

W latach 1980–2000 w Klinice Nowotworów Układowych i Uogólnionych Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie leczono 30 chorych na chłoniaki limfoblastyczne. W pierwszym okresie stosowano schematy APO i wg Colemana. W 1993 r. w celu poprawy wyników leczenia wprowadzono własną modyfikację schematu Colemana polegającą na intensyfikacji dawki doksorubicyny. W oryginalnym schemacie Colemana doksorubicyna podawana jest w dawce 50 mg/m² p.c. w 1., 22. i 57. dniu fazy indukcji. W schemacie zmodyfikowanym doksorubicynę podawano w 1., 15., 29., 43. oraz 57. dniu fazy indukcji. Całkowitą remisję procesu nowotworowego uzyskano u 20 chorych (67%), remisję częściową u 3 chorych (10%). W sumie remisję obiektywną (CR + PR) stwierdzono u 23, tj. 77% leczonych. Okres 2 lat przeżyło 37% chorych, natomiast 5 lat 33% chorych. Zwiększenie intensywności podawania antracyklin nie wydłużyło czasu przeżycia całkowitego u chorych leczonych wg własnej modyfikacji schematu Colemana, w porównaniu z chorymi leczonymi wg oryginalnego schematu Colemana i schematu APO. Do najczęstszych objawów niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia należały powikłania hematologiczne: anemia, granulocytopenia oraz trombocytopenia. Były one przyczyną jednego zgonu związanego z leczeniem (gorączka neutropeniczna). Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w analizie jednoczynnikowej okazały się wiek powyżej 30 lat, płeć męska, stopień sprawności (PS) wyższy niż 1, brak profilaktyki ośrodkowego układu nerwowego (OUN), brak całkowitej remisji w fazie indukcji oraz mniejsza intensywność dawkowania leków.

Słowa kluczowe: chłoniak limfoblastyczny, schemat Colemana, schemat APO, doksorubicyna.

Wyniki leczenia chorych na chłoniaki limfoblastyczne w materiale Kliniki Nowotworów Układowych i Uogólnionych

Treatment results in patients with lymphoblastic lymphoma treated at the Centre of Oncology, Krakow Division

Bożena Cybulska-Stopa¹, Janusz Rolski², Marek Ziobro¹, Marcin Hetnał³

¹Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii w Krakowie

²Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii w Krakowie

³Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii w Krakowie

Wstęp

Chłoniaki limfoblastyczne wywodzą się z niedojrzałych limfocytów T, pre-B lub niemających markerów T i B. Stanowią 1,5–4% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych. Chłoniak limfoblastyczny jako jednostka chorobowa został opisany po raz pierwszy przez Bartosa i Lukesa w 1975 r. [1]. Występuje najczęściej u młodych dorosłych z przewagą zachorowań u mężczyzn [2–5]. Cechuje się dużą dynamiką wzrostu i co za tym idzie – złośliwym przebiegiem klinicznym [4, 5]. Typową lokalizacją tego nowotworu, stwierdzoną u 75–80% dorosłych, są węzły chłonne śródpiersia. Ich zajęcie powoduje wystąpienie u części chorych zespołu żyły próżnej górnej. Często stwierdza się również obecność płynu w jamie opłucnej oraz worku osierdziowym. U ok. 40% chorych dochodzi do zajęcia szpiku kostnego, jakkolwiek znaczącą cytopenię oraz obecność blastów we krwi obwodowej obserwuje się stosunkowo rzadko. U 5% chorych dochodzi wyjściowo do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W lokalizacji tej często obserwuje się również nawroty choroby.

Różnicowanie chłoniaka limfoblastycznego z ostrą białaczką limfatyczną jest arbitralne, gdyż zarówno w obrazie mikroskopowym, jak i w badaniu immunofenotypowym nie ma cech typowych dla obu powyższych jednostek. Przypadki z dominującym zajęciem węzłów chłonnych zasadniczo zalicza się do chłoniaków, natomiast z zajęciem powyżej 25% szpiku kostnego i krwi obwodowej do białaczek.

Chociaż od momentu wyodrębnienia tej jednostki chorobowej minęło ponad 30 lat, nadal poszukuje się optymalnego schematu leczenia, zwłaszcza w grupie chorych o wysokim ryzyku.

