stopnie 1. i 2.) (NSHL, *nodular sclerosis HL*),
- bogaty w limfocyty (LRCHL, *lymphocyte rich classic HL*),
- mieszanokomórkowy (MCHL, *mixed cellularity HL*),
- zubożony w limfocyty (LDHL, *lymphocyte depleted HL*);

— nieklasyczny chłoniak ziarniczny:

— węzłowy z przewagą limfocytów ± rozrost rozlany (NLPHL, *nodular lymphocyte predominant HL*).

Zwykle choroba zaczyna się niebolesnym powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych, czasem zrastających się w guzowate pakiety, z towarzyszącymi objawami ogólnymi (u około

30% chorych). Najczęściej zajęte są węzły powyżej przepony: szyjne (60–80%), pachowe (20–40%) i śródpiersia (70–90%). Rzadziej (10–15%) występuje zajęcie węzłów chłonnych poniżej przepony (pachwinowe i zaotrzewnowe). W przypadku masywnych zmian w śródpiersiu występuje duszność, kaszel, a w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej. Rzadko obserwuje się postacie pozawęzłowe (5%).

We wczesnym okresie choroby (I i II stopień zaawansowania) u większości chorych (90%) proces ziarniczny z ogniska pierwotnego rozprzestrzenia się przez ciągłość na przyległe okolice węzłowe. Zwykle w późniejszym okresie choroby dochodzi do rozsiewu drogą krwi i występowania zmian w odległych strukturach limfatycznych oraz narządach wewnętrznych (jak np. śledziona, wątroba, szpik, kości, ośrodkowy układ nerwowy).

Rokowanie u chorych na HL zależy od czasu rozpoznania, stopnia zaawansowania i zastosowania właściwego leczenia. Niezwykle ważna jest rola lekarzy pierwszego kontaktu w odniesieniu do chorych z powiększonymi węzłami chłonnymi. U około 50% zdrowych osób często wyczuwalne są węzły szyjne, podżuchwowe lub podbródkowe (miękkie, owalne, płaskie, o średnicy nieprzekraczającej 0,5–1 cm) związane z przebytymi zakażeniami w obrębie jamy ustnej i gardła. Węzły o średnicy powyżej 1 cm, które nie zmniejszają się i nie ustępują w okresie 2–3 tygodni po leczeniu przeciwzapalnym, należy pobrać do badania histopatologicznego. Prowadzenie dłuższej obserwacji i leczenie takich chorych często zmienianymi sulfonamidami lub antybiotykami jest błędem, ponieważ opóźnia wczesne rozpoznanie i wdrożenie właściwej terapii oraz zmniejsza szansę na wyleczenie.

Cel postępowania

Celem postępowania jest właściwe rozpoznanie, określenie stopnia zaawansowania wyznaczającego sposób terapii i wyleczenie.

Miejsce rozpoznania i leczenia

Leczenie pierwszorazowe może się odbywać w ośrodkach hematologicznych i onkologicznych, leczenie choroby odpornej lub nawrotowej — w ośrodkach dysponujących co najmniej możliwością przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych.

Diagnostyka

- Do badań niezbędnych dla rozpoznania i określenia stopnia zaawansowania HL należą:
- wywiad: określenie występowania dolegliwości i czasu ich trwania, w tym obecności objawów ogólnych;
 - badanie przedmiotowe: ocena stopnia sprawności (w skali Karnofsky'ego), powiększenie węzłów chłonnych, hepatosplenomegalia;
 - badania laboratoryjne: morfologia z rozmazem mikroskopowym, podstawowe badania biochemiczne, badanie cytologiczne szpiku kostnego, badanie histopatologiczne trepano-biopsatu z obydwu kości biodrowych;
 - badania obrazowe:
 - RTG klatki piersiowej, zdjęcia w dwóch projekcjach z pomiarem współczynnika MTR (*mediastinum-thoracic ratio*) na poziomie kręgów Th5–Th6 na zdjęciu wykonanym w pozycji stojącej lub na podstawie pomiaru guza w obrazach KT,

- KT jamy nosowej i gardła u chorych w stopniu zaawansowania IA lub IIA z zajęciem górnych węzłów chłonnych szyjnych nadgnykowych,
 - KT szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy,
 - PET w przypadku wątpliwej oceny w KT;
- tomografia komputerowa jamy brzusznej i węzłów chłonnych obwodowych;
 - badanie laryngologiczne;
 - konsultacja stomatologiczna (w razie stwierdzenia ogniskowych zmian zapalnych konieczne jest pilne leczenie zachowawcze, a w przypadku nasilonej próchnicy dokonanie ekstrakcji; leczenie uzębienia powinno się przeprowadzić na 10–14 dni przed wdrożeniem radio- i/lub chemioterapii);
 - badanie czynności serca (EKG i echokardiografia);
 - badanie wydolności płuc (spirometria);
 - inne badania wykonywane ze wskazań indywidualnych i/lub w ramach kontrolowanych badań klinicznych;
- U młodych mężczyzn należy rozważyć pobranie i zamrożenie nasienia w banku przed rozpoczęciem chemioterapii.

Ocena stopnia zaawansowania

Stopień klinicznego zaawansowania (CS, *clinical stage*) należy określić na podstawie kryteriów klasyfikacji z Ann Arbor (tab. 28).

