

Elżbieta Starostawska<sup>1</sup>,  
Aneta Dobrzyńska-Rutkowska<sup>1</sup>,  
Anna Twardosz<sup>1</sup>, Maria Luiza Kusz<sup>2</sup>,  
Iwona Hus<sup>2</sup>, Maria Mazurkiewicz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I Oddział Chemioterapii z Pododdzia-  
łem Radioterapii Centrum Onkologii  
Ziemi Lubelskiej im. Świętego  
Jana z Dukli

Ordynator: Dr hab. n. med.  
Elżbieta Starostawska

<sup>2</sup> Klinika Hematoonkologii i Transplan-  
tacji Szpiku UM w Lublinie  
Kierownik: Prof. dr hab. n. med.

Anna Dmoszyńska

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Onkologii UM  
w Lublinie

Kierownik: Prof. dr. hab. med.  
Maria Mazurkiewicz

Address for correspondence/  
Adres do korespondencji:

Aneta Dobrzyńska-Rutkowska  
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej  
im. Świętego Jana z Dukli  
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin  
tel. 817477511, wew. 300  
tel. kom. 664065546  
e-mail: aneta.rut77@gmail.com

Received: 29.11.2010

Accepted: 10.12.2010

Published: 21.12.2010

## STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 2247/1897

Tables Tabele 3

Figures Ryciny 0

References Piśmiennictwo 24

## The Course and Outcome of the Treatment of Subjects with Primary Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)

### Przebieg i wyniki leczenia chorych na rozlanego chłoniaka (DLBCL) żołądka

Original article/Artykuł oryginalny

#### Summary

It is still under discussion what is the optimal treatment of primary gastric diffuse large B-cell *lymphoma* (PG-DLBCL). Currently, an antracyclins-based chemotherapy combined with rituximab is thought to facilitate complete remission without the need for a surgical intervention. The course and results of the treatment of patients suffering from primary gastric diffuse large B-cell *lymphoma in the Centre of Oncology of Lubelska Land in the period 2003-2010* have been presented. 7 patients were enrolled in the study, with four of them subject to initial surgical treatment and six – to immunochemotherapy under the R-CHOP-21 regime. Only one subject included in the study underwent CHOP chemotherapy. In all patients complete remission (CR) was achieved and sustained from 79 to 3 months.

**Key words:** PG-DLBCL, rituximab, immunochemotherapy

#### Streszczenie

Optymalne leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B pierwotnie zlokalizowanego w żołądku (PG-DLBCL) ciągle pozostaje przedmiotem dyskusji. Aktualnie uważa się, że zastosowanie chemioterapii opartej na antracyklinach w skojarzeniu z rytuksymabem umożliwia uzyskanie długotrwałej całkowitej remisji choroby bez potrzeby interwencji chirurgicznej. W pracy przedstawiono przebieg i wyniki leczenia chorych na rozlanego chłoniaka z komórek B pierwotnie umiejscowionego w żołądku, leczonych w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w latach 2003-2010. Badaniem objęto 7 chorych. Czterech spośród nich pierwotnie było leczonych operacyjnie. U 6 chorych stosowano immunochemioterapię wg schematu R-CHOP-21. Tylko jeden leczony w roku 2003 otrzymywał chemioterapię CHOP. U wszystkich uzyskano całkowitą remisję (CR), utrzymującą się od 79 do 3 miesięcy.

**Słowa kluczowe:** PG-DLBCL, rytuksymab, immunochemioterapia

## INTRODUCTION

Primary extranodal lymphomas (PE) are becoming more common in clinical practice. They comprise such lymphomas that are situated in organs or tissues other than the lymph nodes and the spleen, making up approximately 25-40% of all recently discovered non-Hodgkin lymphomas (NHL). They constitute a most interesting disease group with distinctive pathoclinical characteristics. Risk factors include chronic infections, reduced immunity and autoimmune diseases. Each type of non-Hodgkin lymphoma may occur in extranodal locations [1].

One of the most prevalent extranodal non-Hodgkin lymphomas is the diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). DLBCL is found in numerous locations. It may form in the central nervous system, paranasal sinuses, Waldeyer ring, bones, heart, adrenal glands. It is the most common lymphoma of the alimentary tract as well as the genital tract in women. It may also occur in the thyroid and mediastinum [2].

Primary gastric non-Hodgkin lymphoma (PG-NHL; primary gastric NHL) constitutes 60-75 % of all lymphomas of the alimentary tract. Its incidence in the developed countries reaches 1 in 100 000 residents. The incidence of PGL (primary gastric lymphoma) is highest among men in their 7<sup>th</sup> decade of life but it applies also to younger age groups [3,4,5].

NHL is less likely to be observed in either small or large intestine or in the rectum [6,7]. Over 90% of cases of NHL of the alimentary tract are lymphomas of the MALT type as well as large B-cell lymphomas [7].