Celem pracy jest ocena wyników leczenia i objawów ubocznych po zastosowanej chemioterapii u chorych na chłoniaki limfoblastyczne, z uwzględnieniem własnej modyfikacji schematu wg Colemana (polegającej na intensyfikacji dawki doksorubicyny), oraz określenie czynników rokowniczych w badanej grupie chorych.

Materiał i metody

W latach 1980–2000 w Klinice Nowotworów Układowych i Uogólnionych Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie leczono 30 chorych na chłoniaki limfoblastyczne. W tej grupie 73% stanowili mężczyźni (22 chorych), 27% kobiety (8 chorych). Mediana wieku wynosiła 35 lat, średnia wieku 29 lat (zakres: 16–71 lat). Objawy ogólne występowały u 50% ($n = 15$), zajęcie śródpiersia u 43% ($n = 13$), a zajęcie szpiku kostnego u 30% pacjentów ($n = 9$). W poszczególnych stopniach zaawansowania wg podziału z Ann Arbor znajdowało się I – 6, II – 4, III – 2, IV – 18 pacjentów.

Between 1980 and 2000, 30 patients with lymphoblastic lymphoma were treated at the Medical Oncology Clinic of the Centre of Oncology (Krakow Division). At first the APO and Coleman's treatment protocols were used. In 1993, in order to improve treatment results, a modification of Coleman's regimen was introduced, i.e. the dose of doxorubicin was intensified. In the original Coleman's regimen doxorubicin is administered at the dose of 50 mg/m² on days 1, 22 and 57 of the induction phase. According to our modification doxorubicin was administered on days 1, 15, 29, 43 and 57 of the induction phase. Complete remission of malignancy was achieved in 20 patients (67%). Partial remission was achieved in 3 patients (10%). In total, objective remission (CR + PR) was achieved in 23, i.e. 77% of treated patients, 37% survived 2 years and 33% survived 5 years. The most common adverse events observed during therapy were haematological complications: anaemia, granulocytopenia and thrombocytopenia. They were the cause of one treatment-related death (neutropenic fever). Hyperglycaemia was observed due to use of high doses of steroids in the chemotherapy regimens under consideration. Increased intensity of anthracycline administration in our modification of Coleman's regimen was not associated with increased frequency of cardiological complications; however, the total dose did not exceed the acceptable cumulative dose of this medication.

Key words: lymphoblastic lymphoma, APO, Coleman, doxorubicin.

Tabela 1. Schemat chemioterapii wg Colemana oraz własny schemat zmodyfikowany
Table 1. Coleman's treatment protocol

| Lek | Dawka | Dzień podania |
|---|-----------------------------|---------------------------------|
| Faza indukcji | | |
| cyklofosfamid | 400 mg/m ² p.o. | 1.–3., 22.–24., 57.–59. |
| doksorubicyna | 50 mg/m ² i.v. | 1., 22., 57. |
| doksorubicyna (wg własnej modyfikacji) | 50 mg/m ² i.v. | 1., 15., 29., 43., 57. |
| winkrystyna | 2 mg i.v. | 1., 8., 15., 22., 29., 36., 57. |
| prednizon | 40 mg/m ² p.o. | 1.–28., 57.–61. |
| L-asparaginaza | 6000 IU/m ² i.v. | przez 5 dni między tyg. 4. a 6. |
| Faza konsolidacji | | |
| cyklofosfamid | 400 mg/m ² p.o. | 1.–3. doba – tydz. 12.–15.–18. |
| doksorubicyna | 50 mg/m ² i.v. | 1. doba – tydz. 12.–15.–18. |
| winkrystyna | 2 mg i.v. | 1. doba – tydz. 12.–15.–18. |
| prednizon | 40 mg/m ² p.o. | tydz. 12.–15.–18. |
| Leczenie podtrzymujące | | |
| 6-merkaptopuryna | 75 mg/m ² p.o. | tydz. 21.–52. |
| metotreksat | 30 mg/m ² p.o. | tydz. 21.–52. |

W pierwszym okresie, do 1992 r., zgodnie z istniejącymi wówczas zaleceniami w leczeniu chłoniaków limfoblastycznych stosowano schemat APO [6], a następnie schemat wg Colemana [2, 7]. W związku z pojawieniem się doniesień dotyczących wydłużenia czasu przeżycia u pacjentów leczonych bardziej agresywnymi schematami, w celu poprawy wyników leczenia wprowadzono własną modyfikację schematu Colemana polegającą na zwiększeniu intensywności podawania doksorubicyny.