Objawy ogólne chłoniaka Hodgkina

Do objawów ogólnych chłoniaka Hodgkina należą:

- brak objawów ogólnych;
- obecność objawów ogólnych, do których zalicza się: niewyjaśnioną utratę masy ciała o ponad 10% w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie, niewyjaśnioną gorączkę z temperaturą powyżej 37,5–38°C i zlewne poty nocne. Świądu skóry nie zalicza się obecnie do objawów ogólnych.

Ponadto w zapisie CS uwzględnia się liczbę okolic anatomicznych zajętych ziarnicą, a także — uwzględniając wskazania międzynarodowej konferencji w Cotswoldst (1989)

- wprowadzono dodatkowe oznaczenia informacyjne:
- symbol „X” — występowanie dużych zmian węzłowych (*bulky disease*), na przykład guz śródpiersia o współczynniku MTR > 1/3 lub masa węzłowa innych okolic w największym swym wymiarze wynoszącym 10 cm lub więcej (np. zapis: 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 > 1/3, przejście procesu ziarniczego na ścianę klatki piersiowej — „E”);
- symbole odpowiadające zajęciu narządów, które są nadawane po uzyskaniu wyników badań histopatologicznych — „M+” (szpik), „H+” (wątroba), „S+” (śledziona), „N+” (węzły zaotrzewnowe), „L+” (płuco), „P+” (opłucna), „O+” (kości), „D+” (skóra).

Ustalenia konferencji w Cotswoldst zalecają również dodatkowo następujące modyfikacje:

- uznanie zajęcia wątroby i/lub śledziony wymaga potwierdzenia dwoma metodami obrazowania (testy czynnościowe wątroby nie mają obecnie żadnego znaczenia);
- wprowadzenie kategorii „CR-u” (*complete response unconfirmed/uncertain*) w sytuacjach, w których trudno jest dostępnymi metodami diagnostycznymi jednoznacznie

stwierdzić całkowitą remisję ziarnicy (typowy przykład kliniczny CR-u) — zmiany resztkowe w śródpiersiu trudne do jednoznacznej interpretacji po przebytych leczeniu radykalnym, przy czym w nowoczesnej diagnostyce wątpliwych zmian pomocne jest badanie PET).

Czynniki rokownicze

Na decyzje terapeutyczne podstawowy wpływ ma analiza czynników rokowniczych. Najczęściej wymienia się niekorzystne czynniki prognostyczne:

- rozległe zmiany w śródpiersiu (MTR > 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej) lub zmiana guzowata 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 obejmują:

- stężenie albuminy poniżej 4,0 g/dl;
- stężenie hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl;
- płeć męską;
- zaawansowanie w stopniu IV;
- wiek 45 lub więcej lat;
- leukocytozę 15 000/ μ l lub powyżej tej wartości;
- limfocytopenię poniżej 600/ μ l 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 stężenie albuminy, stężenie hemoglobiny, wiek i płeć mają siłę prognostyczną dla HL w stopniach I i II

Każdy z niezależnych czynników ryzyka wpływał 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 (IPS, *International Prognostic Score*). Znaczenie rokownicze IPS potwierdzono także u chorych poddawanych wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych.

Badacze z grup EORTC/GELA (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte oraz GHSG (*German Hodgkin's Lymphoma Study Group*) wykorzystali 4 główne czynniki rokownicze w opracowaniu propozycji podziału chorych na chłoniaka Hodgkina w zależności od stopnia zaawansowania i rokowania (szczegóły w tabeli 45).

Leczenie

Jedną z metod terapeutycznych jest **radykalna radioterapia** lub **radioterapia techniką wielkopolową** (EFRT, *extended field radiation therapy*) dawniej stosowana jako podstawowa metoda we wczesnych stopniach zaawansowania (CS I–II) bez niekorzystnych czynników ro-

Tabela 45. Podział chorych na HL zależnie od zaawansowania choroby i czynników rokowniczych według EORTC/GELA i GHSG

Grupa chorych	Czynniki ryzyka	
	EORTC/GELA	GHSG
LP (NLPHL, CSI-II bez RF)	MTR > 1/3	MTR > 1/3
	wiek ≥ 50 lat	„E” postać pozalimfatyczna
	OB ≥ 50 (cecha „A”)	OB ≥ 50 (cecha „A”)
	OB ≥ 30 (cecha „B”)	OB ≥ 30 (cecha „B”)
	zajęcie ≥ 4 okolic	zajęcie ≥ 3 okolic
	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-IIA, RF > 1 CS IIB, RF: C i D
Wyższe stopnie zaawansowania	CS III-IV	CS IIB, RF: A i B CS III-IV

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 (*clinical stage*) — stopień klinicznego zaawansowania; LP — z przewagą limfocytów (*lymphocyte-predominant*); NLPHD (*nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease*) — chłoniak ziarniczy węzłowy z przewagą limfocytów; RF (*risk factor*) — czynnik ryzyka

kowniczych. Realizowano ją z zastosowaniem tak zwanych pól płaszczowych (*mantle fields*): górnego i/lub dolnego, względnie ich modyfikacji. Napromienianie prowadzono w warunkach terapii megawoltowej (promieniowanie gamma ^{60}Co lub fotony X indukowane w przyspieszaczach liniowych). Metoda ta jest obecnie wycofana z powodu ryzyka występowania niekorzystnych skutków odległych takiego leczenia.

