

Difúzny veľkobunkový lymfóm z B-lymfocytov – úvodné slovo

Vážené kolegyně, vážení kolegovia, difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek (DLBCL) je najviac zastúpenou jednotkou v skupine non-Hodgkinových lymfómov (NHL). Aj keď samotný názov DLBCL vytvára dojem dobre definovaného a homogénneho typu malígneho lymfómu, biologická a klinická skutočnosť svedčí o pravom opaku. Posledná aktualizácia WHO klasifikácie nádorov hematopoetického a lymfoidného tkaniva z roku 2008 už uvádza rad variant, podskupín a subtypov DLBCL s pestrými morfológickými črtami, molekulovo-genetickými zmenami a aj s klinicky variabilným správaním a rôznou prognózou.

Preto je v súčasnosti potrebné DLBCL chápať ako heterogénnu skupinu chorôb s dobre definovanými molekulovými podtypmi, ktoré sa prezentujú odlišnými onkogénnymi mechanizmami, odchýlkami bunkových dráh a rozdielnou citlivosťou k podávaným protinádorovým liekom.

Histomorfologické vyšetrenie je spolu s prítokovou cytometriou a genetickými analýzami neoddeliteľnou súčasťou komplexnej diferenciálnej diagnostiky DLBCL. Veľkou výhodou histomorfologického vyšetrenia je dostupnosť a rýchlosť analýzy, rovnako ako pri ostatných modalitách hrá pri tejto metóde dôležitú úlohu skúsený patológ.

Aj napriek explózii nových informácií o biologickej podstate DLBCL je štandardná liečba tohto lymfómu založená na podávaní doxorubicínu, cyklofosfamidu, vinkristínu a kortikosteroidov (v rôznych kombináciách a variantoch) a v poslednej dekáde navyše na podávaní anti-CD20 monoklonovej protilátky-rituximabu (R-CHOP). Práve rituximab, prvá monoklonová protilátka použitá v rutínnej protinádorovej terapii, významne zlepšila prognózu pri väčšine podtypov DLBCL. Aj dnes však existuje veľká skupina pacientov, ktorí nedostatočne reagujú na iniciálnu liečbu a aj po dosiahnutí remisie dochádza u nich po čase k relapsom a stávajú sa na ďalšiu terapiu rezistentní. Identifikovať týchto

rizikových pacientov a nájsť pre nich inovatívne a ciele liečebné postupy je výzvou pre budúcnosť DLBCL.

Základnými kritériami na výber liečebného režimu sú rozhodne vek, stav klinickej výkonnosti pacienta, stav aktivity denného života, rozsah vlastnej choroby a prognostické ukazovatele biologického a klinického správania lymfómu. Štandardným základom na súčasné delenie rizika pacientov je veku prispôsobený medzinárodný prognostický index (aaPI), ktorý hodnotí tri jednoduché ukazovatele a pacientov s DLBCL delí do jednotlivých prognostických podskupín. Aj keď ide o pomerne hrubý nástroj delenia, ktorý nezohľadňuje biologické odlišnosti jednotlivých prípadov, aaPI ukázal prínos v celom rade klinických štúdií a aj dnes, v ére imunochemoterapie, zostáva pomerne významným a objektívnym faktorom na zhodnotenie a porovnanie prognózy chorých s DLBCL.

Moderným kritériom sa stalo určovanie profilu génovej expzie nádorových buniek (GEP). Touto metódou môžeme identifikovať najmenej tri základné skupiny DLBCL, a to DLBCL vychádzajúci z B-buniek podobných bunkám germinálneho centra (podtyp **GCB**), DLBCL vychádzajúci z B-buniek podobných aktivovaným lymfocytom (podtyp **ABC**) a tretí podtyp, ktorý zodpovedá bunkám primárne mediastinálneho B-bunkového lymfómu (**PMBL**). Molekulové podtypy DLBCL vznikajú z B-lymfocytových prekurzorov na rôznom stupni diferenciácie, nesú so sebou odlišné mechanizmy onkogénnej aktívácie a aj rozdielnú citlivosť k radu tradičných a nových protinádorových liečiv.

Okrem odlišností, ktoré nachádzame u mladších chorých, je ďalší problém liečba staršej populácie pacientov (60 – 80 rokov), liečba veľmi starých chorých (viac ako 80 rokov) a chorých so šírením ochorenia do centrálného nervového systému (CNS). Práve diseminácia DLBCL do CNS predstavuje vzácnu, ale veľmi závažnú komplikáciu, väčšinou s fatálnym vyústením. Preto profylaxia šírenia ochorenia

je významnou témou aj v súčasnosti. Aj tejto problematike, predovšetkým výsledkom klinickej štúdie RICOVER-60 a výsledkom pracovnej skupiny GELA, ako aj podskupine pacientov, kde má profylaxia CNS prednosť, sa budeme venovať v našom seriáli poznatkov o DLBCL.

Nádejou vedúcou k zlepšeniu výsledkov iniciálnej liečby pacientov s DLBCL sú liečebné protokoly, v ktorých sa kombinuje osvedčený základný model imunochemoterapie R-CHOP s novými liekmi, ktoré cielene zasahujú do onkogénnych mechanizmov aberantne fungujúcich vnútrobunkových signálnych dráh. Práve pre mladších chorých s DLBCL s vysokým rizikom, rovnako aj pre staršiu populáciu, ktorí nemôžu profitovať z intenzívnych liečebných postupov, môžu priniesť viac nádeje biologické a ciele lieky, ktoré sú v súčasnosti testované v klinických štúdiách.

V našom seriáli venovanom tejto nozologickej jednotke vám chceme priblížiť tak tému molekulovej patológie, ako aj klasifikáciu, prognostické kritériá a liečbu lokalizovaného a pokročilého ochorenia, relabujúceho a refraktérneho DLBCL, ochorenia nachádzajúceho sa v netypických lokalizáciách, ako aj pomerne novú tému – „double hit“ DLBCL.

Prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.

Ústav lekárskej a klinickej
biofyziky LF UPJŠ
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
etothova@post.sk