W tabeli 1. przedstawiono schemat chemioterapii wg Colemana. W oryginalnym schemacie doksorubicyna podawana jest w dawce 50 mg/m² p.c. w 1., 22. i 57. dniu fazy indukcji. W schemacie zmodyfikowanym doksorubicynę podawano w 1., 15., 29., 43. i 57. dniu fazy indukcji. W tabeli 2. przedstawiono schemat chemioterapii APO. Oryginalny schemat wg Colemana zastosowano u 5 pacjentów, zmodyfikowany u 15, wg schematu APO leczono 10 chorych.

We wszystkich schematach uwzględniono profilaktykę OUN: napromienianie mózgu dawką 2400 cGy w 12 frakcjach oraz dokanałowe podawanie metotreksatu w dawce 12 mg co 7 dni. Faza ta odbywała się między 5. a 9. tyg. leczenia. Profilaktyki OUN nie zastosowano u chorych, którzy nie wyrazili zgody, oraz tych, u których nie uzyskano całkowitej remisji w trakcie indukcji. W sumie profiaktyki OUN nie otrzymało 9 chorych, czyli 30% badanej grupy.

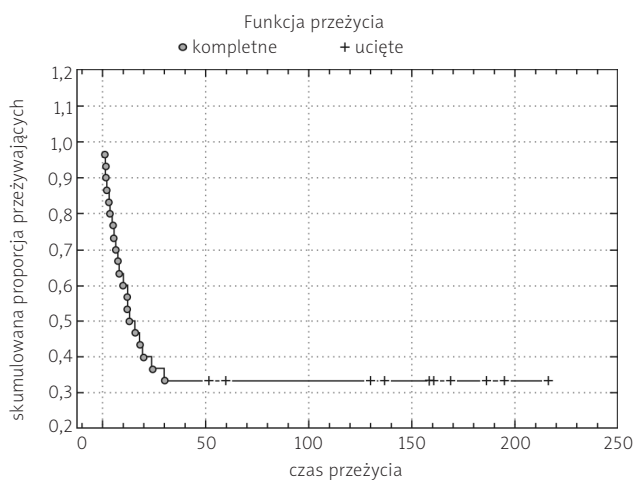
Diagnozę stawiano na podstawie badania histopatologicznego pobranego węzła chłonnego lub biopsji guza. Na tej podstawie u 10 pacjentów stwierdzono chłoniaka limfoblastycznego z komórek T, u 5 chłoniaka z komórek B, u pozostałych chorych nie określono typu komórkowego.

W trakcie chemioterapii nie stosowano pierwotnej profilaktyki neutropenii. Granulocytarne czynniki wzrostu stosowano jako profilaktykę wtórną. Wyniki leczenia oceniono na podstawie kryteriów opublikowanych przez Światową Organizację Zdrowia [8]. Działanie niepożądane chemioterapii określono na podstawie skali NCI-CTC2 [9].

Poszukując istotnych czynników prognostycznych, przeanalizowano następujące zmienne: płeć, wiek, stopień zaawansowania choroby, obecność objawów ogólnych, stopień sprawności, zajęcie śródpiersia, liczbę ognisk choroby, wyjściowe stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH), wyjściowe stężenie

Tabela 2. Schemat chemioterapii APO
Table 2. APO treatment protocol

| Lek | Dawka | Dzień podania |
|---|-----------------------------|------------------------------------|
| Faza indukcji | | |
| dokсорubicyna | 75 mg/m ² i.v. | 1, 22. |
| prednizon | 40 mg/m ² p.o. | 1–29. |
| winkrystyna | 1,5 mg/m ² i.v. | 1, 8., 15., 22., 29. |
| Faza konsolidacji | | |
| dokсорubicyna | 30 mg/m ² i.v. | 43., 64. |
| prednizon | 120 mg/m ² p.o. | 43.–47., 64.–68. |
| winkrystyna | 2 mg i.v. | 43., 64. |
| L-asparaginaza | 6000 IU/m ² i.v. | 65., 67., 69., 71., 73. |
| 6-merkaptopuryna | 225 mg p.o. | 63.–47., 64.–68. |
| Leczenie podtrzymujące | | |
| dokсорubicyna (do dawki sumarycznej 450 mg/m ²) | 30 mg/m ² i.v. | 1. doba – co 3 tyg. przez 2 lata |
| prednizon | 120 mg/m ² p.o. | 1–5. doba – co 3 tyg. przez 2 lata |
| winkrystyna | 2 mg i.v. | 1. doba – co 3 tyg. przez 2 lata |
| 6-merkaptopuryna | 225 mg p.o. | 1–5. doba – co 3 tyg. przez 2 lata |
| metotreksat | 7,5 mg/m ² i.v. | 1–5. doba – co 3 tyg. przez 2 lata |



