

UVOD: V letu 2016 objavljena prenovljena klasifikacija Svetovne Zdravstvene Organizacije (SZO) je dodala obvezno molekularno testiranje v diagnostiki difuznega velikoceličnega limfoma B (DVCBL) v vsakodnevno prakso hematopatologov (1). Velikocelični B limfomi z *MYC* preureditvijo in »B-cell lymphoma 2« (*BCL2*) ter »B-cell lymphoma 6« (*BCL6*) preureditvijo so bili klasificirani kot »double-hit« (DHL) in »triple-hit« (THL) limfomi. V kolikor pa kromosomske preureditve niso prisotne in celice izražajo *MYC* in *BCL2* proteina le imunohistokemično, se tak limfom imenuje dvojni ekspresor (DE) DVCBL (1). Standardno zdravljenje DVCBL je R-CHOP (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon), a mednarodne smernice priporočajo intenzivnejšo kemoterapijo za DHL in THL(2), medtem ko priporočila za DE niso tako jasna in so dokazi o potrebnem intenzivnejšem zdravljenju DE limfomov šibkejši (3,4).

Namen naše raziskave je bil določiti incidenco DHL, THL in DE limfomov v naši seriji bolnikov z DVCBL in oceniti njihove klinične karakteristike, prvo zdravljenje in primerjati preživetje med tistimi, ki so bili zdravljeni s standardnim R-CHOP in tistimi, ki so bili zdravljeni z intenzivnejšimi protokoli.

METODE: Retrospektivno smo analizirali vse bolnike z DVCBL in visoko malignimi B-celičnimi limfomi z *MYC* in *BCL2* ter *BCL6* preureditvami, ki so bili diagnosticirani na Onkološkem inštitutu med leti 2017 in 2021. Zajeli smo demografske podatke, izračunali mednarodni prognostični indeks (IPI) in zabeležili sheme zdravljenja. Podatke o preživetju smo pridobili iz Registra raka na dan 9.5.2022. Raziskavo je odobrila komisija za klinične raziskave Onkološkega inštituta (KSOPKR-0088/2021) in Etična komisija Onkološkega inštituta (EK-0100/2021). Vključili smo le bolnike, ki so dobili vsaj en cikel sistemskega zdravljenja in izključili tiste, ki so bili le paliativno obsevani ali le vključeni v paliativno oskrbo ali pa je bil histopatološki material poslan le v konzultacijo na OI. Po Kaplan-Meierju smo ocenili celokupno preživetje (OS) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS).

REZULTATI: Skupno je bilo pregledanih 309 primerov DVCBL in 22 primerov visoko malignih B-celičnih limfomov. 161 (52.1%) jih je bilo opredeljenih kot DE DVCBL. 16 bolnikov je bilo DHL (4.8%) ter pet bolnikov THL (1.5%). Ob upoštevanju zgoraj naštetih izključitvenih kriterijev, smo nadaljnje analizirali 154 bolnikov. Izmed 154 bolnikov jih je bilo 135 DE, 16 DHL in 3 THL. Mediana starost bolnikov je bila 70 let (razpon 21-91 let). Klinični podatki so prikazani v Tabeli 1.

Bolnike smo razdelili glede na uporabljeno sistemsko zdravljenje v štiri skupine. V skupini A so bili bolniki, zdravljeni z R-CHOP, v skupini B bolniki, zdravljeni z R-CHOP in srednjo dozo metotreksata (0,5g/m²), v skupini C bolniki, ki so bili zdravljeni z R-DA-EPOCH (prilagojeni odmerki rituksimaba, etopozida, ciklofosfamida, doksorubicina, vinkristina in prednizon) ter v skupini D bolniki, ki niso bili zdravljeni z antraciklini. Število bolnikov v posamezni skupini je podano v Tabeli 2.

Mediani čas opazovanja je znašal 22 mesecev. Ob zajemu podatkov je bilo 105 bolnikov še živih (68.2%). 37 bolnikov je umrlo zaradi limfoma ali razlogov, povezanih z limfomom (75.5%) in 12 bolnikov zaradi drugih razlogov (24.5%). V skupini dvojnih ekspresorjev so bila preživetja sledeča: ocenjeno 3-letno OS za skupino A je bilo 71.0% (95% IZ 66.0% - 76.0%), 70.0% za skupino B (95% IZ 51.8% - 88.2%), 77.9% za skupino C (95% IZ 66.6% - 89.2%) in 69.2% za skupino D (95% CI 56.4% - 82.0%). OS in PFS za vse štiri skupine sta prikazana na Sliki 1 in 2. Med skupinami nismo našli razlik v preživetju ($p=0.712$ in $p=0.843$).