DLBCL of the stomach is an aggressive lymphoma that may occur "de novo" or as a transformation of MALT lymphoma. DLBCL constitutes approximately 40-70% of all stomach lymphomas. Furthermore, diffused occasionally foci of DLBCL are detected in the infiltrations of the MALT lymphoma. Clinical symptoms of the stomach lymphoma are non-specific. In 70% of cases pains in the upper abdomen are reported, in 30% - dyspepsia. Approximately 40% of patients observe weight loss. Symptoms of bleeding or perforation of the alimentary tract are rarely seen at diagnosis. The disease may develop with or without affecting lymph nodes in the abdominal cavity. There have not been found clear risk factors of PG-DLBCL. Nonetheless, upon interview the patients are likely to report the symptoms of chronic atrophic gastritis or reduced immune system activity diseases such as infection with HIV virus. The role of *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of MALT lymphomas has been found to be significant while it is still not settled for DLBCL [5,7]

The symptoms of bone marrow affliction as well as an increase in the blood serum lactate dehydrogenase levels (LDH) are rather rare. In endoscopic examinations the macroscopic picture oftentimes resembles a non-specific gastritis or peptic ulcer, PG-DLBCL may have a multifocal location [1,2,3].

## WSTĘP

Chłoniaki zlokalizowane pierwotnie pozawęzłowo (PE; primary extranodal) spotykamy coraz częściej w praktyce klinicznej. Są to chłoniaki, które w momencie rozpoznania umiejscowione są w narządach lub tkankach innych niż węzły chłonne i śledziona. Stanowią one około 25-40% wszystkich nowo wykrytych przypadków chłoniaków nieziarniczych (NHL; non-Hodgkin lymphoma). Są one bardzo interesującą grupą chorób z charakterystycznymi cechami patologiczno-klinicznymi. Do czynników ryzyka należą przewlekłe zakażenia, obniżenie odporności i choroby autoimmunologiczne. Każdy typ chłoniaka nieziarniczego może manifestować się lokalizacją pozawęzłową [1].

Jednym z najczęściej spotykanych chłoniaków nieziarniczych o lokalizacji pozawęzłowej jest chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma). DLBCL występuje w wielu lokalizacjach. Może być umiejscowiony w ośrodkowym układzie nerwowym, w zatokach obocznych nosa, pierścieniu Waldeyera, kościach, sercu, nadnerczach, jądrach. Jest najpowszechniej spotykanym chłoniakiem występującym w przewodzie pokarmowym oraz w układzie rozrodczym kobiet. Występuje także w tarczycy i śródpiersiu [2].

Pierwotny chłoniak nieziarniczy żołądka (PG-NHL; primary gastric NHL) stanowi 60-75 % wszystkich przypadków chłoniaków przewodu pokarmowego. Częstotliwość występowania w krajach rozwiniętych wynosi 1 na 100 000 mieszkańców. PGL (primary gastric lymphoma) występuje najczęściej u mężczyzn głównie w 7. dekadzie życia, ale spotykany jest także w młodszych grupach wiekowych [3,4,5].

Rzadziej NHL umiejscawia się w jelicie cienkim i grubym oraz w odbytnicy [6,7]. Ponad 90% przypadków NHL przewodu pokarmowego stanowi chłoniak typu MALT oraz chłoniak z dużych komórek B [7].

DLBCL żołądka jest agresywnym chłoniakiem, który może występować „de novo” lub jako transformacja chłoniaka typu MALT. DLBCL stanowi około 40-70% wszystkich chłoniaków żołądka. Ponadto czasami stwierdza się ogniska DLBCL rozproszone w naciekach chłoniaka typu MALT. Kliniczne objawy chłoniaka żołądka są niespecyficzne. W 70% przypadków występują bóle w nadbrzuszu, w 30% dyspepsja. Około 40% chorych zgłasza spadek wagi ciała. Objawy krwawienia lub perforacji przewodu pokarmowego są rzadko opisywane w momencie rozpoznania choroby. Może przebiegać z/lub bez zajęcia węzłów chłonnych w jamie brzusznej. Nie ma jasno zbadanych czynników ryzyka PG-DLBCL, tym niemniej w wywiadzie często występuje przewlekłe zanikowe zapalenie śluzówki żołądka lub choroby przebiegające z obniżeniem odporności np. zakażenie wirusem HIV. W patogenezie chłoniaka typu MALT stwierdzono dużą rolę infekcji *Helicobacter pylori*, natomiast w DLBCL rola zakażenia *Helicobacter* jest dyskusyjna [5,7]

Dość rzadko obserwowane są objawy zajęcia szpiku kostnego, oraz zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej surowicy krwi (LDH). W badaniach endo-

DLBCL is characterized by the presence of CD20 particle on neoplastic cells. The prognostic significance of numerous other particles have been described in the literature as well. The expression of particles Bcl-6, HGAL, CD21, among others, secures a favorable prognosis. However, considerably more markers are associated with unfavorable prognosis as is the case with the expression of Bcl-2, CD5 [8,9].

DLBCL molecular subtypes have been distinguished by means of gene expression profiling (GEP) [10]. This division is related to the degree of B-cells differentiation. Within this division lymphomas of germinal center B cell-like (GCB) origin that manifest an expression profile typical of germinal B-cells and lymphomas, in which B lymphocytes evince an expression profile representative of activated B lymphocytes B (ABC; activated B cell-like) are discerned. The two subtypes entail varied prognosis. The GCB subtype correlates with longer survival and later recurrences. The prognosis is much poorer in subtype ABC [9,10]. The specification of subtypes GCB and ABC of DLBCL lymphoma is provided in Tab. 1 [24].

