

# Chłoniak grudkowy

Ewa Lech-Marańda

## Definicja

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Limfocyty B mają charakter centrocytów (małe lub średnie komórki z wpuklonym jądrem) lub centroblastów (duże komórki z 1–3 obwodowo położonych jąder). W zależności od liczby centroblastów ocenianych w dużym mikroskopowym polu widzenia wyróżnia się 3 podtypy FL: G1, G2, G3 (A i B). W patomorfologicznym rozpoznaniu FL należy również podać, jaki procent nacieku chłoniaka stanowi naciek o charakterze grudkowym (tab. 28).

## Epidemiologia

Chłoniak grudkowy jest drugim [po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*)] pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) obserwowanym w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. Stanowi około 20% wszystkich NHL i 70% chłoniaków indolentnych (powolnych) z roczną zapadalnością wynoszącą 3–5 przypadków na 100 000 osób na rok. W Polsce FL rozpoznawany jest rzadziej. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60 lat, nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1).

## Etiopatogeneza

Chłoniak ten wywodzi się z klonalnej komórki B pochodzącej z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Charakterystycznym zaburzeniem genetycznym obserwowanym u 80–90%

**Tabela 28. Klasyfikacja patomorfologiczna chłoniaka grudkowego**

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

\*Naciek musi zawierać centrocyty, a komórki chłoniakowe muszą mieć immunofenotyp charakterystyczny dla chłoniaka grudkowego lub t(14;18). Jeśli rozlany naciek zawiera > 15 centroblastów w dużym polu widzenia, należy rozpoznać chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z obecnością chłoniaka grudkowego w stopniu G1–2, G3A lub G3B

chorych jest obecność nabytej translokacji t(14;18) (q32;q21), w wyniku której dochodzi do przeniesienia fragmentu chromosomu zawierającego gen *BCL2* (18q21.3) w region genu kodującego łańcuch ciężki immunoglobulin (*IGH* — 14q32.33). W wyniku tej rearanżacji dochodzi do niekontrolowanej aktywacji *BCL2* i nadprodukcji antyapoptotycznego białka BCL2. Wydaje się jednak, że sama obecność t(14;18) nie jest wystarczająca dla powstania FL, wykazano bowiem jej występowanie również u osób zdrowych, choć znaczenie tego zjawiska nie jest do końca znane. Proces limfopatogenezy szczegółowo omówiono w rozdziale *Patogeneza nowotworów układu chłonnego*.

## Obraz kliniczny

Głównym objawem klinicznym FL jest limfadenopatia, najczęściej bezobjawowa. Węzły chłonne powiększają się zazwyczaj powoli, są niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmienną, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety. Okresowe zmniejszanie się rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych nie jest objawem różnicującym pomiędzy limfadenopatią o podłożu chłoniakowym i reaktywnym, gdyż samoistne częściowe lub całkowite ustąpienie limfadenopatii jest bardzo rzadko obserwowane również w przebiegu FL. Często stwierdza się zajęcie innych narządów limfatycznych, na przykład śledziony czy pierścienia Waldeyera, rzadziej natomiast narządów pozalimfatycznych, takich jak skóra, przewód pokarmowy (głównie dwunastnica), przydatki oka, piersi, jądra. Większość chorych w momencie rozpoznania ma zaawansowaną chorobę w stopniu III lub IV według skali Ann Arbor, a jedynie 1/3 chorych jest w stadium zaawansowania I–II (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*; tab. 34). W przypadku FL, podobnie jak w innych powolnych NHL, objawy ogólne występują rzadko, zwykle w okresie progresji lub znacznego zaawansowania choroby, a także w przebiegu transformacji FL w DLBCL.

U 60–70% chorych dochodzi do nacieku chłoniaka w szpiku kostnym (BM, *bone marrow*). W późniejszych fazach choroby komórki chłoniakowe mogą być obecne we krwi obwodowej. Oprócz zwiększonej leukocytozy zajęcie szpiku kostnego może objawiać się niedokrwistością i małopłytkowością z wyparcia. Niedokrwistość towarzysząca FL nie zawsze świadczy

o zajęciu BM przez chłoniaka. Może być spowodowana zespołem wielu czynników prowadzących do niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD, *anemia of chronic disorders*), niedokrwistością o podłożu hemolitycznym lub sekwestracyjnym w przebiegu powiększenia śledziony (hipersplenizm), a także ostrą lub przewlekłą utratą krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego i/lub towarzyszącą skazą krwotoczną małopłytkową.