Ryc. 1. Przeżycia całkowite w całej leczonej grupie
Fig. 1. Kaplan-Meier curves for overall survival

hemoglobiny oraz płytek krwi, zastosowany schemat chemioterapii, odpowiedź na leczenie, zastosowanie profilaktyki OUN, rodzaj komórek, z jakich wywodził się chłoniak, oraz intensywność dawkowania leku w ocenianym schemacie.

Wartość przeciętną cech mierzalnych w grupie chorych porównano za pomocą testu Studenta w wersji niewymagającej założenia równości wariancji. Związki między cechami jakościowymi oceniano z użyciem testu niezależności χ^2 . Do jednoczynnikowej analizy czynników rokowniczych posłużono się testem log-rank. Do analizy wieloczynnikowej wykorzystano model regresji Coxa. Analizę przeprowadzono przy użyciu oprogramowania STATISTICA 6.0.

Wyniki

Całkowitą remisję procesu nowotworowego uzyskano u 20 (67%), remisję częściową u 3 chorych (10%). W sumie remisję obiektywną (CR + PR) stwierdzono u 23, tj. 77% leczonych. Okres 2 lat przeżyło 37%, natomiast 5 lat 33% chorych. Na rycinie 1. przedstawiono przeżycia całkowite dla leczonej grupy.

Odpowiedzi na leczenie w zależności od zastosowanego schematu leczenia przedstawiono w tabeli 3., natomiast przeżycia całkowite w zależności od zastosowanego schematu leczenia w tabeli 4. Nie wykazano, aby zwiększenie intensywności podawania antracyklin wydłużyło całkowity czas przeżycia u chorych leczonych wg własnej modyfikacji schematu Colemana w porównaniu z chorymi leczonymi wg oryginalnego schematu Colemana i schematu APO.

Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w analizie jednoczynnikowej, mającymi wpływ na przeżycie 5-letnie były: płeć męska, wiek powyżej 30 lat, brak osiągnięcia całkowitej remisji w wyniku zastosowanego leczenia chemicznego, stopień sprawności (PS) wyższy niż 1, redukcja lub opóźnienie dawek leków w schemacie oraz brak profilaktyki OUN. Po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej jedynie zastosowanie profilaktyki OUN miało statystycznie istotny wpływ na przeżycia 5-letnie. Wyniki wieloczynnikowej analizy czynników prognostycznych przedstawiono w tabeli 6.

Do najczęstszych objawów niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia należały powikłania hematologiczne: anemia, granulocytopenia i trombocytopenia. Były one przyczyną jednego zgonu związanego z leczeniem (gorączka neutropeniczna). Hiperglikemia występowała wskutek stosowania wysokich dawek sterydów w omawianych schematach chemioterapii. Zwiększenie intensywności poda-

Tabela 3. Odpowiedzi na leczenie w zależności od zastosowanego schematu**Table 3.** Best response to treatment

| Odpowiedź na leczenie | Zmodyfikowany schemat Colemana | | Schemat Colemana i APO | |
|-----------------------|--------------------------------|-----------|------------------------|-----------|
| | liczba chorych | % chorych | liczba chorych | % chorych |
| CR | 10 | 33,5 | 10 | 33,5 |
| PR | 1 | 3 | 2 | 7 |
| SD | 3 | 10 | 1 | 3 |
| PD | 1 | 3 | 2 | 7 |

wania antracyklin we własnej modyfikacji schematu Colemana nie spowodowało wzrostu liczby powikłań kardiologicznych, jakkolwiek dawka sumaryczna nie przekraczała dopuszczalnej dawki kumulacyjnej tego leku.