Radykalna chemioterapia stanowi metodę z wyboru w przypadkach bardziej zaawansowanych (CS III-IV). Podstawowym programem jest schemat ABVD lub MOPP/ABV (u chorych w podeszłym wieku z obciążeniami układu krążeniowo-oddechowego — ewentualnie MOPP lub program zbliżony). W programach drugiego rzutu stosuje się: ratunkowe programy chemioterapii konwencjonalnej (ICE, DHAP, ESHAP, EVA, CN_3OP , VAPEC-B). Kwalifikacja do radykalnej chemioterapii nie wyklucza możliwości zastosowania radioterapii jako leczenia uzupełniającego w przypadkach niecałkowitej regresji po chemioterapii.

Leczenie skojarzone (chemioterapia + radioterapia) wykorzystuje się u chorych we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi oraz u pacjentów w późnych stopniach zaawansowania ze zmianami resztkowymi po chemioterapii lub w przypadku pierwotnie dużej masy guza. Radioterapia w tych przypadkach dotyczy ognisk zajętych przez chorobę (IFRT, *involved field radiation therapy*).

Tabela 46. Zalecenia dotyczące leczenia pierwotnego HL w praktyce klinicznej poza kontrolowanymi doświadczeniami klinicznymi

Grupa chorych	Stopień zaawansowania	Sposób postępowania
Wczesne stadium zaawansowania	CS I–IIA Brak niekorzystnych czynników rokowniczych	2–4 ABVD + IFRT (20–36 Gy/T)
Rokowanie korzystne		
Wczesne stadium zaawansowania	CS IA/B i IIA Obecność niekorzystnych czynników rokowniczych	4–6 ABVD + IFRT (20–36 Gy/T)
Rokowanie niekorzystne		
Późne stadium zaawansowania	CS IIB — niekorzystne czynniki rokownicze CS IIIA/B CS IVA/B	6–8 ABVD* + IFRT (20–36 Gy/T) na zmiany resztkowe lub okolice pierwotnie dużej masy guza

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 (*clinical stage*) — stopień klinicznego zaawansowania; LP — z przewagą limfocytów (*lymphocyte-predominant*); NLPHD — chłoniak ziarniczy węzłowy z przewagą limfocytów (*nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease*); RF (*risk factor*) — czynnik ryzyka. Wyjaśnienie symboli programów chemioterapii przedstawiono na stronie 578; *niektóre ośrodki stosują alternatywnie schematy BEACOPP lub Stanford V (są one jednak nadal przedmiotem kontrolowanych badań klinicznych)

Leczenie pierwotne

Wytyczne dotyczące leczenia pierwotnego HL w praktyce klinicznej (poza zakresem badań klinicznych) przedstawiono w tabeli 46.

Ocena odpowiedzi na leczenie

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona:

- po każdym kolejnych dwóch kursach chemioterapii;
- po ostatnim kursie chemioterapii;
- po radioterapii.

Program ABVD nadal pozostaje metodą referencyjną w leczeniu HL (5-letnie przeżycia bezobjawowe 60–70%). W programie MOPP i jego modyfikacjach uzyskuje się porównywalne wyniki (60–80% całkowitych remisji, 70–80% przeżyć 5-letnich i około 50% trwałych wyleczeń). Główną wadę programu MOPP stanowią powikłania późne (ryzyko ostrych białaczek szpikowych i trwałej bezpłodności ze względu na uszkodzenia gonad).

Badania kliniczne schematów naprzemiennych (MOPP/ABVD) lub hybrydowych (MOPP/ABV), uzasadnione wysoką aktywnością programów MOPP i ABVD oraz odmiennym profilem toksyczności poszczególnych leków przyniosły następujące wyniki:

- podobna skuteczność programów ABVD i MOPP/ABVD;
- większa skuteczność programów ABVD i MOPP/ABVD niż MOPP;
- lepsza tolerancja (powikłania wczesne i późne) programu ABVD w porównaniu z MOPP/ABVD.

Głównym problemem związanym ze stosowaniem programu ABVD pozostaje pneumo- i kardiotoxyczność (szczególnie u dzieci i młodzieży oraz we wszystkich przypadkach w razie ich kojarzenia z radioterapią klatki piersiowej).

Postępowanie w nietypowych sytuacjach klinicznych

W szczególnych sytuacjach ze względu na wskazania życiowe konieczne może być 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 terapii 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).

Ciąża

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, a chora nie wyraża zgody na przerwanie ciąży, można zastosować chemioterapię, podając winblastynę (nie wykazuje działania teratogennego ani karcynogennego) lub, jeśli choroba jest zlokalizowana jedynie powyżej przepony — napromienianie na ograniczone pola małą dawką całkowitą (25 Gy) z jednoczesnym monitorowaniem dawki napromieniania dna macicy i płodu. W III trymestrze najczęściej przyjmuje się postawę wyczekującą do momentu rozwiązania (34–37 tygodni). W II trymestrze ciąży możliwe jest wdrożenie chemioterapii, na przykład schematem EVA (etopozyd, winblastyna, doksorubicyna; inhibitory topoizomerazy są mutagenne i mogą wywoływać nowotwory, jednak z dotychczasowych obserwacji nie wynika, by penetrowały one przez łożysko i mogły wywoływać nowotwory u dziecka), zwykle 3–4 kursy przed porodem w odstępach 4-tygodniowych.