For years chemotherapy under the CHOP regime has been the standard treatment of nodular forms of NHL. Introduced in the 90s was the treatment with rituximab, a chimeric antibody against the surface antigen of CD20 B lymphocytes [5,7]. The randomized study by Coiffier et al. (GELA group), published in 2002, testifies to the significant role of immunochemotherapy with rituximab in DLBCL treatment. The study encompassed a group of 399 previously untreated patients over > 60 years of age with a diagnosis of DLBCL in the II - IV clinical stage under Ann Arbor classification. Patients were randomized, with group I receiving chemotherapy under the CHOP regime and group II - CHOP in combination with rituximab. Overall response rate in group II reached 76% and was significantly higher as opposed to group I, in which it totalled 63%. To be found significantly higher were also disease free survival rate (DFS) and overall survival rate (OS) assessed 24 months afterwards [10].

Currently, the therapy of choice in patients with DLBCL is rituximab in combination with antracycline-based chemotherapy (CHOP, CEOP or CNOP) [3,13]. The role of surgical intervention in the treatment of PG DLBCL has not been established [13,14]. The results of some studies indicate that gastrectomy at an early stage of disease may improve overall survival rates. Other measure taken is radiotherapy, usually to complement chemotherapy.

Despite common use of rituximab in the treatment of NHL, its effect has not been explained in full so far [11]. *In vitro* and *in vivo* examinations on animals suggest that one of the mechanisms behind the effect of rituximab is its ability to induce apoptosis. It seems that the mechanism involves the inhibition of at least two anti-apoptotic proteins: BCL-2 and BCL-xL. Studies from recent years show that jointly with doxorubicin rituximab exerts

skopowych obraz makroskopowy często przypomina niespecyficzne zapalenie żołądka lub wrzód trawienny, czasami PG-DLBCL może mieć lokalizację wieloogniskową [1,2,3].

DLBCL charakteryzuje się obecnością cząsteczki CD20 na komórkach nowotworowych. Opisano również znaczenie prognostyczne wielu innych cząsteczek. Do korzystnie rokujących zalicza się między innymi ekspresję cząstek Bcl-6, HGAL, CD21. Zdecydowanie więcej markerów wiąże się jednak z niekorzystnym rokowaniem np. ekspresja Bcl-2, CD5 [8,9].

Na podstawie profilu ekspresji genów (GEP; gene expression profiling) wyodrębniono podtypy molekularne DLBCL [10]. Podział ten jest zależny od stopnia zróżnicowania komórek B. Wyróżnia on chłoniaki wywodzące się z centrów rozrodczych (GCB; germinal center B cell-like) wykazujące profil ekspresji genów typowy dla germinalnych komórek B oraz chłoniaki, w których limfocyty B wykazują profil ekspresji reprezentatywny dla aktywowanych limfocytów B (ABC; activated B cell-like). Oba podtypy cechują się odmiennym rokowaniem. Podtyp koreluje z dłuższym przeżyciem i późniejszymi wznowami. W podtypie ABC rokowanie jest znacznie gorsze [9,10]. Charakterystykę podtypów GCB i ABC chłoniaka DLBCL ilustruje Tab. 1 [24].

Chemioterapia według schematu CHOP stanowiła przez wiele lat standard leczenia węzłowych postaci NHL. W latach 90. do leczenia wprowadzono rytuksymab, chimeryczne przeciwciało skierowane przeciw antygenowi powierzchniowemu CD20 limfocytów B [5,7]. Opublikowane w roku 2002 wyniki randomizowanego badania Coiffiera i wsp. (grupa GELA) udowodniły znaczącą rolę immunochemioterapii z rytuksymabem w leczeniu DLBCL. Badaniem objęto grupę 399 uprzednio nieleczonych chorych w wieku > 60 lat z rozpoznaniem DLBCL w stadium zaawansowania klinicznego II do IV według Ann Arbor. Chorych randomizowano, następnie grupa I otrzymywała chemioterapię według schematu CHOP, a grupa II CHOP w skojarzeniu z rytuksymabem. Odsetek całkowitych odpowiedzi w grupie II sięgał 76% i był znacząco wyższy w stosunku do grupy I, w której wynosił 63%. Istotnie wyższe były także odsetki przeżyć wolnych od choroby (DFS) i całkowitych (OS) oceniane po 24 miesiącach [10].

Aktualnie leczeniem z wyboru, u chorych na DLBCL jest zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią opartą na antracyklinach (CHOP, CEOP lub CNOP) [3,13]. Rola chirurgii w leczeniu PG DLBCL jest kontrowersyjna [13,14]. Wyniki niektórych badań sugerują, że we wczesnym stadium zaawansowania wykonanie gastrektomii może poprawić przeżycia całkowite. Stosowana jest również radioterapia, najczęściej jako uzupełnienie leczenia chemicznego.

