

Elżbieta Czechowska

**Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych na chłoniaki
nieziarnicze w wieku powyżej 70 lat**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. Lidia Gil



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Pracę dedykuję Mojej Mamie

Pani Profesor Lidii Gil

składam serdeczne podziękowania

za wsparcie, wyrozumiałość, za poświęcony mi czas,

za wszelkie uwagi krytyczne i profesjonalizm

oraz za pomoc na każdym etapie pracy

Spis treści

1. Wykaz stosowanych skrótów.....	5
2. Wstęp.....	7
2.1 Obraz kliniczny.....	7
2.2 Rozpoznanie.....	8
2.3 Klasyfikacja chłoniaków nie-Hodgkina.....	8
2.4 Ocena zaawansowania klinicznego.....	10
2.5 Czynniki predykcyjne i prognostyczne.....	12
2.5.1 Wskaźniki prognostyczne.....	12
2.5.2 Markery biologiczne.....	13
2.6 Zasady ogólne leczenia chłoniaków.....	14
2.6.1 Ocena odpowiedzi na leczenie.....	14
2.7 Chłoniaki nie-Hodgkina w wieku podeszłym.....	17
3. Cele pracy.....	21
4. Materiał i metody.....	22
4.1 Pacjenci.....	22
4.2 Metody.....	23
4.2.1 Rozpoznanie chłoniaka nieziarniczego.....	23
4.2.2 Zaawansowanie choroby i czynniki prognostyczne.....	24
4.2.3 Kwalifikacja do leczenia.....	25
4.2.4 Programy chemioterapii.....	26
4.2.5 Leczenie wspomagające.....	28
4.2.6 Odpowiedź na leczenie.....	28
4.2.7 Ocena działań niepożądanych leczenia.....	30
4.2.7.1 Leczenie powikłań.....	30
4.2.8 Analiza przeżycia.....	31
5. Analiza statystyczna.....	31
6. Wyniki.....	32
6.1 Charakterystyka kliniczna badanej grupy pacjentów.....	32
6.2 Wyniki leczenia w badanej grupie pacjentów.....	37
6.2.1 Terapia pierwszej linii.....	37
6.2.2 Terapia ratunkowa.....	40
6.3 Analiza powikłań po leczeniu w badanej grupie pacjentów.....	40
6.4 Analiza zgonów.....	43
6.5 Analiza losów chorych nie poddanych leczeniu.....	44
6.6 Analiza czynników wpływających na przeżycie wolne od choroby i przeżycie całkowite.....	44
6.7 Analiza przeżycia.....	48
7. Dyskusja.....	55
7.1 Proces starzenia.....	55
7.2 Zmiany w układzie immunologicznym w okresie starości.....	56
7.3 Omówienie charakterystyki grupy badanej.....	57
7.4 Choroby współistniejące.....	58
7.5 Omówienie leczenia.....	60

7.6 Omówienie powikłań po leczeniu.....	64
7.7 Analiza przeżycia całkowitego.....	67
7.8 Nowe leki w terapii chłoniaków nieziarniczych.....	69
7.9 Uwagi ogólne.....	69
8. Wnioski.....	71
9. Wykaz tabel.....	72
10. Wykaz rycin.....	73
11. Streszczenie.....	74
12. Abstract.....	76
13. Piśmiennictwo.....	78
14. Aneks.....	84

1. Wykaz stosowanych skrótów

ADL	activities of daily living (podstawowe czynności życiowe)
ALP	fosfataza alkaliczna
anty-HCV	antibody to hepatitis C virus (przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
autoHSCT	autologous hematopoietic stem cell transplantation
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation
BMI	Body Mass Index (wskaźnik masy ciała)
CAR-T	chimeric antigen receptor lymphocyte T (zmodyfikowane genetycznie limfocyty T)
CGA	comprehensive geriatric assesment (całościowa ocena geriatryczna)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CIRS	Cummulative Illness Rating Scale
CIRS-G	Cummulative Illness Rating Scale for Geriatrics
CMV	Cytomegalowirus
CNS	central nervous system (centralny układ nerwowy)
CR	complete remission (remisja całkowita)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	disease free survival (przeżycie wolne od choroby)
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Study Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FL	follicular lymphoma (chłoniak grudkowy)
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny dla chłoniaka grudkowego)
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor (czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarnych)
GFR	wielkość filtracji kłębuszkowej
Hb	Hemoglobina
HBsAg	hepatitis B surface antigen (antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby t. B)
IELSG	International Extranodal Lymphoma Study Group

IHC	immunohistochemistry (immunohistochemia)
IHP	International Harmonization Project
IPi	International Prognostic Index (międzynarodowy wskaźnik prognostyczny)
ISCL	International Society for Cutaneous Lymphoma
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
KKP	koncentrat krwinek płytkowych
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
MCL	mantle cell lymphoma (chłoniak z komórek płaszcza)
MIPI	Mantle Cell Lymphoma Prognostic Index
MR	rezonans magnetyczny
MZL	marginal zone lymphoma (chłoniak strefy brzeżnej)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	non- Hodgkin lymphoma
NK	natural killers (komórki naturalnej cytotoksyczności)
ORR	overall response rate (całkowita odpowiedź na leczenie)
OS	overall survival (przeżycie całkowite)
PCR	polymerase chain reaction (reakcja łańcuchowa polimerazy)
PD	progressive disease (progresja choroby)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	progression free survival (przeżycie wolne od progresji)
PLT	płytki krwi
POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PR	partial remission (remisja częściowa)
PTL	primary testis lymphoma (pierwotny chłoniak jądra)
SD	stable disease (choroba stabilna)
SMZL	splenic marginal zone lymphoma (śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej)
TK	tomografia komputerowa
TNMB	Tumor-nodes-metastasis-blood (guz-węzły chłonne-przerzuty-krew obwodowa)
WBC	white blood count (liczba krwinek białych)
WHO	World Health Organization (Światowa Organizacja Zdrowia)
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo- zatorowa

2. Wstęp

Chłoniaki nieziarnicze (NHL; non-Hodgkin lymphoma), obecnie zalecana nazwa chłoniaki nie-Hodgkina, stanowią heterogenną pod względem klinicznym i histologicznym grupę nowotworów wywodzących się limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK; natural killer), o zróżnicowanej dynamice przebiegu klinicznego - od łagodnego (chłoniaki o niskim stopniu złośliwości), po burzliwy i agresywny. Z danych epidemiologicznych wynika, że chłoniaki stanowią około 4% (3-5%) wszystkich nowotworów i są na 6 miejscu pod względem częstości występowania nowotworów i śmiertelności z ich powodu wśród osób dorosłych, choć częstość ta zależy od obszaru geograficznego. W Europie i Ameryce Północnej rozpoznaje się w większości chłoniaki z linii B (86%), rzadziej z limfocytów T (12%) i komórek NK. Na przestrzeni ostatnich dekad obserwuje się stały wzrost częstości zachorowań na NHL o 3-4% rocznie [1,2]. Chłoniaki występują w każdym wieku, ale ryzyko zachorowania jest największe w 7 i dalszych dekadach życia.

Etiologia chłoniaków nie jest w pełni poznana. Wśród czynników o znaczeniu przyczynowym wymienia się zakażenia wirusowe i bakteryjne, przewlekłe procesy zapalne, choroby autoimmunologiczne, wrodzone i nabyte zaburzenia odporności oraz czynniki środowiskowe [3]. W patogenezie NHL podstawowe znaczenie ma wystąpienie niestabilności genetycznej oraz zaburzenia regulacji i funkcji onkogenów i genów supresorowych.

2.1 Obraz kliniczny

Chłoniaki nieziarnicze są nowotworami, które mogą zajmować niemal każdy narząd. Najczęściej dochodzi do nacieczenia obwodowych węzłów chłonnych, śledziony, wątroby i szpiku kostnego. Do najczęstszych lokalizacji pozawęzłowych/pozalimfatycznych należą: przewód pokarmowy, skóra i ośrodkowy układ nerwowy. U pacjentów starszych statystycznie częściej zdarzają się lokalizacje pozawęzłowe, zwłaszcza u chorych, u których wystąpienie chłoniaka ma charakter wtórny [4]. U około 25% pacjentów występują tzw. objawy ogólne: gorączka powyżej 38⁰C, utrata masy ciała >10% w ciągu 6 miesięcy oraz zlewne nocne poty. Objawy ogólne mogą występować w każdym typie chłoniaka i w każdym stadium zaawansowania choroby. Pozostałe dolegliwości zależą od lokalizacji zmian chłoniakowych i obejmują bóle brzucha, dysfagię, duszność, kaszel spowodowane pakietami powiększonych

węzłów chłonnych, krwawienia z przewodu pokarmowego czy cytopenię spowodowaną nacieczeniem szpiku kostnego. Chłoniaki mogą również powodować pojawienie się wysięku w jamach ciała, mogą generować reakcję autoimmunologiczną w organizmie oraz objawy neurologiczne i powikłania metaboliczne.

2.2 Rozpoznanie

Rozpoznanie chłoniaka nie-Hodgkina ustala się na podstawie badania histopatologicznego węzła chłonnego lub zajętej przez chorobę tkanki. Rozpoznanie to powinno być ustalone zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO (World Health Organization). Do właściwego przeprowadzenia procesu leczenia konieczna jest ponadto kliniczna ocena zaawansowania chłoniaka oraz analiza czynników prognostycznych.

2.3 Klasyfikacja chłoniaków nie-Hodgkina

Obecnie obowiązująca klasyfikacja WHO chłoniaków nieziarnicznych została opublikowana w 2016 roku i stanowi modyfikację klasyfikacji z 2008 roku, uwzględniającą uwarunkowania hemato-patologiczne, genetyczne i kliniczne tych schorzeń oraz wyodrębnia na tej podstawie nowe podtypy [5]. Nowa klasyfikacja precyzuje również kryteria diagnostyczne bardzo wczesnych stadiów chłoniaków, zwraca uwagę na ekspresję zaburzeń cytogenetycznych/molekularnych oraz ich implikacje kliniczne i ich wpływ na wyznaczone strategie i cele terapeutyczne [6].

Na bazie cech morfologicznych i pochodzenia komórek nowotworowych wyodrębnia się chłoniaki B-komórkowe, T-komórkowe i z komórek NK. Olbrzymi postęp wiedzy zaowocował wyodrębnieniem ponad 30 typów chłoniaków B-komórkowych oraz ponad 20 typów chłoniaków z komórek T i NK. Z klinicznego punktu widzenia NHL dzieli się na chłoniaki o małej agresywności (chłoniaki o przebiegu powolnym, „indolentne” - zaliczamy do nich m.in. chłoniaki strefy brzeżnej oraz chłoniaka grudkowego), chłoniaki agresywne (w tym m.in. chłoniak rozlany z dużych limfocytów B oraz chłoniak z komórek płaszczu) oraz chłoniaki o wysokiej agresywności (m.in. chłoniak limfoblastyczny, chłoniak Burkitta) (Tabela 1).

Tabela 1. Częstość występowania chłoniaków nie-Hodgkina

Klasyfikacja chłoniaków wg WHO i względna częstość ich występowania		(%)
Chłoniaki B-komórkowe		86,0%
Chłoniaki B-komórkowe prekursorowe		
Prekursorowa B-limfoblastyczna białaczka/chłoniak		4,0%
Chłoniaki B-komórkowe dojrzałe (obwodowe)		
Przewlekła białaczka limfatyczna/chłoniak z małych limfocytów		6,5%
B-komórkowa białaczka prolimfocytowa		< 1,0%
Białaczka włochatokomórkowa		< 1,0%
Szpiczak plazmocytowy		15,0%
Chłoniak limfoplazmocytowy/Makroglobulinemia Waldenströma		1,0%
Chłoniak strefy brzeżnej śledziony		< 1,0%
Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej systemu MALT		7,5%
Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej		1,5%
Chłoniak grudkowy		20,0%
Chłoniak z komórek płaszczu		6,0%
Chłoniak wielkokomórkowy rozlany		30,0%
Wielkokomórkowy chłoniak śródpiersia		1,5%
Wielkokomórkowy chłoniak śródnaczyniowy		< 1,0%
Pierwotny chłoniak wysiękowy		< 1,0%
Chłoniak Burkitta		2,5%
Chłoniaki T-komórkowe i z komórek NK		14,0%
Chłoniaki T-komórkowe prekursorowe		
Prekursorowa T-limfoblastyczna białaczka/chłoniak		1,6%
Chłoniaki T/NK-komórkowe dojrzałe (obwodowe)		
T-komórkowa białaczka prolimfocytowa		< 1,0%
Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T		< 1,0%
Białaczka z komórek NK		< 1,0%
Białaczka/chłoniak T-komórkowa dorosłych		< 1,0%
Pozawęzłowy chłoniak NK/T-komórkowy nosowy		1,4%
Enteropatyczny chłoniak T-komórkowy		< 1,0%
Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy		< 1,0%
Chłoniak T-komórkowy tkanki podskórnej		< 1,0%
Ziarniniak grzybiasty i zespół Sezary'ego		<1,0%
Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy		2,4%
Angioimmunoblastyczny chłoniak T-komórkowy		1,2%
Chłoniak z obwodowych komórek T nieokreślony		7,6%

2.4 Ocena zaawansowania klinicznego

Aktualnie stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarnicznych ustala się według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji Ann Arbor, przedstawionej w Tabeli 2 [7,8].

W celu ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego wykonuje się szereg badań, do których należą: szczegółowy wywiad i badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem oceny wielkości obwodowych węzłów chłonnych, obecności płynów w jamach ciała, oceny wielkości wątroby i śledziony, obecności objawów neurologicznych i obecności zmian skórnych; radiologiczne badania obrazowe (USG, TK, MR, PET-CT); mielogram i trepanobiopsję; badania laboratoryjne (morfologia krwi, badania biochemiczne z oceną funkcji wątroby, nerek, stężenia LDH, ALP i immunoglobulin); badania wirusologiczne (w kierunku HBV, HCV, HIV, EBV); badania kardiologiczne (EKG, echokardiografia z oceną frakcji wyrzutowej) oraz w wybranych przypadkach badanie płynu mózgowo-rdzeniowego.

Uwzględniając odrębności kliniczne i morfologiczne opracowano osobne klasyfikacje i wskaźniki prognostyczne dla niektórych rodzajów chłoniaków. Dla chłoniaków skórnych, w tym ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezary'ego używa się klasyfikacji zbliżonej do klasyfikacji guzów litych - TNMB (tumor, nodes, metastasis, blood) (Tabele A1 i A2; Aneks). Opracowano również odrębną klasyfikację zaawansowania pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej MALT (MALT; mucosa associated lymphoid tissue) żołądka (Tabela A3; Aneks) oraz chłoniaków przewodu pokarmowego (Tabela A4; Aneks). Uwzględniają one głębokość nacieku miejscowego oraz zajęcie w lokalizacjach odległych. Istnieje również odrębna klasyfikacja histopatologiczna dla chłoniaka grudkowego obejmująca stopień, rodzaj nacieku oraz procent nacieku grudkowego (Tabela A5; Aneks).

Tabela 2. Stopień zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych – klasyfikacja Lugano 2014 [9].

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
Ograniczony		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grupy węzłowe po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
II masywny	Stopień II, jak wyżej, ze zmianą masywną	Nie dotyczy
Zaawansowany		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

2.5 Czynniki predykcyjne i prognostyczne chłoniaków

2.5.1 Wskaźniki prognostyczne

Wskaźniki prognostyczne stosowane w praktyce klinicznej są bardziej użyteczne w ocenie rokowania chłoniaków nieziarniczych niż stopień zaawansowania choroby. Pierwszy taki wskaźnik, międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (IPI; International Prognostic Index) zaproponowano w 1993 roku, początkowo dla chłoniaków agresywnych, później stosowany również w odniesieniu do innych NHL [10] (Tabela 3).

Tabela 3. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI; International Prognostic Index)

Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych > 60 roku życia	
Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Wiek chorego	≤ 60 lat versus > 60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 versus ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka	I/II versus III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤ 1 versus > 1
Aktywność LDH w surowicy	$\leq$ normy versus $>$ normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Pośrednio małego	2
Pośrednio dużego	3
Dużego	≥ 4
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych ≤ 60. roku życia	
Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 versus ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka	I/II versus III/IV
Aktywność LDH w surowicy	$\leq$ normy versus $>$ normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Dużego	≥ 2

Na przestrzeni lat zaproponowano kilka modyfikacji wskaźnika IPI. W 2006 roku stworzono Revised-IPI (R-IPI) dla chorych z rozpoznaniem DLBCL leczonych immunochemioterapią. Wskaźnik ten kwalifikuje pacjentów do 3 grup ryzyka (standardowy IPI dzieli chorych na 2 grupy), co pozwala na lepsze prognozowanie wyników leczenia [11] (Tabela A6; Aneks). W 2010 roku z kolei wyodrębniono wskaźnik Elderly-IPI (E-IPI) dla chorych powyżej 70 roku życia, który pozwala na kwalifikację pacjentów z chłoniakiem DLBCL do 4 grup ryzyka [12]. Opracowano również tzw. NCCN-IPI, dzielący pacjentów na więcej grup prognostycznych, obecnie rzadziej stosowany [13] (Tabela A7; Aneks). W 2016 roku opracowano model oceny ryzyka nawrotu chłoniaka DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (CNS-IPI) [14] (Tabela A8; Aneks). W ślad za IPI opracowano kolejne wskaźniki rokownicze dla wybranych chłoniaków: dla chłoniaka grudkowego FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) z późniejszą modyfikacją – FLIPI2 (Tabela A9; Aneks); dla chłoniaka z komórek płaszczka MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) oraz jego wersję uproszczoną sMIPI (Tabela A10; Aneks). Index MIPI sprawdził się w stratyfikacji chorych na chłoniaka z komórek płaszczka również w dobie rytuksymabu [15]. Dla chłoniaków skórnych wyodrębniono opartą o klasyfikację TNMB skalę prognostyczną (Tabela A1; Aneks). Dla chłoniaków ośrodkowego układu nerwowego opracowano wskaźnik prognostyczny wg IELSG uwzględniający 5 czynników rokowniczych, który pozwala zakwalifikować pacjentów do 3 grup ryzyka (Tabela A11; Aneks). Chłoniak śledzionowy SMZL ma przebieg w większości indolentny, lecz badania grupy włoskiej doprowadziły do stworzenia indeksu rokowniczego na podstawie 3 czynników: osoczonego stężenia albumin $<$ lub $\geq 3,5$ g/dL, stężenia hemoglobiny $<$ lub ≥ 12 g/dL, aktywności dehydrogenazy mleczanowej LDH $\geq$ górnej granicy normy.

2.5.2 Markery biologiczne

Niezmiennie od lat trwają poszukiwania markerów biologicznych pozwalających prognozować przebieg naturalny chłoniaków nie-Hodgkina oraz głębokość i trwałość odpowiedzi na leczenie, co pozwoliłoby na optymalizację rodzaju zastosowanej terapii. I tak oprócz rutynowo stosowanych skal prognostycznych bierze się pod uwagę również inne parametry, dostosowując je indywidualnie do konkretnej sytuacji klinicznej. Ważne czynniki prognostyczne, zwłaszcza dla chłoniaków agresywnych obejmują odsetek komórek, w których stwierdza się ekspresję białka Ki-67, tzw. antygenu proliferacyjnego, korelującego

ujemnie z czasem przeżycia oraz stężenie β 2-mikroglobuliny w surowicy. W odniesieniu do chłoniaka DLBCL podkreśla się znaczenie przynależności do podgrup molekularnych GCB vs ABC oraz ekspresji w komórkach chłoniakowych białek BCL2, BCL6 i MYC. W prognozowaniu przebiegu nowotworów z dojrzałych komórek T i NK, poza Ki-67, coraz większe znaczenie przypisuje się takim biomarkerom, jak: wyjściowe stężenie białka całkowitego w surowicy, liczba płytek krwi, ekspresja cząstek cytotoksycznych (T1A-1 i granzym B), antygenu CD30 i niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne (mutacje genu *TP53*) [16].

2.6 Zasady ogólne leczenia chłoniaków nieziarniczych

Najważniejszymi czynnikami, jakie brane są pod uwagę przy planowaniu i rozpoczęciu terapii NHL są: typ histologiczny rozrostu i stopień zaawansowania klinicznego, ocena wskaźników prognostycznych oraz wiek chorego i choroby współistniejące. Chłoniaki nie-Hodgkina są heterogenną grupą chorób i również postępowanie jest zróżnicowane w zależności od sytuacji klinicznej. W części przypadków wystarcza jedynie obserwacja. U pacjentów z chłoniakami mało agresywnymi stosuje się leczenie miejscowe, antybiotykoterapię, glikokortykosterydy, radioterapię, leczenie chirurgiczne i chemioterapię systemową. U chorych na chłoniaki agresywne podstawą leczenia jest chemioterapia systemowa i w niektórych przypadkach radioterapia, rzadko leczenie chirurgiczne. Obecnie stosowane metody leczenia systemowego poza konwencjonalną chemioterapią, obejmują immunoterapię z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, terapię ukierunkowaną na cele molekularne, transplantację autologicznych lub allogenicznych komórek krwiotwórczych, zmodyfikowane genetycznie limfocyty T (CAR-T; chimeric antigen receptor lymphocyte T). U chorych zakwalifikowanych do leczenia odpowiedź na terapię pierwszej linii ma korzystne znaczenie prognostycznie. Leczenie stosowane u chorych z opornością na leczenie pierwszej linii lub u pacjentów z nawrotem to terapia drugiej lub kolejnej linii, tzw leczenie ratunkowe.

2.6.1 Ocena odpowiedzi na leczenie

Aktualnie do oceny wyników leczenia używane są opracowane przez Międzynarodową Grupę Roboczą w Lugano w 2014 roku ujednolicone kryteria odpowiedzi u chorych na chłoniaki (FDG-awidne i FDG-nieawidne) i obowiązują one u wszystkich chorych na NHL i chłoniaka Hodgkina [9]. Kryteria odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 4.

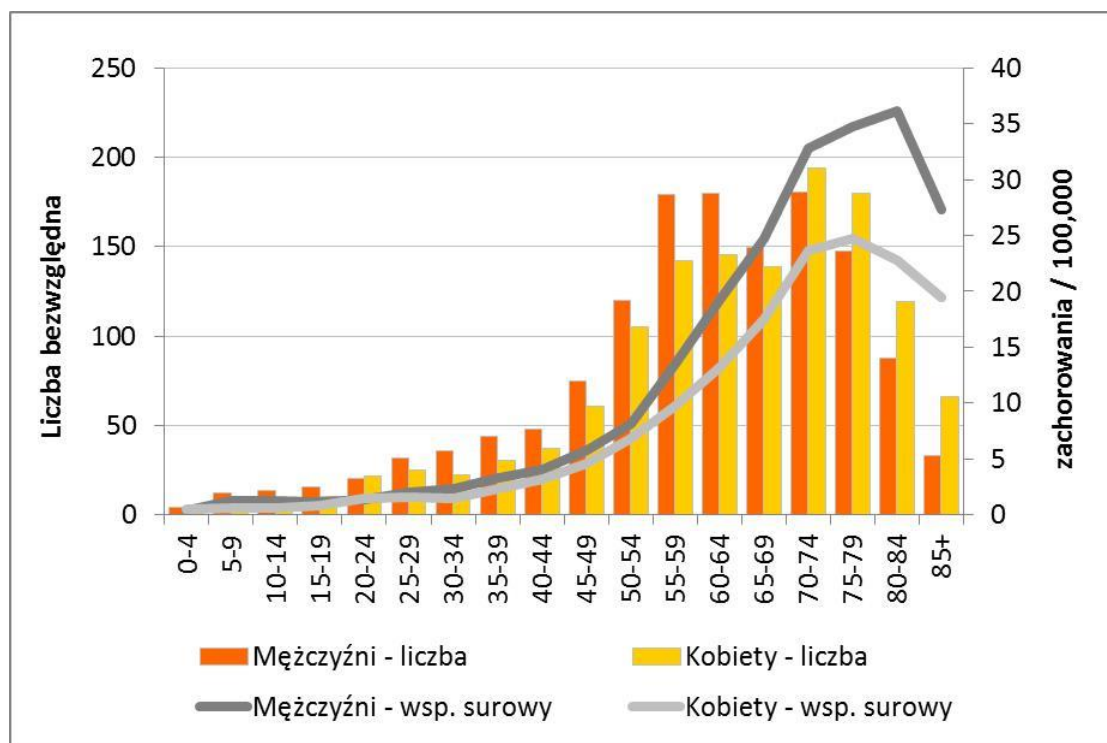
Tabela 4. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki - Lugano 2014 [9].