Postępowanie w przypadku niepowodzeń leczenia pierwotnego

Większość nawrotów chłoniaka Hodgkina (80–90%) stwierdza się w ciągu pierwszych 3–5 lat po leczeniu pierwotnym. Przy podejrzeniu nawrotu choroby konieczna jest weryfikacja histopatologiczna i ponowne wykonanie badań w celu określenia zasięgu choroby. Należy dążyć do zaplanowania leczenia maksymalnie radykalnego, szczególnie w przypadkach pierwszego i wczesnego nawrotu.

W wielu przypadkach nawrotów możliwe jest uzyskanie całkowitego wyleczenia, szczególnie obecnie, gdy dostępne są schematy wysokodawkowej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Można zastosować radioterapię lub chemioterapię na bazie schematów niewykorzystanych w leczeniu pierwszego rzutu, odpowiednio do doświadczeń własnych ośrodka leczącego. W ramach chemioterapii poprzedzającej procedurę transplantacyjną stosuje się najczęściej schematy: DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina w wysokich dawkach), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd; w Polsce znany jako ECI dla odróżnienia od innego schematu o tym samym akronimie stosowanego

w ostrej białaczce szpikowej), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina w wysokich dawkach). Należy pamiętać, że w nawrotach występujących po okresie dłuższym niż 1,5 roku od pierwszego leczenia można ponownie rozważyć zastosowanie schematu stosowanego pierwotnie.

Planując terapię 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 wyróżnia się następujące sytuacje:

- pierwotna progresja choroby (10% wszystkich niepowodzeń) w trakcie leczenia;
- 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 w trakcie leczenia należy możliwie szybko zmienić program chemioterapii na złożony z leków o innym mechanizmie działania (np. ICE = ECI, DHAP, ESHAP), wykorzystać tę chemioterapię do mobilizacji komórek krwiotwórczych i ich pobrania z krwi obwodowej, a następnie dokonać ich autotransplantacji. Błędem jest zastosowanie chemioterapii II rzutu bez wykorzystania jej do mobilizacji komórek krwiotwórczych, gdyż nałożenie się toksyczności wielokrotnie powtarzanej nieskutecznej chemioterapii na progresję choroby uniemożliwia późniejszą mobilizację i w następstwie eliminuje chorego z tej metody leczenia, przesądając o jego niepomysłnym zakończeniu.

W przypadkach nigdy nieuzyskanej remisji całkowitej lub wczesnego nawrotu postępowanie jest podobne, tylko wdrożenie leczenia następuje później (gdyż wskazania do zmiany terapii pojawiają się później).

W przypadkach późnego nawrotu sytuacja zależy od pierwotnego stopnia zaawansowania i zastosowanego wówczas leczenia. U chorych z rozpoznaniem choroby w stopniu I/II i leczonych w przeszłości EFRT należy wykorzystać program ABVD. Po jego zastosowaniu odsetek bezobjawowych przeżyć wieloletnich przekracza 80%.

W przypadku nawrotów późnych u pacjentów z chorobą rozpoznaną w IIB/III/IV stopniu i leczonych chemioterapią istnieje możliwość powtórzenia leczenia schematami pierwszej linii z możliwością uzyskania 50% drugiej remisji całkowitej. W tej remisji należy wykonać mobilizację komórek krwiotwórczych, pobrać je i przeszczepić. Jeżeli przebieg leczenia nawrotu wskazuje na trudności w uzyskaniu ponownej remisji całkowitej, należy możliwie szybko zastosować takie postępowanie jak we wczesnym nawrocie.

Praktycznie nie ma wyników kontrolowanych badań klinicznych, w których porównywano by skuteczność konwencjonalnych schematów chemioterapii ratunkowej. Prowadzone są jednak na ten temat dwa badania prospektywne (grupa brytyjska *British National Lymphoma Investigation* i niemiecka GHSG/EBMT, *German Hodgkin's Lymphoma Study Group* "European Group for Blood and Marrow Transplantation").

Śmiertelność okołotransplantacyjna wynosi około 5%. Jak wynika z dostępnych danych z piśmiennictwa, 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 procedury przeszczepowej, należy wziąć pod uwagę czynniki niekorzystne prognostycznie (wiek, chemooporność na dotychczasowe schematy konwencjonalne, stan zaawansowania choroby, niska sprawność w skali Karnowsky'ego, pozalimfatyczna lokalizacja nawrotu, wysoka aktywność LDH, niepowodzenia leczenia dwóch kolejnych

Tabela 47. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w pierwotnej oporności na leczenie i w nawrotach chłoniaka Hodgkina

Sytuacja kliniczna	Zalecany sposób postępowania
Pierwotna progresja ziarnicy. Oporność na leczenie pierwszej linii	HDCT + ASCT
Wczesny lub późny nawrót	HDCT + ASCT poprzedzony ECI
Nawrót po radykalnej radioterapii zastosowanej w pierwszej linii leczenia	6–8 cykli ABVD
Nawrót miejscowy (ograniczony) dotyczący węzłów chłonnych; chorzy z I–II klinicznym stopniem zaawansowania, bez objawów ogólnych i bez wcześniej stosowanej radioterapii	Radioterapia ratunkowa

programów chemioterapii konwencjonalnej). Ważnym parametrem wpływającym na końcowe wyniki leczenia jest wykazanie większej efektywności ratunkowej chemioterapii konwencjonalnej (zdolność do znaczącej redukcji objętości guza) w porównaniu z wysokodawkową chemioterapią z autotransplantacją krwiotwórczych komórek. Warto jednak zaznaczyć, że istnieje podgrupa chorych opornych na konwencjonalną chemioterapię ratunkową, w której po wysokodawkowej chemioterapii z autotransplantacją krwiotwórczych komórek można uzyskać 10–30% długoletnich przeżyć całkowitych.