Pomimo powszechnego zastosowania rytuksymabu w leczeniu NHL, jego działanie do tej pory nie zostało całkowicie wyjaśnione [11]. Badania *in vitro* i *in vivo* przeprowadzone na zwierzętach, sugerują, że jednym z mechanizmów działania rytuksymabu jest indukcja

an inhibitory effect on p38, which leads to decreased IL-10 secretion, less pronounced phosphorylation of STAT3 and, in consequence, a reduced expression of BCL-2, resulting in the apoptosis of neoplastic cells. Thus, chemotherapy combined with rituximab administration appears to be especially beneficial in case of DLBCL lymphomas evincing an excessive expression of BCL-2 in neoplastic cells [5,7,11]. Immunotherapy has proved beneficial also in case of lymphomas that fail to show an overexpression of BCL-2. Such an effect may arise, among others, because of the suppression of BCL-xL by means of proteins NF- $\kappa$ B and ERK1 [19].

### AIM

The aim of the study was to evaluate the course and outcome of the treatment of patients suffering from primary gastric diffuse large B-cell lymphoma, treated in the Centre of Oncology of Lubelska Land (COLL).

apoptozy. Wydaje się, że mechanizm ten polega na hamowaniu co najmniej dwóch białek antyapoptycznych: BCL-2 i BCL-xL. Badania ostatnich lat wykazały, że rytuksymab współdziałając z dokсорubicyną, hamuje aktywność p38, co z kolei wiąże się z mniejszym wydzielaniem IL-10, mniejszą fosforylacją STAT3 i w konsekwencji zmniejszoną ekspresją BCL-2, czego efektem jest apoptoza komórek nowotworowych. Szczególnie korzystne wydaje się zatem zastosowanie chemioterapii skojarzonej z rytuksymabem w przypadku chłoniaków DLBCL cechujących się nadmierną ekspresją BCL-2 w komórkach nowotworowych [5,7,11]. Okazało się jednak, że immunoterapia przynosi także dobre rezultaty w przypadku chłoniaków, które nie wykazują nadekspresji BCL-2. Może być to spowodowane między innymi supresją BCL-xL za pomocą białek NF- $\kappa$ B i ERK1 [19].

### CEL PRACY

Celem pracy była ocena przebiegu i wyników leczenia chorych na rozlanego chłoniaka z dużych komórek B pierwotnie umiejscowionego w żołądku, leczonych w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej (COZL).

Tab. 1.

Characteristic	GCB	ABC
Stem cell	Germinal centre B-cell	Non-germinal centre B-cell
Phenotype	CD10+/-; Bcl-6+	MUM1++; CD138+/-
Ontogenetic mechanism	Translocation of Bcl-2, amplification of 2p(c-rel)	Lesions in 3q; and in 18q; constitutive activation of NFkappaB
Karyotype	t(14;18)(q32;q21) lesions in 12q	Trisomia 3; additional 3q or 18q21-q22, deletion (6q21-q22)
Prognosis	Favorable	Poor
5-years' survival	60%	35%

Tab. 1.

Cecha	GCB	ABC
Komórka pierwotna	Komórka B ośrodka rozmnażania	Komórka B spoza ośrodka rozmnażania
Fenotyp	CD10+/-; Bcl-6+	MUM1++; CD138+/-
Mechanizm ontogenetyczny	Translokacja Bcl-2, amplifikacja 2p(c-rel)	Zmiany w 3q; i w 18q; konstytutywna aktywacja NFkappaB
Kariotyp	t(14;18)(q32;q21)zmiany w 12q	Trisomia 3; dodatkowae 3q lub 18q21-q22, delecja (6q21-q22)
Rokowanie	Pomyślne	Złe
5-letnie przeżycie	60%	35%

## MATERIAL AND METHODS

The study included 7 patients treated in COLL in the period 2003-2010 for primary gastric diffuse large B-cell lymphoma. The group comprised 3 women and 4 men. The patients' age ranged from 38 to 74 years, with the mean age tantamount to 52 years. In all patients the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma was established on the strength of the outcome of histopathological evaluation of tissue sections collected from the lesions in the stomach during endoscopic examinations. In laboratory tests, all patients demonstrated elevated blood sedimentation rate, while three of them – increased levels of LDH. The clinical stage was assessed in line with Ann Arbor's classification. The patients' characteristics in terms of population and clinical features are specified in Table 2.

The response to the therapy was evaluated on the basis of laboratory tests, computer tomography of the chest, abdominal cavity and pelvis. In all patients an endoscopic examination was performed, and, if applicable, tissue sections were collected for the purpose of histopathological evaluation. The surveillance period was calculated from the termination of treatment to the date of the last examination, which in all patients was conducted in October, 2010.

## RESULTS

Among the patients enrolled in the study, 4 initially underwent surgical treatment outside of COLL. 2 of these 4 were subject to complete and further 2 - to partial gastric resection. In the remaining 3 patients only systemic therapy was applied. Chemotherapy under the CHOP regime (endoxan 750mg/m<sup>2</sup> 1d + doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> 1d + vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> 1d + prednisone 100mg/day in 1-5 ds, cycles every 21 days) was implemented in one person treated in 2003. The remaining subjects received immunochemotherapy under the R-CHOP regime (rituximab 375mg/m<sup>2</sup> daily -1 + relevant medicines under the

## MATERIAŁ I METODA

Badaniem objęto 7 chorych leczonych w COZL w latach 2003-2010 z powodu rozlanego chłoniaka z dużych komórek B pierwotnie umiejscowionego w żołądku.