## Kryteria rozpoznania

Ostateczne rozpoznanie FL opiera się na badaniu histopatologicznym węzła chłonnoego (lub rzadziej zmiany pozawęzłowej) rozszerzonym o badania immunohistochemiczne. Immunofenotypowo komórki FL charakteryzują się ekspresją sIg (IgM, IgD, IgG lub rzadko IgA), CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10, BCL2 (85–90% przypadków) i BCL6. Barwienia w kierunku CD5, CD43 i IRF4/MUM1 są z reguły ujemne. Należy podkreślić, że FL G3, a zwłaszcza 3B, może być CD10– i BCL2–, przy zachowanej ekspresji BCL6, ale w takich przypadkach zwykle antygen IRF4/MUM1 jest dodatni (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

W wyjątkowych przypadkach, kiedy dostęp do węzła chłonnoego jest utrudniony, można rozpoznać FL na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC), ale tylko w połączeniu z badaniami immunofenotypowymi, reakcją łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) w celu oceny rearanżacji *IGHV* i *TCR* oraz badaniem fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) w kierunku obecności typowych translokacji. Na podstawie BAC nie można określić stopnia histologicznego FL.

## Ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne FL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (FLIPI, *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) (tab. 29). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność. W tym celu u każdego chorego z rozpoznaniem FL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe.

Badania obrazowe umożliwiają wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji FL niedostępnych w badaniu przedmiotowym. Do badań tych zaliczają się: tomografia komputerowa (KT) klatki piersiowej ± szyi (głównie w celu określenia rozległości miejscowego nacieku), jamy brzusznej i miednicy; rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*), który jest badaniem z wyboru przy różnicowaniu zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN); badania

**Tabela 29. Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2**

| FLIPI  | FLIPI2   |
|--|--|
| Wiek > 60 lat<br>Stadium III–IV wg Ann Arbor<br>Hb < 12 g/dl<br>Liczba zajętych miejsc węzłowych > 4<br>LDH > górnej granicy normy | Wiek > 60 lat<br>Zajęcie szpiku kostnego<br>Hb < 12 g/dl<br>Węzły chłonne > 6 cm<br>$\beta_2$ -mikroglobulina > górnej granicy normy |

Hb — hemoglobina; LDH — dehydrogenaza mleczanowa

endoskopowe, które wykonuje się w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego. Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) może pomóc u chorych ze zlokalizowanym FL w wykluczeniu innych ognisk chłoniaka lub — jeśli zachodzi takie podejrzenie — w wykryciu jego transformacji (nie zastępuje badania histopatologicznego). Ponadto w każdym przypadku należy wykonać mielogram i trepanobiopsję szpiku, morfologię krwi obwodowej z rozmazem, badania biochemiczne wydolności wątroby i nerek, badania aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), stężenia  $\beta_2$ -mikroglobuliny, proteinogram i immunoelektroforezę, odczyn Coombsa, badania wirusologiczne w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i typu C (HCV, *hepatitis C virus*), ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), USG serca u chorych przed planowanym leczeniem antracyklinami.

W wybranych przypadkach należy wykonać badania cytogenetyczne i molekularne, które pozwalają na ocenę klonalności komórek limfoidalnych (rearanżacja łańcuchów lekkich i ciężkich Ig) oraz identyfikację charakterystycznych dla FL zaburzeń genetycznych. Badania te wykonuje się klasyczną metodą prążkową, metodą FISH i/lub za pomocą badań molekularnych (PCR, RT-PCR). Badania genetyczne wykonuje się w przypadkach wątpliwych, ale są także wykorzystywane do monitorowania choroby resztkowej. W klasycznej postaci FL obecna jest translokacja t(14;18) (q32;q21), rzadziej dochodzi do translokacji *BCL2* w region genów kodujących łańcuchy lekkie Ig, to jest t(2;18)(p11;q21) lub t(18;22)(q21;q11). W przebiegu FL mogą pojawić się również inne aberracje kariotypu, takie jak +7, +18, 3q27-28/*BCL6*, 6q23-26 i -17p/*TP53*, przy czym dwie ostatnie mają niekorzystne znaczenie prognostyczne. W przypadku transformacji FL w DLBCL dochodzi do inaktywacji *TP53*, *CDKN2A* (*p16INK4A*) i aktywacji *MYC*.