W przypadkach choroby chemoopornej, a także nawrotowej po autotransplantacji jedyną skuteczną metodą leczenia jest allotransplantacja, najlepiej od rodzeństwa identycznego w zakresie antygenów HLA. Procedura ta przez wiele lat wiązała się z dużą śmiertelnością okołoprzeszczepową u chorych na chłoniaka ziarniczego, ale ostatnie wyniki są znacznie lepsze. Pojawiła się też mniej toksyczna forma przeszczepienia po kondycjonowaniu niemieloablacyjnym.

W tabeli 47 przedstawiono zalecenia w przypadkach pierwotnej oporności na leczenie oraz w nawrotach chłoniaka Hodgkina.

Badania kontrolne po leczeniu

Wczesne wykrycie nawrotu HL daje duże szanse zastosowania skutecznego leczenia, dlatego konieczna jest ścisła obserwacja według poniższego schematu:

- pierwszy rok po leczeniu: badania w 1., 2., 4., 6., 9. i 12. miesiącu;
- do końca drugiego roku: badania co 4 miesiące;
- 3–5 lat: badania co 6 miesięcy;
- powyżej 5 lat: badania co 12 miesięcy;
- powyżej 10 lat: badania co 2 lata.

Zakres badań dodatkowych w trakcie obserwacji po terapii przedstawiono w tabeli 48.

Wczesne i późne powikłania po leczeniu

Niepożądane następstwa leczenia chorych z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina można podzielić na:

Tabela 48. Badania dodatkowe w ramach obserwacji po leczeniu

Badania i adnotacje	Pierwszy rok				Drugi rok				Do 5 lat lub dłużej				
Miesiące po leczeniu	1.	2.	3.	4.	6.	9.	12.	16.	18.	20.	24.	co 6	co 12
Masa ciała, objawy ogólne, wydolność w skali 0–4	x	x			x	x	x	x	x	x		x	x
nauka — praca — renta													
powikłania po leczeniu													
Morfologia, OB, rozmaz, miedź, mocz													
AP/GOT/GGTP/LDH, bilirubina, mocznik, kreatynina, proteinogram	x	x			x	x	x	x	x	x		x	x
RTG/KT klatki piersiowej — wskazania indywidualne)	x	x			x	x	x			x	x	co roku	
USG jamy brzusznej	x				x	x	x	x		x		x	co roku
KT jamy brzusznej (gdy była wyjściowo dodatnia)			x		dalsze według wskazań indywidualnych								
Serce, płuca, tarczycza, gonady	x		x		x		x		x			x	co roku
Ocena jakości życia	x	x			x	x	x	x	x	x		x	co roku

Uwaga: Analiza nasienia — rok po zakończeniu leczenia i w przypadku wyniku $\leq 20 \times 10^6/\mu\text{l}$ powtórzenie badań 2, 5 i 10 lat po leczeniu; u kobiet miesiączkujących podczas radioterapii śródpiersia (szczególnie poniżej 25. rż. w czasie napromieniania — podczas każdej wizyty dokładne badanie kliniczne piersi, a po 40. rż. raz w roku mammografia).

- potencjalnie zagrażające życiu — wywołane nowotwory wtórne (ostre białaczki i chłoniaki niezziarnicze o wysokim stopniu złośliwości oraz nowotwory łagodne, najczęściej rak piersi, rak płuca, raki przewodu pokarmowego i mięsaki tkanek miękkich) oraz 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 psycho-socjologiczne;
- mające mniejsze znaczenie — niedoczynność tarczycy, przejściowe i odwracalne zaburzenia neurologiczne (np. zespół Lhermita) po napromienianiu techniką płaszczową i przewlekłe zaburzenia czynności limfocytów.

Programy chemioterapii stosowane w chłoniaku Hodgkina

Programy chemioterapii stosowane w HL są następujące:

ABVD

- doksorubicyna 25 mg/m² *i.v.* dzień 1. i 15.
 - bleomycyna 10 mg/m² *i.v.* dzień 1. i 15.
 - winblastyna 6 mg/m² *i.v.* dzień 1. i 15.
 - dakarbazyna 375 mg/m² *i.v.* dzień 1. i 15.
- Rytm — 28 dni

MOPP/ABV

- chlormetyna 6 mg/m² *i.v.* dzień 1.
 - winkrystyna 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) *i.v.* dzień 1.
 - prokarbazyna 100 mg/m² *p.o.* dzień 1.–7.
 - prednizon 40 mg/m² *p.o.* dzień 1.–14.
 - doksorubicyna 35 mg/m² *i.v.* dzień 8.
 - bleomycyna 10 mg/m² *i.v.* lub *i.m.* dzień 8.
 - winblastyna 6 mg/m² *i.v.* dzień 8.
- Rytm — 28 dni

MOPP

- chlormetyna 6 mg/m² *i.v.* dzień 1.
 - winkrystyna 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) *i.v.* dzień 1.
 - prokarbazyna 100 mg/m² *p.o.* dzień 1.–7.
 - prednizon 40 mg/m² *p.o.* dzień 1.–14.
- Rytm — 28 dni (przerwa bez leków — dzień 15.–28.)