Dyskusja

Chłoniaki limfoblastyczne (LBL) jako jednostka chorobowa zostały wyodrębnione ponad 30 lat temu. Pomimo upływu tak długiego czasu, do tej pory nie udało się ustalić optymalnego schematu leczenia i wyodrębnić jednoznacznych czynników rokowniczych tej choroby. Obecnie w większości ośrodków stosuje się schematy chemioterapii takie jak w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych, wspomagane w niektórych przypadkach przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. To leczenie umożliwia uzyskanie remisji u ok. 80% oraz długoletnich przeżyć u 50% chorych [20].

W grupie opisywanej przez autorów (30 pacjentów) całkowitą remisję uzyskano u 67%, przeżycia 2-letnie u 37%, a 5-letnie u 33% osób.

Coleman i wsp. w grupie 44 chorych uzyskali 95% całkowitych remisji, 1-roczone przeżycie wolne od nawrotu choroby u 70%, a 3-letnie u 56% chorych [2]. Weinstein, stosując schemat APO, uzyskał całkowitą remisję u 20 z 21 leczonych chorych. Przeżycie 3 lat wolne od nawrotu choroby wynosiło 58% [6]. W pracy Morella przedstawiono wyniki leczenia 80 chorych na chłoniaki limfoblastyczne, u których stosowano różne schematy leczenia: CHOP (21 chorych), LNH-84 (30 chorych), FRALLE (22 chorych) oraz LALA (7 chorych) [13]. Dwa ostatnie schematy wykorzystuje się w leczeniu chorych na ostre białaczki limfoblastyczne. Całkowitą remisję uzyskano u 82% chorych, szacunkowe przeżycie całkowite okresu 30 miesięcy wyniosło 51%, a przeżycie 5-letnie 45%. W pracy Morella szacunkowe przeżycie 2-letnie wolne od nawrotu choroby określono na 53% chorych leczonych CHOP, 44% LNH-84, 54% FRALLE i 33% wg schematu LALA. Co ciekawe, nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w 2-letnim przeżyciu wolnym od nawrotu choroby oraz 2-letnim całkowitym przeżyciu w zależności od zastosowanego schematu leczenia. Slater i wsp. przedstawili wyniki leczenia 51 chorych na chłoniaki limfoblastyczne wg protokołów stosowanych w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych [14]. Całkowitą remisję uzyskali u 80% chorych z postacią bez zajęcia szpiku i 77% z postacią z zajęciem szpiku; 5-letnie przeżycie w obu grupach wyniosło 45%, co również znacząco nie odbiega od wyników prezentowanej pracy. Z kolei Thomas przedstawił wyniki leczenia grupy 33 chorych leczonych chemioterapią

Tabela 4. Przeżycia całkowite w zależności od zastosowanego schematu leczenia**Table 4.** Overall survival categorized by treatment

| Schemat chemioterapii | Liczba pacjentów | % | 5-letnie przeżycia całkowite | p |
|------------------------|------------------|----|------------------------------|------|
| Colemana zmodyfikowany | 15 | 50 | 33% | |
| Colemana i APO | 15 | 50 | 33% | 0,30 |

hyper-CVAD [4]. Uzyskano 91% całkowitych remisji, 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby dotyczyło 66%, a 3-letnie całkowite przeżycie 70% chorych. Kang i wsp. u 25 chorych leczonych różnymi schematami chemioterapii (hyper-CVAD-9, Stanford-5, CAVOP-4, m-BACOD-3 i CHOP-1; z czego u 5 wykonano przeszczep komórek krwiotwórczych) uzyskali 60% całkowitych remisji, 55,1% przeżyć całkowitych 1 roku i 31,5% przeżyć 5 lat [16]. Wśród chorych leczonych chemioterapią hyper-CVAD 2 lata przeżyło jedynie 18,2%, co znacznie odbiega od wyników uzyskanych przez Thomasa (70% przeżyć 3-letnich) [4]. Hoelzer u 45 chorych leczonych schematami stosowanymi w ostrej białaczce limfoblastycznej uzyskał u 93% całkowitą remisję, a 7-letnie przeżycie u 51% chorych [15].