Odpowiedź i umiejscowienie	Odpowiedź na podstawie PET-KT	Odpowiedź na podstawie KT
Całkowita	Całkowita odpowiedź metaboliczna	Całkowita odpowiedź radiologiczna (wszystkie poniżej)
Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 1,2 lub 3 w 5PS z masą resztkową lub bez niej	- zmniejszenie wymiarów wyjściowo ocenianych i mierzalnych węzłów, chłonnych/mas węzłowych do < 1,5 cm w LDi - brak pozalimfatycznych umiejscowień choroby
Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne
Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Zmniejszenie do prawidłowych rozmiarów
Nowe zmiany	Brak	Brak
Szpik kostny	Brak FDG-awidnych	Prawidłowy morfologicznie, jeśli morfologicznie niejednoznaczny, bez cech zajęcia w IHC
Częściowa	Częściowa odpowiedź metaboliczna	Częściowa remisja (wszystkie poniżej)
Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 4 lub 5 w 5PS ze zmniejszonym wychwytem w porównaniu z wychwytem wyjściowym i resztkową masą niezależnie od jej wymiarów. W ocenie etapowej powyższe kryterium sugeruje wystąpienie odpowiedzi na leczenie. W ocenie po zakończeniu leczenia powyższe kryterium wskazuje na chorobę resztkową.	- zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD do 6 mierzalnych, ocenianych wyjściowo węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych, - jeśli zmiana jest zbyt mała, by zmierzyć ją w CT, to należy przyjąć jej domyślny wymiar 5 mm x 5 mm, - jeśli zmiana stała się niewidoczna, 0 x 0 mm, - dla węzłów > 5 mm x 5 mm, ale mniejszych niż prawidłowe, do obliczeń należy używać ich rzeczywistych wymiarów.
Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne/prawidłowe, zmniejszone, ale nie zwiększone
Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Śledzona musi się zmniejszyć o > 50% długości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony
Nowe zmiany	Brak	Brak
Szpik kostny	Resztkowy wychwyt powyżej wychwyty prawidłowego szpiku, ale poniżej wychwyty wyjściowego (dopuszcza się rozlany wychwyt odpowiadający odnowie po chemioterapii). Jeśli występują przetrwałe zmiany ogniskowe w szpiku przy jednoczesnej odpowiedzi węzłowej, to należy rozważyć dalszą ocenę za pomocą NMR, biopsji szpiku lub kontrolnego PET-CT po pewnym czasie.	Nie dotyczy
Brak odpowiedzi lub choroba stabilna	Brak odpowiedzi metabolicznej	Choroba stabilna
Oceniane, mierzalne węzły chłonne/masy węzłowe, zmiany pozawęzłowe	Punktacja 4 lub 5 w 5PS w ocenie etapowej lub po zakończeniu leczenia bez istotnych różnic wychwyty FDG w porównaniu z wyjściowym	Wszystkie poniżej: - zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD do 6 mierzalnych, ocenianych wyjściowo węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych, - jeśli zmiana jest zbyt mała, by zmierzyć ją w CT, to należy przyjąć jej domyślny wymiar 5 mm x 5 mm, - jeśli zmiana stała się niewidoczna, 0 x 0 mm, - dla węzłów > 5 mm x 5 mm, ale mniejszych niż prawidłowe, do obliczeń należy używać ich rzeczywistych wymiarów

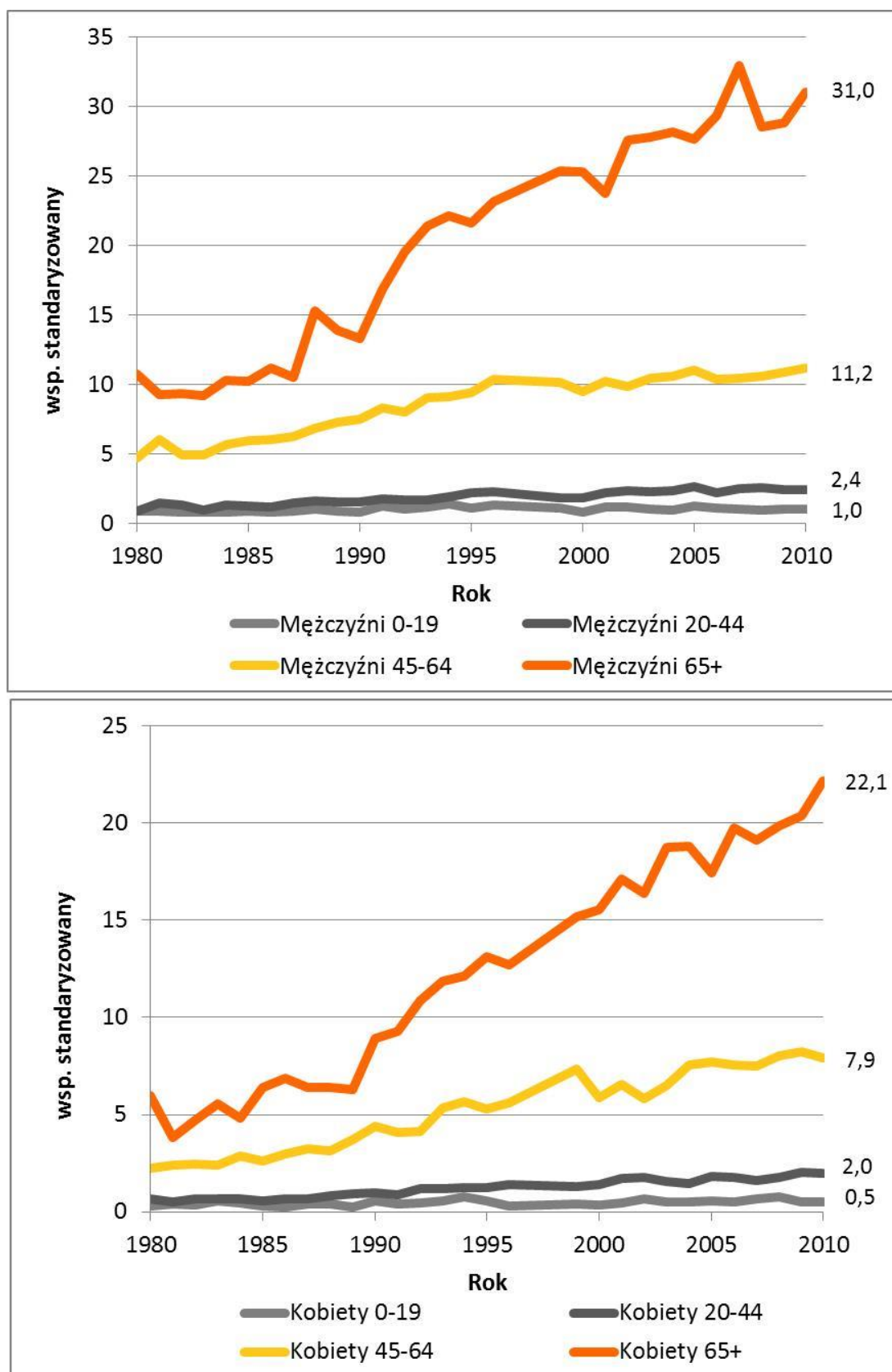
Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne/prawidłowe, zmniejszone, ale nie zwiększone
Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Śledzona musi się zmniejszyć o >50% długości wykraczającej poza prawidłową długość śledziona
Nowe zmiany	Brak	Brak
Szpik kostny	Resztkowy wychwyt powyżej wychwytu prawidłowego szpiku, ale poniżej wychwytu wyjściowego (dopuszcza się rozlany wychwyt odpowiadający odnowie po chemioterapii). Jeśli występują przetrwałe zmiany ogniskowe w szpiku przy jednoczesnej odpowiedzi węzłowej, to należy rozważyć dalszą ocenę za pomocą NMR, biopsji szpiku lub kontrolnego PET-CT po pewnym czasie	Nie dotyczy
Choroba progresywna	Progresywna choroba metaboliczna	Choroba progresywna wymagająca co najmniej 1 kryterium PPD:
Jeden oceniany, mierzalny węzeł chłonny/masy węzłowe Zmiany pozawęzłowe	Punktacja 4 lub 5 w SPS ze zwiększoną intensywnością wychwytu FDG w porównaniu z wyjściowym i/lub nowe, odpowiadające chłoniakowym, zmiany FDG-awidne stwierdzone podczas oceny etapowej lub po zakończeniu leczenia	Konieczne ≥ 1 kryterium PPD z poniższych: - pojedynczy węzeł/zmiana muszą być nieprawidłowe w zakresie: LDi >1,5cm i zwiększył się o $\geq 50\%$ od nadiru PPD i zwiększenie od nadiru LDi lub SDi o 0,5 cm dla zmian ≤ 2 cm, lub o 1 cm dla zmian >2 cm, - jeśli wyjściowo występowała splenomegalia, to zwiększenie o > 50% długości w porównaniu z wyjściową liczoną od wartości wykraczającej poza prawidłową długość śledziona, - jeśli wyjściowo nie występowała splenomegalia, to zwiększenie jej długości o ≥ 2 cm w porównaniu z wyjściową, - nowa lub pojawiająca się ponownie splenomegalia,
Zmiany niemierzalne	Brak	Nowe zmiany lub ewidentna progresja zmian niemierzalnych wcześniej obserwowanych
Nowe zmiany	Nowe zmiany FDG-awidne, bardziej odpowiadające zmianom chłoniakowym niż o innej etiologii (infekcja, zapalenie). Jeśli etiologia nowych zmian jest niepewna, to wskazana jest biopsja zmiany lub kontrolne badanie PET-CT po pewnym czasie	Ponowne pojawienie się zmian, które wcześniej uległy regresji Nowy węzeł > 1,5cm w dowolnej osi Nowa zmiana pozawęzłowa > 1cm w dowolnej osi; jeśli zmiana jest < 1cm w każdej osi, to musi być niewątpliwa i odpowiadać zmianie chłoniakowej Możliwa do oceny zmiana niezależnie od wymiarów jednoznacznie odpowiadająca zmianie chłoniakowej
Szpik kostny	Nowe lub ponowne ogniska FDG-awidne	Nowe lub ponowne zajęcie szpiku

2.7 Chłoniaki nie-Hodgkina w wieku podeszłym

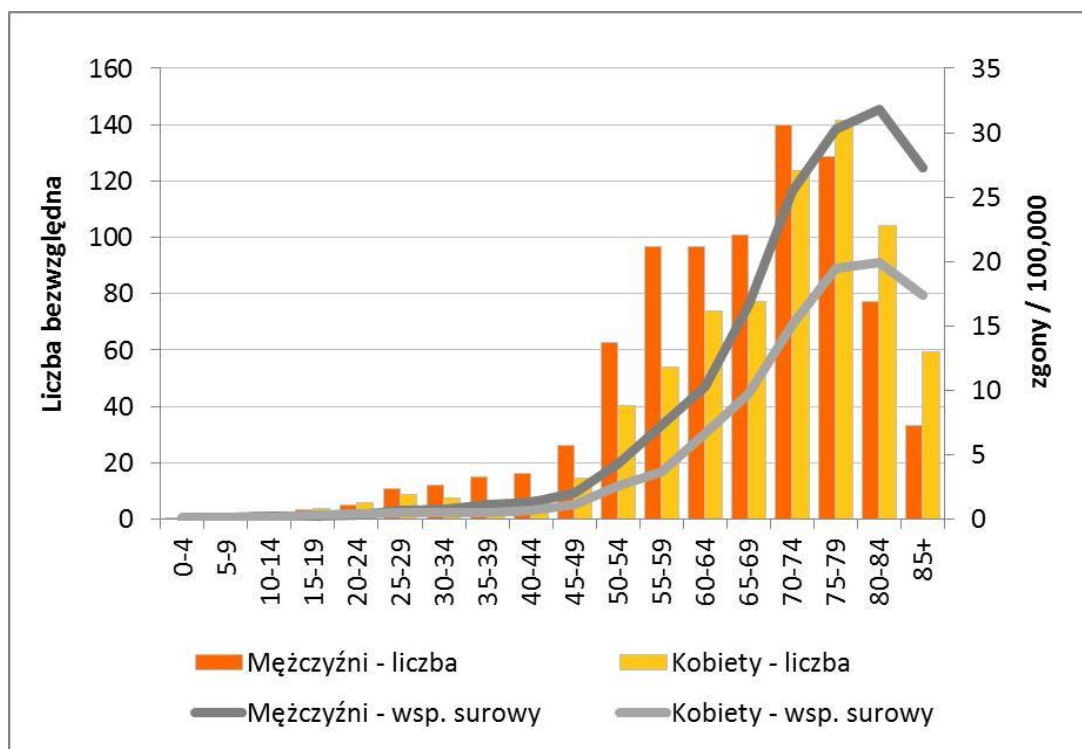
Analizy epidemiologiczne wskazują na wzrost występowania nowotworów limfoidalnych z wiekiem [1,2]. Średni czas życia ludzi w krajach europejskich i USA wydłużył się znacząco w ciągu ostatniego stulecia, a populacja ludzi w wieku > 65 r.ż. szybko rośnie. Uważa się, że osoby starsze > 75 r.ż. zwiększą swoją liczebność trzykrotnie do roku 2030. Wydłuża się średnia wieku w populacji ogólnej, dlatego leczenie chorób nowotworowych, w tym chłoniaków nie-Hodgkina, w wieku podeszłym zwraca coraz większą uwagę klinicystów i badaczy. Mediana wieku chorych na chłoniaki nie-Hodgkina wynosi 67 lat w chwili rozpoznania, dlatego zdecydowana większość chorych na chłoniaki to ludzie starsi. Ponad połowa chorych na chłoniaki z komórek B to pacjenci w wieku ponad 60 lat, a około 50% z nich to osoby w wieku powyżej 70 lat. Obserwacje te potwierdzają również polskie dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, wskazując także na większą śmiertelność z powodu chłoniaków w populacji osób starszych (Ryciny 1-3).



Rycina 1. Zachorowalność na nowotwory układu chłonnego w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku i płci



Rycina 2. Trendy zachorowalności na nowotwory układu chłonnego w latach 2008-2010 w wybranych grupach wieku u kobiet i mężczyzn



Rycina 3. Umieralność na nowotwory układu chłonnego w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku i płci

Heterogenność w grupie chorych na chłoniaki nieziarnicze w podeszłym wieku jest bardzo duża, zarówno pod względem biologicznym, klinicznym, jak i w odniesieniu do przebiegu choroby. Sposób postępowania w tej grupie chorych wymaga szczególnej uwagi ze względu na choroby współistniejące i zależne od wieku zmiany w fizjologii pacjentów. U wielu chorych możliwość zastosowania standardowej chemioterapii jest ograniczona ze względu na współwystępowanie chorób układu krążenia, oddechowego, niewydolności nerek lub cukrzycy, czy innych przewlekłych stanów. Z drugiej strony w populacji pacjentów w wieku podeszłym istnieje coraz większa świadomość i wiedza na temat zdrowia, chorób i możliwości leczenia. Większość pacjentów ma wyraźną potrzebę bycia zdrowym bez względu na wiek, czy choroby towarzyszące, a coraz więcej chorych ma również potrzebę dalszego aktywnego życia i dlatego oczekiwania tej grupy pacjentów mogą różnić się od celów, jakie wyznacza zespół leczący chorego. W opublikowanej w 2014 roku pracy przedstawiono wyniki ankiety przeprowadzonej wśród hematologów, które potwierdzają ich obawy przed podjęciem decyzji o leczeniu przeciwnowotworowym pacjentów w podeszłym wieku z NHL [17].

Skuteczne leczenie chłoniaków u osób w wieku podeszłym wymaga wnikliwej kwalifikacji pacjentów do terapii adekwatnej do wieku i stanu ogólnego. Zarówno wiek, jak i stan sprawności są czynnikami prognostycznymi. W planowaniu leczenia w wieku podeszłym należy zwrócić uwagę na obecność chorób współistniejących oraz wydolność podstawowych układów i narządów wewnętrznych. U osób starszych często dochodzi do zaburzeń metabolizmu i eliminacji leków przeciwnowotworowych. Jednocześnie substancje te mogą wchodzić w interakcje z lekami stosowanymi z innych powodów. Mielotoksyczność po standardowych dawkach cytostatyków ma większe nasilenie niż u osób młodych, skutkiem czego jest zwiększone ryzyko powikłań infekcyjnych. Kompleksowa ocena geriatryczna jest pomocna we właściwej kwalifikacji do leczenia intensywnego/standardowego chorych w wieku podeszłym.

Opublikowane w 2017 rekomendacje ESMO stanowią praktyczny, aczkolwiek dość ogólny dokument zawierający wskazówki dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów w podeszłym wieku z nowotworami limfoidalnymi [18]. Badania randomizowane dotyczące leczenia NHL nie obejmują zwykle pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza chorych powyżej 70 roku życia. Wydaje się więc, że szczególnie istotna jest analiza tej właśnie grupy pacjentów, w której należy spodziewać się znaczącego zróżnicowania w odniesieniu do stanu ogólnego. Właśnie w tej grupie chorych leczenie powinno być maksymalnie zindywidualizowane, aby zapewnić skuteczne i bezpieczne leczenie.

3. CELE PRACY

Celem pracy jest ocena skuteczności leczenia chorych na chłoniaki nieziarnicze w odniesieniu do całkowitego przeżycia wraz z oceną bezpieczeństwa terapii u chorych powyżej 70 r.ż. w oparciu o codzienną praktykę. Cele szczegółowe obejmują:

1. Charakterystykę kliniczną i histologiczną chłoniaków nieziarniczych u chorych w podeszłym wieku.
2. Ocenę skuteczności leczenia przeciwnowotworowego u pacjentów powyżej 70 roku życia z rozpoznaniem chłoniakiem nieziarniczym.
3. Analizę czynników wpływających na przeżycie chorych na chłoniaki > 70 r.ż. poddanych leczeniu.
4. Charakterystykę powikłań po leczeniu w odniesieniu do wieku i intensywności stosowanego leczenia.

4. MATERIAŁ I METODY

4.1 Pacjenci

Przeprowadzona analiza miała charakter retrospektywny, w oparciu o dane uzyskane z dokumentacji medycznej chorych na chłoniaki nieziarnicze w wieku powyżej 70 lat, diagnozowanych i leczonych w Szpitalu Specjalistycznym w Pile na Oddziale Chorób Wewnętrznych i Hematologii z Pododdziałem Chemioterapii oraz w Poradni Hematologicznej w Pile.

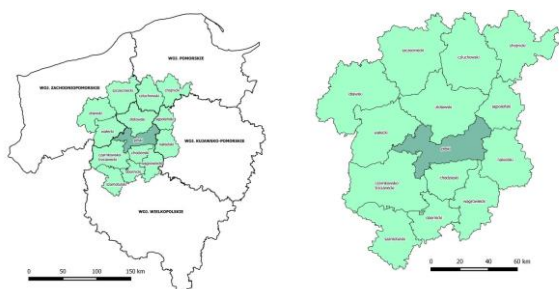
Kryteria włączenia do analizy obejmowały

- potwierdzone histologicznie rozpoznanie chłoniaka nieziarniczego (chłoniaka nie-Hodgkina)
- wiek > 70 lat w okresie ustalenia rozpoznania
- obecne wskazania do leczenia

Kryteria wyłączenia obejmowały

- przewlekłą białaczkę limfocytową/chłoniaka limfocytowego
- chłoniaka limfoblastycznego
- współistnienie innej, czynnej choroby nowotworowej

Chorzy kierowani byli do diagnostyki i leczenia przez lekarzy rodzinnych lub lekarzy innych specjalności głównie z obszaru północnej Wielkopolski - Rycina 4. Obserwacja wyników leczenia i powikłań była prowadzona do 30 sierpnia 2014 roku, a analiza zgonów do sierpnia 2019 roku.



Rycina 4. Obszar zamieszkania grupy pacjentów objętych analizą

Badanie, jako analiza retrospektywna bez cech eksperymentu medycznego, uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

4.2 Metody

W oparciu o dokumentację medyczną przeprowadzono charakterystykę badanej populacji w odniesieniu do wieku, płci, rozpoznania histopatologicznego chłoniaka, zaawansowania choroby, rokowania, charakteru pierwotnego vs wtórnego, choroby z lokalizacją pozawęzłową w okresie rozpoznania vs inne, stanu ogólnego wg ECOG, chorób współistniejących, skuteczności leczenia i powikłań wczesnych po leczeniu. W analizie uwzględniono parametry laboratoryjne: stężenie hemoglobiny, białka całkowitego, albumin, bilirubiny, aminotransferaz (AspAT, AlAT), GFR oraz LDH, β 2-mikroglobulinę i aktywność antygenu proliferacyjnego Ki-67.

W ocenie skuteczności leczenia i w analizie statystycznej dotyczącej przeżycia i przeżycia wolnego od choroby oraz czynników ryzyka przeżycia uwzględniono 136 chorych – 9 chorych spośród 145 nie było leczonych, pomimo wskazań.

4.2.1 Rozpoznanie chłoniaka nieziarniczego

Rozpoznanie choroby ustalano na podstawie badania histopatologicznego węzła chłonnego lub zajętej tkanki i klasyfikowano zgodnie z obowiązującym w okresie analizy podziałem WHO z 2008 roku. Badania histopatologiczne wykonywano w Zakładzie Patomorfologii Szpitala Specjalistycznego w Pile, natomiast uzupełniające badania immunohistochemiczne w Zakładzie Patologii Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu oraz w Pracowni Diagnostyczno-Usługowej INFO-PAT w Poznaniu.

W pracy rozpoznanie histopatologiczne pozwoliło na podział pacjentów na podgrupy. Dla celów statystycznych spośród całej badanej grupy wyodrębniono chorych na chłoniaki agresywne oraz chorych na chłoniaki nieziarnicze mało agresywne.

4.2.2 Zaawansowanie choroby i czynniki prognostyczne

Zaawansowanie choroby określano wg obowiązującej w okresie obserwacji skali Ann Arbor (Aneks; Tabela A12) w oparciu o badania przedstawione w Tabeli 5. W przypadkach uzasadnionych klinicznie poszerzano zakres badań laboratoryjnych oraz serologicznych. Tomografię komputerową głowy oraz badanie płyn mózgowo-rdzeniowy przeprowadzano u chorych z podejrzeniem zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub u chorych z grup ryzyka zajęcia OUN. Badanie PET było dostępne dla niewielkiej grupy chorych.

U każdego chorego przeprowadzano ocenę stanu ogólnego wg ECOG (Tabela 6) i dokonano oceny ryzyka w oparciu o wskaźniki prognostyczne dedykowane określonym podtypom histologicznym chłoniaków nieziarniczych. Określano ponadto wydolność poszczególnych narządów oraz przeprowadzano analizę współistniejących schorzeń.

W analizie statystycznej przyjęto, że stadium zaawansowania I-II odpowiada chorobie mało zaawansowanej, natomiast III-IV charakteryzuje chorobę zaawansowaną.

Wyróżniono pacjentów tylko z lokalizacją pozawęzłową w okresie rozpoznania vs chorzy z zajęciem układu chłonnego (+/- lokalizacja pozawęzłowa).

Ryzyko klasyfikowano jako korzystne lub niekorzystne (niekorzystne IPI: 3-4, FLIPI: 3-4; MIPI: 4-7).

Przyjęto ponadto, że chłoniak miał charakter wtórny jeśli wystąpił u chorego z wywiadem choroby autoimmunologicznej, lub jego wystąpienie było poprzedzone leczeniem immunosupresyjnym, chemioterapią, bądź radioterapią z powodu chorób nowotworowych.

W tabeli 5 przedstawiono zakres badań diagnostycznych wykonywanych w analizowanej grupie chorych.

Tabela 5. Wykaz badań diagnostycznych wykonywanych rutynowo u pacjentów poddanych analizie

Rodzaj badań	Ocena wstępna
Badania laboratoryjne	Morfologia z rozmazem, grupa krwi, kreatynina, e-GFR, Na, K, Ca, AlAT, AspAT, bilirubina, białko całkowite, albuminy, LDH, kwas moczowy, glukoza, β_2 -mikroglobulina
Badania serologiczne	HbsAg, Anty-HCV, Anty-HIV
Badania obrazowe	TK jamy brzusznej i miednicy; TK klatki piersiowej; USG obwodowych węzłów chłonnych; MR u wybranych chorych; PET*
Ocena szpiku	Biopsja aspiracyjna – ocena morfologiczna oraz badanie cytometrii przepływowej, trepanobiopsja
Badania kardiologiczne	EKG ECHO serca u większości chorych
Badania neurologiczne	Badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego TK głowy u wybranych chorych

*u części chorych

Analiza chorób współistniejących pozwoliła na wyodrębnienie pacjentów ze znacznym obciążeniem (≥ 3 schorzenia współistniejące). Osobną analizę przeprowadzono dla chorób układu krążenia, występujących najczęściej w populacji pacjentów powyżej 70 roku życia.

4.2.3 Kwalifikacja do leczenia

Kwalifikacja do leczenia systemowego odbywała się w oparciu o rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka, jego zaawansowanie i rokowanie, stan ogólny wg ECOG (Tabela 6), obecność schorzeń współistniejących.

Wiek nie był elementem determinującym podjęcie decyzji o leczeniu systemowym, bądź o zaniechaniu takiego leczenia. Decyzja o rozpoczęciu chemioterapii była rozpatrywana u każdego chorego indywidualnie przy uwzględnieniu w pierwszej kolejności możliwości zastosowania standardowego leczenia według aktualnych wytycznych obowiązujących w Polsce.

Tabela 6. Ocena stanu sprawności wg ECOG

Stopień sprawności ECOG	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	Zgon

4.2.4 Programy chemioterapii

W Tabeli 7 zestawiono schematy standardowego leczenia 1 linii, które stosowano w terapii chłoniaków, w zależności od podtypu. Tabela 8 przedstawia schematy leczenia dostosowane do wieku, stanu ogólnego i chorób współistniejących w badanej grupie pacjentów.

Tabela 7. Metody leczenia standardowego w terapii 1 linii w różnych podtypach chłoniaków

Rozpoznanie	Leczenie standardowe
Chłoniak DLBCL	R-CHOP± IF-RT
Chłoniak MCL	R-CHOP/R-DHAP
Chłoniak TCL	CHOP
Chłoniak FL	R-CHOP oraz leczenie podtrzymujące R
Chłoniak MZL	R-COP, R-CVP, eradykacja HP, leczenie operacyjne

Tabela 8. Metody leczenia zmodyfikowanego oraz opcje terapeutyczne dostosowane do wieku, stanu ogólnego i chorób współistniejących

Rozpoznanie	Leczenie zmodyfikowane (zredukowane)
Chłoniak DLBCL	mini R-CHOP, mini R-COP, COP, CTX+ PDN radioterapia paliatywna
Chłoniak MCL	COP, R-COP, R-CVP, LP, VCR
Chłoniak TCL	COP, mini-CHOP
Chłoniak FL	R-COP
Chłoniak MZL/MALT	CC, LP

Zastosowane u analizowanych chorych programy chemioterapii zestawiono w Tabeli 9.