ICE = ECI

- etopozyd 100 mg/m² *i.v.* dzień 1.–3.
- karboplatyna maksymalnie 800 mg *i.v.* dzień 2.
- ifosfamid 5000 mg/m² *i.v.* (24-godzinny wlew) dzień 2.

DHAP

- deksametazon 40 mg *i.v.* dzień 1.–4.
- cytarabina 2000 mg/m² *i.v.* dzień 2.
- cisplatyna 100 mg/m² *i.v.* dzień 1.

ESHAP

- etopozyd 60 mg/m² *i.v.* dzień 1.–4.
- metylprednizolon 500 mg/m² *i.v.* dzień 1.–4.
- cytarabina 2000 mg/m² *i.v.* dzień 5.
- cisplatyna 25 mg/m² *i.v.* dzień 1.–4.

VAPEC-B

- doksorubicyna (A) 35 mg/m² *i.v.* tydzień 1., 3., 5., 7., 9., 11.
- cyklofosfamid (C) 350 mg/m² *i.v.* tydzień 1., 5., 9.
- etopozyd (E) 100 mg/m² × 5 *p.o.* tydzień 3., 7., 11.
- winkrystyna (V) 1,4 mg/m² *i.v.* tydzień 2., 4., 6., 8., 10.
- bleomycyna (B) 10 mg/m² *i.m.* lub *i.v.* tydzień 2., 6., 10.
- prednizon (P) 50 mg/d. *p.o.* tydzień 1.–5.
25 mg/d. *p.o.* tydzień 6.–11. tydzień 12 — stopniowe odstawianie

Uwaga: jeśli brak krwiotwórczych czynników wzrostu, redukcja dawek jest konieczna w 50% przypadków

Schemat — tydzień

1. – A C
2. – V B
- 3.– A E
4. – V P

EVA

- etopozyd 100 mg/m² *i.v.* dzień 1.–3.
 - winblastyna 6 mg/m² *i.v.* dzień 1.
 - doksorubicyna 50 mg/m² *i.v.* dzień 1.
- Rytm — 28 dni

CN₃OP

- cyklofosfamid 800 mg/m² *i.v.* dzień 1.
- winkrystyna 2 mg *i.v.* dzień 1.
- mitoksantron 6 mg/m² *i.v.* dzień 1., 2., 3.
- prednizon 100 mg *p.o.* dzień 1., 2., 3., 4., 5.

Rytm — 21 dni (planowana liczba kursów — 6 lub 2 kursy po uzyskaniu całkowitej remisji; leczenie należy przerwać, jeśli w jego trakcie wystąpi progresja choroby lub jeśli po 2 kursach leczenia nie uzyska się odpowiedzi; u chorych z częściową remisją po 6 kursach — dodatkowe 2 kursy leczenia; działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu — odroczenie kolejnego kursu leczenia do czasu ich ustąpienia)

Poniżej przedstawiono inne programy chemioterapii do indywidualnego rozważenia na podstawie aktualnych doniesień z piśmiennictwa i doświadczeń własnych ośrodka:

BEACOPP (Istnieją też dwie inne wersje tego programu: eskalowana oraz 14-dniowa intensyfikowana)

- cyklofosfamid 650 mg/m² *i.v.* dzień 1.
- doksorubicyna 25 mg/m² *i.v.* dzień 1.
- winkrystyna 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) *i.v.* dzień 8.
- bleomycyna 10 mg/m² *i.v./i.m.* dzień 8.
- etopozyd 100 mg/m² *i.v.* dzień 1.–3.
- prokarbazyna 100 mg/m² *p.o.* dzień 1.–7.
- prednizon 40 mg/m² *p.o.* dzień 1.–14.

Rytm — 21 dni

EBVP

- epirubicyna 70 mg/m² *i.v.* dzień 1.
- bleomycyna 10 mg/m² *i.v.* lub *i.m.* dzień 1.
- winblastyna 6 mg/m² *i.v.* dzień 1.
- prednizon 40 mg/m² *p.o.* dzień 1.–5.

Rytm — 21 dni

STANFORD V

- doksorubicyna 25 mg/m² *i.v.* dzień 1. i 15.
 - winblastyna 6 mg/m² *i.v.* dzień 1. i 15.
 - chlormetyna 6 mg/m² *i.v.* dzień 1.
 - winkrystyna 1,4 mg/m² *i.v.* dzień 8. i 22.
 - bleomycyna 5 mg/m² *i.v.* dzień 8. i 22.
 - etopozyd 60 mg/m² *i.v.* dzień 15. i 16.
 - prednizon 40 mg/m² *i.v.* co drugi dzień przez 10 tygodni, następnie stopniowo odstawiać
- Rytm — 28 dni (3 kursy z następną radioterapią na zmiany pierwotnie o średnicy > 5 cm)