W grupie tej znajdowały się 3 kobiety i 4 mężczyzn. Wiek chorych wahał się od 38 do 74 lat, a średnia wynosiła 52 lata. U wszystkich chorych rozpoznanie rozlanego chłoniaka z dużych komórek B zostało ustalone na podstawie badania histopatologicznego wycinków tkankowych pobranych ze zmian w żołądku w trakcie badania endoskopowego. W badaniach laboratoryjnych, u wszystkich pacjentów obserwowano wzrost OB, a u trzech osób wzrost poziomu LDH. Stopień zaawansowania klinicznego oceniono wg klasyfikacji Ann Arbor. Charakterystykę populacyjno-kliniczną badanych chorych przedstawia Tabela 2.

Odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie badań laboratoryjnych, tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. U wszystkich chorych wykonywano badanie endoskopowe z ewentualnym pobraniem wycinków tkankowych do oceny histopatologicznej. Czas obserwacji liczono od zakończenia leczenia do daty ostatniego badania, które wśród wszystkich chorych przeprowadzono w październiku 2010 roku.

## WYNIKI

Spośród objętych badaniem chorych, 4 osoby pierwotnie były leczone operacyjnie poza COZL. U 2-ch osób wykonano całkowitą i dalszych 2-ch częściową resekcję żołądka. U pozostałych 3 chorych stosowano jedynie leczenie systemowe. Chemioterapię według schematu CHOP (endoksan 750mg/m<sup>2</sup> dz.1 + doxorubicyna 50mg/m<sup>2</sup> dz.1 + vinkrystyna 1,4mg/m<sup>2</sup> dz.1 + prednizon 100mg/dobę dz.1-5, cykle co 21 dni) zastosowano u jednej osoby leczonej w 2003 roku. Pozostali chorzy otrzymywali immunochemioterapię według schematu R-CHOP (rytuxymab 375mg/m<sup>2</sup> dz.1 + leki według schematu CHOP). Stosowano od 6 do 8 kursów leczenia. Wszyscy pacjen-

Tab. 2.

Patient	Sex	Age (years)	Tumor stage
1	K	59	IIB
2	M	57	IIIA
3	M	38	IIA
4	K	71	IVB
5	M	74	IIB
6	M	74	IVB
7	K	62	IIB

Tab. 2.

Chory	Płeć	Wiek (lata)	Stopień zaawansowania
1	K	59	IIB
2	M	57	IIIA
3	M	38	IIA
4	K	71	IVB
5	M	74	IIB
6	M	74	IVB
7	K	62	IIB



CHOP regime). From 6 to 8 cycles of the treatment were in place. In all patients the therapy was terminated and complete remission (CR) obtained, sustained throughout surveillance. The surveillance duration ranged from 3 to 79 months (Tab. 3).

The tolerance to chemotherapy and immunochemotherapy was satisfactory. The most common to be seen were haematological complications of grade I and II in compliance with the WHO scale. Hematotoxicity of grade III and IV was seen in two patients, in which leukopenia and granulocytopenia grade III and IV as well as anemia grade IV were present. One woman demonstrated unfavorable symptoms with respect to the alimentary tract such as diarrhea grade III. Another patient suffered pulmonary vein thrombosis, which was treated by means of low-molecular-weight heparin.

## DISCUSSION

The alimentary tract is the most common for extranodular NHL to be found (30 - 40 % of cases). In 60-70% NHLs are seen in the stomach. Their incidence is lower in the small intestine, caecum, colon and rectum. Among PE-NHL subtypes a diffuse large B-cell lymphoma prevails [6].

An optimal therapy of a restricted form of primary gastric lymphoma remains an issue under discussion [13]. A review of available literature indicates that the majority of PGL-related studies were conducted on relatively small groups of patients [1,4]. The conviction brandished until recently was that the first-line therapy of PGL patients, especially at an early stage, should be gastrectomy [5,8]. The fact in favour of the interpretation was that

ci zakończyli leczenie. Po zakończeniu leczenia, u wszystkich chorych uzyskano całkowitą remisję (CR), utrzymującą się w okresie obserwacji. Czas obserwacji wahał się od 3 do 79 miesięcy (Tab. 3).

Tolerancja chemioterapii i immunochemioterapii była dobra. Najczęściej obserwowano powikłania hematologiczne I i II stopnia według skali WHO. Toksyczność hematologiczną III i IV stopnia odnotowano, u dwóch chorych, u których stwierdzono leukopenię i granulocytopenię III i IV stopnia oraz niedokrwistość IV stopnia. U jednej chorej obserwowano objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego w postaci biegunki III stopnia, natomiast u innego z badanych pacjentów wystąpiła zakrzepica żył płucnych, w leczeniu której stosowano heparynę drobnocząsteczkową.

## DYSKUSJA

Przewód pokarmowy jest najczęściej opisywanym obszarem pozawęzłowej lokalizacji NHL (30 - 40 % przypadków). W 60-70% umiejscawiają się one w żołądku. Rzadziej w jelicie cienkim, kątnicy, okrężnicy oraz odbytnicy. Najczęstszym podtypem histologicznym PE-NHL jest rozlany chłoniak z dużych limfocytów B [6].