## Czynniki rokownicze

W przypadku FL Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI, *International Prognostic Index*) opracowany dla chorych na DLBCL jest mniej przydatny ze względu na niewielką liczbę chorych w grupie wysokiego ryzyka i stosunkowo małą różnicę pomiędzy przeżyciem chorych w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka. Dlatego na podstawie analiz retrospektywnych, których punktem końcowym było całkowite przeżycie (OS, *overall survival*), dla pacjentów z FL opracowano wskaźnik rokowniczy FLIPI. Z kolei w 2009 roku opublikowano indeks FLIPI2 oparty na wynikach badań prospektywnych, w których większość chorych leczono rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab i których punktem końcowym był czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*). Parametry składające się na FLIPI i FLIPI2 oraz prawdopodobieństwa PFS i OS w poszczególnych grupach ryzyka przedstawiono odpowiednio w tabelach 29 i 30.

## Różnicowanie

W diagnostyce różnicowej FL należy uwzględnić inne NHL z małych limfocytów B, w szczególności przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), chłoniaka z komórek płaszczą (MCL, *mantle cell lymphoma*), śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL, *splenic B-cell marginal zone lymphoma*) i chłoniaka limfoplazmocytozowego (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3A).

**Tabela 30. Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od grupy ryzyka według FLIPI i FLIPI2**

| FLIPI     |                  |            |                 |                  |
|-----------|------------------|------------|-----------------|------------------|
| Ryzyko    | Liczba czynników | Chorzy (%) | 5-letnie OS (%) | 10-letnie OS (%) |
| Niskie    | 0–1              | 36         | 91              | 71               |
| Pośrednie | 2                | 37         | 78              | 51               |
| Wysokie   | ≥ 3              | 27         | 53              | 36               |
| FLIPI2    |                  |            |                 |                  |
| Ryzyko    | Liczba czynników | Chorzy (%) | 3-letni PFS (%) | 5-letni PFS (%)  |
| Niskie    | 0–1              | 20         | 91              | 80               |
| Pośrednie | 2                | 53         | 69              | 51               |
| Wysokie   | ≥ 3              | 27         | 51              | 19               |

OS — przeżycie całkowite; PFS — przeżycie wolne od progresji

Należy pamiętać, że w bardzo rzadkich przypadkach u chorych na FL obserwuje się naciek szpiku odpowiadający DLBCL, co zmienia podejście do ich leczenia. Nieco częściej obserwuje się sytuację odwrotną, to jest naciek szpiku kostnego przez komórki FL, a w pozaszpikowej lokalizacji obecność DLBCL.

## Leczenie

Decyzję, czy u chorego na FL można zastosować powszechnie używaną w indolentnych NHL strategię uważnej obserwacji (*watch and wait*), czy też wymaga on włączenia leczenia, należy opierać na kryteriach opracowanych przez *Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires* (GELF) lub *British National Lymphoma* (BNL). Obecność jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii (tab. 31). U chorych bezobjawowych z małą masą guza generalnie stosuje się strategię obserwacji bez leczenia, a u 5–25% pacjentów obserwuje się nawet samoistne regresje FL.