Tabela 9. Programy zastosowanej chemioterapii

CHOP +/- R	Cyclofosfamid 750 mg/m ² i.v. dz.1, Doxorubicyna 50 mg/m ² i.v. dz.1, Vinkrystyna 2 mg i.v. dz.1, Prednison 100 mg p.o. dz. 1-5 +/- Rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dz.1 Co 21 dni
Mini R-CHOP	Rituxymab 375 mg/m ² i.v. dz.1, Cyclofosfamid 500 mg/m ² i.v. dz.1, Doxorubicyna 25mg/m ² i.v. dz.1, Vinkrystyna 1 mg i.v. dz.1, Prednison 100 mg p.o. dz. 1-5 Co 21 dni
LP	Chlorambucyl 8 mg/m ² /d p.o. dz. 1-4, Prednison 40-60 mg/d p.o. dz. 1-4 Co 21-28 dni
CC	Cyclofosfamid 650mg/m ² i.v. dz.1, 2-CdA 0,12 mg/kg i.v. dz. 1-3 Co 21-28 dni
COP +/- R	Cyclofosfamid 750 mg/m ² i.v. dz.1, Vinkrystyna 2mg i.v. dz.1, Prednison 100 mg p.os. dz. 1-5 +/- Rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dz.1 Co 21 dni
Mini R-COP	Rytuksymab 375 mg/m ² i.v. dz.1, Cyclofosfamid 500 mg/m ² i.v. dz.1, Vinkrystyna 1 mg i.v. dz.1, Prednison 100 mg p.o. dz. 1-5 Co 21 dni

4.2.5 Leczenie wspomagające

W wszystkich pacjentów poddanych leczeniu systemowemu w trakcie podawania cytostatyków dożylnych stosowano nawodnienie 1500-3000 ml/dobę w zależności od stanu wydolności krążenia. Ponadto podawano allopurinol doustnie w czasie całego leczenia w dawce 100-600 mg/dobę w zależności od stężenia kwasu moczowego w surowicy oraz stopnia wydolności nerek. Wszystkich chorych leczonych chemioterapią poddawano w profilaktyce wymiotów ondansetron w dawce 8-24 mg/dobę.

U wszystkich chorych oceniano ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej oraz powikłań infekcyjnych wg wytycznych EORTC z uwzględnieniem aktualizacji z 2010 roku [19]. U chorych zakwalifikowanych do leczenia prowadzono profilaktykę neutropenii wg rekomendacji ASCO z 2006 roku oraz z późniejszą modyfikacją z 2009 roku. W profilaktyce reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B stosowano lamiwudynę we współpracy z konsultującym lekarzem chorób zakaźnych.

4.2.6 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z obowiązującymi w latach 2008-2013 kryteriami opracowanymi w 2007 roku przez Chesona, które przedstawiono w Tabeli 10 [20].

Tabela 10. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami Chesona (IHP-2007).

Odpowiedź	Określenie	Zmiany węzłowe	Śledziona, wątroba	Szpik
Całkowita remisja - CR	Ustąpienie wszystkich zmian chorobowych	W chłoniakach FDG-awidnych lub PET(+) przed leczeniem masa resztkowa dopuszczalna o ile PET(-). W chłoniakach o zmiennej awidności lub PET(-) przed leczeniem CR można rozpoznać, jeśli wielkość węzłów w TK powróci do normy.	Niepowiększone, ustąpienie zmian ogniskowych	Ustąpienie nacieków w powtórnej biopsji, negatywny wynik badania immunohistochemicznego, jeżeli morfologia niejednoznaczna
Częściowa remisja - PR	Regresja zmian mierzalnych I brak nowych	≥ 50% zmniejszenie wymiarów (SPD) do sześciu największych zmian, w tym	≥ 50% zmniejszenie wymiarów (SPD) zmian ogniskowych lub największego wymiaru zmiany pojedynczej, bez	Określenie stopnia regresji zmian w szpiku nieistotne, jeżeli nacieki były obecne przed

		śródpiersia i zaotrzewnowych, jeżeli były zajęte oraz brak wzrostu innych zmian; - w chłoniakach FDG-awidnych lub PET(+) przed leczeniem. Badanie PET(+) w 1 lub więcej miejscach uprzednio zajętych - w chłoniakach o zmiennej widności lub PET(-) regresja w TK	wzrostu wielkości narządów	leczeniem. Należy określić typ komórek.
Choroba stabilna - SD	Brak CR/PR i bez progresji	- wielkość pierwotnych zmian węzłowych taka jak przed leczeniem w badaniu TK; - dodatni wynik badania PET w obrębie pierwotnych zmian węzłowych (jeśli PET+ przed leczeniem); - brak nowych ognisk choroby		
Nawrót lub progresja - PD		Wystąpienie nowej zmiany lub zmian > 1,5cm 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 $\geq 50\%$ SPD uprzednio obecnych zmian w stosunku do najmniejszej wielkości	Wystąpienie lub nawrót nacieku

Dla potrzeb analizy statystycznej wyodrębniono pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (CR+PR) vs pozostali chorzy (SD, PD).

4.2.7 Ocena działań niepożądanych leczenia

Za powikłania leczenia uznano wszystkie niepożądane zdarzenia, które wystąpiły u chorych poddanych leczeniu w trakcie prowadzonej terapii lub po jej zakończeniu. Podzielono rodzaj powikłań na hematologiczne i niehematologiczne. Do hematologicznych powikłań leczenia zaliczono wszelkie zaburzenia układu krwiotwórczego nie wynikające z rozpoznania choroby zasadniczej, które powstały w trakcie leczenia lub po nim. Do niehematologicznych powikłań leczenia zaliczono wszystkie pozostałe zdarzenia zdrowotne z wyłączeniem urazów. U wszystkich chorych oceniono stopień powikłań toksycznych hematologicznych i niehematologicznych wg Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) w wersji 4, opublikowanej w 2009 roku. Spośród powikłań hematologicznych oceniano występowanie niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Analizowane powikłania narządowe obejmowały toksyczność kardiologiczną, wątrobową, nerkową i neurologiczną. Analizowano powikłania ≥ 3 stopnia.

4.2.7.1 Leczenie powikłań

Cytopenie jedno-, dwu- lub trójukładowe leczono według ogólnie przyjętych zasad, indywidualnie u każdego chorego [19]. Przy wystąpieniu objawowej niedokrwistości (najczęściej stężenie Hb $< 8,0$ g/dL) przetaczano KKCz. KKP przetaczano w razie wystąpienia małopłytkowości poniżej 10 G/L u chorych bez objawów skazy krwotocznej i gorączki lub poniżej 20 G/L u chorych gorączkujących, z objawami skazy krwotocznej lub otrzymujących profilaktykę przeciwzakrzepową.

Wystąpienie infekcji w trakcie prowadzenia leczenia systemowego oraz w okresie neutropenii było wskazaniem do zastosowania antybiotykoterapii według ogólnie przyjętych zasad i było prowadzone zazwyczaj ambulatoryjnie. Przy braku poprawy klinicznej w ciągu 3-5 dni chorzy byli hospitalizowani. Włączano antybiotykoterapię empiryczną po uprzednim pobraniu materiału do badań mikrobiologicznych. Badania mikrobiologiczne były wykonywane w Pracowni Mikrobiologicznej Laboratorium Szpitala Specjalistycznego w Pile. Przyjęto, iż leczenie przeciwinfekcyjne było skuteczne, jeśli uzyskano poprawę kliniczną pacjenta i ustąpienie gorączki w czasie nie dłuższym niż 48h. Leczenie przeciwdrobnoustrojowe było modyfikowane w razie potrzeby po 72 godzinach, po wnikliwej ocenie stanu klinicznego pacjenta, w zależności od odpowiedzi na antybiotykoterapię oraz

wyników badań mikrobiologicznych. U chorych z utrzymującymi się objawami infekcji, u których uzyskano identyfikację patogenu, włączano antybiotykoterapię celowaną. Leczenie było prowadzone przez okres 7-10 dni, przy czym decyzję o zaprzestaniu antybiotykoterapii podejmowano po upływie minimum 3-5 dni od momentu ustąpienia gorączki. Decyzję o dalszym leczeniu podejmowano indywidualnie.

Powikłania narządowe leczono we współpracy ze specjalistami w określonych dziedzinach.

4.2.8 Analiza przeżycia

Analizie poddano przyczyny zgonów w badanej grupie pacjentów. Dokonano podziału przyczyn zgonów na takie, które były spowodowane chłoniakiem oraz inne przyczyny. Zgony u chorych, którzy zostali poddani leczeniu systemowemu i nie były spowodowane progresją choroby zasadniczej zostały uznane za zgony spowodowane toksycznością zastosowanej terapii. Oszacowano czynniki wpływające na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od choroby oraz prawdopodobieństwo przeżycia.

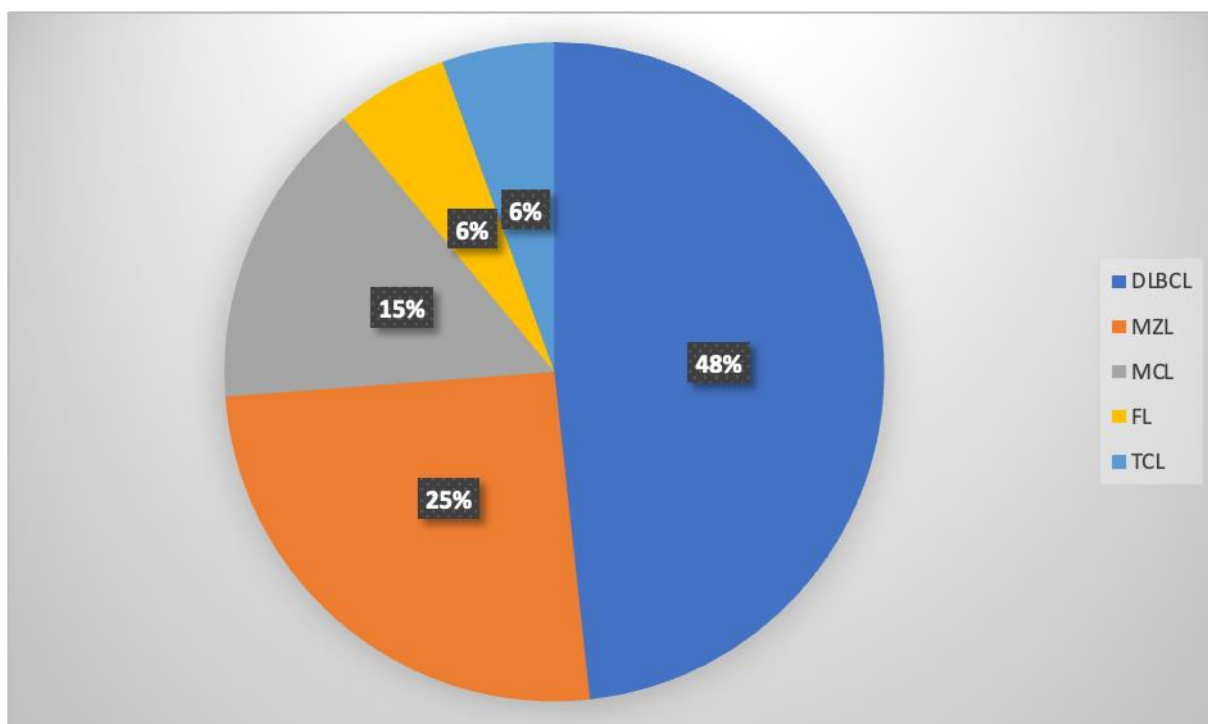
5. ANALIZA STATYSTYCZNA

Do oceny wyników zastosowano analizę statystyczną. Wyniki nie odbiegające rozkładem od rozkładu normalnego przedstawiono jako wartości średnie z odchyleniami standardowymi. W przypadku rozkładu innego niż normalny, wyniki przedstawiono jako wartość mediany wraz z zakresem wartości. Różnice cech katégorycznych pomiędzy grupami oceniono testem chi-kwadrat lub dokładnym testem Fishera. Analizę prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego wyznaczono metodą Kaplana-Meiera. Wszystkie wartości przeżycia na wykresach podano dla okresu 36 miesięcy. Krzywe porównano testem log-rank. Ocenę znaczenia potencjalnych czynników wpływających na przeżycie i przeżycie wolne od choroby przeprowadzono stosując model regresji Coxa w analizie jednowariantowej. Czynniki o wartości prognostycznej $P < 0,1$ włączono razem w analizie wielowariantowej w modelu Coxa. W analizie jedno- i wielowariantowej ryzyko niepowodzenia przedstawiono jako współczynnik ryzyka (HR, Hazard Ratio) z 95% przedziałem ufności. Wartość $HR > 1$ oznacza podwyższenie ryzyka niepowodzenia; $HR < 1$ oznacza obniżenie ryzyka. Za statystycznie znamienne przyjęto wartości $P < 0,05$.

6. WYNIKI

6.1 Charakterystyka kliniczna badanej grupy pacjentów

Spośród 241 wszystkich chorych na NHL objętych opieką w latach 2008-2014, zidentyfikowano 145 pacjentów w wieku > 70 lat, spełniających kryteria włączenia i wyłączenia. W badanej grupie było 75 kobiet i 70 mężczyzn. Mediana wieku badanej populacji wynosiła 75 (71 -93) lat w momencie postawienia rozpoznania NHL, 77 (53%) pacjentów było w wieku 71-75 lat i 68 (47%) w wieku > 75 lat. W oparciu o klasyfikację nowotworów układu chłonnego wg WHO potwierdzono następujące rozpoznania histopatologiczne chłoniaków: u 70 (48%) pacjentów chłoniaka rozlanego olbrzymiokomórkowego z limfocytów B (DLBCL), u 37 (25%) chorych chłoniaka strefy brzeżnej (w tym węzłowy chłoniak strefy brzeżnej, chłoniak śledzionowy i pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej) (MZL), u 22 (15%) chorych rozpoznano chłoniaka z komórek płaszczu (MCL), u 8 (6%) chorych chłoniaka grudkowego (FL), u 8 (6%) chorych chłoniaka T- komórkowego (TCL) (Rycina 5).



Rycina 5. Charakterystyka histopatologiczna chłoniaków w badanej grupie (wartości procentowe)

W Tabeli 11 przedstawiono charakterystykę kliniczną chłoniaków agresywnych (DLBCL, MCL, TCL) i mało agresywnych (FL, MZL), w odniesieniu do zaawansowania choroby, rokowania, charakteru pierwotnego lub wtórnego choroby, pierwotnej lokalizacji pozalimfatycznej, stanu ogólny wg ECOG, występowania chorób współistniejących oraz stężenie β 2-mikroglobuliny. Analiza potwierdziła statystycznie znamienne wyższy odsetek chorych na chłoniaki agresywne w złym stanie ogólnym (ECOG 3-4) w porównaniu do pacjentów z chłoniakami mało agresywnymi.

Tabela 11. Charakterystyka kliniczna chłoniaków nieziarniczych

Chłoniaki nieziarnicze n = 145			
Parametr	Chłoniaki agresywne n=100 (69%)	Chłoniaki mało agresywne n=45 (31%)	P
Płeć M/K	52/48	18/27	0,246
Zaawansowanie III-IV	58	22	0,400
Rokowanie niekorzystne	58	22	0,400
Chłoniak wtórny	22	9	0,957
Lokalizacja pozalimfatyczna	49	16	0,349
ECOG 3-4	35	6	0,013
Choroby współistniejące ≥ 3	36	16	0,999
β 2-mikroglobulina > 2,5 mg/dL	57	22	0,467

Chłoniaki agresywne przeważały w badanej grupie chorych, ich szczegółową charakterystykę przedstawia Tabela 12.

Tabela 12. Charakterystyka kliniczna chłoniaków agresywnych

Chłoniaki agresywne n = 100			
Parametr	Wiek 71-75 lat n=51 (51%)	Powyżej 75 lat n=49 (49%)	P
Płeć M/K	27/24	25/24	0,999
DLBCL	38	32	0,356
MCL	9	13	
TCL	4	4	
Zaawansowanie III-IV	32	26	0,436
Rokowanie niekorzystne	32	26	0,436
Chłoniak wtórny	14	8	0,270
Lokalizacja pozalimfatyczna	24	25	0,999
ECOG 3-4	11	24	0,007
Choroby współistniejące ≥ 3	19	17	0,953
$\beta 2$ -mikroglobulina > 2,5 mg/dL	28	29	0,817
Ki-67 > 70%	14	29	0,002

Analizowano częstość występowania podtypów chłoniaków agresywnych w dwóch grupach wiekowych 71-75 lat i ponad 75 lat w odniesieniu do wyżej wymienionych czynników (zaawansowanie choroby, rokowanie, charakter pierwotny lub wtórny, pierwotna lokalizacja pozalimfatyczna, stan ogólny wg ECOG, występowanie chorób współistniejących, stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny i aktywność antygenu Ki-67). Wykazano, że chorzy w wieku powyżej 75 lat w porównaniu do grupy 71-75 lat byli w statystycznie znamienne gorszym stanie ogólnym

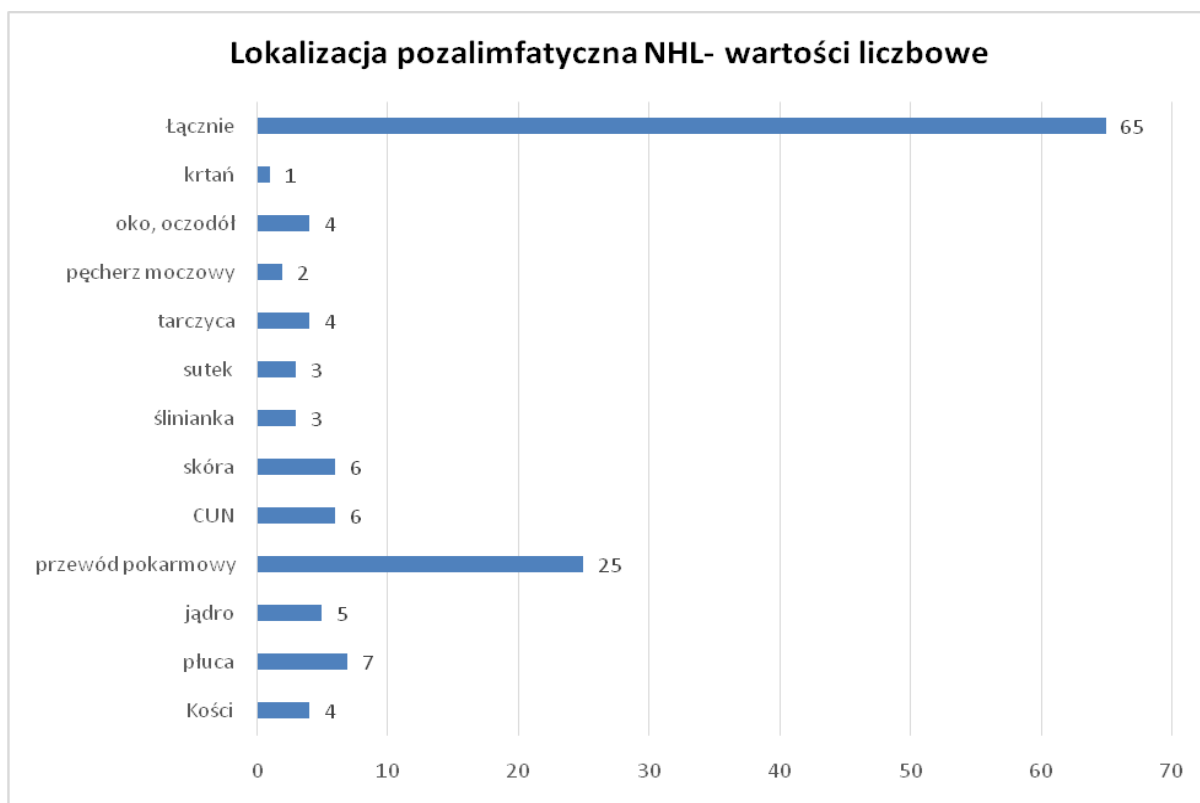
wg ECOG, a chłoniaki występujące w tej grupie charakteryzowały się gorszym rokowaniem w oparciu o badanie aktywności antygenu Ki-67.

W grupie chłoniaków mało agresywnych (MZL, FL), których charakterystykę przedstawiono w Tabeli 13, nie wykazano znamiennych różnic analizując podobne parametry.

Tabela 13. Charakterystyka chłoniaków mało agresywnych

Chłoniaki mało agresywne n = 45			
Parametr	Wiek 71-75 lat n=26 (58%)	Powyżej 75 lat n=19 (42%)	P
Płeć M/K	9/17	9/10	0,579
MZL	21	16	0,999
FL	5	3	
Zaawansowanie III-IV	15	7	0,280
Rokowanie niekorzystne	15	7	0,280
Chłoniak wtórny	8	1	0,082
Lokalizacja pozalimfatyczna	9	7	0,999
ECOG 3-4	2	4	0,390
Choroby współistniejące ≥ 3	9	7	0,916
$\beta 2$ -mikroglobulina > 2,5 mg/dL	12	10	0,898

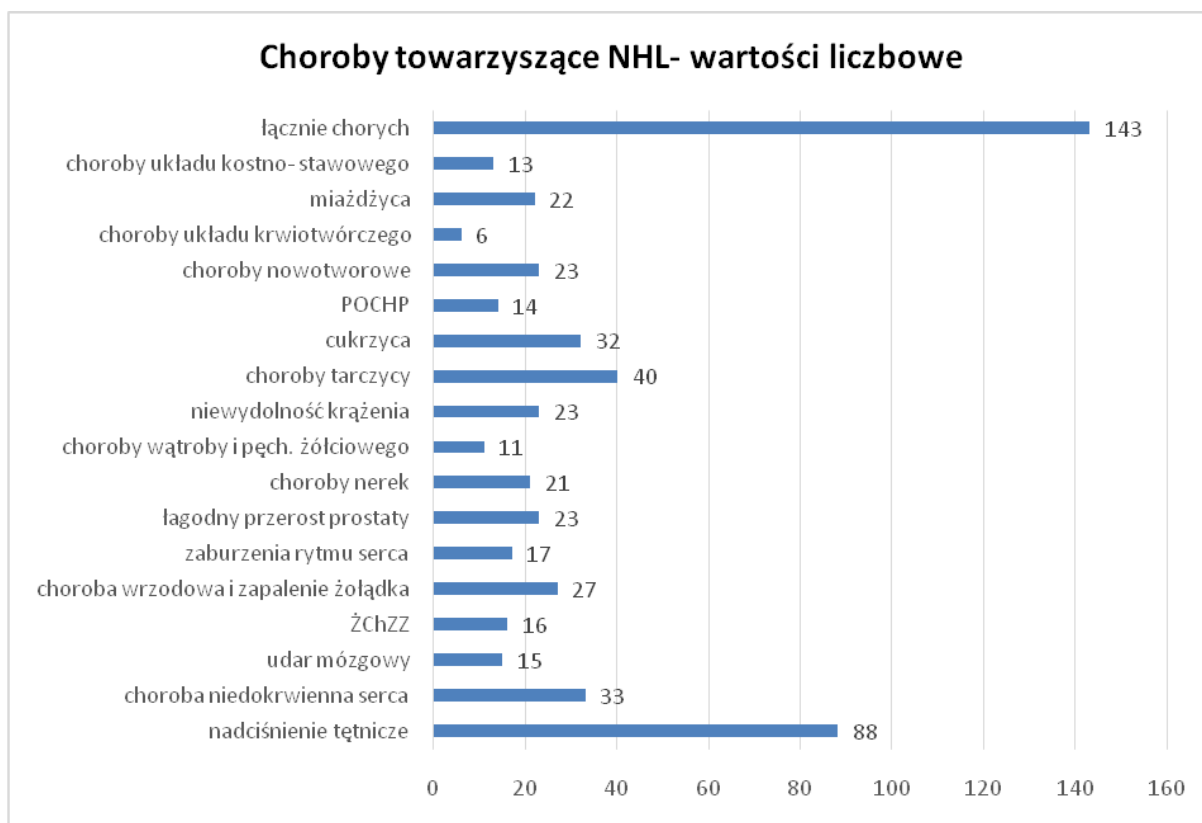
U 80 pacjentów wyjściową lokalizacją chłoniaka nieziarniczego był układ chłonny, w tym węzły chłonne, szpik, śledziona i migdałek podniebienny (8 chorych). U 65 (45%) chorych pierwotna lokalizacja występowała poza układem limfatycznym, w tym u 8 chorych stwierdzono wyjściowo 2 lub więcej lokalizacji pozalimfatycznych (Rycina 6). W większości umiejscowienie pozalimfatyczne dotyczyło chorych na chłoniaki agresywne. Najczęstszą lokalizacją pozalimfatyczną był przewód pokarmowy.



Rycina 6. Charakterystyka chłoniaków nieziarniczych z pierwotną lokalizacją pozalimfatyczną (wartości liczbowe)

Schorzenia współistniejące stwierdzono u 143 osób (98%), jedynie 2 pacjentów nie było obciążonych wywiadem chorobowym. Spośród całej badanej populacji u 16 (11%) chorych stwierdzono 1 chorobę towarzyszącą, u 40 (27,5%) chorych 2 choroby towarzyszące, u 38 (26%) chorych 3 choroby towarzyszące, u 48 (33%) chorych 4 i więcej schorzeń towarzyszących. Wyodrębniono grupę 52 chorych ze znacznym obciążeniem chorobami współistniejącymi (≥ 3). Choroby układu krążenia wystąpiły u 90 chorych, zwykle o charakterze złożonym.