Zalecane piśmiennictwo

- Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. i wsp. Revised response criteria for Malignant Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–586.
- Connors J. State of the art therapeutics — Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6400–6408.
- Diehl V., Lee Harlis N., Mauch P.M. i wsp. Hodgkin's disease. W: DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. i wsp. (red.). *Cancer — principles and practice of lymphoma*. Wyd. 7. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 2020–2076.
- Hoppe R.T. Hodgkin's disease. W: Perez C.A., Brandy L.W., Halperin E. i wsp. (red.). *Principles and practice of radiation oncology*. Wyd. 30. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 2004: 2043–2063.
- Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S. i wsp. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the imaging subcommittee of international harmonization project in lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 571–578.
- Mauch M.P., Armitage J.O., Dhiel V. i wsp. Hodgkin's disease. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999: 3–780.
- Meder J. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ziarnicy złośliwej. W: Krzakowski M., Siedlecki P. (red.). *Standardy leczenia systemowego nowotworów złośliwych u chorych w Polsce*. Grupa Multimedialna Sp. z o.o., Warszawa 1999: 25–34.
- Meder J. Ziarnica złośliwa. W: Krzakowski M. (red.). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. PUO, Warszawa 2004: 381–396.
- Meder J., Siedlecki P. Ziarnica złośliwa. W: Kułakowski A., Towpiak E. (red.). *Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów*. Wyd. 2. Wydawnictwo PFESO, Warszawa 1997: 43–57.
- Meder J., Siedlecki P. Ziarnica złośliwa. *Zasady postępowania onkologicznego w praktyce ogólnolekarskiej*. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 1999.
- Mioduszewska O. Ziarnica złośliwa i chłoniaki złośliwe. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 1991.
- National Comprehensive Cancer Network: Hodgkin's disease. *Clinical Practice Guideline In Oncology* v. 1 2005.

Mastocytoza

Aleksander B. Skotnicki, Joanna Zdziarska

Wprowadzenie

Mastocytoza jest określeniem grupy rzadkich schorzeń polegających na proliferacji i gromadzeniu się nowotworowo zmienionych komórek tucznych (mastocytów) w takich narządach, jak: skóra, szpik kostny, wątroba, śledziona, węzły chłonne i inne tkanki. Nowe zachorowania stwierdza się u 3 osób na milion. Mastocytoza skórna występuje głównie u dzieci, a postać układowa — u dorosłych.

W większości przypadków układowej mastocytozy stwierdza się obecność mutacji punktowych w obrębie genu kodującego transbłonowy receptor c-KIT, których wynikiem jest jego stała aktywacja, niezależna od obecności liganda KIT. Prowadzi to do niekontrolowanej proliferacji mastocytów i ich oporności na mechanizmy apoptozy.

Mastocytoza może przybierać postać skórą lub układową. Klasyfikację mastocytozy według WHO z 2001 roku przedstawiono w tabeli 49.

Tabela 49. Klasyfikacja mastocytozy

Postać	Uwagi
Mastocytoza skórna	W tym postać plamisto-grudkowa (<i>urticaria pigmentosa</i>) oraz guz mastocytowy (<i>mastocytoma</i>) skóry
Łagodna mastocytoza układowa	W tym tłąca się mastocytoza układowa oraz izolowana mastocytoza szpiku kostnego
Mastocytoza układowa z klonalnym wzrostem innych linii komórkowych	Często kojarzy się z zespołami mieloproliferacyjnymi lub mielodysplastycznymi, może też towarzyszyć ostrej białaczce
Agresywna mastocytoza układowa	Nacieki mastocytów w narządach powodują upośledzenie ich funkcji; obejmuje również wariant z eozynofilią
Białaczka mastocytowa	Obecność $\geq 20\%$ mastocytów w szpiku kostnym, $\geq 10\%$ mastocytów we krwi obwodowej ($\leq 10\%$ w postaci aleukemicznej)
Mięsak mastocytowy	

Diagnostyka

Celem postępowania diagnostycznego jest ustalenie diagnozy i określenie stadium choroby, w celu dobrania odpowiedniej metody leczenia.

Do badań niezbędnych dla rozpoznania mastocytozy należy pełne i dokładne badanie internistyczne, a ponadto:

- badania laboratoryjne: morfologia z rozmazem mikroskopowym, podstawowe badania biochemiczne (+ badanie tryptazy w surowicy), badanie cytologiczne, cytogenetyczne, immunofenotypowe metodą cytometrii przepływowej szpiku kostnego, badanie histopatologiczne trepanobiopsatu, badanie molekularne w kierunku obecności transkryptu (obecność mutacji D816V) w genie *c-KIT*;
- badania obrazowe: USG jamy brzusznej i w razie potrzeby KT;
- biopsja skóry i ewentualnie innych narządów z podejrzeniem nacieków;
- badanie wydalania histaminy i PGD₂ w 24-godzinnej zbiórce moczu.

Podstawą rozpoznania skórnej postaci mastocytozy są objawy skórne oraz ocena histopatologiczna wycinka skóry.

Objawy kliniczne mastocytozy są bezpośrednim skutkiem naciekania tkanek przez mastocyty oraz uwalniania przez nie mediatorów. Objawy skórne występują u większości pacjentów, choć w niektórych przypadkach mastocytozy układowej mogą być nieobecne. Przybierają postać brązowych plam i swędzących grudek. Ogólnymi objawami uwalniania mediatorów komórek tłuszczowych są: spadki ciśnienia tętniczego, rozszerzenie naczyń, omdlenia, bóle głowy, wstrząs, gorączka, męczliwość, utrata masy ciała i wyniszczenie, bóle brzucha, biegunka, bóle kostne, osteoporoza/osteopenia oraz duszność. Objawy zajęcia narządów obejmują: powiększenie wątroby i śledziony, cechy niewydolności wątroby, zaburzenia wchłaniania, cytotopenię (w zakresie jednego lub więcej układów), złamania kości, jak również objawy ze strony układu oddechowego, serca i układu nerwowego.