**Tabela 31. Wskazania do rozpoczęcia terapii u chorych na chłoniaka grudkowego według *Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires* (GELF) i *British National Lymphoma* (BNL)**

| GELF  | BNL  |
|---|--|
| Masa węzłowa lub pozawęzłowa ≥ 7 cm<br>Zajęcie ≥ 3 miejsc węzłowych i każde ≥ 3 cm<br>Splenomegalia > 16 cm w badaniu KT<br>Naciekanie/ucisk na narządy<br>Wysięk opłucnowy lub do jamy otrzewnej<br>Objawy ogólne<br>Cytopenia (Hb < 10 g/dl, WBC < 1,0 g/l, PLT < 100 g/l)<br>Obecność komórek chłoniaka we krwi > 5 g/l<br>Aktywność LDH > normy lub stężenie $\beta_2$ -mikroglobuliny ≥ 3 g/dl | Objawy ogólne lub świąd skóry<br>Szybka uogólniona progresja chłoniaka<br>Naciek w szpiku (Hb ≤ 10 g/dl, WBC < 3 g/l, PLT < 100 g/l)<br>Naciek narządów zagrażający życiu<br>Naciek nerek lub wątroby<br>Zmiany w kościach |

Hb — hemoglobina; KT — tomografia komputerowa; LDH — dehydrogenaza mleczanowa; PLT — liczba płytek krwi; WBC — liczba krwinek białych

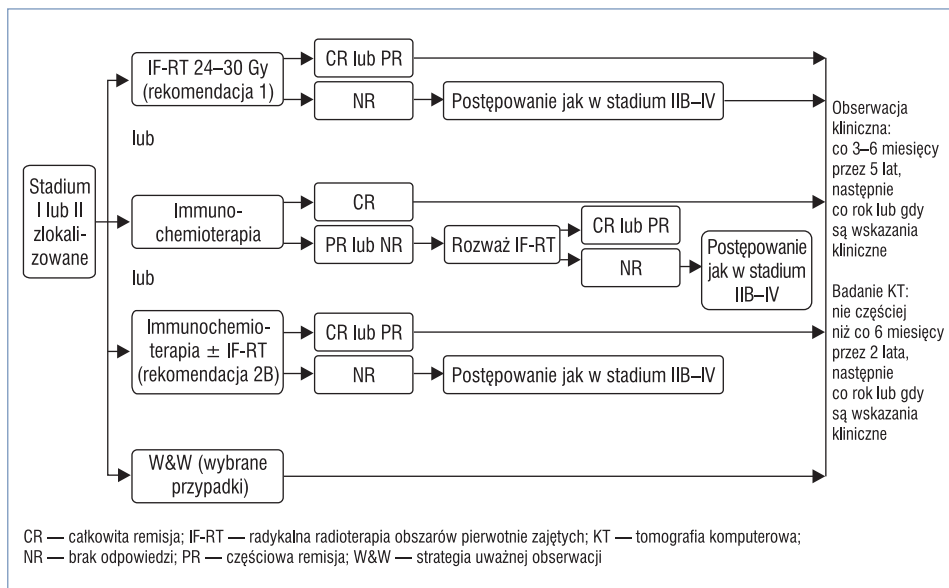
## Leczenie indukujące remisję

Strategia terapeutyczna u chorych na FL zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka oraz od stopnia zaawansowania klinicznego według skali Ann Arbor. Pacjenci z FL G3 (G3A i G3B) powinni być leczeni jak chorzy na DLBCL (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*). U chorych w stadium I i II (bez *bulky tumor*) według Ann Arbor należy podjąć próbę radykalnej terapii, mimo że nie mają oni klasycznych wskazań do rozpoczęcia leczenia. Uważa się, że w przypadku zlokalizowanego FL, w przeciwieństwie do stadiów zaawansowanych, jest szansa na całkowite wyleczenie. Postępowaniem rekomendowanym przez większość badaczy, w tym *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), jest radykalna radioterapia obszarów pierwotnie zajętych (IF-RT, *involved field radiotherapy*) w dawce 24–30 Gy. Należy jednak podkreślić, że aby mieć pewność, iż u chorego nie są zajęte inne obszary węzłowe lub pozawęzłowe, trzeba przeprowadzić dokładną diagnostykę, włącznie z badaniem PET w wątpliwych przypadkach. W sytuacji kiedy toksyczność radioterapii będzie przewyższała potencjalne korzyści, zaleca się jedynie obserwację.