Optymalne leczenie ograniczonej postaci pierwotnego chłoniaka żołądka ciągle pozostaje przedmiotem dyskusji [13]. Przegląd literatury wskazuje, że większość badań dotyczących PGL przeprowadzonych było na stosunkowo małych grupach chorych [1,4]. Do niedawna panowało przekonanie, że leczeniem pierwszej linii chorych na PGL, zwłaszcza we wczesnym stadium zaawansowania, powinna być gastrektomia [5,8]. Przemawiał za tym fakt, że u chorych, u których chemioterapia poprze-

Tab. 3.

Patient	Surgical treatment	Systemic treatment	Cycles number	Response to treatment	Surveillance duration (months)	Current condition
1	Partial gastric resection	CHOP	7	CR	79	CR
2	Partial gastric resection	RCHOP-21	7	CR	51	CR
3	Complete gastric resection	RCHOP-21	8	CR	28	CR
4	Complete gastric resection	RCHOP-21	6	CR	15	CR
5	N/A	RCHOP-21	8	CR	9	CR
6	N/A	RCHOP-21	8	CR	3	CR
7	N/A	RCHOP-21	8	CR	3	CR

Tab. 3.

Chory	Leczenie operacyjne	Leczenie systemowe	Liczba kursów	Odpowiedź na leczenie	Czas obserwacji (mies.)	Stan obecny
1	Częściowa resekcja żołądka	CHOP	7	CR	79	CR
2	Częściowa resekcja żołądka	RCHOP-21	7	CR	51	CR
3	Całkowita resekcja żołądka	RCHOP-21	8	CR	28	CR
4	Całkowita resekcja żołądka	RCHOP-21	6	CR	15	CR
5	NIE	RCHOP-21	8	CR	9	CR
6	NIE	RCHOP-21	8	CR	3	CR
7	NIE	RCHOP-21	8	CR	3	CR

the patients who were subject to surgical treatment prior to chemotherapy experienced longer survival rates. What is more, lesser risk of bleeding and perforation of the alimentary tract was a frequent indication for surgical treatment during chemotherapy and radiotherapy.

It has been stated that the success of the surgical treatment depends on the size of the tumor, the extent to which it infiltrates the stomach wall and affect regional lymph nodes [6,8]. With reference to these findings, it has been concluded that patients with high risk factors should be subject to systemic chemotherapy, mainly CHOP or other regimes based on antracyclins application in order to prevent the disease recurrence after gastrectomy [3,4,11].

In recent years the advantage of conservative treatment, mainly consisting of chemotherapy, has been advocated. The studies to confirm it are Yassira Sbitti et al.[21]'s retrospective study of 2010 conducted in group of 82 PGL patients. Among the patients enrolled, 30 were subject to complete gastrectomy, with subsequent chemotherapy under the CHOP regime. However, 52 patients underwent exclusive chemotherapy. Both groups were similar in terms of clinical features and both received independent therapeutic doses. Among patients who were given a conservative treatment, CR was reached in 87 %, PR in 6% of cases. The disease progression was detected in 7% of patients. 3 and 2 patients, respectively, were subject to urgent gastrectomy because of stomach perforation or bleeding from the alimentary tract [21]. After five years of surveillance, the rates of DFS and OS were at, respectively, 86.67 % and 93.33% in the first and second group. No statistically significant difference between DFS and OS has been found in the two groups of patients, which shows that surgical therapy is not indispensable in an efficient therapy of PGL [21].

The results obtained by Raderer et al. [23] and published in 2010 also demonstrate that chemotherapy as first line treatment in PGL, including DLBCL, facilitates complete remission in a considerable percentage of patients. Maor et al.[3] in 1990 found that 76 % patients who were solely subject to OS chemotherapy have seen complete remission after 6 years. Relatively few studies deal with complex chemotherapy based on antracyclins in combination with rituximab, in patients with PG DLBCL [1,4,17]. In 2010 Leopardo et al. [22] published a retrospective study performed on a group of 60 patients, which assessed the efficacy of immunochemotherapy in the treatment of PG DLBCL. The patients were divided into two groups: A and B. Group A was under the CHOP regime, while group B were given CHOP-related medicines in combination with rituximab. Significant variations in the overall responses to the therapy were detected between the two groups. In group A, CR reached 76.6% as opposed to 100 % in group B. Whereas DFS 5 years into the surveillance amounted to 73.3 % in group A and 100 % - in group B. The enhancement of chemotherapy with rituximab markedly increased the rate of CR, as well as DFS and OS [22].

dzona była leczeniem operacyjnym stwierdzano dłuższe całkowite przeżycie. Ponadto nierzadko wskazaniem do zabiegu operacyjnego było zmniejszenie ryzyka krwawienia i perforacji przewodu pokarmowego w trakcie chemioterapii i radioterapii.