Rodzaj stwierdzonych u pacjentów najczęstszych schorzeń współistniejących przedstawia Rycina 7.



Rycina 7. Charakterystyka chorób współistniejących w badanej grupie chorych

6.2 Wyniki leczenia w badanej grupie pacjentów

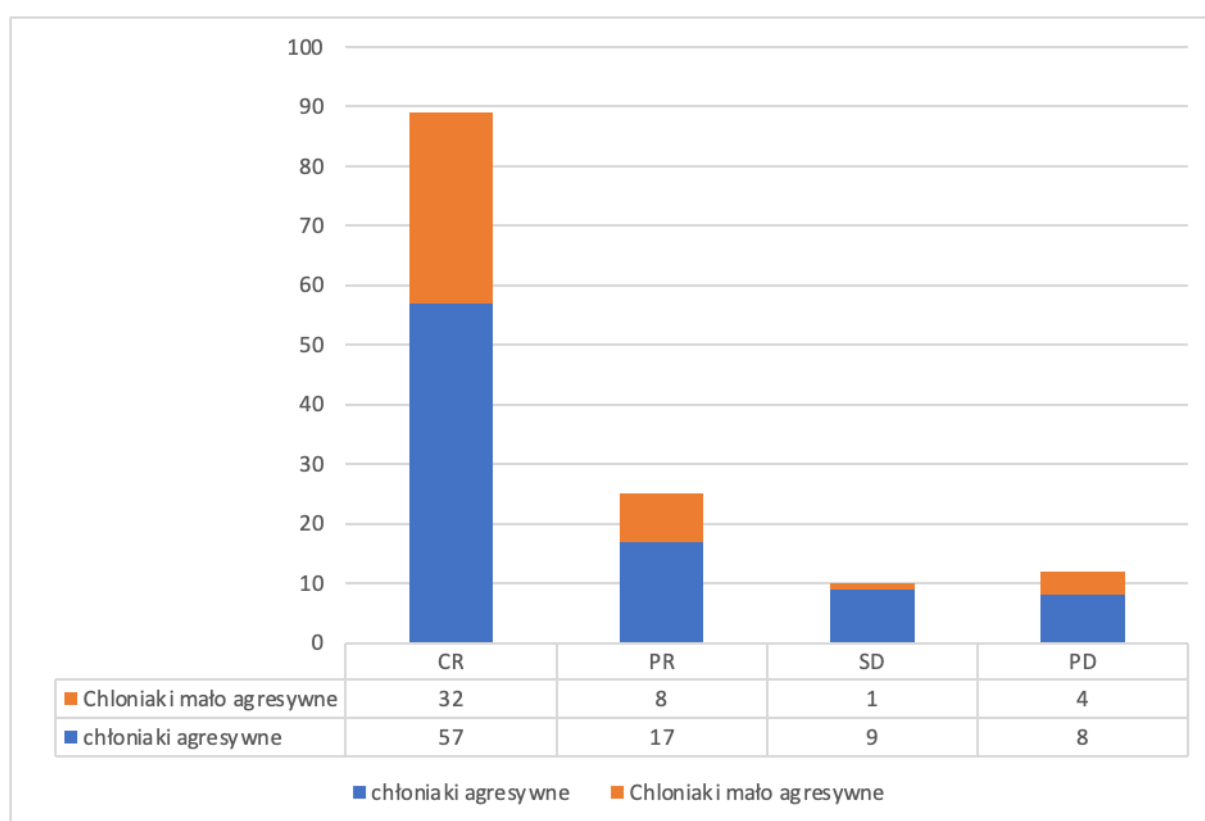
6.2.1 Terapia pierwszej linii

Do leczenia zakwalifikowano łącznie 136 (94%) chorych. Dziewięciu (6%) chorych nie wyraziło zgody na podjęcie jakiejkolwiek terapii, w tej grupie stwierdzano liczne choroby współistniejące (≥ 3) i wszyscy ci chorzy należeli do grupy z rozpoznaniem chłoniaka agresywnego. Wszyscy chorzy z grupy chłoniaków mało agresywnych otrzymali leczenie.

U wszystkich leczonych chorych zastosowano chemioterapię lub immunochemioterapię, dodatkowo u 22 pacjentów zastosowano leczenie chirurgiczne, a radioterapię zastosowano u 34 chorych. W Tabeli 14 i na Rycinie 8 przedstawiono wyniki leczenia dla obu grup chłoniaków.

Tabela 14. Wyniki leczenia pierwszej linii u chorych poddanych leczeniu z rozpoznaniem chłoniaków mało agresywnych i agresywnych

	CR	PR	SD	PD
NHL agresywne n=91	57	17	9	8
NHL mało agresywne n=45	32	8	1	4



Rycina 8. Wyniki leczenia pierwszej linii u chorych na chłoniaki agresywne i mało agresywne

Odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie chłoniaków agresywnych (CR+PR) wyniósł 81%, a w grupie chłoniaków mało agresywnych 89% ($p=0,378$), natomiast odsetek CR wyniósł odpowiednio 63% i 71% ($p=0,431$) - nie wykazano różnic znamiennej statystycznie pomiędzy grupami.

W grupie chorych na chłoniaki agresywne odpowiedź na leczenie uzyskało 50 (83%) chorych leczonych standardowo i 24 (77%) chorych leczonych schematami z zastosowaniem dawek zredukowanych ($p=0,687$) (Tabela 15). Statystycznie znamienne lepszą odpowiedź na leczenie obserwowano u chorych w wieku 71-75 lat leczonych standardowo.

Tabela 15. Wyniki leczenia chorych z chłoniakami agresywnymi

Wynik leczenia	Chłoniaki agresywne n=91		P
	Wiek 71-75 n=50	Wiek powyżej 75 lat n=41	
Leczenie standardowe			
CR+PR	36	14	0,0006
SD+PD	3	7	
Terapia zredukowana			
CR+PR	10	14	0,199
SD+PR	1	6	

Natomiast wśród chorych na chłoniaki mało agresywne odpowiedź na leczenie obserwowano u 22 (91%) leczonych standardowo i 24 (85%) chorych leczonych zredukowanymi dawkami chemioterapii ($p=0,874$) (Tabela 16). Nie wykazano różnicy znamiennej statystycznie pomiędzy grupami w zależności od wieku.

Tabela 16. Wyniki leczenia chorych z chłoniakami mało agresywnymi

Wynik leczenia	Chłoniaki mało agresywne n=45		P
	71-75 lat n=26	Powyżej 75 lat n=19	
Leczenie standardowe			
CR+PR	12	10	0,898
SD+PD	0	2	
Terapia zmodyfikowana			
CR+PR	14	4	0,056
SD+PD	0	3	

U 7 pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem agresywnym poddanych leczeniu systemowemu terapię pierwszej linii przerwano z powodu pogorszenia stanu ogólnego lub ciężkich powikłań leczenia, 4 pacjentów zmarło w trakcie chemioterapii z powodu: progresji chłoniaka

(1 chory), niedrożności jelit (1 chory), zawału serca (1 chory) i wstrząsu septycznego (1 chory).

6.2.2 Terapia ratunkowa

Wskazaniem do leczenia ratunkowego była oporność lub wznowa choroby.

Nawrót rozpoznano u 6 pacjentów z chłoniakami mało agresywnymi i wszystkich zakwalifikowano do leczenia. Wśród pacjentów z chłoniakami agresywnymi do nawrotu doszło u 16 chorych, a leczenie 2-go liniowe zastosowano u 14 z nich.

Terapia drugo-liniowa została zastosowana u 16 chorych z opornością z grupy chłoniaków agresywnych i 2 chorych z chłoniakami mało agresywnymi.

Przyczyny niepodjęcia leczenia ratunkowego obejmowały dynamiczną progresję choroby, powikłania niehematologiczne (kardiologiczne), wycofanie zgody chorego na leczenie.

6.3 Analiza powikłań po leczeniu w badanej grupie pacjentów

Częstość oraz stopień ciężkości powikłań hematologicznych i niehematologicznych w poszczególnych przedziałach wiekowych w badanej grupie 136 chorych przedstawiają Tabele 17 i 18. Powikłania hematologiczne wszystkich stopni wg CTCAE dominowały bez różnic statystycznie znamiennych pomiędzy grupami.

Wśród chorych na chłoniaki agresywne powikłania ciężkie, zwłaszcza niehematologiczne wystąpiły u większości pacjentów (59%).

Tabela 17. Powikłania po leczeniu w grupie chorych z chłoniakami agresywnymi

Chłoniaki agresywne n=91		
	Wiek 71-75; n=50	Powyżej 75 lat; n=41
Powikłania hematologiczne	37	32
Stopień 1-2	19	22
Stopień 3-4	18	10
Powikłania niehematologiczne	28	29
Stopień 1-2	6	11
Stopień 3-4	18	12
Stopień 5 (zgon)	12	6

Tabela 18. Powikłania po leczeniu w grupie chorych z chłoniakami mało agresywnymi

Chłoniaki mało agresywne n=45		
Liczba chorych (łącznie 45)	Wiek 71-75; n=26	Powyżej 75 lat; n=19
Powikłania hematologiczne	17	9
Stopień 1-2	14	4
Stopień 3-4	3	5
Powikłania niehematologiczne	13	8
Stopień 1-2	5	4
Stopień 3-4	6	3
Stopień 5 (zgon)	2	1

Wykonano odrębną szczegółową analizę ciężkich powikłań po leczeniu wśród pacjentów z chłoniakami agresywnymi i mało agresywnymi w 2 podgrupach wiekowych, w zależności od intensywności leczenia (Tabele 19 a i b oraz Tabele 20 a i b).

U chorych na chłoniaki agresywne częstość występowania ciężkich powikłań była wyższa w grupie pacjentów leczonych chemioterapią standardową w obu podgrupach wiekowych, niż u chorych leczonych chemioterapią o zredukowanej intensywności. Statystycznie znamienne częściej obserwowano powikłania kardiologiczne w grupie chorych 71-75 lat. U pacjentów leczonych z rozpoznaniem chłoniaka mało agresywnego częstość ciężkich powikłań hematologicznych i niehematologicznych była tylko nieznacznie wyższa w grupie leczonej chemioterapią standardową.

Tabela 19 a. Powikłania ciężkie (≥ 3 stopnia) u pacjentów leczonych na chłoniaki agresywne

	Wiek 71-75 lat; n=50 (%)	Powyżej 75 lat; n=41(%)	
Powikłania hematologiczne			P
Niedokrwistość	2 (4%)	3(7%)	0,999
Neutropenia	7 (14%)	5(12%)	0,390
Małopłytkowość	3 (6%)	2(5%)	0,708
Powikłania niehematologiczne			
Kardiologiczne	27 (54%)	12 (29%)	0,030
Neurologiczne	4 (8%)	6 (16%)	0,502
Infekcyjne	23 (46%)	12 (29%)	0,156

Tabela 19 b. Powikłania ciężkie (≥ 3 stopnia) w pacjentów leczonych na chłoniaki agresywne

	Wiek 71-75 lat; n=50		Powyżej 75 lat; n=41	
Powikłania hematologiczne				
	Leczenie standardowe	Leczenie zredukowane	Leczenie standardowe	Leczenie zredukowane
Niedokrwistość	1(2%)	1 (2%)	2 (4%)	1 (2%)
Neutropenia	7 (14%)	0	4 (8%)	1 (2%)
Małopłytkowość	3	0	2	0
Powikłania niehematologiczne				
Kardiologiczne	25 (50%)	2 (4%)	7 (12%)	5 (9%)
Neurologiczne	4 (8%)	0	3 (6%)	3 (6%)
Infekcyjne	16 (32%)	7 (12%)	8 (16%)	4 (8%)

Tabela 20 a. Powikłania ciężkie (≥ 3 stopnia) u pacjentów z chłoniakami mało agresywnymi

	Wiek 71-75 lat; n=26	Wiek powyżej 75 lat; n=19	
Powikłania hematologiczne			<i>P</i>
Niedokrwistość	3(12%)	2(11%)	0,999
Neutropenia	2(8%)	4(22%)	0,390
Małopłytkowość	2(8%)	3(16%)	0,708
Powikłania niehematologiczne			
Kardiologiczne	7(27%)	3(16%)	0,600
Neurologiczne	2(8%)	1(5%)	0,999
Infekcyjne	5(20%)	3(16%)	0,999

Tabela 20 b. Powikłania ciężkie (≥ 3 stopnia) u pacjentów z chłoniakami mało agresywnymi

	Wiek 71-75 lat; n=26		Wiek powyżej 75 lat; n=19	
Powikłania hematologiczne				
	Leczenie standardowe	Leczenie zredukowane	Leczenie standardowe	Leczenie zredukowane
Niedokrwistość	2(8%)	1(4%)	1(6%)	1(6%)
Neutropenia	1(4%)	1(4%)	3(6%)	1(6%)
Małopłytkowość	1(4%)	1(4%)	2(11%)	1(6%)
Powikłania niehematologiczne				
kardiologiczne	5(20%)	2(8%)	2(11%)	1(6%)
neurologiczne	2(8%)	0	0	1(6%)
infekcyjne	3(12%)	2(8%)	2(11%)	1(6%)

6.4 Analiza zgonów

W okresie obserwacji 26 (1-84) miesięcy (mediana) zmarło 67 (49%) chorych z grupy 136 poddanych leczeniu. W tabeli 21 przedstawiono przyczyny ich zgonów.

Tabela 21. Przyczyny zgonów

Rozpoznanie	Przyczyny zgonów; liczba chorych		
	Progresja/wznowa choroby	Toksyczność hematologiczna	Toksyczność niehematologiczna
Chłoniaki agresywne			
Wiek 71-75 lat	18	1	11
Wiek powyżej 75 lat	17	0	6
Chłoniaki mało agresywne			
Wiek 71-75	4	0	2
Wiek powyżej 75 lat	4	0	1

Główną przyczyną śmiertelności była wznowa lub progresja choroby, która wystąpiła statystycznie znamiennej częściej w grupie chorych na chłoniaki agresywne ($P=0,024$). Tylko

jeden chory zmarł z powodu toksyczności hematologicznej, natomiast u 20 pacjentów powikłania niehematologiczne uznano jako przyczynę śmierci, nie stwierdzając różnicy statystycznie znamiennej między chorymi na chłoniaki agresywne i mało agresywne ($P=0,108$). Wśród śmiertelnych powikłań niehematologicznych dominowała toksyczność kardiologiczna (niewydolność serca, zawał serca).

W przedłużonym okresie obserwacji do sierpnia 2019 roku potwierdzono zgon kolejnych 54 chorych, jednak dokładna analiza ich przyczyn nie była możliwa.

6.5 Analiza losów chorych nie poddanych leczeniu

U 9 (6%) chorych nie zastosowano leczenia, pomimo wskazań hematologicznych. Dotyczyło to pacjentów z chłoniakami agresywnymi w wieku od 73 do 93 lat, u wszystkich występowały choroby współistniejące. Decyzje o odstąpieniu od leczenia podejmowali pacjenci z powodu braku opieki, braku możliwości dojazdu, strachu przed skutkami chemioterapii. Aż 8 spośród nieleczonych chorych zmarło w krótkim czasie od postawienia rozpoznania, przeciętnie w ciągu 1 do kilku tygodni; u jednego chorego zgon nastąpił 19 miesięcy po ustaleniu rozpoznania, z przyczyn niehematologicznych.

6.6 Analiza czynników wpływających na przeżycie wolne od choroby i przeżycie całkowite

Przeprowadzono analizę czynników wpływających na przeżycie wolne od choroby i przeżycie całkowite, uwzględniając następujące parametry: wiek, płeć, rozpoznanie, zaawansowanie choroby, rokowanie, charakter pierwotny lub wtórny, lokalizacja pozawęzłowa, odpowiedź na leczenie, intensywność leczenia, stan ogólny, choroby współistniejące, stężenie hemoglobiny, parametry biochemiczne (AspAT/AlAT, bilirubina, GFR, albuminy, białko całkowite), markery prognostyczne ($\beta 2$ -mikroglobulina, LDH, Ki-67). W analizie jednowariantowej znamienne statystycznie niekorzystne dla przeżycia całkowitego okazały się wiek > 75 lat, rozpoznanie (chłoniak agresywny), choroba zaawansowana, niekorzystne rokowanie, wtórny charakter choroby, stężenie hemoglobiny < 11 g/dl, stężenie białka całkowitego i albumin poniżej normy, zmniejszone GFR, zwiększone stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny, zły stan ogólny (ECOG 3-4) oraz brak CR lub CR+PR po leczeniu. W analizie wielowariantowej znamienność utrzymały zły stan ogólny i brak odpowiedzi na leczenie oraz stężenie hemoglobiny < 11 g/dl i białka całkowitego poniżej normy (Tabela 22).

Tabela 22. Analiza jedno- i wielowariantowa czynników ryzyka przeżycia całkowitego

Parametr	Analiza jednowariantowa		Analiza wielowariantowa	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Płeć K vs M	1 1,06 (0,66-1,72)	0,786		
Wiek 71-75 vs > 75 lat	1 1,66 (1,02-2,71)	0,040	1 1,27 (0,71-2,28)	0,415
NHL agresywny vs mało agresywny	1	0,023	1	0,101
	1,95 (1,09-3,3)		1,29 (0,95-1,76)	
NHL mało zaawansowany vs zaawansowany	1	0,004	1	0,454
	2,17 (1,27-3,71)		1,27 (0,67-2,39)	
NHL pierwotny vs wtórny	1	0,067	1	0,257
	1,88 (0,96-3,7)		1,51 (0,73-3,11)	
Rokowanie korzystne vs niekorzystne	1	0,001	1	0,361
	2,44 (1,41-4,19)		1,39 (0,69-2,83)	
Choroby współistniejące ciężkie vs inne	1	0,447		
	1,21 (0,73-3,11)			
Choroby układu krążenia vs brak	1,32 (0,49-2,21)	0,333		
	1			
Stężenie Hb norma vs poniżej 11 g/dL	1	<0,001	1	0,013
	2,76 (1,66-4,58)		2,01 (1,15-3,5)	
LDH norma vs powyżej	1,23 (0,78-1,93)	0,506		
	1			
β2-mikroglobulina norma vs > 2,5 mg/dL	1	0,032	1	0,887
	1,03 (2,06-3,88)		1,06 (0,47-2,39)	
Ki-67 ≤70 vs >70%	1	0,881		
	1,04 (0,59-1,83)			
Stężenie białka norma vs poniżej	1	<0,001	1	0,004
	3,31 (1,87-5,87)		2,51 (1,34-4,7)	
AspAT/AlAT norma vs powyżej	1,04 (0,32-3,34)	0,940		
	1			
GFR norma vs poniżej	1	0,044	1	0,567
	1,7 (1,01-2,87)		1,2 (0,63-2,27)	
Bilirubina norma vs powyżej	3,21 (0,48-25)	0,223		
	1			

Albuminy norma vs poniżej	1 3,11 (1,9-5,09)	<0,001	1 1,2 (0,63-2,27)	0,141
Leczenie standardowe vs zredukowane	1,02 (0,68-1,66) 1	0,927		
CR vs brak CR	1 3,11 (1,91-5,07)	<0,001	1 1,56 (0,76-3,08)	0,199
CR+PR vs brak	1 4,01 (2,26-7,1)	<0,001	1 2,49 (1,3-4,75)	0,006
ECOG 0-2 vs 3-4	1 2,46 (1,47-4,1)	0,001	1 2,11 (1,81-3,76)	0,012
Lokalizacja pozachłonna vs inne	1 1,04 (0,64-1,7)	0,849		

W analizie jednowariantowej znamienne statystycznie dla przeżycia wolnego od choroby okazały się duże zaawansowanie choroby, niekorzystne rokowanie, stężenie hemoglobiny < 11 g/dl, obniżone białka całkowitego i albumin, obniżona GFR, mniejsza intensywność leczenia, zły stan ogólny oraz brak CR lub odpowiedzi na leczenie. W analizie wielowariantowej zmienność utrzymały zły stan ogólny i brak CR po leczeniu (Tabela 23)

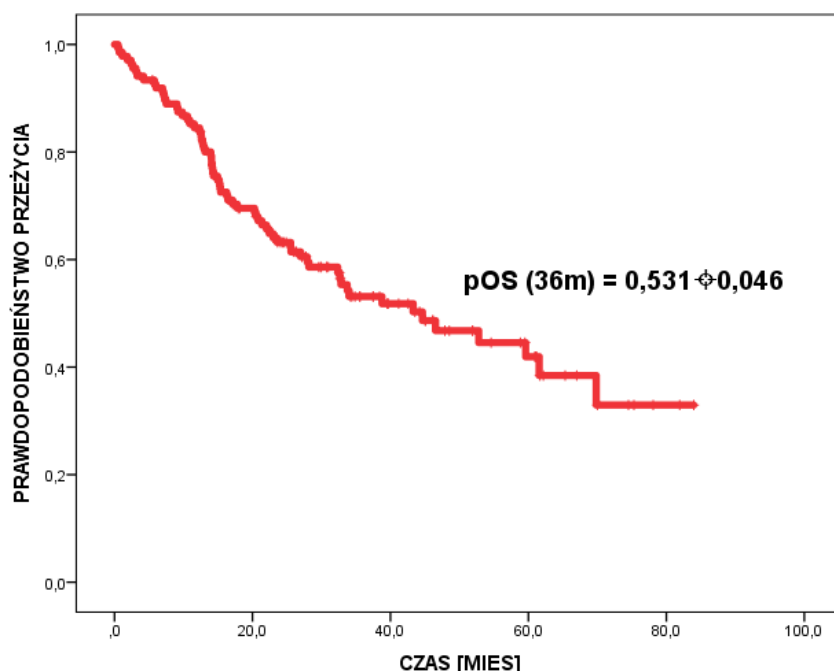
Tabela 23. Analiza jedno- i wielowariantowa czynników ryzyka przeżycia wolnego od choroby

Parametr	Analiza jednowariantowa		Analiza wielowariantowa	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Płeć K vs M	1,30 (0,79-2,13) 1	0,7297		
Wiek 71-75 vs > 75	1 1,46 (0,86-2,4)	0,130		
NHL agresywny vs mało agresywny	1 1,22 (0,92-1,62)	0,149		
NHL mało zaawansowany vs zaawansowany	1 1,95 (1,13-3,34)	0,016	1 1,10 (0,56-2,19)	0,772
NHL pierwotny vs wtórny	1 1,32 (0,71-2,5)	0,377		
Rokowanie korzystne vs niekorzystne	1 2,67 (2,51-4,72)	0,001	1 1,32 (0,68-2,57)	0,402

Choroby współistniejące ciężkie vs inne	1 1,4 (0,84-2,33)	0,191		
Choroby układu krążenia vs brak	1,01 (0,61-1,68) 1	0,958		
Stężenie Hb norma vs poniżej	1 1,86 (1,08-3,22)	0,025	1 1,54 (0,85-278)	0,150
LDH norma vs powyżej	1 1,43 (0,84-2,43)	0,183		
β2-mikroglobulina norma vs > 2,5 mg/dL	1 1,35 (0,74-2,43)	0,315		
Ki-67 ≤70 vs >70%	1,05 (0,59-1,85) 1	0,864		
Stężenie białka norma vs poniżej	1 1,92 (0,99-3,73)	0,051	1 1,06 (0,47-2,41)	0,874
AspAT/AlAT norma vs powyżej	1,37 (0,49-3,79) 1	0,537		
GFR norma vs poniżej	1 1,9 (1,13-3,21)	0,014	1 1,3 (0,54-23,12)	0,545
Bilirubina norma vs powyżej	1,27 (0,31-5,22) 1	0,736		
Albuminy norma vs poniżej	1 2,14 (1,3-3,63)	0,004	1 1,17 (0,6-2,16)	0,600
Leczenie standardowe vs zredukowane	1,72 (1,05-2,84) 1	0,032	1,08 (0,63-1,86)	0,773
CR vs brak CR	1 5,27 (3,15-8,81)	<0,001	1 5,51 (3,02-8,76)	<0,001
CR+PR vs brak	1 2,88 (1,56-5,3)	0,001	1 1,11 (0,52-2,3)	0,792
ECOG 0-2 vs 3-4	1 2,06 (1,18-3,6)	0,010	1 2,05 (1,13-3,7)	0,017
Lokalizacja pozachłonna vs inne	1 1,14 (0,70-1,8)	0,580		

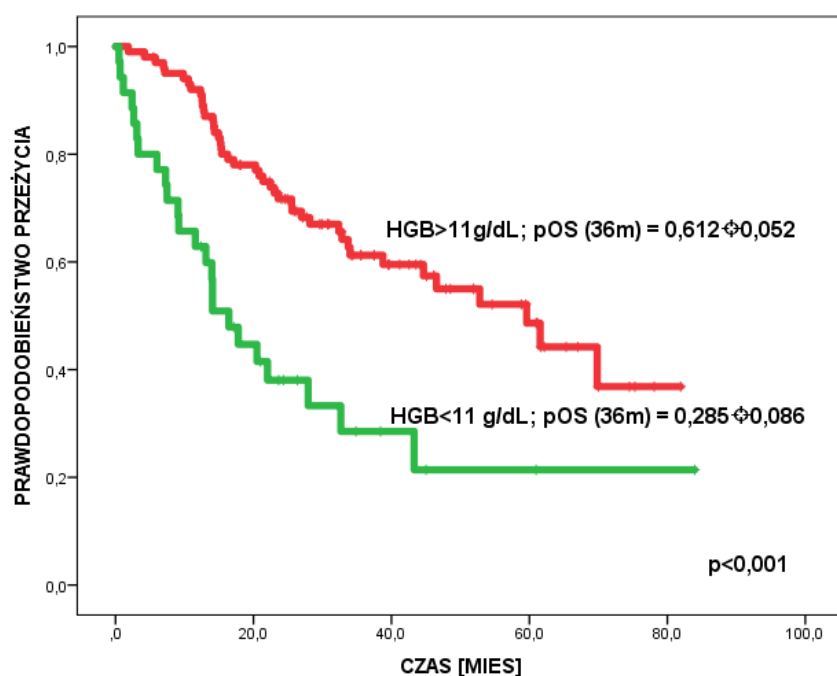
6.7 Analiza przeżycia

Przeprowadzono analizę przeżycia metodą Kaplana-Meiera. Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia dla całej grupy leczonych chorych wynosi około 53% (Rycina 9).