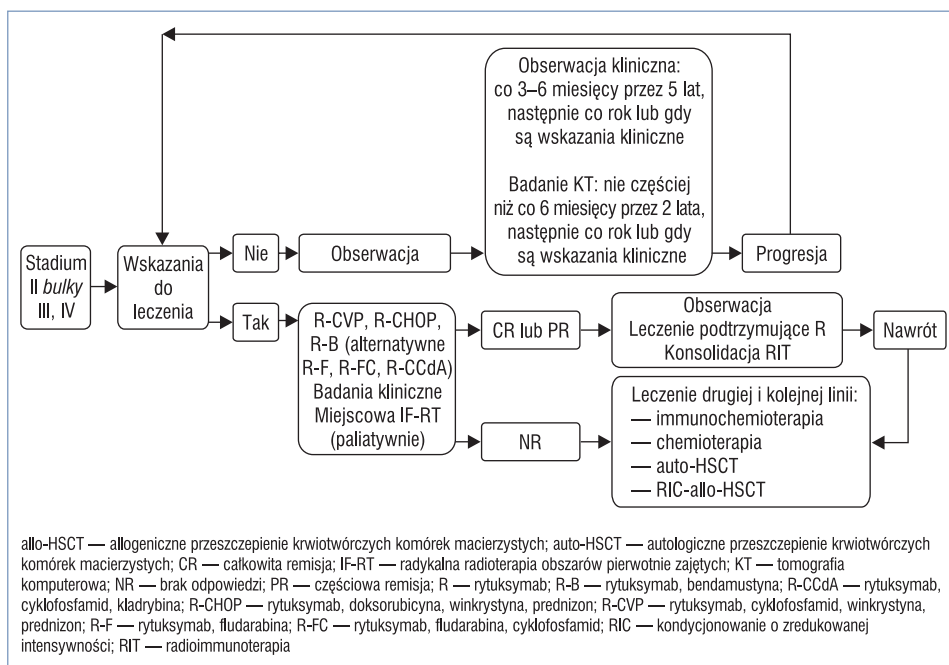
Alternatywną opcją wobec IF-RT jest immunochemioterapia z IF-RT lub bez. Chorzy, którzy uzyskają całkowitą remisję (CR) lub częściową (PR, *partial remission*), powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy są kliniczne wskazania. Badania KT powinny być wykonywane nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co rok lub kiedy są wskazania kliniczne. Pacjenci, którzy nie odpowiedzą na leczenie, powinni być poddani takiej terapii jak chorzy z zaawansowanym FL. Schemat postępowania u chorych na zlokalizowanego FL w stadium I–II przedstawiono na rycinie 11.

Chorzy z zaawansowanym FL (stadium II *bulky* oraz III–IV wg Ann Arbor) powinni być leczeni wówczas, gdy spełnione są kryteria GELF lub BNL. W decyzji o leczeniu należy brać pod uwagę preferencje chorego, ale jeśli zdecydowanie chce on być leczony przy braku wskazań do takiego postępowania, należy raczej kierować takiego chorego do badań klinicznych przeznaczonych dla pacjentów z tej grupy. Rekomendowanym leczeniem pierwszej linii jest immunochemioterapia według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon). W ostatnich latach wykazano, że schemat R-B (rytuksymab, bendamustyna) jest mniej toksyczny i daje dłuższy PFS w porównaniu z R-CHOP, ale odsetki OS są porównywalne (ryc. 12).

Alternatywę stanowią schematy oparte na rytuksymabie i analogach puryn, takie jak R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) czy R-CCdA (rytuksymab, cyklofosfamid, kładrybina). Jednak z uwagi na trudności z uzyskaniem odpowiedniej liczby komórek CD34+ w trakcie mobilizacji schematy te nie powinny być stosowane u młodych chorych, którzy są potencjalnymi kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Leczenie analogami puryn należy zarezerwować dla tych chorych na FL, u których procedura auto-HSCT nie będzie w przyszłości brana pod uwagę. Liczba cykli powinna mieścić się w zakresie 4–8, ale wynosić nie więcej niż 2 cykle po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na leczenie. Przy przeciwwskazaniach do systemowej immunochemioterapii można zastosować paliatywnie IF-RT w dawce 4–30 Gy. U starszych chorych, z licznymi chorobami towarzyszącymi preferowanym sposobem leczenia jest monoterapia rytuksymabem. Alternatywą może być monoterapia cyklofosfamidem, leczenie skojarzone cyklofosfamidem lub leukeranem z rytuksymabem lub bez.