Wyniki uzyskane przez autorów pracy są nieco gorsze od prezentowanych w innych badaniach. Główną tego przyczyną może być stosunkowo wysoki odsetek chorych, u których – ze względu na brak zgody pacjenta – nie stosowano profilaktyki OUN. Spośród badanych tylko u 70% przeprowadzono profilaktykę OUN. Kolejnym czynnikiem mogącym tłumaczyć uzyskanie gorszych wyników jest wiek pacjentów. Należy zwrócić uwagę na to, że zarówno średnia (29 lat), jak i mediana wieku (35 lat) były w tej grupie znacznie wyższe niż w przytaczanych pracach (Coleman – mediana wieku poniżej 30 lat [2], Morel – 32 lata [13], Hoelzer – 25 lat [15], Slater 22–24 lata [14], Weinstein – 13 lat: zakres 2,5–22 [6], Thomas – 28 lat [4], Kang – 32 lata [16]), co w pewien sposób może tłumaczyć gorsze wyniki w badanej grupie pacjentów, zwłaszcza że w większości przytaczanych prac gorsze rokowanie mieli pacjenci w starszym wieku. Innym czynnikiem mogącym mieć wpływ na gorsze rokowanie jest intensywność dawkowania leków. W badanej grupie tylko u 44% pacjentów zastosowano pełne i nieopóźnione dawki leków. Tego faktu nie potwierdzają jednak wszystkie badania. Przykładowo w cytowanym już badaniu Morella i wsp. wyższy odsetek przeżyć 2-letnich uzyskano,

Tabela 5. Wyniki analizy jednoczynnikowej dla przeżyć całkowitych
Table 5. Univariate analysis of overall survival

| Czynnik prognostyczny | Liczba pacjentów | % | 5-letnie przeżycia całkowite [%] | p |
|--|------------------|------|----------------------------------|---------------|
| Ogólnie | 30 | 100 | 33 | |
| Płeć | | | | |
| męska | 22 | 73 | 18 | 0,00226 |
| żeńską | 8 | 27 | 75 | |
| Wiek | | | | |
| > 30 lat | 15 | 50 | 7 | 0,0018 |
| < 30 lat | 15 | 50 | 60 | |
| Objawy ogólne | | | | |
| A | 15 | 50 | 47 | 0,145 |
| B | 15 | 50 | 20 | |
| Zaawansowanie | | | | |
| I i II | 10 | 34 | 50 | 0,228 |
| III i IV | 20 | 66 | 25 | |
| Stopień sprawności wg WHO | | | | |
| 0, 1 | 12 | 40 | 50 | 0,04 |
| 2, 3, 4 | 18 | 60 | 22 | |
| Wyjściowe stężenie LDH | | | | |
| < normy | 9 | 30 | 33 | 0,74 |
| ≥ normy | 14 | 47 | 28 | |
| brak danych | 7 | 23 | | |
| Wyjściowe stężenie hemoglobiny | | | | |
| < normy | 14 | 47 | 38 | 0,8 |
| ≥ normy | 16 | 53 | 31 | |
| Profilaktyka OUN | | | | |
| wykonana | 22 | 73,3 | 45 | 0,004 |
| niewykonana | 8 | 26,6 | 0 | |
| CR (całkowita remisja) po leczeniu | | | | |
| CR | 20 | 66 | 45 | 0,03 |
| brak CR | 10 | 34 | 10 | |
| Chłoniak z komórek | | | | |
| B | 5 | 16,6 | 40 | 0,60 |
| T | 10 | 33,3 | 40 | |
| bez oznaczenia | 15 | 50 | 27 | |
| Zajęcie śródpiersia | | | | |
| brak | 17 | 57 | 24 | 0,153 |
| obecne | 13 | 43 | 50 | |
| Liczba zajętych okolic | | | | |
| 0–2 | 13 | 43 | 25 | 0,294 |
| więcej niż 3 | 17 | 57 | 41 | |
| Zajęcie szpiku | | | | |
| brak | 17 | 57 | 35 | 0,71 |
| obecne | 9 | 30 | 33 | |
| brak danych | 4 | 13 | | |
| (brak zgody pacjenta) | | | | |
| Wyjściowa liczba płytek krwi w obrazie krwi | | | | |
| < 60 tys. | 16 | 53 | | 0,41 |
| > 60 tys. | 14 | 47 | | |
| Intensywność dawkowania | | | | |
| redukcja lub opóźnienie dawek | 17 | 56,7 | 18 | 0,04 |
| brak redukcji | 13 | 43,3 | 54 | |

Tabela 6. Wyniki analizy wieloczynnikowej dla przeżyć całkowitych
Table 6. Multivariate analysis of overall survival

| Czynnik prognostyczny | Ryzyko względne | P |
|-----------------------|-----------------|-----------------|
| Profilaktyka OUN | 1,97 | 0,000177 |

stosując schemat CHOP, a nie używane w leczeniu ostrych białaczek schematy LNH-84 czy LALA [13].