W tabeli 50 przedstawiono kryteria diagnostyczne mastocytozy układowej według WHO.

Wśród symptomów mastocytozy wyróżnia się objawy „tłącego się” procesu chorobowego (tzw. objawy B, będące wyrazem masy guza), do których należą: wysokie stężenie tryptazy w surowicy, obecność więcej niż 30% mastocytów w szpiku, cechy dysplazji lub proliferacji innych linii komórkowych w szpiku oraz organomegalia. Stwierdzenie co najmniej dwóch spo-

Tabela 50. Kryteria rozpoznawcze mastocytozy układowej według WHO

Kryteria	Charakterystyka
Kryteria duże	Obecność wielu ognisk nacieku mastocytów w szpiku kostnym i/lub innych tkankach (poza skórą)
Kryteria małe	Więcej niż 25% mastocytów w szpiku lub innych tkankach (poza skórą) wykazuje atypowe cechy morfologiczne (zwykle wrzecionowaty kształt) W szpiku kostnym lub innych tkankach (poza skórą) stwierdza się obecność mutacji D816V genu białka <i>c-KIT</i> W cytometrii przepływowej na mastocytach stwierdza się koekspresję CD117 oraz CD2 i/lub CD25 Stężenie tryptazy w surowicy jest stale większe niż 20 ng/ml (nie dotyczy pacjentów z innymi hematologicznymi chorobami klonalnymi)

Do rozpoznania mastocytozy układowej niezbędne jest spełnienie dużego i jednego małego kryterium lub obecność trzech małych.

śród powyższych objawów (przy braku cech uszkodzenia narządów oraz niespełnieniu kryteriów innej choroby szpiku) upoważnia do rozpoznania „tłącej się” mastocytozy. Agresywną postać choroby rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia cech uszkodzenia narządów (objawy C: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, cechy niewydolności wątroby, hipersplenizm, utrata masy ciała, osteoporoza, złamania patologiczne).

Leczenie

Nie ma ustalonych standardów leczenia mastocytozy, a dostępne dane są ograniczone i opierają się na wynikach badań niewielkich grup pacjentów.

Mastocytoza skórna oraz łagodna mastocytoza układowa zwykle wymagają jedynie obserwacji i leczenia objawowego. W terapii objawów skórnych oraz ze strony przewodu pokarmowego stosuje się leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, fotochemioterapię PUVA, H₂-blo-kery, inhibitory pompy protonowej i kromoglikan disodowy. W przypadku zmian kostnych podaje się preparaty wapnia, witaminę D3 oraz bisfosfoniary.

Leczenie mastocytozy układowej ma także charakter objawowy i polega głównie na kontroli objawów zależnych od uwalniania mediatorów komórek tucznych. Należy pamiętać o zwiększonym ryzyku występowania reakcji anafilaktycznych (unikanie czynników degranulujących mastocyty, w tym znieczulenia ogólnego, oraz odpowiednio szybkie leczenie doraźne). W postaciach bardziej zaawansowanych należy wdrożyć leczenie cytoredukcyjne. Uwzględniając aktualny stan wiedzy, zaleca się rozpoczynanie leczenia agresywnych postaci choroby za pomocą IFN-alfa2b, zwykle w połączeniu z kortykosteroidami. Istnieją też pojedyncze doniesienia o skuteczności chemioterapii wielolekowej, kładrybiny oraz cyklosporyny A w połączeniu z metyloprednizolonem. Podejmuje się również próby zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych. Białaczkę mastocytową próbuje się leczyć za pomocą schematów stosowanych w przypadku ostrych białaczek mieloblastycznych, jednak odpowiedź na terapię jest krótkotrwała, a rokowanie się nie zmienia. Podejmowano pojedyncze próby ratunkowego przeszczepiania allogenicznego szpiku kostnego (allo-BMT) u pacjentów szczególnie źle rokujących.

Przy znacznej splenomegalii, zwłaszcza z towarzyszącym hipersplenizmem, można wykonać splenektomię. W leczeniu paliatywnym pacjentów opornych na IFN i kładrybinę (lub inne leki) stosuje się również hydroksymocznik.

Zalecane piśmiennictwo

- Droogendijk H.J., Kluin-Nelemans H.J., van Doormaal J.J. i wsp. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: a phase II trial. *Cancer* 2006; 107: 345–351.
- Escribano L., Akin C., Castells M. i wsp. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann. Hematol.* 2002; 81: 677–690.
- Niedoszytko M., Lange M., Chelminska M. i wsp. Mastocytoza układowa. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005; 73: 239–244.
- Quintas-Cardama A., Aribi A., Cortes J. i wsp. Novel approaches in the treatment of systemic mastocytosis. *Cancer* 2006; 107: 1429–1439.
- Valent P., Akin C., Sperr W.R. i wsp. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br. J. Haematol.* 2003; 122: 695–717.