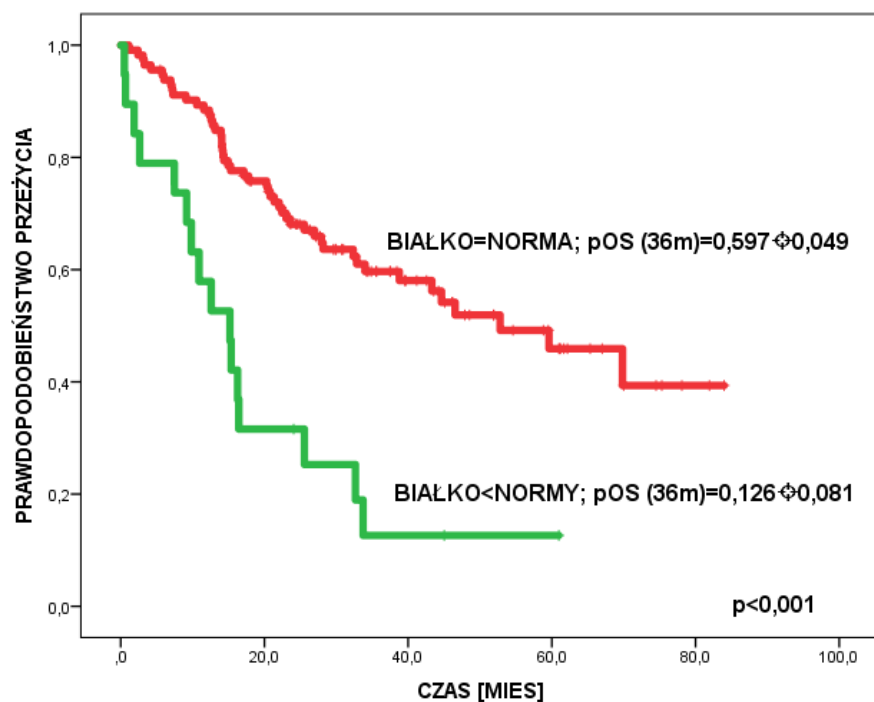


Rycina 9. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 leczonych chorych

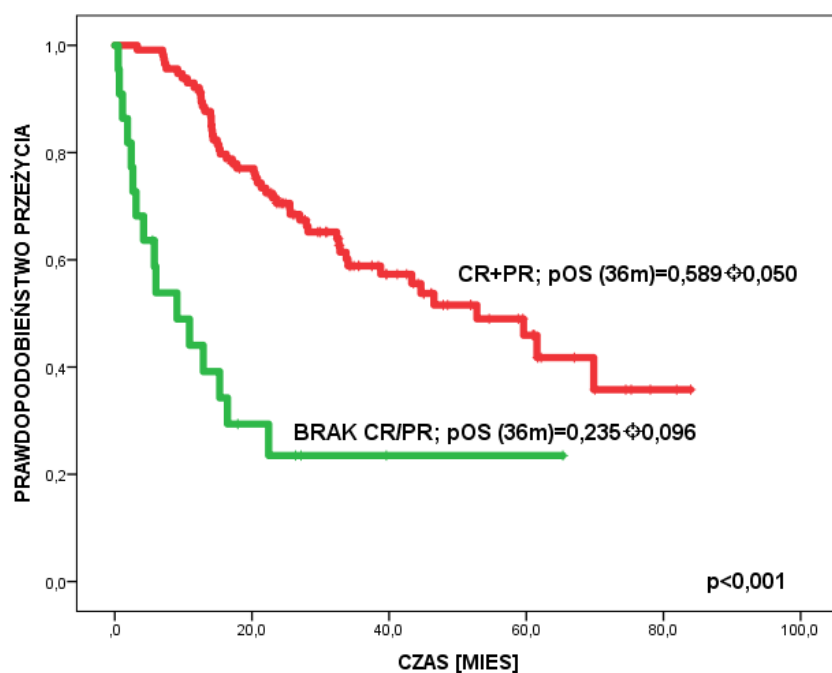
Na Rycinach 10-14 przedstawiono krzywe przeżycia uwzględniające czynniki znamienne statystycznie w analizie wielowariantowej. Zwraca uwagę znaczenie stanu ogólnego i odpowiedzi na zastosowane leczenie (CR+PR) na prawdopodobieństwo przeżycia, a także wpływ dość podstawowych parametrów, jak stężenie hemoglobiny i białka całkowitego.



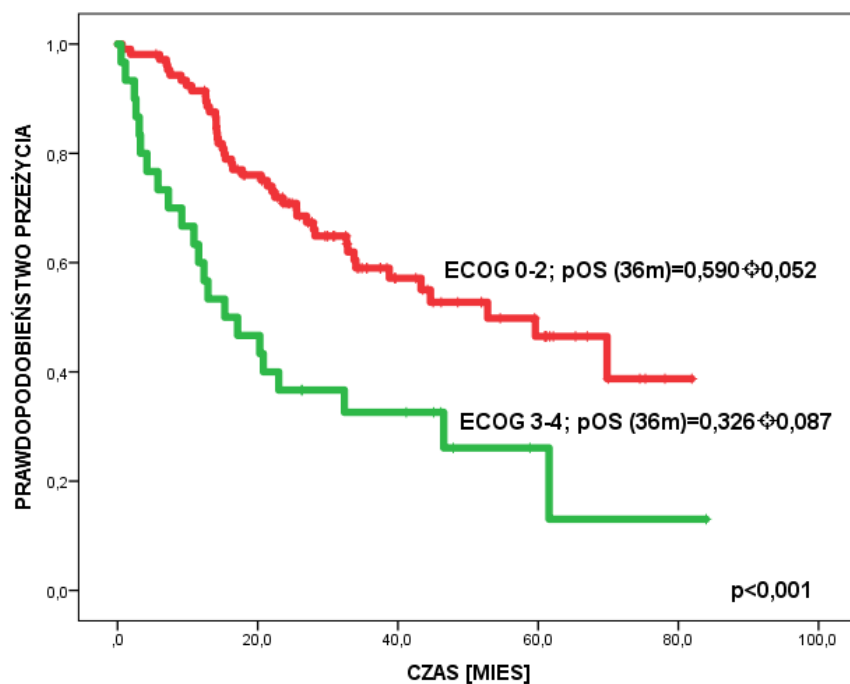
Rycina 10. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od stężenia hemoglobiny



Rycina 11. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od stężenia białka całkowitego w surowicy

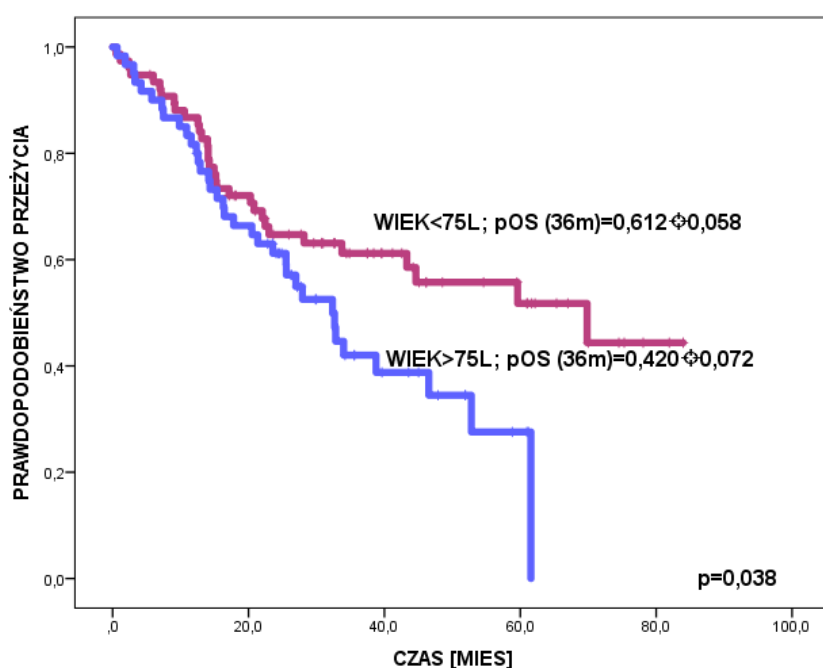


Rycina 12. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od uzyskania odpowiedzi na leczenie (CR+PR) lub jej braku

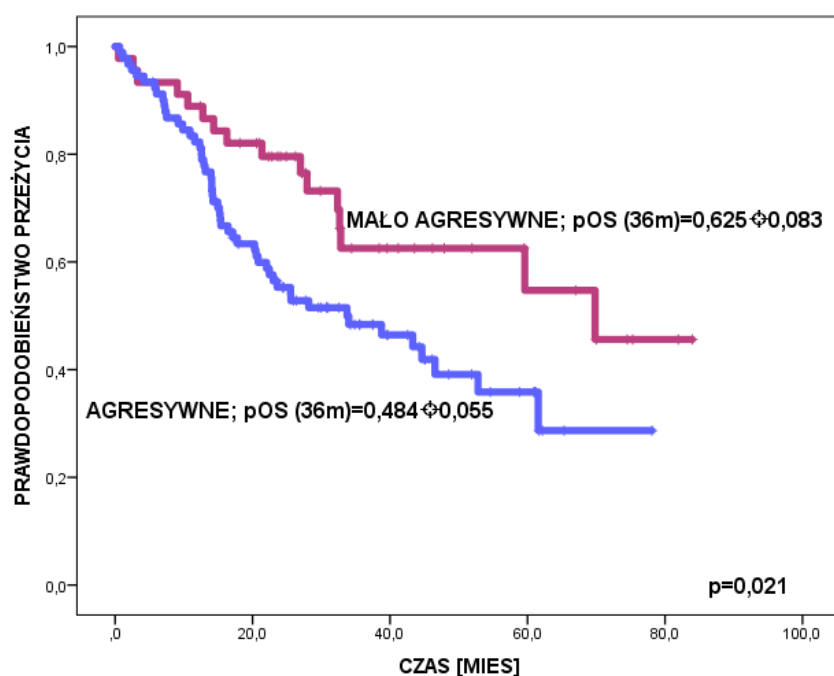


Rycina 13. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od stanu ogólnego w okresie rozpoznania chłoniaka wg ECOG

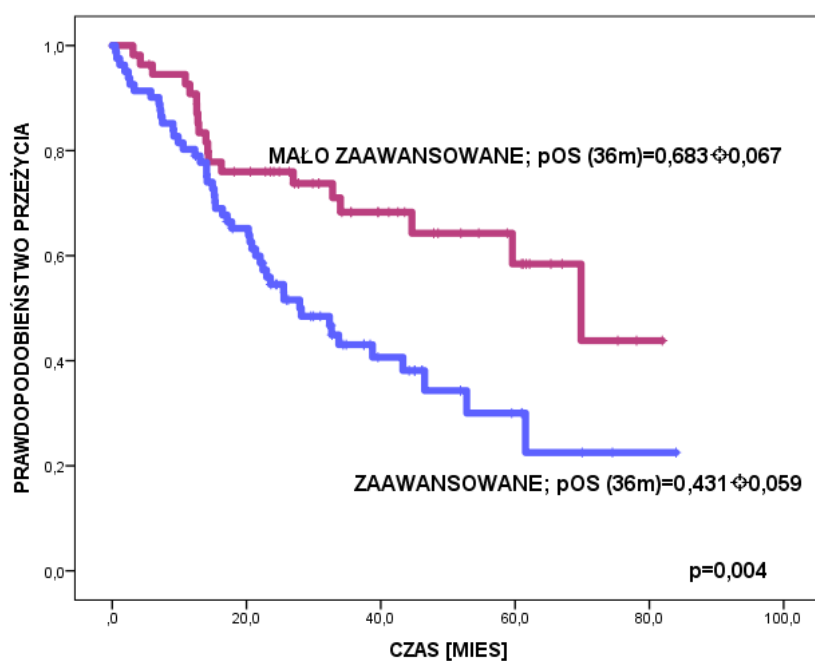
Na Rycinach 14-20 przedstawiono graficznie wpływ wieku, rozpoznania, charakterystyki choroby, intensywności leczenia, zaawansowania choroby i rokowania na przeżycie. Czynniki te nie miały znaczenia statystycznego w analizie wielowariantowej Cox'a, jednak wskazują na gorsze przeżycie chorych powyżej 75 roku życia, z chłoniakami agresywnymi, z zaawansowaną chorobą i niekorzystnym rokowaniem. Zastosowanie leczenia o zredukowanej intensywności u pacjentów powyżej 70 roku życia nie wpływa na zmniejszenie prawdopodobieństwa przeżycia w porównaniu do leczenia konwencjonalnego. (standardowego).



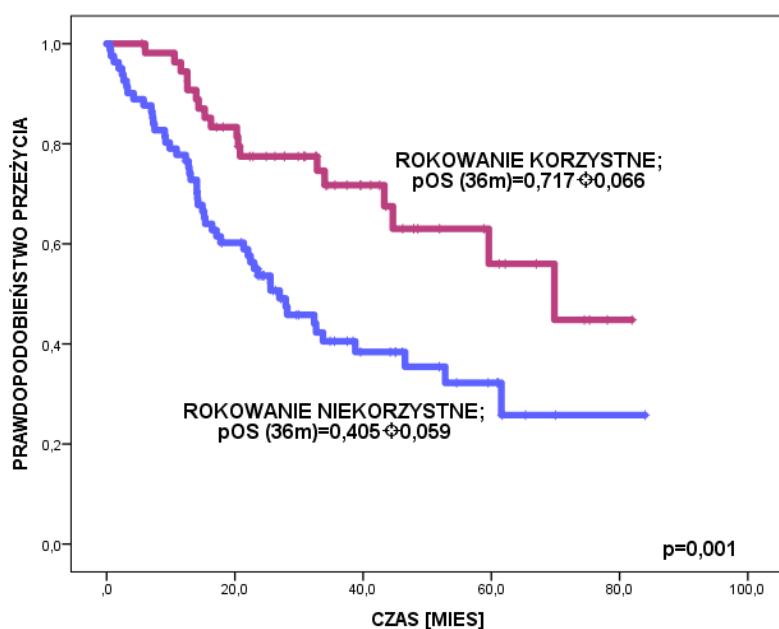
Rycina 14. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od wieku pacjenta podczas rozpoznania choroby



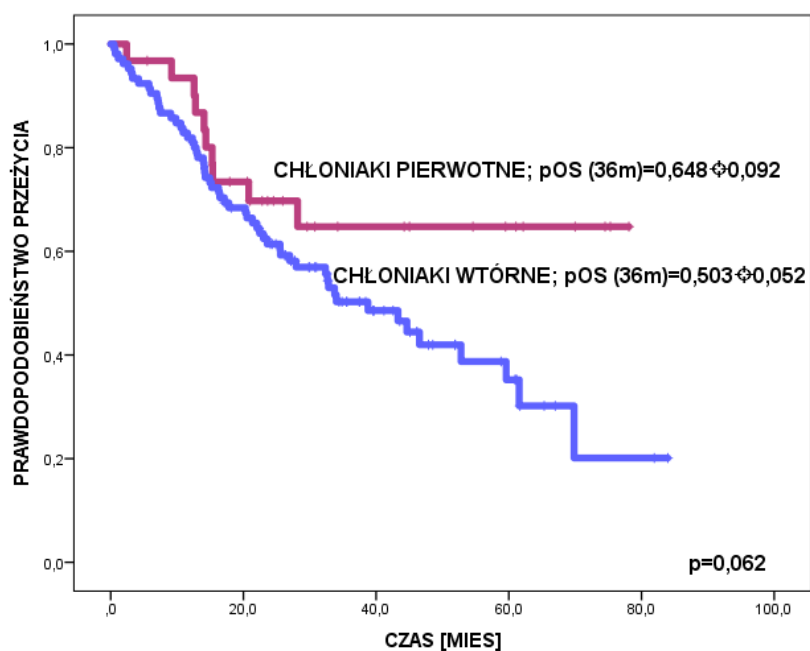
Rycina 15. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od rozpoznania chłoniaka (chłoniaki mało agresywne vs agresywne)



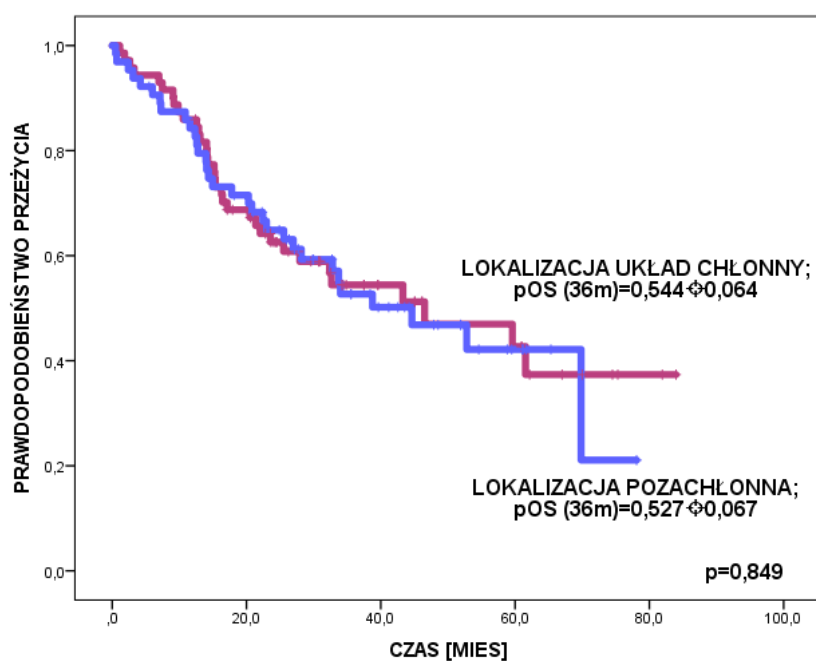
Rycina 16. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od zaawansowania choroby (chłoniaki zaawansowane vs mało zaawansowane)



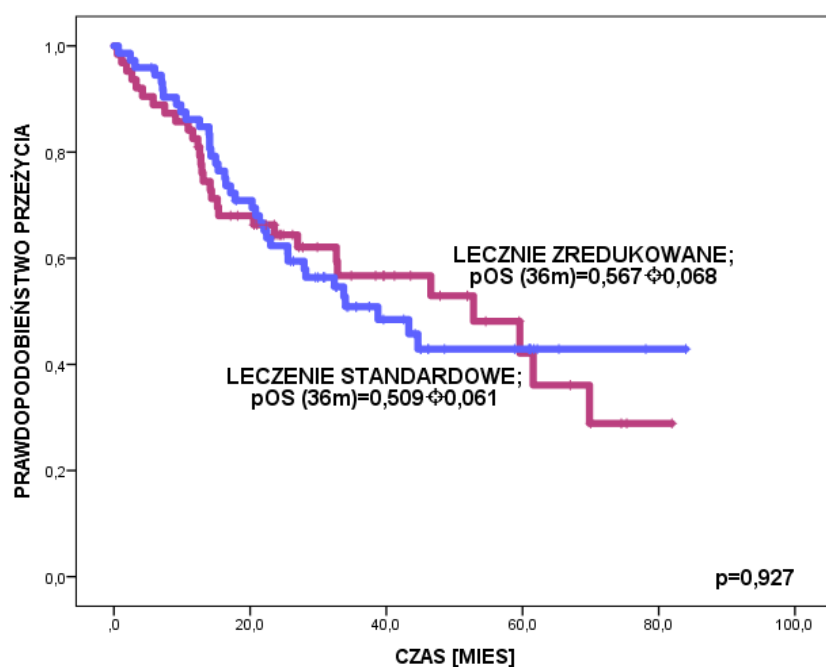
Rycina 17. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od rokowania (rokowanie korzystne vs niekorzystne)



Rycina 18. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od rozpoznania chłoniaka pierwotnego lub wtórnego



Rycina 19. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od lokalizacji chłoniaka (zajęcie układu chłonnego vs lokalizacja pozachłonna)



Rycina 20. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od intensywności leczenia przeciwnowotworowego.

7. DYSKUSJA

W pracy przedstawiono analizę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chorych na chłoniaki nieziarnicze w wieku powyżej 70 lat. Zainteresowanie grupą chorych w podeszłym wieku wiąże się ze starzeniem społeczeństwa i wynikającym z tego procesu profilem chorób i możliwości ich leczenia.

7.1 Proces starzenia

Starzenie jest złożonym procesem, przebiegającym na wielu wzajemnie oddziałujących płaszczyznach i jest ciągle najslabiej poznanym etapem rozwoju osobniczego. Zjawiska z nim związane obejmują zmiany liczby, struktury i funkcji komórek różnych tkanek oraz macierzy pozakomórkowej, pogarszające ich sprawność czynnościową. Trudno zdefiniować starość, jednak WHO za wiek starości uznaje 60 rok życia i wyróżnia trzy zasadnicze etapy: wiek podeszły 60-75 r.ż. (wczesna starość); wiek starczy 75-90 r.ż. (późna starość) oraz wiek sędziwy > 90 r.ż. (długowieczność). Za podstawowe cechy starości uważa się znaczny spadek zdolności adaptacyjnych człowieka w wymiarze biologicznym i psychospołecznym z postępującym ograniczeniem samodzielności życiowej. W ostatnich latach obserwuje się wzrost populacji ludzi starszych, co jest związane ze poprawą stopy życiowej, zmianami społeczno-ekonomicznymi oraz rozwojem medycyny. O długości i jakości życia decydują nie tylko czynniki biologiczne, ale również cała gama czynników środowiskowych oraz styl życia. Wyznaczenie granicy pomiędzy fizjologicznym starzeniem, a procesem chorobowym jest często trudne, a wiele zmian przypisywanych upływowi czasu wynika ze współistnienia chorób [21,22]. Szacuje się, że liczba osób powyżej 60 roku życia podwoi się z 901 milionów w 2015 r. do 2,1 miliarda w 2050 r. [23], a w najbliższym pięćdziesięcioleciu populacja osób powyżej 85 roku życia wzrośnie co najmniej 4-krotnie [24]. W odniesieniu do NHL pierwszy szczyt zachorowań przypada na 2-3 dekadę życia, a drugi na 6-7 dekadę życia. W konsekwencji opisanych zjawisk liczba starszych chorych na NHL znacząco wzrośnie. Leczenie ich stanowi coraz większe wyzwanie, zarówno w kontekście specyfiki uwarunkowań fizjologicznych w starszym wieku, chorób współistniejących, jak i wzrastających oczekiwań chorych i ich rodzin. Całokształt zmian związanych ze starzeniem i rozwojem chorób prowadzi do ograniczeń w zakresie leczenia przeciwnowotworowego z uwagi na spektrum działania niepożądanego poszczególnych grup cytostatyków, zaburzenia ich wchłaniania, dystrybucji i metabolizmu.

7.2 Zmiany w układzie immunologicznym w okresie starości

W latach 60 ubiegłego wieku gerontolog Roy Walford opisał występujące u osób starszych paradoksalne zjawisko nasilenia autoimmunizacji i przewlekłego nadprogowego stanu zapalnego z jednoczesnym deficytem immunologicznym, co zaowocowało wprowadzeniem pojęcia starzenia immunologicznego „immunosenescence” i zapoczątkowało badania w tym kierunku. Najważniejszymi cechami starzenia układu immunologicznego jest obniżenie liczby dziewiczych limfocytów T i B, zmniejszenie różnorodności występujących na ich powierzchni receptorów, wzrost liczby komórek pamięci oraz zaburzenia interakcji pomiędzy limfocytami T i B. Powoduje to słabszą odpowiedź immunologiczną pomimo nasilonej stymulacji antygenowej i obniża wytwarzanie przeciwciał. Odpowiedź humoralna jest zaburzona z powodu wzrostu liczby limfocytów B „double negative” (IgG(+)IgD(-)CD27(-)), natomiast stwierdza się wzrost liczby limfocytów B wytwarzających autoprzeciwciała. W procesie starzenia upośledzeniu ulega zarówno struktura, jak i funkcja komórek dendrytycznych, powoduje to słabszą zdolność do stymulacji limfocytów T CD8+, zmniejszenie sekrecji TNF- γ i INF- γ . W zakresie odporności nieswoistej w procesie starzenia nie zaobserwowano zmian całkowitej liczby komórek takich jak neutrofile, monocyty/makrofagi, ale wykazano ich zmniejszoną różnorodność oraz spadek aktywności chemotaktycznej i fagocytarnej m.in. na skutek zmniejszonego wytwarzania tlenu azotu i nadtlenoazotynu. Ponadto wykazano wzrost liczby komórek NK, z osłabieniem ich aktywności cytotoksycznej związanej z redukcją syntezy proteaz serynowych, jak granzymy i perforyny. Obniża to zdolność ich migracji do tkanek i wydłuża czas gojenia, zwiększając ryzyko powikłań infekcyjnych po urazach oraz zaostrzenia objawów chorób przewlekłych. W obrębie komórek NK obserwuje się przesunięcie na korzyść frakcji CD56dim, co u osób starszych może spowodować upośledzenie odpowiedzi swoistej komórek T i B inicjowanej przez komórki NK [25]. Dodatkowo zwraca się uwagę na związek procesu starzenia immunologicznego z zaburzeniem mechanizmów epigenetycznych, np. zmianą wzoru metylacji DNA oraz acetylacji białek histonowych w populacji limfocytów T CD8+ i limfocytów Treg. W konsekwencji opisanych wyżej mechanizmów w procesie starzenia uruchamia się mechanizm błędnego koła, w którym dysfunkcja układu immunologicznego sprzyja nasileniu stanu zapalnego, które to zaburza stopniowo odpowiedź immunologiczną. W wyniku opisanych procesów osłabieniu ulega odporność na czynniki infekcyjne oraz zwiększa się synteza mediatorów reakcji zapalnej, powodując przetrwały stan zapalny określany mianem „inflammaging”, co sprzyja rozwojowi licznych chorób, np. chorób

układowych tkanki łącznej, chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego, chorób układu krążenia, cukrzycy typu 2 czy nowotworów [26-29].

