

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.ScienceDirect.com)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Chłoniak grudkowy: rozpoznawanie i leczenie

Follicular lymphoma: diagnosis and treatment



Ewa Lech-Marańda *

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Kierownik: prof. dr hab. n.med. Krzysztof Warzocha, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 05.07.2013

Dostępne online: 24.07.2013

Słowa kluczowe:

- chłoniak grudkowy
- strategia leczenia
- immunochemioterapia

Keywords:

- Follicular lymphoma
- Diagnosis
- Treatment strategy
- Immunochemotherapy

A B S T R A C T

Follicular lymphoma (FL) is a B-cell lymphoproliferative neoplasm of transformed follicular center B cells. FL is characterized by lymphadenopathy, bone marrow involvement, splenomegaly, and less commonly other extranodal sites of involvement. Diagnosis of FL is based on histology of biopsy of a lymph node along with immunohistochemical staining. In typical cases of FL, lymphoma cells show positive expression of surface antigens such as CD19, CD20, CD10 and monoclonal immunoglobulin, as well as cytoplasmic expression of BCL-2 protein. The majority (80–90%) of cases have the characteristic t(14;18) translocation involving the IgH/BCL2-2 genes.

Decision-making to treat in the frontline is based on the algorithms described by the GELF (Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires) or BNL (British National Lymphoma) group. The general approach should be immunochemotherapy based on CHOP or CVP regimens, with more recent evidence for the alternative bendamustine. Therapeutic options for relapsed/refractory FL include the same regimens traditionally used for the first-line therapy. Finally, hematopoietic stem cell transplantation (both autologous and allogeneic) remains a useful treatment strategy, although the optimal timing of such approaches requires further clarification.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Chłoniak grudkowy (FL; *follicular lymphoma*), zgodnie z klasyfikacją WHO z 2008 roku, jest nowotworem złożonym z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych, których naciek swym układem przypomina grudki chłonne. Klasyfikację patomorfologiczną chłoniaka grudkowego przedstawiono w tabeli I [1]. Chłoniak grudkowy jest drugim pod względem częstości występowania chłoniakiem nieziarnicznym (NHL; *non-Hodgkin lymphoma*) rozpoznawanym w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. Stanowi około 20–

30% wszystkich NHL z roczną zapadalnością 3–5 przypadków na 100 000 osób. W Polsce FL rozpoznawany jest rzadziej. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60 lat, nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1) [2, 3].

Nowotwór ten wywodzi się z klonalnej komórki B pochodzącej z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Charakterystycznym zaburzeniem genetycznym obserwowanym u 80–90% chorych jest obecność nabytej translokacji t(14;18) (q32;q21), w wyniku której dochodzi do przeniesienia

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa, Polska. Tel.: +48 (22) 34 96 334; fax: +48 (22) 34 96 335.

Adres email: ewamaranda@wp.pl.

Tabela I – Klasyfikacja patomorfologiczna chłoniaka grudkowego [1]
Table I – Pathological classification of follicular lymphoma [1]

Stopień	Definicja
G1-2 (niski)	0–15 centroblastów w dużym polu widzenia
G1	0–5 centroblastów w dużym polu widzenia
G2	5–15 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%*

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

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 antyapoptycznego 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 [1–3].

Głównym objawem klinicznym FL jest limfadenopatia, najczęściej bezobjawowa. Często stwierdza się zajęcie innych narządów limfatycznych, takich jak śledziona czy pierścień 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 wg skali Ann Arbor, a jedynie 1/3 chorych jest w stadium zaawansowania I–II. U około 60–70% chorych dochodzi do nacieku chłoniaka w szpiku kostnym (BM; *bone marrow*). 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 chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL; *diffuse large B-cell lymphoma*) [1–4].

Ostateczne rozpoznanie FL opiera się na badaniu histopatologicznym węzła chłonnego 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-ujemny i *BCL2*-ujemny, przy zachowanej ekspresji *BCL6*, ale w takich przypadkach zwykle antygen IRF4/MUM1 jest dodatni [1–4].