Prav tako nismo našli razlik v OS ali PFS med skupinama ABC in GCB - glede na celico izvora po Hansovem algoritmu (ABC podtip – 80 bolnikov in GCB podtip – 55 bolnikov), $p=0.681$ in $p=0.297$. Ob primerjavi tveganj za smrt različnih IPI skupin smo našli statistično značilno višje tveganje za smrt le v skupini IPI visoko tveganje z razmerjem tveganj 7.68 (95% IZ 2.32 - 25.49, $p=0.001$), medtem ko v ostalih IPI skupinah tveganje ni bilo značilno zvečano.

Analizirana skupina DHL je štela 16 bolnikov in skupina THL le tri bolnike. Mediana starost DHL je bila 69 let (razpon 23-87 let) in 66 let za THL (razpon 58-79 let). 11 bolnikov z DHL in vsi trije bolniki s THL so bili moškega spola. Osem bolnikov z DHL je ostalo v remisiji po prvi liniji sistemskega zdravljenja v opazovanem času in pet bolnikov je imelo ponovitev bolezni, za tri bolnike pa ocena ni bila možna (izgubljeni iz kontrol). Ocenjeno pet-letno OS za DHL bolnike je bilo 32.4% (95% IZ 16.6% - 48.2%), vsi trije THL bolniki so bili pokojni oziroma izgubljeni iz kontrol. Ocenjeni pet-letni PFS za DHL bolnike je znašal 34.9% (95% IZ 18.1% - 53.0%). Analiza IPI skupin ni bila narejena in smiselno zaradi majhnega števila bolnikov v vzorcu.

Število bolnikov	154
Moški / Ženske	79 (51.3%) / 75 (48.7%)
Mediana starost ob diagnozi	70 let (razpon 21 – 91 let)
Median stadij ob diagnozi	4 (razpon 1 – 4)
B simptomi	66 bolnikov (42.9%)
Bulky bolezen	28 bolnikov (18.2%)
Ekstranodalna prizadetost	74 bolnikov (48.0%)
Povišan nivo LDH v krvi	86 bolnikov (55.8%)
Nizko tveganje IPI točkvalnika (0 ali 1 točka)	39 bolnikov (25.4%)
Nizko-srednje tveganje IPI točkvalnika (2 točki)	27 bolnikov (17.5%)
Visoko-srednje tveganje IPI točkvalnika (3 točke)	31 bolnikov (20.1%)
Visoko tveganje IPI točkvalnika (4 ali 5 točk)	57 bolnikov (37.0%)
Mediana IPI vrednost	3