7.3 Omówienie charakterystyki grupy badanej

Dane literaturowe wskazują, że chorzy w wieku starszym częściej chorują na chłoniaki agresywne, niż o małej agresywności w porównaniu z pacjentami młodszymi, częściej choroba jest wykrywana w postaci zaawansowanej oraz częściej jest zlokalizowana poza układem limfatycznym [4,30,31].

W analizowanej grupie mediana wieku wyniosła 75 (71-93) lat, 77 (53%) chorych było w przedziale wiekowym 71-75 lat i 68 (47%) w wieku > 75 r.ż. Bieżąca analiza objęła 100 chorych na agresywne NHL (69 %) oraz 45 (31%) na chłoniaki mało agresywne, co jest zbliżone z danymi epidemiologicznymi dla pacjentów w podeszłym wieku. Wśród nich najczęstszy był chłoniak DLBCL – 70 (48%), co z kolei potwierdza obserwacje innych autorów - w młodszych grupach wiekowych chłoniak ten stanowi około 30%. Dzisiaj wiemy, że z wiekiem zmienia się także rozkład podtypów molekularnych DLBCL, mianowicie przewagę zyskują postaci z gorzej rokującym podtypem molekularnym ABC: u pacjentów do 60 r.ż. występuje on u 28% chorych, a po 70 r.ż. u 50%, natomiast w wieku powyżej 80 lat odsetek ten wzrasta do 67%. Dodatkowo z wiekiem stwierdza się zwiększoną częstość występowania wariantu immunoblastycznego DLBCL i zależność onkogenezy od zakażenia EBV lub upośledzenia odporności, co dodatkowo pogarsza rokowanie w tej grupie chorych [32,33]. W analizie własnej nie było wystarczających danych histopatologicznych do określenia podtypu ABC/GCB. W zakresie NHL mało agresywnych zwraca uwagę dominacja chłoniaków MZL - stanowią one 36 (25%), przy stosunkowo niskiej częstości FL 8 (6%) ocenianych przypadków. Zgodnie z danymi cytowanymi w klasyfikacji WHO [5] FL jest rozpoznawany w około 30% NHL, a chłoniaki MZL stanowią około 12% limfoproliferacji z komórek B. Trudno ocenić, na ile rozbieżności te mają związek z mniejszą częstością występowania FL w naszym regionie geograficznym, na ile z gorszą rozpoznawalnością tego chłoniaka, a także czy i w jakim stopniu mają związek ze specyfiką wieku starszego. Odsetek chłoniaków T-komórkowych był nieco niższy od danych literaturowych i wyniósł 8 (6%).

U większości pacjentów (80 chorych - 55%), choroba została zdiagnozowana w zaawansowanej fazie choroby (III lub IV stopień zaawansowania wg skali Ann Arbor). Może to się wiązać z opóźnieniem rozpoznania u pacjentów w podeszłym wieku przez utrudniony dostęp do opieki zdrowotnej oraz bardziej dynamicznym wzrostem nowotworu,

którym najczęściej jest chłoniak agresywny. Argumentem przemawiającym za powyższą tezę jest obserwacja w analizie własnej wskazująca na znamienne gorszy stan ogólny (ECOG 3-4) pacjentów w wieku powyżej 75 lat z chłoniakami agresywnymi.

Choroba wykazywała charakter pierwotny u 123 (85%) pacjentów, a u pozostałych rozwinęła się po uprzednio leczonej chorobie nowotworowej lub w przebiegu współistniejącej choroby autoimmunologicznej. Dane te, oparciu o piśmiennictwo, są różne od prezentowanych u ludzi młodych, u których chłoniak wtórny występuje rzadziej. W analizie prawdopodobieństwa przeżycia dla całej grupy stwierdzono trend do korzystniejszego przeżycia wśród chorych na chłoniaki pierwotne ($P=0,062$).

W analizowanej grupie u 80 (55%) chorych stwierdzono lokalizację choroby w narządach limfatycznych oraz szpiku, a u 65 w lokalizacji pozachłonnej. Izolowana lokalizacja pozalimfatyczna obserwowana była w głównie w przebiegu DLBCL i dotyczyła przede wszystkim zajęcia przewodu pokarmowego, w tym najczęściej żołądka. Zwraca uwagę częste występowanie chłoniaka pierwotnego jądra (PTL) u 5 (3%) chorych w analizowanej grupie. Dane literaturowe wskazują, że mediana wieku PTL wynosi 67 lat, stanowi 1-2% NHL i jest najczęstszym nowotworem jąder w wieku > 60 r.ż., a około 90% PTL stanowi DLBCL [34]. Pozostałe izolowane lokalizacje pozawęzłowe dotyczyły MZL i obejmowały głównie nacieczenie struktur gałki ocznej i przewodu pokarmowego.

7.4 Choroby współistniejące

Choroby współistniejące stwierdzono u 143 (98%) osób. Mediana liczby chorób współistniejących wyniosła 3 (1-8). Zaledwie u 11% chorych zdiagnozowano jedną chorobę współistniejącą i aż u 52 (36%) chorych ≥ 3 . Choroby układu sercowo naczyniowego wystąpiły u 90 chorych, zwykle o charakterze złożonym, przy czym najczęściej stwierdzano nadciśnienie tętnicze oraz chorobę niedokrwienną serca, z towarzyszącą cukrzycą.

Dane z własnej analizy są zgodne z powszechnym stanem wiedzy. Wśród osób starszych choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęściej występującą grupą chorób, tym samym grupą najczęściej występujących chorób współistniejących w przebiegu nowotworów i drugą co do częstości przyczyną zgonów u chorych na NHL [1,2]. Zmiany związane z procesem starzenia w zakresie serca i układu krążenia obejmują przerost miocytów, zmniejszoną odpowiedź na stymulację β -adrenergiczną, nasilenie śródmiąższowego spichrzenia kolagenu, amyloidu i lipofuscyny, upośledzone uwalnianie wapnia z sarkomerów skutkujące

zmniejszonym wychwytem zwrotnym do siateczki sarkoplazmatycznej podczas rozkurczu, obniżoną produkcję ATP w mitochondriach w odpowiedzi na stres. Spektrum zmian dotyczących naczyń krwionośnych także obejmuje zmniejszenie odpowiedzi na stymulację β -adrenergiczną, zwiększone odkładanie kolagenu, a ponadto fragmentację elastyny tętniczej, zmniejszenie dylatacji naczyń krwionośnych w odpowiedzi na bodźce pochodzące ze śródbłonna. Powyższe zmiany sprzyjają rozwojowi nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, osłabieniu funkcji węzła zatokowo-przedsionkowego [35]. Konsekwencjami zaburzeń naczyniopochodnych w zakresie ośrodkowego układu nerwowego jest zwiększone ryzyko udarów mózgu, występowanie zaburzeń poznawczych. Wymienione zmiany są powodowane i nasilane przez współistniejące zaburzenia metaboliczne wynikające z miażdżycy, otyłości, zaburzeń gospodarki lipidowej, cukrzycy, także obserwowanych częściej w wieku starszym.

W zakresie innych istotnych dla leczenia NHL narządów ulegających dysfunkcji w wieku starszym są nerki. Wraz z wiekiem zmniejszeniu ulega ich masa, ilość czynnych nefronów, następuje sklerotyzacja kłębuszków nerkowych, obniżeniu ulega również efektywny nerkowy przepływ osocza [36]. Pogarsza się także zdolność nerek do rozcieńczania i zagęszczania moczu, co przy jednoczesnym zmniejszeniu wrażliwości ośrodka pragnienia znacząco zwiększa ryzyko odwodnienia u osób starszych. Osłabieniu ulega wydolność układu RAA i wrażliwość receptorów na aldosteron, co w konsekwencji przy zmniejszonej podaży sodu łatwo prowadzi do hiponatremii [21]. W analizowanej grupie zaburzenia czynności nerek stwierdzono u 21 chorych, co było dodatkowym wyzwaniem podczas prowadzenia chemioterapii, a u niektórych chorych stanowiło przeciwwskazanie do kontynuacji leczenia II linii z użyciem cisplatyny.

Kolejnym narządem, którego funkcja ma kluczowe znaczenie w procesie leczenia NHL jest wątroba, która w wieku starszym ulega inwolucji, zmniejsza się wątrobowy przepływ krwi i zdolność do regeneracji, co upośledza metabolizm leków [37]. W badanej grupie zaledwie u 11 chorych przed leczeniem rozpoznano choroby wątroby i dróg żółciowych, niemniej jednak mając na uwadze powyższe uwagi dotyczących procesu starzenia, w toku leczenia starannie monitorowano parametry czynności wątroby.

Istotnym problemem z punktu widzenia organizacji leczenia są zmiany w narządzie ruchu w okresie starości związane z osteoporozą, sarkopenią i nasileniem zmian zwyrodnieniowych, które zwiększają ryzyko niepełnosprawności. Może to wpływać na utrudnioną mobilność,

uzależnienie od otoczenia, a co za tym idzie utrudnienie poddanie się rygorom leczenia przeciwnowotworowego [38].

Spośród 145 chorych poddanych analizie, dziewięciu z nich nie wyraziło zgody na zastosowanie leczenia. U wszystkich rozpoznano chłoniaka agresywnego oraz stwierdzano obecność licznych chorób współistniejących ≥ 3 . Podstawową przyczyną rezygnacji z leczenia był brak samodzielności, niepełnosprawność ruchowa i brak adekwatnego wsparcia otoczenia w procesie prowadzenia leczenia. Ośmiu z tych chorych zmarło w czasie do kilku tygodni od rozpoznania. Powyższa obserwacja dobrze obrazuje jak uwarunkowania pozamedyczne wpływają na możliwości leczenia osób w wieku starszym.

7.5 Omówienie leczenia

Wszystkich 136 (94%) pacjentów zakwalifikowanych ostatecznie do leczenia poddano terapii systemowej. Odsetki całkowitych odpowiedzi na leczenie, zdefiniowane jako CR+PR nie różniły się istotnie w grupie chłoniaków agresywnych w porównaniu do mało agresywnych i wyniosły odpowiednio 81% i 89%. Podobnie nie uzyskano różnic statystycznie znamiennych w obu podgrupach dla odsetka CR, odpowiednio 63% i 71%.

Analiza skuteczności leczenia standardowego w porównaniu ze zredukowanym nie wykazała znamiennych różnic dla podgrupy chłoniaków agresywnych w porównaniu do mało agresywnych, co potwierdzono także w analizie Cox'a. Uwagę zwraca fakt, że u chorych w wieku 71-75 lat na chłoniaki agresywne istotnie lepszą odpowiedź uzyskano po leczeniu standardowym w porównaniu do leczenia starszej grupy wiekowej. W zakresie chłoniaków indolentnych nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic.

Wiele opublikowanych badań wskazuje, że starsi pacjenci w dobrym stanie ogólnym i bez obciążających chorób współistniejących z rozpoznaniem chłoniaka DLBCL, powinni być leczeni w miarę możliwości standardową intensywną immunochemioterapią, ponieważ czas trwania odpowiedzi na leczenie pierwszej linii determinuje 2-letnie przeżycie w tej właśnie grupie chorych [39]. Zwraca uwagę jednak duża śmiertelność tych chorych i znacznie szybsza utrata odpowiedzi na leczenie w porównaniu do pacjentów młodszych (OS 24% w grupie pacjentów powyżej 75 r.ż., którzy uzyskali CR w leczeniu 1 linii w porównaniu do 64% u pacjentów między 60-65 r.ż.). Wyniki analizy własnej pokazują, że chorzy w wieku podeszłym uzyskują korzyść z leczenia systemowego również w dawkach zredukowanych (prawdopodobieństwo przeżycia 3-letniego nie różniło się istotnie statystycznie u chorych,

którzy byli leczeni intensywnie oraz dawkami zredukowanymi), $P=0,927$. Świadczy to o potrzebie indywidualizacji leczenia w grupie pacjentów starszych w zależności od czynników nie związanych bezpośrednio z chorobą zasadniczą, takich jak: stan sprawności, choroby towarzyszące, wiek biologiczny, sprawność fizyczna i psychiczna, sytuacja życiowa itp. [40,41], bez konieczności dążenia do podawania leczenia systemowego w sposób przewidziany dla populacji młodszej.

Aktualnie nie ma jednolitych szczegółowych wytycznych dotyczących leczenia chłoniaków w podeszłym wieku, przede wszystkim ze względu na znaczne zróżnicowanie tej grupy chorych, wynikające ze zmian fizjologicznych i wspomnianych chorób współistniejących [42]. Chorzy w wieku > 75 r.ż. bardzo rzadko są włączani do badań randomizowanych, a > 80 r.ż. zwykle w ogóle nie są do nich kwalifikowani [43]. Rekomendacje o dużym stopniu ogólności dotyczące leczenia NHL w tej grupie wiekowej zostały sformułowane przez ESMO [18]. Za narzędzia pozwalające na obiektywną ocenę stanu ogólnego chorego celem kwalifikacji do odpowiedniego leczenia aktualnie uważa się całościową ocenę geriatryczną (CGA; comprehensive geriatric assessment), funkcjonalną ocenę podstawowych czynności życiowych (ADL; activities of daily living) [44,45] oraz uproszczony indeks chorób towarzyszących według Charlson'a [46,47], ewentualnie CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) [48]. Tucci i wsp. porównali wyniki leczenia starszych chorych na DLBCL kwalifikowanych do R-CHOP na podstawie oceny klinicysty z wynikami chorych, u których decyzję o leczeniu podejmowano na podstawie CGA. Wykazali, że kwalifikacja do intensywnego leczenia po CGA pozwala na uzyskanie 3-letniego przeżycia u 77,6% chorych, podczas gdy w grupie kwalifikowanej wyłącznie według oceny klinicysty, odsetek ten wynosił 57,7%. Z obserwacji tej wynika, że ocena geriatryczna pozwala wyodrębnić grupę około 20% chorych, którzy nie odnoszą korzyści z intensywnej chemioterapii [49]. Ponadto sugeruje się obecnie, że u chorych na DLBCL w wieku starszym zasadnicze leczenie cytoredukcyjne powinno być poprzedzone tzw. prefazą, która polega na podaniu przez kilka dni steroidów i ewentualnie cyklofosfamidu i winkrystyny [50]. Strategia ta sprawdziła się w badaniu RICOVER 60 prowadzonym przez grupę badawczą GHGLSG, gdzie jednorazowe podanie winkrystyny w dawce 1 mg oraz prednizonu przez 7 dni znacząco zmniejszyło śmiertelność związaną z chemioterapią. Ponadto tygodniowa terapia prednizonem w wielu przypadkach poprawia stan ogólny chorych, umożliwiając tym samym zrealizowanie zaplanowanej chemioterapii [51,52]. Uważa się, że dopiero po podaniu takiego leczenia

powinno się dokonywać oceny geriatrycznej i kwalifikacji do leczenia aktywnego bądź paliatywnego [53].

Mając na uwadze gorsze rokowanie chłoniaków agresywnych w wieku starszym, w codziennej praktyce przyjęto założenie, że w miarę możliwości powinno się podjąć próbę leczenia wszystkich chorych, a w odniesieniu do chorych na chłoniaki indolentne leczenie powinno być wdrożone zgodnie z powszechnie uznanymi wskazaniami. Zatem w analizowanej grupie wszystkim chorym zaproponowano leczenie systemowe, a zróżnicowaniu podlegała jego intensywność: dawki standardowe vs zredukowane. Kwalifikacja nie odbywała się z użyciem konkretnej skali oceny geriatrycznej, a w sposób intuicyjny, oparty o decyzję klinicysty, uwzględniającą wiek, ECOG, stan zaawansowania, choroby współistniejące. W leczeniu zredukowanym korekta obejmowała redukcję w zakresie winkrystyny, cyklofosfamidu, w zakresie doksorubicyny modyfikacja obejmowała redukcję dawki lub ominięcie leku. W leczeniu mniej intensywnym nie redukowano dawek rytuksymabu.

Analiza 3 badań randomizowanych dotyczących skuteczności leczenia w dawkach standardowych 862 chorych > 60 r.ż. z potwierdzonym rozpoznaniem DLBCL wskazuje, że 2-letnie przeżycie całkowite różni się w zależności od wieku i wynosi 46% dla grupy 60-64 lat, 38% dla chorych w wieku 65-69 lat, 37% w wieku 70-74 lat i 23% $\geq$ 75 r.ż. Przyczynami niepowodzenia leczenia były: uzyskanie PR po pierwszej linii leczenia (48%), uzyskanie CR z następowym późnym nawrotem (37%), uzyskanie CR z wczesnym nawrotem (17%) oraz uzyskanie odpowiedzi < PR (12%). Powyższe dane wskazują na celowość starannego rozważenia stosowania leczenia w dawkach standardowych u osób starszych, ponieważ szansa uzyskania lepszego przeżycia jest większa u pacjentów, którzy osiągnęli CR/PR z nawrotem nie wcześniej niż przed upływem roku [39]. W 2 badaniach prospektywnych, przeprowadzonych u chorych na DLBCL powyżej 70 r.ż., leczonych za pomocą R-CHOP, 5-letnie przeżycie wyniosło 46% [44], przy czym odsetki te były istotnie różne w przypadkach chorych w dobrym stanie, gorszym i złym (odpowiednio: 76%, 53% i 29%) [45].

Dane literaturowe wskazują, że redukcja dawek cytostatyków przy zachowaniu dawek rytuksymabu nie wpływa istotnie na wyniki leczenia i wskaźniki przeżycia u osób starszych [54,55,56]. W grupie pacjentów > 70 r.ż. z chłoniakiem agresywnym po redukcji dawek doksorubicyny, cyklofosfamidu oraz winkrystyny nawet do 70%, obserwowano podobne

wyniki leczenia pierwszej linii, jak w grupie pacjentów pomiędzy 50-69 r.ż. leczonych standardowo, przy zbliżonej toksyczności.

Analizy dotyczące wyników leczenia chłoniaków przeprowadzano także w grupie chorych > 80 r.ż. Pacjenci tacy rzadko otrzymują pełne leczenie CHOP-R. Niemniej jednak w przypadku uzyskania CR u tych chorych rokowanie jest podobne do obserwowanego u młodszych pacjentów [57], co wskazuje na niezwykle ważną decyzję o zastosowaniu określonej intensywności dawki. W retrospektywnej wieloośrodkowej analizie grupy GELTAMO dla pacjentów z DLBCL oraz FL zaprojektowano model prognostyczny oparty na wieku, punktacji w skali CIRS oraz R-IPI, dzieląc ich na grupy korzystną i niekorzystną prognostycznie. Nie stwierdzono różnic w zakresie OS po zastosowaniu chemioterapii w pełnych dawkach i chemioterapii w dawkach zredukowanych w obydwu kohortach pacjentów, zarówno w grupie o rokowaniu korzystnym, jak i niekorzystnym [58]. Francuska grupa GELA donosi, że odsetki 2-letniego PFS i OS po zastosowaniu schematu mini-R-CHOP u chorych powyżej 80 r.ż., bez istotnych chorób towarzyszących, wynoszą odpowiednio 47% i 59%, odsetek śmiertelności związanej z transplantacją komórek krwiotwórczych 21% [59]. Z kolei w 2 innych badaniach retrospektywnych wykazano przydatność zmniejszenia dawki R-CHOP u chorych w wieku 60–80 lat [60,61]. W warunkach polskich przeszczepienia komórek krwiotwórczych u chorych > 80 r.ż. oraz leczenie ich za pomocą pełnych dawek CHOP-R są przeprowadzane niezwykle rzadko, powyższe dane zostały zacytowane, aby raz jeszcze podkreślić, że w odniesieniu do ludzi starszych wiek nie powinien być głównym czynnikiem determinującym intensywność leczenia.

W analizowanej grupie chorych terapia ratunkowa była zastosowana u stosunkowo niewielkiego odsetka pacjentów. Ma na to wpływ toksyczność leczenia, gorszy stan biologiczny chorych i brak zgody na kontynuację leczenia. Żaden z obserwowanych pacjentów nie został zakwalifikowany do transplantacji komórek krwiotwórczych. Pomimo, że autoHSCT stanowi standard leczenia opornych i nawrotowych NHL metoda ta jest rzadko stosowana u chorych w wieku powyżej 70 lat. W oparciu o dane EBMT jest to około 10% pacjentów w tej grupie wiekowej [62].

7.6 Omówienie powikłań po leczeniu

Z analizy danych prezentowanej pracy wynika, że dominujący efekt toksyczny jaki wywiera chemioterapia to mielotoksyczność i kardiotoxyczność, co jest zbieżne z danymi literaturowymi. Najczęstszym rodzajem powikłań po leczeniu były powikłania hematologiczne, wystąpiły one ogółem u 69 (75%) chorych na chłoniaki agresywne, częstość nie różniła się w podgrupach wiekowych (71-75 lat vs > 75 lat). W podgrupie 71-75 lat połowa chorych rozwinęła toksyczność hematologiczną w stopniu 3-4, natomiast w grupie > 75 r.ż. dominowały powikłania w stopniu lekkim (22 vs 10 chorych), co zapewne ma związek z przewagą zastosowania leczenia zredukowanego u tych pacjentów. W analizie, w której uwzględniono podział chorych na podgrupy pod względem wieku oraz intensywności leczenia więcej chorych rozwinęło neutropenię oraz małopłytkowość w stopniu ≥ 3 . W podgrupie chłoniaków mało agresywnych powikłania hematologiczne wystąpiły u 26 (57%) chorych, z dominacją powikłań w stopniu 1-2, które stwierdzono u 18 chorych. Nie stwierdzono różnic co do częstości występowania toksyczności hematologicznej ≥ 3 w odniesieniu do wieku. Co istotne, w żadnej z podgrup histopatologicznych nie stwierdzono zgonów powiązanych z toksycznością hematologiczną po leczeniu I linii.

Powikłania niehematologiczne wystąpiły u 57 (62%) chorych z chłoniakami agresywnymi, w stopniu ≥ 3 były stwierdzane u 48 chorych. Analiza szczegółowa przyczyn toksyczności niehematologicznej przy podziale na kardiologiczną, neurologiczną i infekcyjną wskazuje na statystycznie istotnie częstsze występowanie powikłań kardiologicznych w podgrupie chorych 71-75 lat, a analiza częstości występowania tych powikłań w odniesieniu do intensywności leczenia wskazuje na znacznie częstsze ich występowanie w grupie chorych leczonych standardowo (intensywnie). Podobnie w odniesieniu do częstości powikłań infekcyjnych większy ich odsetek stwierdzono u pacjentów leczonych standardowo (48% vs 20%).

Wśród chorych na chłoniaki mało agresywne powikłania niehematologiczne stwierdzono u 21 (46%) chorych, w tym w stopniu ≥ 3 u 12 chorych. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w zakresie częstości występowania powikłań kardiologicznych, neurologicznych czy infekcyjnych w podgrupach wiekowych. W odniesieniu do intensywności zastosowanego leczenia częstość występowania powikłań kardiologicznych była wyższa w grupie chorych leczonych standardowo w porównaniu do leczenia zredukowanego (7 vs 3), natomiast liczba powikłań infekcyjnych oraz neurologicznych była podobna w obu grupach.

Neutropenia indukowana chemioterapią jest głównym czynnikiem ryzyka infekcji, bywa też bezpośrednią przyczyną podjęcia decyzji o redukcji dawek cytostatyków lub odroczenia

chemioterapii, co wpływa na wyniki leczenia i długość przeżycia [19]. Z wiekiem zmniejszają się możliwości regeneracji szpiku, dlatego też rozwój cytopenii może być związany nie tylko ze zmienionym metabolizmem i upośledzoną eliminacją cytostatyków w podeszłym wieku, ale też ze zmniejszoną rezerwą szpikową [43]. Międzynarodowe grupy, jak EORTC, NCCN i ASCO zidentyfikowały czynniki ryzyka gorączki neutropenicznej: wiek powyżej 65 lat, Hb < 12 g/dL, zły stan ogólny, wcześniejsze epizody gorączki neutropenicznej, uprzednie leczenie chemioterapią i/lub radioterapią, cytopenie związane z uszkodzeniem szpiku przez nowotwór, zły stan odżywienia, zwiększone ryzyko infekcji związane z upośledzeniem układu immunologicznego, choroby wątroby, nerek i układu sercowo-naczyniowego, brak stosowania G-CSF czy wcześniejsze infekcje. U osób starszych w większości przypadków stwierdza się obecność kilku z wyżej wymienionych czynników, czego konsekwencją jest ryzyko gorączki neutropenicznej > 20% nawet, gdy chory otrzymuje zredukowane dawki cytostatyków. Zgodnie z zaleceniami EORTC zastosowanie G-CSF obligatoryjnie u pacjentów w wieku podeszłym, którzy otrzymują systemową chemioterapię wydaje się być uzasadnione [19]. Po leczeniu G-CSF udowodniono istotny spadek częstości leukopenii i infekcji uniemożliwiających podanie chemioterapii we właściwym terminie, co może wpływać na skuteczność leczenia [63].