**Rycina 11.** Schemat postępowania w pierwszej linii leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego w stadium I-II według Ann Arbor bez *bulky tumor*



**Rycina 12.** Schemat postępowania w pierwszej linii leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego w stadium II z *bulky tumor* oraz III-IV według Ann Arbor



Należy pamiętać, że przed zastosowaniem immunochemioterapii trzeba ocenić u chorego status zakażenia HBV, to jest HBsAg i HbcAb. U chorych z pozytywnymi wynikami należy włączyć profilaktykę przeciwwirusową oraz rutynowo monitorować stan wirerii.

## Leczenie podtrzymujące po uzyskaniu CR lub PR

Na podstawie wyników badania PRIMA wykazano, że zastosowanie leczenia podtrzymującego rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata wpływa na wydłużenie PFS i czasu do kolejnego leczenia cytostatycznego u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po immunochemioterapii pierwszej linii, w porównaniu z chorymi obserwowanymi. Chorzy, którzy otrzymują leczenie podtrzymujące, powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy są kliniczne wskazania. Badania KT powinny być wykonywane nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co rok lub kiedy są wskazania kliniczne.

## Leczenie nawrotu lub progresji

Wskazania do leczenia nawrotu lub progresji FL są takie same jak do leczenia pierwszej linii i opierają się na kryteriach grupy GELF lub BNL. Nawrót chłoniaka powinien być udokumentowany histologicznie, żeby wykluczyć transformację FL w agresywnego chłoniaka, szczególnie jeśli obserwuje się podwyższoną aktywność LDH, nieproporcjonalne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji, pojawienie się pozawęzłowych ognisk chłoniaka, objawy ogólne. Pomocne w zdiagnozowaniu transformacji jest badanie PET w połączeniu z KT (PET/KT), szczególnie gdy wartość SUV przekracza 13,1. Należy pamiętać, że badanie PET nigdy nie powinno zastępować biopsji z badaniem histopatologicznym.

U chorych na FL w pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby, którzy wymagają leczenia, mamy do wyboru kilka metod postępowania: immunochemioterapię, radioimmunoterapię (RIT), rytuksymab w monoterapii oraz schematy chemioterapii stosowane u chorych na DLBCL w drugiej linii leczenia (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*). Dotychczas nie wykazano przewagi któregośkolwiek rodzaju terapii, chociaż niektóre schematy leczenia mają silniejsze rekomendacje (tab. 32).

**Tabela 32. Schematy terapii rekomendowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia u chorych na chłoniak grudkowego**

|   |
|---|
| Schematy immunochemioterapii jak w pierwszej linii leczenia (R-CHOP, R-CVP, R-B)<br>R-FCM*<br>RIT*<br>R-F<br>R-FC<br>R-FMD<br>Rytuksymab<br>Schematy jak w drugiej linii leczenia DLBCL |
|---|

\*Rekomendacje kategorii 1. według *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

R-CHOP — rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; R-CVP — rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; R-F — rytuksymab, fludarabina; R-FC — rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid; R-FCM — rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron; R-FMD — rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon; RIT — radioimmunoterapia



Na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) rekomendowanym postępowaniem u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu drugiej linii, jest leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym co 3 miesiące przez 2 lata. Wykazano, że leczenie podtrzymujące wpływa na wydłużenie OS w porównaniu z chorymi obserwowanymi. Trzeba jednak zauważyć, że chorzy, u których doszło do progresji FL w trakcie leczenia podtrzymującego rytuksymabem po leczeniu pierwszej linii lub w ciągu 6 miesięcy od jego zakończenia, nie odniosą korzyści z leczenia podtrzymującego tym lekiem zastosowanego po leczeniu drugiej linii.