Poszukuje się również czynników wpływających na rokowanie w tej jednostce chorobowej. Coleman w swojej pracy podzielił chorych na dwie grupy ryzyka [2]. Do grupy o wysokim ryzyku zaliczył chorych w stopniu IV wg klasyfikacji z Ann Arbor, z zajęciem szpiku i OUN oraz stężeniem LDH wyższym niż 300 IU/l. Pacjenci nieobciążeni tymi czynnikami zostali przydzieleni do grupy o niskim ryzyku, w której można uzyskać 94% przeżyć 5-letnich wolnych od nawrotu choroby. Według Thomasa niekorzystnie na wyniki leczenia wpływa jedynie zajęcie OUN [4]. Nie stwierdził on wpływu na rokowanie takich czynników, jak wiek, stopień zaawansowania wg Ann Arbor, stężenie w surowicy LDH czy $\beta 2$ -mikroglobuliny. Z kolei Morell wyższy odsetek całkowitych remisji uzyskał u chorych w wieku poniżej 40 lat, bez pozawęzłowych ognisk choroby oraz ze stężeniem LDH niższym niż dwukrotny górny zakres normy [13]. Według Hoelzera czynniki wpływające na wyniki leczenia to stopień zaawansowania, wiek oraz stężenie LDH [15]. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń w jego materiale była wznowa procesu nowotworowego w śródpiersiu, dlatego sugeruje on uwzględnienie w programie leczenia konsolidacyjnego napromieniania śródpiersia. Slater jako niekorzystne czynniki prognostyczne przyjął wiek powyżej 30 lat oraz nieuzyskanie lub późne uzyskanie całkowitej remisji [14]. W analizie jednoczynnikowej przeprowadzonej przez autorów niniejszej pracy niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi okazały się wiek powyżej 30 lat, płeć męska, stopień sprawności (PS) wyższy niż 1, brak profilaktyki OUN, brak uzyskania całkowitej remisji po leczeniu oraz redukcja lub opóźnienie podania dawek leków.

Jak widać z powyższego przeglądu, nie ma zgodności co do tego, które czynniki są faktycznie istotne w rokowaniu. Niewątpliwie największe znaczenie rokownicze ma wiek chorych i lepszych wyników leczenia można oczekiwać u pacjentów młodych. Z pozostałych czynników najbardziej istotne wydaje się stężenie LDH, które jest odbiciem masy guza i wiąże się z innymi wymienionymi w cytowanych pracach czynnikami, takimi jak stopień zaawansowania wg klasyfikacji z Ann Arbor, anemia czy lokalizacja pozawęzłowa choroby.

U chorych nieobciążonych czynnikami ryzyka dobre wyniki leczenia można uzyskać, stosując schematy chemioterapii używane w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej [2, 13–15]. Ciągłym aktualnym problemem pozostaje leczenie pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. U pacjentów tych, ze względu na wysokie ryzyko nawrotu, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii megadawkowej w fazie konsolidacji leczenia. Dostępne są obiecujące wyniki takiego leczenia, jakkolwiek trzeba stwierdzić, że nie pochodzą one z badań z randomizacją [17–19], których do dzisiaj – ze względu na stosunkowo niewielką liczbę chorych – nie przeprowadzono.