Przeanalizowano dane 1171 pacjentów > 60 r.ż. z chłoniakami agresywnymi leczonymi schematem R-CHOP-14 w ramach badań prospektywnych RICOVER-60 i CHOP-R-ESC pod kątem powikłań hematologicznych i infekcyjnych. Wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktykę G-CSF oraz doustną profilaktykę przeciwbakteryjną fluorochinolonami. W badaniu CHOP-R-ESC dodatkowo w okresie neutropenii pacjenci obowiązkowo przyjmowali acyklowir oraz kotrimoksazol. Chorzy zostali podzieleni na 4 grupy wiekowe (61-65, 66-70, 71-75 i 76-80 lat). Istotnie statystycznie różnice w zakresie EFS, PFS i OS obserwowano między grupami wiekowymi (RICOVER-60). Toksyczność hematologiczna, częstość infekcji oraz śmiertelność zależna od leczenia, wzrastały wraz z wiekiem i były najwyższe w grupie 76-80 lat. Z analizy wynika, że wiek powyżej 75 lat definiuje populację pacjentów z chłoniakami agresywnymi szczególnie narażonymi na działania niepożądane chemioterapii. Stosowanie profilaktyki przeciwinfekcyjnej jest niezbędne i klinicznie skuteczne w tej grupie chorych.

W analizowanej w pracy populacji pacjenci otrzymywali G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej lub wtórnej neutropenii oraz profilaktykę przeciwinfekcyjną zgodnie

z rekomendacjami ASCO, niemniej jednak nie udało się uniknąć neutropenii oraz infekcji. Powikłania hematologiczne w stopniu ≥ 3 dominowały w grupie chorych leczonych w pierwszej linii intensywnie, którzy zazwyczaj byli w wieku 71-75 lat. Nie skutkowało to zwiększeniem śmiertelności, jedynie u jednego chorego stwierdzono zgon z powodu toksyczności hematologicznej i to po leczeniu ratunkowym. W analizowanej grupie nie stwierdzono wzrostu ryzyka powikłań po chemioterapii związanej z wiekiem, prawdopodobnie dlatego, że pacjenci > 75 r.ż. częściej otrzymywali leczenie zredukowane, w przeciwieństwie do wyżej cytowanych badań niemieckich. Dane analizy własnej wskazują na to, że leczenie chemioterapią starszych chorych na chłoniaki może być uważane za bezpieczne z punktu widzenia powikłań hematologicznych pod warunkiem zachowania należytej staranności.

W odniesieniu do toksyczności niehematologicznej stosowanego leczenia w badaniach własnych zwraca uwagę toksyczność kardiologiczna, występująca statystycznie istotnie częściej w podgrupie chorych 71-75 lat, leczonych standardowo.

Spośród leków stosowanych w leczeniu NHL najbardziej istotne działanie kardi toksyczne udowodniono w odniesieniu do antracyklin, z których powszechnie stosowana jest dokсорubicyna. Czynniki zwiększającymi ryzyko kardi toksyczności antracyklin, poza ich dawką kumulacyjną, są choroby układu sercowo-naczyniowego np. nadciśnienie tętnicze czy choroba niedokrwienna serca, radioterapia śródpiersia, a także równoczesne stosowanie leków, które mogą upośledzać kurczliwość serca. Stosowanie antracyklin u chorych > 65 r.ż. roku życia również zwiększa ryzyko ich kardi toksyczności [64]. W piśmiennictwie znaleziono liczne prace dotyczące kardi toksyczności antracyklin, w tym także wieloośrodkowe opracowania PLRG, które wskazują na potrzebę ścisłego monitorowania kardiologicznego obejmującego ocenę lekarską, zapis EKG oraz badanie echokardiograficzne na etapie włączenia do terapii antracyklinami oraz w jej trakcie, zwłaszcza u pacjentów z towarzyszącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego [65,66]. Szczególny nadzór jest wskazany u chorych z nadciśnieniem tętniczym, ponieważ wykazano u nich zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności skurczowej serca, co także skutkowało opóźnianiem kolejnych dawek chemioterapii, redukcją dawek dokсорubicyny, a także zaprzestaniem leczenia [66].

Chorzy analizowani w opracowaniu własnym mieli wykonywane EKG przed kwalifikacją do leczenia, część z nich także badanie echokardiograficzne. Po wykonaniu oceny kardiologicznej byli kwalifikowani do leczenia standardowymi lub zredukowanymi dawkami

doksorubicyny lub odstępowano od podania tego leku. Jak wspomniano uprzednio najczęstszą z chorób towarzyszących było nadciśnienie tętnicze, stąd też nie dziwi duża liczba powikłań kardiologicznych, w tym także prowadzących do zgonu. Podkreślić należy, że w czasie gdy prowadzone było leczenie opisanych w badaniu chorych doksorubicyna liposomalna nie była dostępna dla chorych na chłoniaki.

7.7 Analiza przeżycia całkowitego

W analizie przeżycia przeprowadzonej metodą Kaplana Meiera wykazano, że prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia całkowitego analizowanej grupy wynosi 53%. Podobne wyniki leczenia pacjentów starszych (70-90 lat) z chłoniakami agresywnymi uzyskała w 2011 roku grupa włoska [54] po zastosowaniu chemioterapii. Jednym z kryteriów włączenia tego leczenia była frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 50\%$. Prawdopodobieństwo przeżycia 3-letniego wyniosło 56%. Podobne wyniki uzyskała również grupa badaczy japońskich w 2012 roku poddając analizie chorych z chłoniakiem DLBCL w wieku powyżej 70 lat w porównaniu z populacją młodszą (50-69 lat) [55]. Pacjentom w starszym wieku podano schemat R-CHOP ze zredukowanymi dawkami cyklofosfamidu do 70% uzyskując prawdopodobieństwo 3-letniego OS odpowiednio 58% i 78%.

W pracy własnej w analizie wielowariantowej metodą Cox'a wykazano, że znamienne statystyczny wpływ na przeżycie całkowite osób w starszym wieku mają dobry stan sprawności ECOG (0-2) [CI 95% RR 2,11(1,81-3,76) $P=0,012$], uzyskanie odpowiedzi na zastosowane leczenie (CR+PR) [CI 95% RR 2,49 (1,3-4,75) $P=0,006$], ponadto stężenie hemoglobiny nie odbiegające istotnie od normy ($Hg > 11$ g/dl) [CI 95% RR 2,01 (91,15-3,50) $p=0,013$], a także stężenie białka w surowicy pozostające w granicach normy [CI 95% RR 2,51 (1,34-4,70) $p=0,004$].

Analiza wielowariantowa w zakresie niezależnych czynników dla przeżycia wolnego od choroby wskazała na istotne znaczenie ECOG 0-2 [CI 95% RR 2,05 (1,13-3,7) $P=0,0017$] oraz uzyskania całkowitej remisji po leczeniu (CR) [CI 95% RR 5,51 (3,02-8,76) $P<0,001$].

Nie wykazano znamienności dla przeżycia dla czynników takich jak płeć, obecność ciężkich chorób współistniejących, lokalizacja pozawęzłowa czy też Ki-67 $> 70\%$ czy też intensywność leczenia.

Znaczenie rokownicze aktywności antygenu proliferacyjnego Ki-67 jest od lat przedmiotem analiz. Ekspresja Ki-67 w materiale histopatologicznym guza jest jednym z głównych parametrów różnicujących chłoniaka o przebiegu mało agresywnym i agresywnym i uznanym markerem prognostycznym. W badaniu, którym objęto 319 chorych na chłoniaki wykazano, że $Ki-67 \geq 70\%$ u chorych z chłoniakiem DLBCL w skojarzeniu IPI i dużą masą guza może pomóc w zakwalifikowaniu pacjenta do grupy niekorzystnej rokowniczo [67], natomiast wartości $> 60\%$ korelują wyraźnie z długością przeżycia wolnego od niepowodzeń [68]. Metaanaliza 27 badań obejmująca łącznie ponad 3900 pacjentów, u których badano wpływ ekspresji antygenu Ki-67 na PFS i OS potwierdziła jego niekorzystne prognostycznie znaczenie na wyniki leczenia pacjentów z chłoniakami agresywnymi i bardzo agresywnymi [69].

W analizowanej w niniejszej rozprawie grupie pacjentów w wieku podeszłym przyjęto wstępnie założenie, że ekspresja antygenu Ki-67 $\geq 70\%$ może być czynnikiem wpływającym negatywnie na przeżycie, jednak po wykonaniu analizy statystycznej nie potwierdzono takiej zależności.

Kolejnym wskaźnikiem badanym w odniesieniu do wartości rokowniczej była $\beta 2$ -mikroglobulina. Dane dotyczące wpływu jej stężenia w surowicy na przeżycie w chłoniakach jest zróżnicowane [70]. Wyniki dotychczasowych badań zaowocowały włączeniem tego parametru do indeksu rokowniczego jedynie w chłoniakach grudkowych [71]. Prowadzono także badania nad znaczeniem stężenia $\beta 2$ -mikroglobuliny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z MCL, stwierdzając korelację między wiekiem, a jej stężeniem oraz jej wpływ na niepowodzenie leczenia bez wpływu na OS [72]. Mniejsze znaczenie przypisuje się stężeniu $\beta 2$ -mikroglobuliny w DLBCL, nie wykazano jej istotnego wpływu na OS i PFS [73]. W grupie chłoniaków indolentnych wykazano korelację między stężeniem $\beta 2$ -mikroglobuliny a PFS i OS w chłoniaku grudkowym i w chłoniakach typu MALT [74,75,76]. W chłoniakach z komórek T i NK wykazano związek stężenia $\beta 2$ -mikroglobuliny z OS, bez wpływu na PFS [77,78]. W cytowanych badaniach granica odcięcia dla stężenia $\beta 2$ -mikroglobulina różniła się i oscylowała w granicach 2,5-3,5 mg/dL. W analizie własnej przyjęto stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny powyżej 2,5 mg/dL za podwyższone. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w jej stężeniu w zależności od wieku, ani w podgrupie chłoniaków agresywnych ani indolentnych, ponadto nie stwierdzono wpływu stężenia $> 2,5$ mg/dL na przeżycie.

7.8 Nowe leki w terapii chłoniaków nieziarniczych

Ostatnie lata to olbrzymi postęp w leczeniu chłoniaków nie-Hodgkina, zwłaszcza w grupie chłoniaków mało agresywnych. Stosowane są nowe przeciwciała monoklonalne (obinutuzumab), przeciwciała skoniugowane (polatuzumab), badane są przeciwciała bispecyficzne. Coraz częściej stosuje się leki celowane (ibrutynib, idelalisib, acalabrutynib, duvelisib) czy immunomodulujące (lenalidomid) [79,80]. Szczególne zainteresowanie w ostatnim czasie budzi terapia CAR-T, która może być stosowana w podeszłym wieku.

7.9 Uwagi ogólne

Przed rozpoczęciem leczenia pacjenta w wieku podeszłym z rozpoznaniem chłoniakiem złośliwym należałoby zadać sobie kilka pytań i rozważyć czynniki wpływające na przebieg terapii zależne od pacjenta, zależne od choroby i możliwe konsekwencje prowadzonego leczenia. Czynniki zależne od pacjenta to jego stan biologiczny, wydolność psychofizyczna, sytuacja ekonomiczna, możliwość wsparcia rodziny oraz choroby współistniejące. Na tym etapie przydatne są skale geriatryczne coraz częściej stosowane w codziennej praktyce. Najważniejszymi czynnikami zależnymi od rozpoznania choroby jest „zaadoptowanie” wyników randomizowanych badań do prawdziwego życia chorych w wieku podeszłym oraz pewną zmianę priorytetu, w której punktem końcowym będzie OS w dobrej jakości życia, a nie tylko całkowite przeżycie. Kolejne rozważania powinny dotyczyć minimalizacji toksyczności prowadzonej chemioterapii, na co składa się profilaktyka pierwotna G-CSF, włączenie prefazy przed rozpoczęciem chemioterapii celem zapobiegania zespołowi lizy guza, profilaktyka obwodowej neuropatii, dostosowanie dawek kardiotoxycznych i neurotoksycznych cytostatyków do wieku pacjenta oraz zaangażowanie rodziny chorego w proces leczenia [81].

Kolejnym ważnym aspektem jest to, czy zespół leczący pacjenta stawia te same cele, co pacjent, który ma być poddany leczeniu. Starsi chorzy w dobrej kondycji są coraz bardziej świadomi i mają potrzebę bycia zdrowym i aktywnym, a bywa, że są zupełnie inaczej postrzegani przez lekarza kwalifikującego do terapii; natomiast chorzy z licznymi schorzeniami dodatkowymi czy niesprawnością mają ogromne obawy, a mimo to mogą być nierzadko kandydatami do leczenia systemowego. Dochodzi do pewnego dysonansu między oczekiwaniami pacjenta i zespołu planującego leczenie, który pracuje często bardziej

„schematycznie“. Punktem wyjścia jest znalezienie sposobu, żeby te cele mogły ze sobą współgrać. Wyniki niniejszej pracy poparte analizami wielu badaczy na świecie pokazują, że zdeteminowanie zespołu leczącego wraz z odpowiednią edukacją pacjenta i przy zapewnieniu odpowiedniego wsparcia logistycznego (transport, wsparcie lekarza i pielęgniarki Podstawowej Opieki Zdrowotnej, możliwość zapewnienia opieki szpitalnej w razie potrzeby etc.) powinno prowadzić jednak do podjęcia w miarę możliwości prób leczenia takich chorych, którzy bez wątpienia mogliby uzyskać z niego korzyść, choćby taką jak poprawę komfortu ich życia czy jego wydłużenie. Potrzebne są do tego rozwiązania systemowe, które uregulowałyby sposób opieki nad pacjentem w podeszłym wieku, który zachoruje na chłoniaka lub inną chorobę rozrostową układu krwiotwórczego. Wydaje się, że pomogłoby to uniknąć sytuacji, w której pacjent rezygnuje z podjęcia jakiegokolwiek terapii.

Powstaje pytanie, która grupa pacjentów starszych z rozpoznaniem chłoniaka ma szansę odnieść największe korzyści z leczenia systemowego? Wydaje się, że każda, jednak takie leczenie powinno być maksymalnie zindywidualizowane, połączone z odpowiednią edukacją i dostosowane do stanu chorego, jego oczekiwań, warunków socjano-bytowych oraz z włączeniem w ten proces rodziny i zespołu Podstawowej Opieki Zdrowotnej, aby maksymalnie zmniejszyć obawy przed terapią i zapewnić poczucie bezpieczeństwa pacjentowi. Średni czas życia pacjentów powyżej 70 roku życia nie jest długi, więc leczenie takich chorych nie powinno być skoncentrowane na uzyskaniu wieloletniego przeżycia, lecz na jak największej poprawie komfortu życia. U pacjentów starszych rzadko można zastosować wiele linii leczenia, dlatego być może właściwym kierunkiem po wnikliwej analizie czynników prognostycznych byłoby poszukiwanie nowych schematów lekowym o mniejszej toksyczności, wygodnej formie podawania i najlepiej stosowanych już w pierwszej linii, zwłaszcza u chorych w gorszym stanie ogólnym. Ważne jest, by właściwie identyfikować chorych, u których ryzyko powikłań stosowanej chemioterapii może przewyższać korzyści z leczenia i właśnie u tych chorych odpowiednio je modyfikować. Potrzebna jest w tym celu wnikliwa całościowa ocena geriatryczna przy użyciu już istniejących skal, bądź (w przyszłości) opracowanie algorytmu dedykowanego pacjentom w wieku podeszłym z rozpoznaniem chłoniakiem nieziarniczym.

Problem leczenia pacjentów starszych, obok poszukiwania optymalnego, skutecznego i jak najbardziej celowanego leczenia wszystkich pacjentów, w tej chwili jest jednym z większych wyzwań, przed jakimi stoi współczesna medycyna.

8. WNIOSKI

1. Wśród chorych na chłoniaki nieziarnicze powyżej 70 roku dominują chłoniaki agresywne, charakteryzujące się niekorzystnym rokowaniem.
2. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na chłoniaki w podeszłym wieku jest związane ze stanem ogólnym i odpowiedzią na zastosowane leczenie.
3. Zastosowanie leczenia o zredukowanej intensywności u pacjentów powyżej 70 roku życia nie wpływa na obniżenie prawdopodobieństwa przeżycia w porównaniu z leczeniem standardowym. Zastosowanie leczenia standardowego jest korzystne dla podgrupy chorych na chłoniaki agresywne w wieku 71-75 lat.
4. Powikłania po leczeniu występują u znacznego odsetka chorych w podeszłym wieku. Powikłania ciężkie mają najczęściej charakter powikłań niehematologicznych, głównie kardiologicznych, co uzasadnia potrzebę opieki specjalistycznej w trakcie leczenia.

9. WYKAZ TABEL

Tabela 1. Częstość występowania chłoniaków nie-Hodgkina.....	9
Tabela 2. Stopień zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych- klasyfikacja Lugano 2014.....	11
Tabela 3. Międzynarodowy Index Prognostyczny (IPI).....	12
Tabela 4. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki- Lugano 2014.....	15
Tabela 5. Wykaz badań diagnostycznych wykonywanych rutynowo u pacjentów poddanych analizie.....	25
Tabela 6. Ocena stanu sprawności wg ECOG.....	26
Tabela 7. Metody leczenia standardowego w terapii 1 linii w różnych podtypach chłoniaków.....	26
Tabela 8. Metody leczenia zmodyfikowanego oraz opcje terapeutyczne dostosowane do wieku, stanu ogólnego i chorób współistniejących.....	27
Tabela 9. Programy zastosowanej chemioterapii.....	27
Tabela 10. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami Cheson (IHP-2007).....	28
Tabela 11. Charakterystyka kliniczna chłoniaków nieziarniczych.....	33
Tabela 12. Charakterystyka kliniczna chłoniaków agresywnych.....	34
Tabela 13. Charakterystyka chłoniaków mało agresywnych.....	35
Tabela 14. Wyniki leczenia pierwszej linii u chorych poddanych leczeniu z rozpoznaniem chłoniaków mało agresywnych i agresywnych.....	38
Tabela 15. Wyniki leczenia chorych z chłoniakami agresywnymi.....	39
Tabela 16. Wyniki leczenia chorych z chłoniakami mało agresywnymi.....	39
Tabela 17. Powikłania po leczeniu w grupie chorych z chłoniakami agresywnymi.....	40
Tabela 18. Powikłania po leczeniu w grupie chorych z chłoniakami mało agresywnymi.....	41
Tabela 19a. Powikłania ciężkie (≥ 3 stopnia) u pacjentów leczonych na chłoniaki agresywne.....	41
Tabela 19b. Powikłania ciężkie (≥ 3 stopnia) u pacjentów leczonych na chłoniaki agresywne.....	42
Tabela 20a. Powikłania ciężkie (≥ 3 stopnia) u pacjentów z chłoniakami mało gresywnymi.....	42
Tabela 20b. Powikłania ciężkie (≥ 3 stopnia) u pacjentów z chłoniakami mało agresywnymi.....	43
Tabela 21. Przyczyny zgonów.....	43
Tabela 22. Analiza jedno- i wielowariantowa czynników ryzyka przeżycia całkowitego.....	45
Tabela 23. Analiza jedno- i wielowariantowa czynników ryzyka przeżycia wolnego od choroby.....	46

10. WYKAZ RYCIN

Rycina 1. Zachorowalność na nowotwory układu chłonnego w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku i płci.....	17
Rycina 2. Trendy zachorowalności na nowotwory układu chłonnego w latach 2008-2010 w wybranych grupach wieku u kobiet i mężczyzn.....	18
Rycina 3. Umieralność na nowotwory układu chłonnego w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku i płci.....	19
Rycina 4. Obszar zamieszkania grupy pacjentów objętych analizą.....	22
Rycina 5. Charakterystyka histopatologiczna chłoniaków w badanej grupie (wartości procentowe).....	32
Rycina 6. Charakterystyka chłoniaków nieziarniczych z pierwotną lokalizacją pozalimfatyczną (wartości liczbowe).....	36
Rycina 7. Charakterystyka chorób współistniejących w badanej grupie chorych.....	37
Rycina 8. Wyniki leczenia pierwszej linii u chorych na chłoniaki agresywne i mało agresywne.....	38
Rycina 9. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 leczonych chorych.....	48
Rycina 10. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od stężenia hemoglobiny.....	49
Rycina 11. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od stężenia białka całkowitego w surowicy.....	49
Rycina 12. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od uzyskania odpowiedzi na leczenie (CR+PR) lub jej braku...50	
Rycina 13. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od stanu ogólnego w okresie rozpoznania chłoniaka wg ECOG.....	50
Rycina 14. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od wieku pacjenta podczas rozpoznania choroby.....	51
Rycina 15. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od rozpoznania chłoniaka (chłoniaki mało agresywne vs agresywne).....	52
Rycina 16. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od zaawansowania choroby (chłoniaki zaawansowane vs mało zaawansowane).....	52
Rycina 17. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od rokowania (rokowanie korzystne vs niekorzystne).....	53
Rycina 18. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od rozpoznania chłoniaka pierwotnego lub wtórnego.....	53
Rycina 19. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od lokalizacji chłoniaka (zajęcie układu chłonnego vs lokalizacja pozachłonna).....	54
Rycina 20. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie 136 pacjentów w zależności od intensywności leczenia przeciwnowotworowego.....	54

11. STRESZCZENIE

W ostatnich latach wydłuża się średnia wieku w populacji ogólnej na świecie, a wraz z wiekiem wzrasta ryzyko rozwoju chorób nowotworowych, w tym chłoniaków. Mediana wieku chorych na chłoniaki nie-Hodgkina (NHL; non-Hodgkin lymphoma) wynosi 67 lat w chwili rozpoznania, a około 50% z nich to osoby w wieku powyżej 70 lat. Sposób postępowania w tej grupie chorych wymaga szczególnej uwagi ze względu na często występujące ciężkie i przewlekłe choroby współistniejące oraz zależne od wieku zmiany w fizjologii pacjentów. Z drugiej strony wśród starszych pacjentów istnieje coraz większa świadomość na temat możliwości leczenia, wielu z nich ma wyraźną potrzebę bycia zdrowym bez względu na trudności wynikające ze specyfiki wieku podeszłego. Dlatego też oczekiwania tej grupy pacjentów mogą różnić się od celów, jakie wyznacza zespół leczący chorego.

Celem pracy była ocena skuteczności leczenia chorych na NHL w odniesieniu do całkowitego przeżycia wraz z oceną bezpieczeństwa terapii u chorych powyżej 70 roku życia.

Materiał i metody. Analizie retrospektywnej poddano 145 pacjentów powyżej 70 roku życia z potwierdzonym rozpoznaniem NHL i obecnymi wskazaniami do leczenia. Chorych analizowano w dwóch grupach wiekowych (71-75 lat i powyżej 75 lat) w odniesieniu do chłoniaków agresywnych (n=100) i mało agresywnych (n=45). Ocena obejmowała cztery główne obszary: charakterystykę kliniczną chorych, skuteczność leczenia, charakterystyka powikłań po leczeniu oraz analizę czynników wpływających na przeżycie wraz z analizą zgonów. Charakterystykę kliniczną przeprowadzono dla wszystkich 145 chorych, natomiast w ocenie skuteczności leczenia, powikłań po leczeniu i w analizie dotyczącej przeżycia i przeżycia wolnego od choroby uwzględniono 136 chorych leczonych (9 spośród 145 nie było leczonych pomimo wskazań).

Wyniki. Charakterystyka kliniczna obejmowała płeć, wiek, rozpoznanie histopatologiczne, zaawansowanie choroby, rokowanie, charakter pierwotny lub wtórny choroby, lokalizację pozalimfatyczną, stan ogólny wg ECOG, choroby współistniejące, wybrane biomarkery rokownicze. U większości pacjentów potwierdzono rozpoznanie chłoniaków agresywnych (69%). Wykazano, że pacjenci z NHL agresywnym w wieku powyżej 75 lat w porównaniu do grupy młodszej byli w statystycznie znamienne gorszym stanie ogólnym wg ECOG ($P=0,007$), a chłoniaki charakteryzowały się gorszym rokowaniem w oparciu o badanie aktywności antygenu proliferacyjnego Ki-67 ($P=0,002$). Analizując skuteczność leczenia

uwzględniono następujące czynniki: intensywność leczenia (standardowe vs zredukowane) oraz odpowiedź na leczenie (CR+PR vs SD+PD). Odsetek odpowiedzi na leczenie pierwszej linii (CR+PR) w grupie NHL agresywnych wyniósł 81%, a w grupie NHL mało agresywnych 89% ($P=0,378$). U chorych na NHL agresywne statystycznie znamienne lepszą odpowiedź obserwowano w grupie 71-75 lat leczonych standardowo ($P=0.0006$). Przeprowadzono analizę powikłań po leczeniu. Wśród powikłań wszystkich stopni wg CTCEA w całej grupie dominowały powikłania hematologiczne, zwłaszcza u młodszych chorych, ale nie wykazano różnic statystycznie znamiennych pomiędzy grupami. Spośród powikłań niehematologicznych statystycznie znamienne częściej wystąpiły powikłania kardiologiczne ciężkie (≥ 3 stopnia) u chorych na chłoniaki agresywne leczonych chemioterapią standardową w młodszej grupie wiekowej ($P=0,030$). Główną przyczyną śmiertelności była wznowa lub progresja choroby, która wystąpiła znamienne częściej u chorych na NHL agresywne ($P=0,024$). Prognozowane 3-letnie przeżycie całkowite dla całej grupy chorych wyniosło $0,531 \pm 0,046$ (metoda Kaplana-Meiera). W analizie Cox'a do czynników wpływających niekorzystnie na przeżycie całkowite należały brak odpowiedzi na leczenie (brak CR+PR), zły stan ogólny (ECOG 3-4) oraz obniżone stężenie hemoglobiny i białka całkowitego. Dla przeżycia wolnego od choroby znamienne niekorzystne okazały się zły stan ogólny i brak CR. Zastosowanie leczenia o zredukowanej intensywności nie wpłynęło na prawdopodobieństwo przeżycia w porównaniu do chorych leczonych standardowo.