W drugiej i kolejnych remisjach FL rekomenduje się u młodszych chorych konsolidację remisji za pomocą auto-HSCT. Wykazano, że u chorych z nawrotem FL zastosowanie w drugiej linii leczenia immunochemioterapii i konsolidacji auto-HSCT wydłuża OS. Do czynników, które wpływają na wydłużenie OS chorych po auto-HSCT, należą wcześniejsza liczba linii chemioterapii poniżej 3, zachowana wrażliwość chłoniaka na chemioterapię, niskie ryzyko według FLIPI w momencie auto-HSCT. Należy pamiętać, że u pacjentów, u których w przyszłości będą mobilizowane komórki macierzyste, powinno się w pierwszej czy kolejnych liniach leczenia unikać schematów opartych na analogach zasad purynowych. Zastosowanie auto-HSCT jako konsolidacji w pierwszej remisji nie jest zalecane, gdyż w 4 randomizowanych badaniach nie wykazano wpływu tej procedury na wydłużenie OS.

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest jedyną metodą terapii dającą szansę na całkowite wyleczenie. Komórki FL są bardzo wrażliwe na reakcję przeszczep przeciwko chłoniakowi (GvL, *graft versus lymphoma*), która jest silniej wyrażona w chłoniakach indolentnych niż w agresywnych. W badaniach retrospektywnych i prospektywnych wykazano, że chemio-wrażliwość nowotworu, a nie rodzaj kondycjonowania [mieloablacyjne vs. zredukowane (RIC, *reduced-intensity conditioning*)] jest najważniejszym predyktorem przeżycia po allo-HSCT, dlatego też u chorych na FL rekomenduje się RIC-allo-HSCT, a wykonywanie procedury z mieloablacyjnym kondycjonowaniem poza badaniami klinicznymi nie jest zalecane. W badaniach prospektywnych wykazano, że RIC-allo-HSCT jest skuteczne u chorych z chemiowrażliwym nawrotem po auto-HSCT, dlatego większość badaczy uważa, że powinno ono być wykonywane u chorych na FL po wcześniejszym wykorzystaniu procedury auto-HSCT.

Chorzy, którzy otrzymują leczenie konsolidujące lub podtrzymujące w drugiej albo kolejnej remisji, powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy są kliniczne wskazania. Badania KT powinny być wykonywane nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co rok lub kiedy są wskazania kliniczne.

## Kryteria odpowiedzi na leczenie

W celu oceny skuteczności leczenia FL stosuje się kryteria zaproponowane przez *International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas* z 1999 roku. Opierają się one na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz pomiarach rozmiarów węzłów chłonnych za pomocą KT i zajęcia szpiku kostnego w trepanobiopsji.

Całkowita remisja oznacza prawidłowe badanie przedmiotowe, całkowite ustąpienie limfadenopatii i organomegalii w badaniu KT, brak nacieku chłoniaka w szpiku kostnym w badaniu histopatologicznym. Całkowita remisja niepotwierdzona (CRu, *complete remission unconfirmed*) oznacza prawidłowe badanie przedmiotowe, całkowite ustąpienie limfadenopatii

i organomegalii lub zmniejszenie o więcej niż 75% w stosunku do zmian wyjściowych w badaniu KT i brak naciek szpiku w badaniu histopatologicznym lub nieokreślone zajęcie szpiku przez chłoniaka. Częściowa remisja zakłada prawidłowe badanie przedmiotowe lub zmniejszenie śledziony/wątroby, zmniejszenie o 50% lub więcej limfadenopatii i organomegalii w badaniu KT lub obecność nacieku w szpiku przy prawidłowym badaniu przedmiotowym, całkowitym ustąpieniu limfadenopatii i organomegalii w badaniu KT. Nawrót lub progresja to powiększenie śledziony/wątroby w badaniu przedmiotowym lub pojawienie się nowych zmian, powiększenie się limfadenopatii, organomegalii w badaniu KT lub pojawienie się nowych zmian chorobowych, ponowny naciek w szpiku.