W wyjątkowych przypadkach, kiedy dostęp do węzła chłonnego jest utrudniony, można rozpoznać FL na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC), ale tylko w połączeniu z badaniami immunofenotypowymi, PCR w celu oceny rearanżacji genu *IGHV* i TCR oraz badaniem FISH (*fluorescent in situ hybridisation*) w kierunku obecności typowych translokacji. Na podstawie BAC nie można określić stopnia histologicznego FL. Badania obrazowe umożliwiają wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji FL niedostępnych badaniu fizykalnemu, w tym: tomografia komputerowa (CT; *computed tomography*) klatki piersiowej +/- szyja (głównie w celu określenia rozległości miejscowego nacieku), jamy brzusznej i miednicy; rezonans magnetyczny (NMR), który jest badaniem z wyboru przy różnicowaniu zmian w OUN; badania endoskopowe, które wykonuje się w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego. Badanie PET może być pomocne u chorych ze zlokalizowanym FL w celu wykluczenia innych ognisk chłoniaka lub, jeśli jest podejrzenie transformacji chłoniaka (nie zastępuje badania histopatologicznego). W każdym przypadku FL należy wykonać mielogram i trepanobiopsję szpiku kostnego. Z badań dodatkowych należy oznaczyć morfologię krwi obwodowej z rozmazem oraz parametry biochemiczne, w tym parametry wydolności wątroby i nerek, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie β_2 -mikroglobuliny, proteiogram i immunoelektroforezę. Ponadto powinno się również wykonać odczyn Coombsa, badania wirusologiczne w kierunku HBV, HCV, HIV oraz USG serca u chorych przed planowanym leczeniem antracyklinami. Badania cytogenetyczne i molekularne pozwalają na ocenę klonalności komórek limfoidalnych (rearanżacja łańcuchów lekkich i ciężkich Ig lub podjednostek TCR) oraz identyfikację charakterystycznych dla FL zaburzeń genetycznych. 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 immunoglobulin, tj. 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, z czego dwie ostatnie mają niekorzystne znaczenie prognostyczne. W przypadku transformacji FL w DLBCL dochodzi do inaktywacji TP53, CDKN2A (p16INK4A) i aktywacji *MYC* [3–5].

Rozpoznanie histopatologiczne FL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby wg skali Ann Arbor, a także określeniem Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dla chłoniaka grudkowego (FLIPI; *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) opracowanego dla pacjentów z FL na podstawie analiz retrospektywnych, których punktem końcowym było całkowite przeżycie (OS; *overall survival*). W 2009 roku opublikowano indeks FLIPI2 oparty na wynikach badań prospektywnych, w których większość chorych leczona była rytuksymabem (R) lub schematami zawierającymi R 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 II i III [2–6].

Tabela II – Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI-2 [10]
Table II – Comparison of FLIPI and FLIPI-2 prognostic indices [10]

FLIPI	FLIPI-2
Wiek > 60 lat	Wiek > 60 lat
Stadium III-IV wg Ann Arbor	Zajęcie szpiku kostnego
Hb < 12 g/dl	Hb < 12 g/dl
Liczba zajętych miejsc węzłowych > 4	Węzły chłonne > 6 cm
LDH > górnej granicy normy	β_2 -mikroglobulina > górnej granicy normy

Wskazania do rozpoczęcia leczenia

Decyzję, czy u chorego na FL można zastosować powszechnie używaną w indolentnych NHL strategię uważnej obserwacji (W&W; *watch and wait*), czy też wymaga on włączenia leczenia, należy opierać na kryteriach opracowanych przez GELF (*Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires*) lub BNL (*British National Lymphoma*). Obecność jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii (Tab. IV). U chorych bezobjawowych, z małą masą guza generalnie stosuje się strategię W&W, a u 5–25% pacjentów obserwuje się nawet samoistne regresje FL [2–6].

Leczenie pierwszej linii

Strategia terapeutyczna u chorych na FL zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka oraz od stopnia klinicznego zaawansowania według skali Ann Arbor. Pacjenci z FL G3 (G3A i G3B) powinni być leczeni jak chorzy na DLBCL.