Podsumowując u pacjentów powyżej 70 r.ż. dominują chłoniaki agresywne z obecnością niekorzystnych biomarkerów, a prawdopodobieństwo przeżycia u chorych w podeszłym wieku jest związane ze stanem ogólnym i odpowiedzią na leczenie. Wykonana analiza potwierdza, że należy dążyć do leczenia systemowego u pacjentów starszych z NHL. Uwzględniając ryzyko powikłań leczenie powinno być zindywidualizowane, prowadzone pod ścisłym nadzorem kardiologicznym oraz dostosowane do stanu chorego i jego oczekiwań, aby zapewnić poczucie bezpieczeństwa i zmniejszyć obawy przed chemioterapią.

12. ABSTRACT

In recent years, the average age of the general population in the world has been constantly increasing and with age, the risk of cancer, including lymphoma, increases. The median age of patients with non-Hodgkin's lymphoma is 67 at diagnosis and approximately 50% of them are over 70 years old. The management of this group of patients requires special attention due to frequent severe and chronic comorbidities as well as age-dependent changes in the physiology of patients. On the other hand, among elderly patients there is growing awareness of treatment options, many of them have a clear need to be healthy regardless of the difficulties resulting from the specific nature of old age. Therefore the expectations of this group of patients may differ from the goals set by the team that treat the patient.

The aim of the dissertation was to evaluate the effectiveness of treatment in patients with non-Hodgkin lymphoma in relation to overall survival as well as the assessment of the safety of therapy in patients over 70 years of age.

Material and methods. The study was retrospective analysis for population of 145 patients over 70 years of age with diagnosed NHL and indications for treatment. The patients were analysed in two age groups (71-75 years old and over 75 years old). Additionally, the whole group was divided into 100 patients with aggressive lymphoma and 45 patients with non-aggressive lymphoma. The assessment covered four main areas: clinical characteristics of patients, effectiveness of the treatment, characteristics of post-treatment complications and analysis of the factors affecting survival along with analysis of deaths. Clinical characteristics were submitted for all 145 patients while the assessment treatment efficacy and statistical analysis of survival and disease-free survival included 136 patients (9 out of 145 patients were not treated despite indications).

Results. Clinical characteristics included sex, age, histopathological diagnosis, primary or secondary lymphoma, extranodal localization, general condition, coexisting diseases, selected prognostic biomarkers. It has been shown that patients with aggressive lymphoma over 75 years of age, compared to the younger group, statistically had a significantly worse general condition according to ECOG ($P=0.007$) and the lymphomas in this group had a worse prognosis based on the Ki-67 proliferative antigen activity test ($P=0.002$). During analysis of treatment efficacy the following factors were taken: treatment intensity and response to treatment. The response rate (CR+PR) in the group of aggressive lymphomas was 81%, while

in the group of low-aggressive lymphomas it was 89% ($P=0,378$). In patients with an aggressive NHL, 83% of patients who underwent standard treatment and 77% of patients treated with reduced dose regimens achieved a response to treatment. As statistics show, significantly better response was observed in younger patients with standard treatment. Among the patients with non-aggressive NHL, a response to treatment was observed in 91% of standard patients and 85% of those treated with reduced doses. There was no substantial difference between the groups depending on age. The type of complications after treatment was analysed in the same groups. Haematological complications dominated, especially in younger patients. In the same cohorts, a separate detailed analysis of severe ($\geq$ grade 3) complications, depending on the intensity of chemotherapy, was performed. In patients with aggressive lymphoma, the incidence of serious complications was higher in patients treated with standard chemotherapy, regardless of age. Severe cardiological complications concerned 54% of younger patients with aggressive lymphoma and were statistically more often than in older ones ($P=0.030$). 67 patients (49%) died during the follow-up period. The main cause of mortality was relapse or progression of the disease, which occurred significantly more often in the group of patients with aggressive lymphomas ($P=0.024$). Identified factors influencing overall survival included no response to treatment, poor general condition, decreased hemoglobin and total protein levels. Poor general condition and no CR after treatment were significantly unfavorable for disease-free survival. The use of reduced-intensity treatment did not affect the probability of survival compared to patients who underwent standard therapy.

In summary patients over 70 years old are more often diagnosed with aggressive non-Hodgkin lymphomas with the presence of poor prognostic biomarkers, and probability of survival in elderly patients is related to general condition and response to treatment. The analysis presented shows that systemic treatment in elderly patients diagnosed with NHL should be pursued. However, it should be individualized as much as possible, carried out under strict cardiological supervision and combined to the patient's condition and expectations, in order to ensure a sense of security and reduce the patient's fear of chemotherapy.

13. PIŚMIENNICTWO

1. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007;120 Suppl 12:1-39
2. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D and Altekruse SF. SEER Cancer Statistic Review 1975-2011: National Cancer Institute, Bethesda, 2014
3. Warzocha K, Lech-Marańda E. Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych. *Postępy Nauk Medycznych* 2011;7:567-576
4. Dmoszyńska A, Robak T, Hus I. Podstawy Hematologii, wydanie III. Praca zbiorowa. Lublin 2015
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, FJaffe ES, Pileri SA and Stein H. WHO Classifications of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC, 2008
6. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016 May 19;127(20):2375-90
7. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin lymphomas. *Cancer Treat. Rep.* 1977; 61: 1023-7102
8. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin disease: Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 1630-1636
9. Lech-Marańda E, Warzocha K. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina- rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano. *Hematologia* 2015;6(3):223-232
10. The International Non- Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factor Project. A predictive model for aggressive non- hodgkin lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 329: 987-994.
11. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007 Mar 1;109(5):1857-61
12. Advani RH, Chen H, Habermann TM, et al. Comparison of Conventional Prognostic Indices in Patients Older than 60 Years with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): Consideration of Age Greater than 70 Years in an Elderly Prognostic Index (E-IPI). *Br J Haematol.* 2010 Oct; 151(2):143–151
13. Zheng Zhou, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood.* 2014 Feb 6; 123(6): 837–842
14. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(26):3150-3156

15. Salek D, Vesela P, Boudova L, et al. Retrospective analysis of 235 unselected patients with mantle cell lymphoma confirms prognostic relevance of Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index and Ki-67 in the era of rituximab: long-term data from the Czech Lymphoma Project Database. *Leukemia & Lymphoma* 2014;55(4): 802-810
16. Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja WHO 2016 chłoniaków z komórek B — ważne zmiany. *Praca poglądowa Hematologia* 2016, tom 7, nr 4, 261–272
17. van der Poel MW, Mulder WJ, Ossenkoppele GJ, et al. Comorbidity and treatment decision-making in elderly non-Hodgkin's lymphoma patients: a survey among hematologists. *Net J Med*;72:165-9
18. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for the Clinical Management of the Elderly Patient with Malignant Lymphoma. *Ann Oncol* 2017; 28: 2633–2651
19. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors; *European Journal of Cancer* 2011 Jan;47(1):8-32
20. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. 1999 by American Society of Clinical Oncology Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas; *J Clin Oncol.* 1999 Apr;17(4):1244
21. Wieczorowska-Tobis K. Zmiany narządowe w procesie starzenia. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118(Suppl):63-69
22. Grzanka-Tykwiska A, Kędziora-Kornatowska K. Znaczenie wybranych form aktywności w życiu osób w podeszłym wieku. *Gerontol Pol* 2010;18,1:29-32
23. Pinti M, Appay V, Campisi J, et al.: Aging of the immune system: Focus on inflammation and vaccination. *Eur. J. Immunol.*, 2016; 46: 2286–2301
24. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics. *Cancer J Clin.* 2003, 53: 5-26
25. Tylutka A, Zembroń-Łacny A. Starzenie się układu immunologicznego i jego konsekwencje dla zdrowia Immunological aging and clinical consequences. *Postepy Hig Med Dosw* (online), 2020; 74: 259-270
26. Fuentes E, Fuentes M, Alarcón M, et al. Immune System Dysfunction in the elderly. *An Acad Cienc* 2017;89(1):285-299
27. Murray MA, Chotirmall SH: The Impact of immunosenescence on pulmonary disease. *Mediators. Inflamm.*, 2015; 2015:692546
28. Panda A, Qian F, Mohanty S, van Duin D, et al. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J. Immunol.*, 2010; 184: 2518–2527
29. Drela N: Immunologiczna teoria starzenia. *Post. Bioch.* 2014; 60: 221-232
30. Cuttner J, Wallenstein S, Troy K. Non-Hodgkin's lymphoma in patients 70 years of age or older: factors associated with survival; *Leukemia Research* 2002; 26: 447-450

31. Thieblemont C, Bernard S. Management of aggressive lymphoma in very elderly patients; Thierry Molina Hematological Oncology. 2017;35(S1):49–53
32. Sarkozy C, Coiffier B. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: a review of potential difficulties. Clin. Cancer Res. 2013;19:1-10
33. Mareschal et al. The proportion of activated B-cell like subtype among de novo diffuse large B-cell lymphoma increases with age. Haematologica 2011;96:1888-90
34. Xu H, Yao F. Primary testicular lymphoma: A SEER analysis of 1,169 cases. Oncology letters 2019;17:3113-3124
35. Thomas S, Rich MW, Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly. Clin Geriatr Med 2007;23:1-10
36. Andersen S, Brenner BM. Effect of aging on the renal glomerulus. Am J Med 1986;80:435-442
37. Mooney H, Roberts R, Cooksley WG, et al. Alterations in the liver with ageing. Clin Gastroenterol 1985;14:757-771
38. Zasadzka E, Wieczorowska-Tobis K., Zmiany w układzie ruchu w procesie starzenia się. Gerontol Pol 2014;3:161-165
39. Lowry L, Smith P, Cunningham D, Linch DC. Factors affecting survival in patients aged 60 and over with diffuse large B cell lymphoma failing first-line therapy; Journal of Geriatric Oncology 2013; 134-140
40. Nabhan C, Smith SM, Helenowski I, et al. Analysis of very elderly (≥ 80 years) non-hodgkin lymphoma: impact of functional status and co-morbidities on outcome. Br J Haematol. 2011. 156: 196-204
41. Peyrade F, Gastaud L, Paquelet- Cheli S, Thyss A. Treatment decisions for elderly patients with haematological malignancies: a dilemma. Lancet Oncol. 2012. 13: 344-352
42. Janssen- Heijnen ML, van Spronsen DJ, Lemmens VE, et al. A population- based study of severity of commorbidity among patients with non- Hodgkin's lymphoma: prognostic impact independent of International Prognostic Index. Br J Haematol 2005; 129: 597-606
43. Dwilewicz-Trojaczek J. Leczenie chłoniaków nieziarniczych u osób starszych. Lyfe Journal 2013 (4): 25-30
44. Olivieri A, Gini G, Bocci C, et al. Tailored therapy in an unselected population of 91 elderly patients with DLBCL prospectively evaluated using a simplified CGA. The Oncologist 2012; 17: 663–672.
45. Spina M, Balzarotti M, Uziel L, et al. Modulated chemotherapy according to modified comprehensive geriatric assessment in 100 consecutive elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. The Oncologist 2012; 17(6):838-46
46. Kobayashi Y, Miura K, Hojo A, et al. Charlson Comorbidity Index is an independent prognostic factor among elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2011; 137: 1079–1084

47. Lin TL, Kuo MC, Shih LY, et al. The impact of age, Charlson comorbidity index, and performance status on treatment of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann. Hematol.* 2012; 91: 1383–1391
48. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. "Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale". *Psychiatry Res.* 1992 Mar;41(3):237-48
49. Tucci A, Ferrari S, Bottelli C, et al. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. *Cancer* 2009; 115: 4547–4553
50. Fields PA, Linch DC. Treatment of the elderly patient with diffuse large B-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2012; 157: 159-170
51. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2010; 116: 5103–5110
52. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert , et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008; 9: 105–116
53. Warzocha K. Chłoniak rozlany z dużych komórek B- zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 2013; tom 4(2): 123-136
54. Musolino A, Boggiani D, Penebianco M, et al. Activity and safety of dose- adjusted infusional cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone chemotherapy with rituximab in very elderly patients with poor- prognostic untreated diffuse large B- cell non-Hodgkin lymphoma; *Cancer*, 2011, 117: 964-973
55. Meguro A, Ozaki K, Sato K, et al. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older; *Leukemia Lymphoma*; 2012, 53: 43- 49
56. Italiano A, Jardin F, Peyrade F, et al. Adapted CHOP plus rituximab in non-Hodgkin's lymphoma in patients over 80 years old. *Hematologica*; 2005, 90:1281- 1283
57. Varga C, Holcroft C, Kezouh A, et al. Comparison of outcomes among patients aged 80 and over and younger patients with diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study. *Leukaemia & Lymphoma* 2014; 55: 533–537
58. Parda E, Díez Baeza E, Salas Q, et al. A new prognostic model identifies patients aged 80 years and older with diffuse large B-cell lymphoma who may benefit from curative treatment: A multicenter, retrospective analysis by the Spanish GELTAMO group. *Am J Hematol* 2018 Jul;93(7):867-873
59. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-mini- -CHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 460–468
60. Shin HJ, Chung JS, Song MK, et al. Addition of rituximab to reduced-dose CHOP chemotherapy is feasible for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2012; 69: 1165–1172

61. Aoki K, Takahashi T, Tabata S, et al. Efficacy and tolerability of reduced-dose 21-day cycle rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone therapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukaemia & Lymphoma* 2013; 54: 2441–2447
62. Duarte RF, Sanchez-Ortega I, Carreras E, et al. HSCT in Elderly Patients. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th edition. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 68
63. Zeynalova S, Ziepert M, Scholz M. Comparison and modeling of pegylated or unpegylated G-CSF schedules in CHOP-14 regimen of elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2013 Dec;92(12):1641-52
64. Jurczak W, Ogórka T. Kardiotoksyczność po leczeniu chorych z chłoniakami złośliwymi. *Onkol. Prak. Klin.* 2010; supl. A: A18–A24
65. Jurczak W, Szmit S, Sobociński M, et al. Premature cardiovascular mortality in lymphoma patients treated with (R)-CHOP regimen - a national multicenter study.:*AB.Int J Cardiol*. 2013 Oct 15;168(6):5212-7
66. Szmit S, Jurczak W, Zaucha JM, et al. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma:*J Am Soc Hypertens* 2014 Nov;8(11):791-9
67. Broyde A, Boycov O, Strenov Y, et al. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol* 2009;84:338-343
68. Jerkeman M, Anderson H, Dictor M, et al. Assessment of biological prognostic factors provides clinically relevant information in patients with diffuse large B-cell lymphoma-a Nordic Lymphoma Group study. *Ann Hematol* 2004;83:414-419
69. He X, Chen Z, Fu T, Xueli J, et al. Ki-67 is a valuable prognostic predictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: evidence from a systematic meta-analysis. *BMC Cancer* 2014; 14:153
70. Changhoon Y, Hyun Y, Cheolwon S. Serum beta-2 microglobulin in malignant lymphomas: an old but powerful prognostic factor. *Blood Res* 2014;49:148-53
71. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009; 27:4555-62
72. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. 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;23:7013-23
73. Johnson PW, Whelan J, Longhurst S, et al. Beta-2-microglobulin: a prognostic factor in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Cancer* 1993;67:792-7
74. Solar-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-65

75. Yoo C, Yoon DH, Yoon S, et al. Prognostic impact of B2-microglobulin in patients with non-gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014;17:1-6
76. Oh SY, Kwon HC, Kim WS, et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *Cancer Lett* 2007;258:90-7
77. Li ZM, Zhu YJ, Sun J, et al. Serum beta2-microglobulin is a predictor of prognosis in patients with upper aerodigestive tract NK/T-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2012;91:1265-70
78. Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006;24:612-8
79. Bron et al. Unmet needs in the scientific approach to older patients with lymphoma. *Haematologica* 2017;102:972-5
80. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol.* 2013; 31(1): 88-94
81. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 8;369(6):507-16
82. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(26):3150-3156

14. ANEKS

Tabela A1 Klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej w przebiegu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezary’ego wg ISCL oraz EORTC z 2007 roku i klasyfikacji TNMB z 2010 roku

Zmiany skórne	
T1	Tylko zmiany rumieniowe, grudki i/lub zmiany naciekowe pokrywające < 10% powierzchni skóry
T1a	Tylko zmiany rumieniowe (<10% powierzchni skóry)
T1b	Zmiany rumieniowe i naciekowe (<10% powierzchni skóry)
T2	Zmiany rumieniowe, grudki i zmiany naciekowe pokrywające $\geq$ 10% powierzchni skóry
T2a	Tylko zmiany rumieniowe ($\geq$ 10% powierzchni skóry)
T2b	Zmiany rumieniowe i naciekowe ($\geq$ 10% powierzchni skóry)
T3	Co najmniej jeden guz (średnica $\geq$ 1 cm)
T4	Zlewne zmiany rumieniowe pokrywające $\geq$ 80% powierzchni skóry
Zmiany węzłowe	
N0	W badaniu klinicznym nie stwierdza się nieprawidłowych obwodowych węzłów chłonnych
N1	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe obwodowe węzły chłonne, histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 1 (Dutch 1) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 0-2
N1a	Poliklonalne komórki T met. PCR
N1b	Monoklonalne kom. T met. PCR
N2	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe obwodowe węzły chłonne, histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 2 (Dutch 2) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 3
N2a	Poliklonalne
N2b	Monoklonalne
N3	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe obwodowe węzły chłonne, histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 3-4 (Dutch 3-4) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 4, poli- lub monoklonalne
Nx	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe obwodowe węzły chłonne, bez potwierdzenia histologicznego

Stopnie zaawansowania histopatologicznego węzłów chłonnych		
Klasyfikacja ISCL/EORTC (TNMB)	System holenderski (Dutch system)	NCI-VA
N1	Stopień 1: odczynowe zapalenie węzłów chłonnych	LN0: brak atypowych limfocytów LN1: przypadkowe i pojedyncze atypowe limfocyty LN2: liczne atypowe limfocyty lub grupy liczące po 3-6 komórek
N2	Stopień 2: wczesne zajęcie przez MF (obecność pofałdowanych, mózgokształtnych jąder komórkowych > 7,5µm)	LN3: skupiska atypowych limfocytów, zachowana architektura węzła chłonnego
N3	Stopień 3: częściowe zatarcie architektury węzła chłonnego; obecność licznych jednojądrowych komórek o pofałdowanych jądrach Stopień 4: całkowite zatarcie architektury węzła chłonnego	LN4: częściowe/całkowite zatarcie architektury węzła chłonnego przez limfocyty atypowe lub komórki nowotworowe
Zmiany w narządach wewnętrznych		
M0	Bez zajęcia narządów wewnętrznych	
M1	Zajęcie narządów wewnętrznych	
Zmiany we krwi obwodowej		
B0	Bez cech zajęcia krwi obwodowej lub ≤ 5% limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe	
B0a	Poliklonalne limfocyty T w PCR	
B0b	Monoklonalne	
B1	>5% limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (Sezary’ego), ale ich liczba jest mniejsza niż próg określony w definicji stopnia B2	
B1a	Poliklonalne	
B1b	Monoklonalne	
B2	≥1000 monoklonalnych atypowych komórek (Sezary’ego)/µl	

Tabela A2 Stopnie zaawansowania klinicznego i grupy prognostyczne ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezary’ego według ISCL oraz EORTC

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Zajęcie krwi obwodowej
I				
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II				
IIA	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2		0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Tabela A3 Ocena zaawansowania chłoniaka t. MALT w żołądku wg klasyfikacji z Lugano i Ann Arbor

Lugano Staging System	Cecha	Klasyfikacja Ann Arbor
IE ₁	Naciek błony śluzowej i podśluzowej żołądka	IE
IE ₂	Naciek warstwy mięśniowej właściwej i surowiczej żołądka	IE
II _{E1}	Zajęcie okolicznych węzłów chłonnych	II _E
II _{E2}	Zajęcie innych węzłów chłonnych jamy brzusznej	II _E
II _E	Naciekanie sąsiednich narządów przez ciągłość	II _E
IV	Rozległe zajęcie struktur pozawęzłowych lub węzłów chłonnych ponadprzeponowych	III _E
IV	Zajęcie lokalizacji odległych (np. szpiku kostnego)	IV

Tabela A4 Klasyfikacja zaawansowania chłoniaków przewodu pokarmowego

Stadium	Definicja
I	Ograniczone do ściany przewodu pokarmowego
II	Przekraczanie ściany przewodu pokarmowego
II ₁	Węzły okoliczne
II ₂	Węzły odległe
IIIE	Okoliczne narządy lub tkanki
IV	Uogólnienie lub węzły nadprzeponowe

Tabela A5 Klasyfikacja histopatologiczna chłoniaka grudkowego

Stopień	Definicja
G1-2 (niski)	0-15 centroblastów w dużym polu widzenia
G1	0-5 centroblastów w dużym polu widzenia
G2	6-15 centroblastów w dużym polu widzenia
G3 (wysoki)	>15 centroblastów w dużym polu widzenia
G3A	Z obecnością centrocytów
G3B	Lity naciek z centroblastów
Rodzaj nacieku	Odsetek nacieku grudkowego
Grudkowy	>75%
Grudkowy i rozlany	25-75%
Grudkowy ogniskowo	<25%
Rozlany	0%

Tabela A6 Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chłoniaków DLBCL leczonych immunochemioterapią- Revised International Prognostic Index (R-IPI)

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Wiek chorego	≤ 60 lat versus > 60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 3 versus ≥ 3
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka	$\leq \text{III}$ versus $> \text{III}$
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤ 1 versus > 1
Aktywność LDH w surowicy	$\leq$ normy versus $>$ normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	0
Pośredniego	1 lub 2
Dużego	3, 4 lub 5

Tabela A7 Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny NCCN-IPI dla chłoniaka DLBCL (NCCN Guidelines Version 4.2020)

Wiek chorego	Punktacja	Grupa ryzyka	Ilość punktów
>40 do ≤ 60	1	Niskie	0-1
>60 do <75	2		
≥ 75	3	Pośrednie niskie	2-3
LDH norma		Pośrednie wysokie	4-5
>1 do ≤ 3	1		
>3	2	Wysokie	≥ 6
Ann Arbor stadium III-IV	1		
Lokalizacja pozawęzłowa ¹	1		
ECOG ≥ 2	1		

¹ nacieczenie szpiku kostnego, CUN, wątroby, przewodu pokarmowego, płuc.

Tabela A8 Czynniki wchodzące w skład wskaźnika oceny ryzyka nawrotu DLBCL w CUN
CNS-IPI [82].

Czynniki ryzyka
Uszkodzenie nerek i/lub nadnerczy
Wiek > 60 years
LDH > normy
ECOG > 1
Stadium III/IV
Lokalizacja pozawęzłowa > 1

W modelu wyróżnione zostały 3 grupy ryzyka nawrotu w CUN: grupa niskiego ryzyka, grupa pośredniego ryzyka oraz grupa wysokiego ryzyka. Grupa wysokiego ryzyka stanowi około 12% chorych z DLBCL- wskazane są badania profilaktyczne celem wczesnego wykrycia wznowy w CUN.

Tabela A9 Międzynarodowy Indeks Prognostyczny chłoniaków grudekowych (FLIPI – *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) oraz porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2

FLIPI	FLIPI2
Wiek > 60 lat	Wiek > 60 lat
LDH> górnej granicy normy	β 2-mikroglobulina> górnej granicy normy
Stadium III-IV wg Ann Arbor	Zajęcie szpiku kostnego
Hemoglobina <12 g/dL	Hemoglobina < 12 g/dl
Liczba zajętych miejsc węzłowych >4	Węzły chłonne >6cm
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Niskie	≤ 1
Pośrednie	2
Wysokie	≥ 3

Tabela A10 Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy dla chłoniaka z komórek płaszcza-
sMIPI (simplified MIPI- wersja uproszczona).

Punkty	Wiek (lata)	Stan wg ECOG	LDH/ULN (jm./l)	WBC (G/l)
0	<50	0-1	<0,67	<6,7
1	50-59	-	0,67-0,99	6,7-9,999
2	60-69	2-4	1,0-1,49	10,0-14,999
3	≥ 70	-	$\geq 1,5$	$\geq 15,0$
Ryzyko				
Niskie	0			
Pośrednie	4			
Wysokie	>4			

Tabela A11 Wskaźnik rokowniczy IELSG dla chłoniaków pierwotnych OUN

Czynniki ryzyka	0 pkt.	1 pkt
Wiek	≤ 60	>60
Stan ogólny	≤1	>1
LDH	N	↑
Stężenie białka w płynie m-r	N	↑
Zajęcie głębokich struktur mózgu	Nie	Tak
Wskaźnik IELSG	Grupa ryzyka	
0-1	Niskie	
2-3	Pośrednie	
4-5	Wysokie	

Tabela A12 Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarniczych wg skali Ann Arbor z poprawkami z Cotswold [7,8].

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE).
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE).
III/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE).
IV	Rozsiane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych.

Brak lub obecność objawów ogólnych choroby, tj gorączki (> 38°C) trwającej bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub chudnięcia, tj. utraty co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy oznacza się odpowiednio literą A lub B.