Stwierdzono, iż powodzenie leczenia chirurgicznego zależy od wielkości guza, stopnia naciekania ściany żołądka i zajęcia regionalnych węzłów chłonnych [6,8]. W związku z tym uznano, że u chorych z wysokimi czynnikami ryzyka zastosowanie systemowej chemioterapii, głównie CHOP i podobnych schematów opartych na antracyklinach może zapobiec wznowie choroby po gastrektomii [3,4,11].

W ostatnich latach zdecydowanie podkreśla się przewagę leczenia zachowawczego, opartego na chemioterapii. Potwierdzają to między innymi opublikowane w roku 2010 wyniki retrospektywnego badania Yassira Sbitti i wsp.[21] przeprowadzone w grupie 82 chorych na PGL. Spośród nich 30 chorych poddano totalnej gastrektomii, z następową chemioterapią według schematu CHOP. Natomiast, u 52 chorych zastosowano tylko chemioterapię. Obie grupy były podobne pod względem charakterystyki klinicznej i obie otrzymały leczenie w dawkach należnych. Wśród chorych leczonych zachowawczo CR uzyskano w 87 %, PR w 6% przypadków. Progresa choroby wystąpiła u 7% pacjentów. Pilnej gastrektomii z powodu perforacji żołądka i krwawienia z przewodu pokarmowego poddano odpowiednio 3 i 2-ch chorych [21]. Po 5 latach obserwacji odsetki DFS i OS wynosiły w grupie pierwszej odpowiednio 86.69 % i 90.0 %, w grupie drugiej 86.67 % i 93.33%. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy DFS i OS w obu porównywanych grupach chorych, co dowodzi, iż leczenie chirurgiczne nie jest niezbędne dla skutecznej terapii PGL [21].

Opublikowane w roku 2010 wyniki badań Raderer i wsp. [23] również wykazały, że zastosowanie chemioterapii, jako leczenia pierwszej linii w PGL w tym DLBCL umożliwia uzyskanie całkowitej remisji u dużego odsetka chorych. Maor i wsp.[3] w 1990 r. opisali, że u chorych, u których zastosowano wyłącznie chemioterapię OS po 6 latach wynosił 76 %. Stosunkowo niewiele jest badań oceniających zastosowanie złożonej chemioterapii opartej na antracyklinach w skojarzeniu z rytuksymabem, u chorych na PG DLBCL [1,4,17]. W 2010 r. Leopardo i wsp. [22] opublikowali wyniki retrospektywnego badania przeprowadzonego w grupie 60 chorych, które oceniało skuteczność immunochemioterapii w leczeniu PG DLBCL. Chorych podzielono na dwie grupy A i B. Grupę A leczono według schematu CHOP, a w grupie B podawano CHOP w skojarzeniu z rytuksymabem. Pomiedzy obiema grupami chorych stwierdzono znamienne różnice całkowitych odpowiedzi na leczenie. W grupie A, CR wynosiła 76.6% w porównaniu do 100 % w grupie B. Natomiast DFS po 5 latach obserwacji wynosił 73.3 % w grupie A i 100 % w grupie B. Dodanie rytuksymabu do chemioterapii znamienne zwiększyło odsetek CR, a także DFS i OS [22].

It is to be borne in mind that in patients with massive tumors bleeding from the neoplastic lesion or gastric perforation may occur during chemotherapy [11,12, 21]. Most of the studies indicate that complications are rather rare and correspond to, respectively, 2.1 % and 1.7 % of patients who are administered only chemotherapy. The result of the studies herein reveal that the role of surgical treatment is less significant than it had been assumed theretofore [ 11,12,21].

## CONCLUSIONS

In the study presented herein, all patients with diagnosed gastric DLBCL showed a very positive response, namely CR, to first-line systemic therapy. It should be underscored that 4 out of the patients treated underwent partial or complete gastrectomy outside of COLL prior to qualification for immunochemotherapy. Whereas, the three remaining patients treated, were subject exclusively to chemotherapy in combination with rituximab. Immunochemotherapy was well tolerated. No serious complications were seen. There is no denying that the small number of patients does not allow for too far-fetched conclusions. However, the results we have obtained so far seem to corroborate the current views on the efficacy of chemotherapy based on antracyclins and combined with rituximab as a first line treatment of gastric DLBCL, in the absence of initial surgical treatment.

Należy pamiętać, że u chorych ze znaczną masą guza, w trakcie chemioterapii może dojść do krwawienia ze zmiany nowotworowej oraz perforacji żołądka [11,12, 21]. Większość badań wskazuje jednak, że powikłania te występują stosunkowo rzadko i dotyczą odpowiednio 2.1 % oraz 1.7 % pacjentów otrzymujących wyłącznie chemioterapię. Wyniki tych badań wskazują na mniejszą rolę leczenia operacyjnego niż wcześniej zakładano [11, 12, 21].