U pacjentów w stadium I i II zlokalizowanym należy podjąć próbę radykalnej terapii, pomimo że chorzy ci nie mają klasycznych wskazań do rozpoczęcia leczenia. Uważa się, że w przypadku zlokalizowanego FL, w przeciwieństwie do stadiów zaawansowanych, jest szansa na całkowite wyleczenie. Rekomendowanym przez większość badaczy, w tym NCCN, (*National Comprehensive Cancer Network*) postępowaniem 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 ma zajęcia innych obszarów węzłowych lub pozawęzłowych, trzeba przeprowadzić dokładną diagnostykę włącznie z badaniem PET w wątpliwych przypadkach. W sytuacji kiedy toksyczność radioterapii będzie przewyższała potencjalne korzyści, zaleca się strategię W&W. Alternatywną opcją wobec IF-RT jest immunochemioterapia +/- IF-RT. Chorzy, którzy uzyskają CR lub PR, 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 CT powinny być wykonywane nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od

Tabela III – Rokowanie u chorych na FL w zależności od stratyfikacji do grup ryzyka według FLIPI i FLIPI2 [10]
Table III – Clinical outcome of patients with FL according to the FLIPI and FLIPI2 prognostic indices [10]

		FLIPI		
Ryzyko	Liczba czynników	Chorzy %	5-letni OS %	10-letni OS %
Niskie	0–1	36	91	71
Pośrednie	2	37	78	51
Wysokie	≥ 3	27	53	36
		FLIPI-2		
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

Tabela IV – Wskazania do rozpoczęcia terapii u chorych na FL według grupy GELF i BNL [2, 4]
Table IV – Follicular lymphoma therapy indications according to the GELF and BNL group [2, 4]

GELF (<i>Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires</i>)	BNL (<i>British National Lymphoma</i>)
Masa węzłowa lub pozawęzłowa ≥ 7 cm	Objawy ogólne lub świąd skóry
Zajęcie ≥ 3 miejsc węzłowych i każde ≥ 3 cm	Szybka, uogólniona progresja chłoniaka
Splenomegalia > 16 cm w badaniu CT	Naciek w szpiku (Hb < 10 g/dl, WBC < 3 G/l, PLT < 100 G/l)
Naciekanie/ucisk na narządy	Naciek narządów zagrażający życiu
Wysiłek opłucnowy lub do jamy otrzewnej	Naciek nerek lub wątroby
Objawy ogólne	Zmiany w kościach
Cytopenia (Hb < 10 g/dl, WBC < 1,0 G/l, PLT < 100 G/l)	
Obecność komórek chłoniaka we krwi > 5 G/l	
Aktywność LDH > normy lub stężenie β_2 -mikroglobuliny > 3 g/dl	

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 [2-6].

Chorzy z zaawansowanym FL w stadium II bulky lub III-IV według 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 pacjent zdecydowanie chce 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 w oparciu o schemat 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. Na chwilę obecną bendamustyna nie ma jednak rekomendacji AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) i nie jest refundowana przez NFZ w leczeniu I linii u chorych na FL. Alternatywą są schematy oparte na R 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 pomiędzy 4 i 8, ale 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 [2-6].

U chorych starszych, z licznymi chorobami towarzyszącymi preferowanym sposobem leczenia jest monoterapia R. Alternatywą może być monoterapia cyklofosfamidem, chlorambycyli lub cyklofosfamid +/- R [4].

Należy pamiętać, że przed zastosowaniem immunochemioterapii trzeba ocenić u chorego status zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV; *hepatitis B virus*), tj. HBsAg i HbcAb. U chorych z pozytywnymi wynikami należy włączyć profilaktykę przeciwwirusową oraz rutynowo monitorować stan wirerii [4].

Leczenie konsolidujące lub podtrzymujące po uzyskaniu CR lub PR po immunochemioterapii I linii

Na podstawie badania PRIMA wykazano, że zastosowanie leczenia podtrzymującego R w dawce 375 mg/m² we wlewie dożylnym (i.v.; *intravenous*) 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 [7]. Należy jednak podkreślić, że w tej populacji chorych leczenie podtrzymujące R, według aktualnych obserwacji, nie wydłuża OS i na chwilę obecną nie jest refundowane przez NFZ.

U chorych, którzy w leczeniu pierwszej linii otrzymywali chemioterapię, na podstawie wyników badania FIT rekomenduje się radioimmunoterapię (RIT) jako leczenie konsolidujące remisję. Należy jednak zwrócić uwagę, że w tym badaniu jedynie mały odsetek chorych był leczony w pierwszej linii immunochemioterapią [4, 8].

Chorzy, którzy otrzymują konsolidację lub 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 CT 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 [4].

Leczenie drugiej i kolejnej linii

Wskazania do leczenia nawrotu lub progresji FL są takie same, jak do leczenia I 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/CT, szczególnie gdy wartość SUV przekracza 13,1, ale należy pamiętać, że badanie PET nigdy nie powinno zastępować biopsji z badaniem histopatologicznym [4].