## Rokowanie

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę OS w analizach historycznych określono na 8–10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny (tab. 30). U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

## Szczególne sytuacje kliniczne

Szczególną sytuacją kliniczną jest transformacja FL w DLBCL, której roczną częstość szacuje się na 3% w ciągu pierwszych 15 lat. Transformacja w DLBCL wiąże się ze złym rokowaniem, mediana OS wynosi poniżej 2 lat. Chorzy, którzy mają zlokalizowaną chorobę i nie byli wcześniej leczeni chemioterapią, rokują lepiej niż pacjenci z zaawansowanym chłoniakiem. Pięcioletnie OS wynosi odpowiednio 66 vs. 19%. U takich chorych, zwykle po wielu wcześniejszych liniach leczenia, najlepszym wyborem jest kwalifikacja do badań klinicznych. W przypadku braku takiej możliwości dalsze postępowanie zależy od wieku i stanu ogólnego chorego, stopnia zaawansowania chłoniaka i chemiowrażliwości oraz chorób towarzyszących i rodzaju wcześniej stosowanego leczenia. Dostępne opcje terapeutyczne to protokoły przewidziane dla DLBCL powstałych *de novo* wraz z auto- i allo-HSCT (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*), w skojarzeniu z lub bez RIT i/lub IF-RT, i/lub postępowaniem objawowym (BSC, *best supportive care*).

Chłoniak pierwotnie skórny z ośrodków rozmnażania (PCFCL, *primary cutaneous follicle center lymphoma*) został wyodrębniony w klasyfikacji WHO z 2008 roku jako osobna jednostka z uwagi na swój odmienny przebieg kliniczny. Ta postać FL występuje u dorosłych, manifestuje się płasko-wypukłymi, grudkowymi lub guzowatymi naciekami o podłożu rumieniowym. Zmiany mogą występować pojedynczo lub w skupieniach i zlokalizowane są głównie na głowie i tułowiu, rzadziej na kończynach dolnych. Pojawienie się rumieniowych guzków i nacieków może na kilka miesięcy lub lat wyprzedzać rozwój guzów. W badaniu histopatologicznym skóry widoczne są guzkowe, rozlane lub mieszane nacieki w skórze właściwej, oszczędzające naskórek i składające się z centrocytów z domieszką centroblastów. Rokowanie w PCFCL jest bardzo dobre bez względu na typ nacieku nowotworowego (guzkowy czy roz-

lany), liczbę centroblastów, obecność nacieków zgrupowanych lub wielogniskowych. Ponad 95% chorych przeżywa 5 lat. Leczenie pojedynczych lub zgrupowanych zmian polega głównie na radioterapii. U około 20% chorych obserwuje się nawroty zmian skórnych — wówczas powtórna radioterapia może być również korzystna. Ostatnie badania wykazały skuteczność rytuksymabu podawanego dożylnie lub bezpośrednio do zmiany skórnej, ale odległe wyniki takiego leczenia nie są jeszcze znane. Chemioterapię opartą na antracyklinach stosuje się wyjątkowo rzadko, głównie w przypadku uogólnionych i bardzo zaawansowanych zmian skórnych lub w przypadku zajęcia układowego, a więc przy obecności zmian pozaskórnych. Należy różnicować PCFCL z pierwotnie skórny DLBCL typu kończynowego, który wymaga innego leczenia i charakteryzuje się bardzo złym rokowaniem (patrz rozdział *Pierwotne chłoniaki skóry*).

### Zalecane piśmiennictwo

- Deptała A. Jak leczę chorego z rozpoznaniem *de novo* chłoniakiem grudkowym? *Hematologia* 2010; 4: 320–329.
- Freedman A. Follicular lymphoma: 2012 update on diagnosis and management. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 988–995.
- Ghielmini M., Vitolo U., Kimby E. i wsp. Panel Members of the 1st ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann. Oncol.* 2013; 24: 561–576.
- Kalinka-Warzocha E., Lech-Marañda E. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych na chłoniaka grudkowego w pierwszej i kolejnych remisjach choroby. *Hematologia* 2012; 4: 355–358.
- Laport G.G. Changing role of stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2012; 2012: 417–425.
- Lech-Marañda E. Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. *Acta Haematologica Polonica* 2010; 41: 17–21.
- Salles G., Seymour J.F., Offner F. i wsp. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 42–51.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- van Oers M.H., Van Glabbeke M., Giurgea L. i wsp. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2853–2858.