## PODSUMOWANIE

W przedstawionym badaniu, u wszystkich chorych z rozpoznaniem DLBCL żołądka uzyskano bardzo dobrą odpowiedź w postaci CR na leczenie systemowe pierwszej linii. Należy podkreślić, że 4 spośród objętych badaniem chorych miało wykonaną poza COZL częściową lub całkowitą gastrektomię przed kwalifikacją do immunochemioterapii. Natomiast, u pozostałych 3 chorych leczonych w ciągu ostatnich 2 lat zastosowano wyłącznie chemioterapię w skojarzeniu z rytuksymabem. Immunochemioterapia była dobrze tolerowana. Nie obserwowano poważnych powikłań. Oczywiście jest, że stosunkowo mała liczba przedstawionych chorych nie upoważnia do wyciągnięcia zbyt daleko idących wniosków. Jednak uzyskane przez nas wyniki wydają się potwierdzać obecne poglądy dotyczące skuteczności chemioterapii opartej na antracyklinach i skojarzonej z rytuksymabem, jako leczenia pierwszej linii DLBCL-żołądka, bez wstępnego leczenia chirurgicznego.



## References/Piśmiennictwo:

1. Shiu MH, Nisce LZ, Pinna A i wsp.: Recent results of multimodal therapy of gastric lymphoma. *Cancer* 1986; 58:1389-99.
2. Bellesi G, Alterini A, Messori A i wsp.: Combined surgery and chemotherapy for the treatment of primary gastrointestinal intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Cancer* 1989; 60:244-8.
3. Ferruci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Journal Compilation Brit Journ of Haematol* 2006; 521-538
4. Judith A. Ferry, M. Extranodal Lymphoma. *Arch Pathol. Lab.Med.-Vol 1322; April 2008; 565-578*
5. Leopardo D, Di Lorenzo G, De Renzo A, Federico A, Luponio A, Buonerba C, Matano E, Merola G, Imbimbo M, Montesarchio E, Rea A, Merola MC, De Placido S, Palmieri G : Efficacy of rituximab in gastric diffuse large B cell lymphoma patients *World Journ Gastroenterol* 2010; 16(20): 2526-2530
6. Zepeda-Gomez S, Camacho J, Oviedo-Cardenas E, Lome-Maldonado C. Gastric infiltration of diffuse large B-cell lymphoma: Endoscopic diagnosis and improvement of lesions after chemotherapy. *www.wjgnet.com* 2008; 4407-4409.
7. Psyri A, Papageorgiou S, Economopoulos T: Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management - *An of Oncolog* 2008; 1992-1999
8. Sehn L.H. : Optimal use of prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma. *ASH 2006; Hematology Education Program Book 2006: 297*
9. Sulek K., Sawicki W., Sulek-Piatkowska A, Wajs J., Gawroński K: *Niezbędnik hematookologa 2010;*
10. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, i wsp. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-511.
11. Kai Fu, Dennis D. Weisenburger, W.L. Choi, Kyle D. Perry LM, Smith, Xinlan Shi, Hans CP, Greiner TC, Bierman PJ, Bociek RG, Armitage JO, Chan WO, Vose JM: Addition of Rituximab to Standard Chemotherapy Improves the Survival of Both the Germinal Center B-Cell-Like and Non-Germinal Center B-Cell-Like Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma *Journal of Clinical Oncology, Vol 26; 28 2008;*
12. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-242
13. Sbitti Y, Ismaili N, Bensouda Y, Kadiri ZH, Ichou M and Errihani H: Management of stage one and two-E gastric large B-cell lymphoma: chemotherapy alone or surgery followed by chemotherapy? *Jour of Hematolog and Oncolog* 2010; 3:23
14. Brands F, Mo'nig SP, Raab M: Treatment and prognosis of gastric lymphoma. *Eur J Surg* 1997; 163:803-813
15. Salles G, Herbrecht R, Tilly H i wsp.: Aggressive primary gastrointestinal lymphomas: review of 91 patients treated with the LNH-84 regimen. A study of the Groupe d'Etude des Lymphomes Agressifs. *Am J Med* 1991, 90:77-84.
16. Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, Eckert F, Hansmann M, Hedderich J., Takahashi H, Lennert K: Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology* 1991; 101:1159-1170
17. Tondini C, Giardini F, Bezztti P i wsp.: Combined modality treatment for primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: The Milan Cancer Institute experience. *Ann Oncol* 1993; 4:831-7. *Clin Oncol* 1990; 8:266-271.
18. Maor MH, Velasquez WS, Fuller LM, Silvermintz KB: Stomach preservation in stage IE and stage IIE gastric non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1990; 8:266-271.
19. Aviles A, Nambo MJ, Neri N i wsp.: The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg* 2004; 240:44-50.
20. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS i wsp.: The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004; 240:28-37.
21. Schwarz RJ, Connors JM, Schmidt N i wsp: Diagnosis and management of stage IE and stage IIE gastric lymphomas. *Am J Surg* 1993; 165:561-5.
22. Rosenfeld A., Hoeller S., Ost G. Clinical impact of gene expression profiling in aggressive Lymphoma. *EHA Congres. Hematology Education Program* 2006; 1:147
23. Yu-Shin Hung MD; Tung-Liang Lin, Ming-Chung Kuo, Tzung-Chih Tang, Po Dunn, Po-Nan Wang, Jin-Hou Wu, Hung Chang, Tseng-Tong Kuo, Lee-Yung Shih. Primary Gastric Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Chang Gung Med.J.Vol 2008; 159-166.*
24. Raderer M, de Boer JP: Role of chemotherapy in gastric MALT lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma and other lymphomas, *Best Pract & Res Clin Gastroent* 2010; 24:19-26.