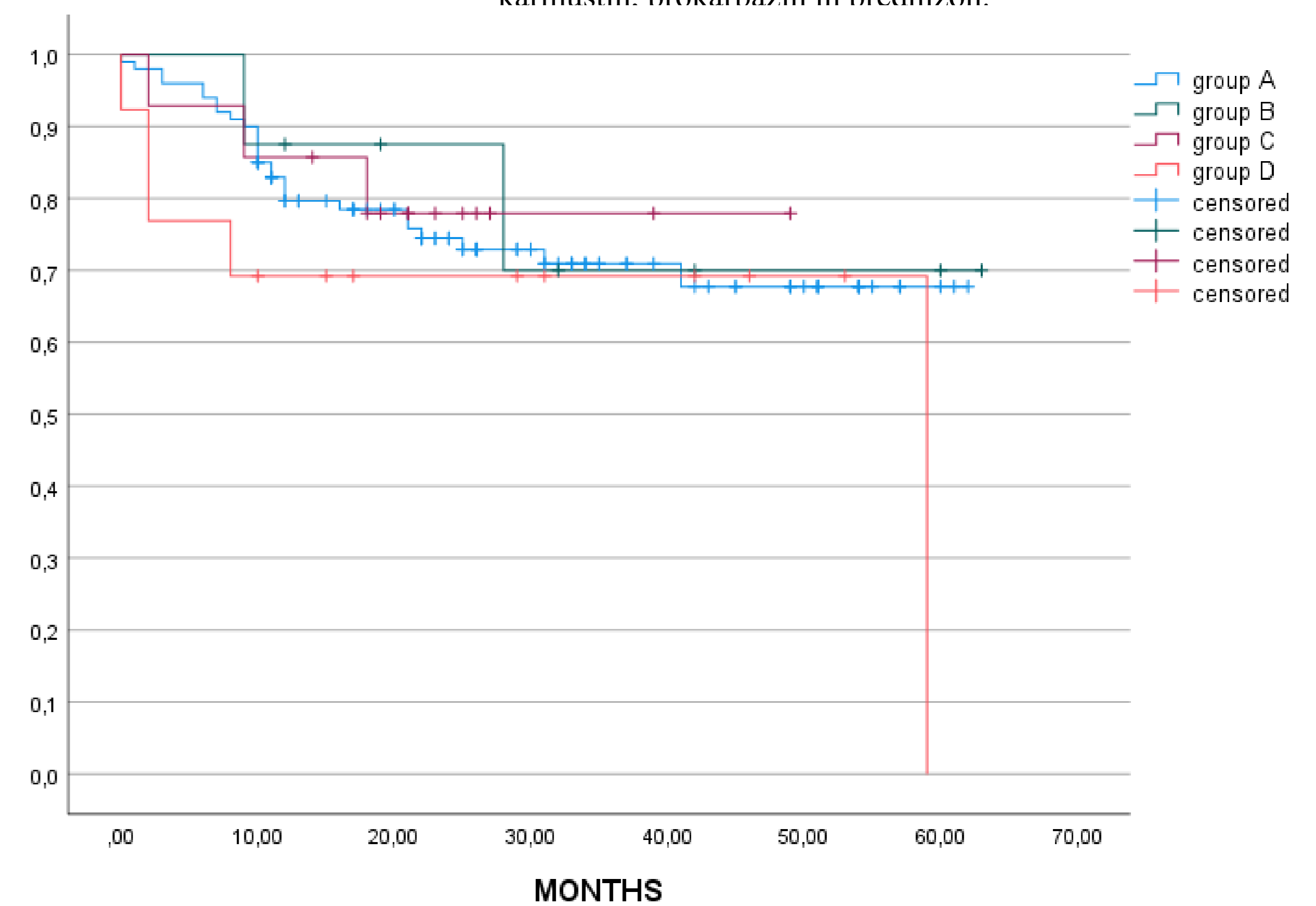
Tabela 1: Demografski in opisni podatki vključenih bolnikov. LDH – laktatna dehidrogenaza, IPI – mednarodni prognostični indeks.

LITERATURA:

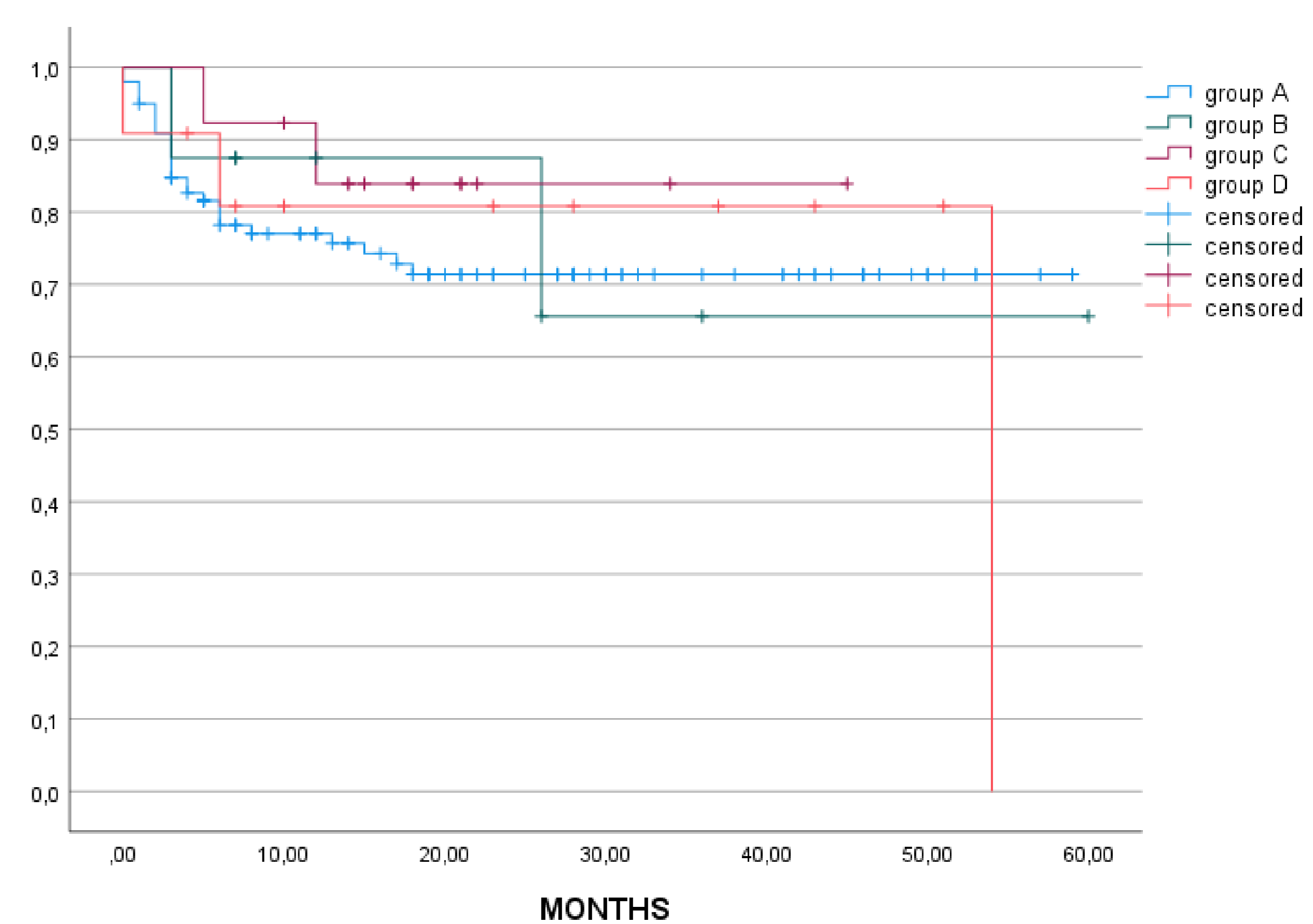
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. NCCN guidelines: B-cell lymphomas, version 5.2022. Available at: www.nccn.org, on date 21. July 2022.
- Pedersen MO, Gang AO, Brown P, et al. Real world data on young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP or R-CHOEP - MYC, BCL2 and BCL6 as prognostic bio-markers. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186983.
- Dodero A, Guidetti A, Tucci A, et al. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab improves the clinical outcome of young patients affected by double expressor diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2019;33(4):1047–51.

Terapevtska skupina	Shema zdravljenja	Število bolnikov
Skupina A	R-CHOP	109 (70.8%)
Skupina B	R-CHOP + srednja doza MTX	10 (6.5%)
Skupina C	R-DA-EPOCH	19 (12.3%)
Skupina D	R-COEP, GemOx, R-CBVPP	16 (10.4%)

Tabela 2: Terapevtske skupine bolnikov. R-CHOP – rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin in prednizon; MTX – metotreksat; R-DA-EPOCH – prilagojeni odmerki rituksimaba, etopozida, ciklofosfamida, doksorubicina, vinkristina in prednizona; R-COEP – rituksimab, ciklofosfamid, etopozid, vinkristin in prednizon; GemOx – gemcitabin, oksaliplatin; R-CBVPP – rituksimab, ciklofosfamid, karmustin, prokarbazin in prednizon.



Slika 1: OS glede na terapevtske skupine ($p=0.712$).



Slika 2: PFS glede na terapevtske skupine ($p=0.843$).

ZAKLJUČEK: Priporočila za intenzivnejše zdravljenje bolnikov z DE DVCBL slonijo na manjših študijah in mlajših bolnikih (3,4). Naši podatki kažejo, da je velik del bolnikov z DE DVCBL, zdravljen z R-CHOP in standardno CŽS profilakso, tudi varno ozdravljen. To je bilo predhodno pokazano tudi s strani nekaj manjših študij, ki niso našle razlik v preživetju bolnikov, zdravljenimi z R-CHOP ali intenzivnejšimi protokoli. Ob pregledu literature pa ugotavljamo, da je naša študija zajela največji obseg bolnikov z DVCBL in izločenimi DE DVCBL do sedaj, zato se nam zdi pomemben doprinos k znanju o DE DVCBL. Za zaključke o DHL in THL skupini je imela naša študija vključenih premalo bolnikov. Glavna slabost naše študije je retrospektivni, nerandomiziran pristop, in zato neuravnotežene terapevtske skupine. Večje randomizirane študije so potrebne za potrditev naših izsledkov.