Tabela 7. Objawy niepożądane stosowanej chemioterapii (zgodnie z NCI-CTC 2)**Table 7.** Safety results

| | Schemat własny | | Schemat Colemana i APO | |
|--------------------------------|----------------|----------------|------------------------|----------------|
| | G1/G2 n (%) | G3/G4 n (%) | G1/G2 n (%) | G3/G4 n (%) |
| anemia | 11 (72) | 3 (20) | 12 (80) | 2 (13) |
| leukopenia | 8 (53) | 4 (26) | 1 (6) | 7 (53) |
| granulocytopenia | 4 (26) | 3 (20) | 5 (32) | 2 (13) |
| trombocytopenia | 0 | 3 (20) | 2 (13) | 2 (13) |
| zapalenie śluzówek jamy ustnej | 3 (20) | 0 | 2 (13) | 0 |
| kardiotoksyczność* | 2 (13) | 0 | 0 | 0 |
| hiperglikemia | 1 (6) | 1 (6) | 0 | 0 |
| gorączka neutropeniczna | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 0 |

* niespecyficzne obniżenia odcinka ST

Być może badania genetyczne i molekularne pozwolą określić bardziej obiektywne czynniki prognostyczne związane z ekspresją niektórych białek lub mutacjami w materiale genetycznym.

Piśmiennictwo

1. Barcos MG, Lukes RJ. Malignant lymphoma of convoluted lymphocytes: a new entity of possible T-cell type. W: Sinks L, Gooden J (red.). Conflicts in Childhood Cancer: an Evaluation of Current Management. Liss, New York 1975; 147-178.
2. Coleman CN, Picozzi VJ, Cox RS, et al. Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults. J Clin Oncol 1986; 1628-37.
3. Picozzi VJ, Coleman CN. Lymphoblastic lymphoma. Semin Oncol 1990; 17: 96-103.
4. Thomas DA, O'Brein S, Cortes J, et al. Outcome of the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. Blood 2004; 104: 1624-30.
5. Sweetenham JW, Santini G, Qian W et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adults patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. J Clin Oncol 2001; 19: 2927-36.
6. Weinstein HJ, Assady JR, Levey R. Long-term results of the APO protocol (vincristine, doxorubicin (Adriamycin), and prednisone) for treatment of mediastinal lymphoblastic lymphoma. J Clin Oncol 1983; 9: 537-41.
7. Coleman CN, Cohen JR, Burke JS, et al. Lymphoblastic lymphoma in adults: results of pilot protocol. Blood 1981; 52: 679-84.
8. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment (Geneva). World Health Organisation offset Publication, 1995.
9. Cancer Therapy Evaluation Program Common Toxicity Criteria version 2.0. National Cancer Institute, 1998.
10. Stanisław A. (red.). Biostatystyka. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2005.
11. Watała C. Biostatystyka – wykorzystanie metod statystycznych w pracy badawczej w naukach biomedycznych. alfa-medica press, Bielsko-Biała 2005.
12. Armitage P, Berry G. Statistical Methods in Medical Research. 3rd ed. Blackwell Science, Oxford-London-Edinburgh 1990.
13. Morell P, Lepage E, Brice P, et al. Prognosis and treatment of lymphoblastic lymphoma in adults: a report on 80 patients. J Clin Oncol 1992; 10: 1078-85.
14. Slater DE, Mertelsmann R, Koziner B, et al. Lymphoblastic lymphoma in adults. J Clin Oncol 1986; 4: 57-67.
15. Hoelzer D, Gokbuget N, Digal W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002; 99: 4379-85.
16. Kang W, Hahn JS, Kim JS, et al. Nine-year survival of lymphoblastic lymphoma patients. Yonsei Med J 2006; 47: 466-74.
17. Verdonck LF, Dekker AW, de Gast GC, et al. Autologous bone marrow transplantation for adult poor-risk lymphoblastic lymphoma in first remission. J Clin Oncol 1992; 10: 644-46.
18. Santini G, Goser P, Chisesi T, et al. Autologous bone marrow transplantation for advanced stage adult lymphoblastic lymphoma in first complete remission. A pilot study of the non-Hodgkin's Lymphoma Co-operative Study Group (NHL CSG). Bone Marrow Transplant 1989; 4: 399-404.
19. Sweetenham JW, Liberti G, Pearce R, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for adult patients with lymphoma: results of the European Group for Bone Marrow Transplantation. J Clin Oncol 1994; 12: 1358-65.
20. Szczekliki A (red.). Choroby wewnętrzne. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 1519-1931.

Adres do korespondencji:

Bożena Cybulska-Stopa

Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych
Centrum Onkologii w Krakowie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
tel. +48 12 422 99 00
e-mail: bcybulskastopa@vp.pl