U chorych na FL w pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby, którzy wymagają leczenia, mamy do wyboru kilka metod terapii, takich jak: immunochemioterapia, RIT, R w monoterapii oraz schematy chemioterapii stosowane u chorych na DLBCL w II linii leczenia. Dotychczas nie wykazano przewagi któregośkolwiek rodzaju terapii, chociaż niektóre schematy leczenia mają silniejsze rekomendacje (Tab. V) [2-6].

Leczenie konsolidujące lub podtrzymujące po uzyskaniu CR lub PR po leczeniu II lub kolejnej linii

Na podstawie wyników badania EORTC rekomendowanym postępowaniem u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu II linii terapii, jest leczenie podtrzymujące R w dawce 375 mg/m² we wlewie i.v. co 3 miesiące przez 2 lata. Wykazano, że leczenie podtrzymujące wpływa na wydłużenie OS w porównaniu z chorymi obserwowanymi. Należy jednak zauważyć, że chorzy, u których doszło do progresji FL w trakcie leczenia podtrzymującego R po leczeniu I linii lub w ciągu 6 miesięcy od jego zakończenia, nie odniosą korzyści z leczenia podtrzymującego R zastosowanego po leczeniu II linii [8, 9].

U chorych na FL w II lub III remisji rekomenduje się konsolidację remisji za pomocą auto-HSCT. Wykazano, że

Tabela V – Schematy terapii rekomendowane w II i kolejnych liniach leczenia u chorych na FL [8]
Table V Treatment strategies recommended for relapsed patients with follicular lymphoma [8]

Schematy immunochemioterapii jak w I linii leczenia
 (R-CHOP, R-CVP, R-B)

R-FCM*

RIT*

R-F

R-FC

R-FMD

Rytuksymab

Schematy jak w II linii leczenia DLBCL

* rekomendacje kategorii 1 według NCCN (National Comprehensive Cancer Network); R-CHOP – rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; R-CVP – rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; RIT – radioimmunoterapia; RF – rytuksymab, fludarabina; RFC – rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid; R-FMD – rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon

u chorych z nawrotem FL zastosowanie w II linii leczenia immunochemioterapii i konsolidacji auto-HSCT wydłuża OS. Do czynników, które wpływają na wydłużenie OS chorych po auto-HSCT, należy wcześniejsza liczba linii chemioterapii poniżej 3, zachowana wrażliwość chłoniaka na chemioterapię, niskie ryzyko według FLIPI w momencie auto-HSCT. Należy pamiętać, że u pacjentów, którzy będą w przyszłości mieli mobilizowane komórki macierzyste, powinno się w pierwszej czy kolejnych liniach leczenia unikać schematów opartych na analogach zasad purynowych. Opisywane w piśmiennictwie skumulowane ryzyko wtórnych MDS lub AML po procedurze auto-HSCT u chorych na FL wynosi 4–20%, a mediana czasu pojawienia się tych nowotworów określana jest w przedziale 2,5–7 lat po wykonaniu auto-HSCT. Zastosowanie auto-HSCT jako konsolidacji w pierwszej remisji nie jest zalecane, gdyż w czterech randomizowanych badaniach nie wykazano wpływu tej procedury na wydłużenie OS [2–6, 10].

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 chemiowrażliwość nowotworu, a nie rodzaj kondycjonowania – mieloablacyjne vs zredukowane (RIC; *reduced-intensity conditioning*) jest najbardziej istotnym 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 skuteczny u chorych z chemiowrażliwym nawrotem po auto-HSCT, dlatego też większość badaczy uważa, że RIC allo-HSCT powinien być wykonywany u chorych na FL na takim etapie choroby [4, 5, 10].

Chorzy, którzy otrzymują leczenie konsolidujące lub podtrzymujące w II lub 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 CT 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 [4].

Podsumowanie

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, powolnie postępującym z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę OS w analizach historycznych określono na 8–10 lat, ale wprowadzenie do leczenia R znacząco wydłużyło przeżycie chorych. Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI-2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny. 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. Całkowite wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal nieosiągalne w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnym i nieuchronnym przebiegiem choroby.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
- [2] Deptała A. Jak leczyć chorego z rozpoznaniem *de novo* chłoniakiem grudkowym? *Hematologia* 2010;4:320–329.
- [3] Freedman A. Follicular lymphoma: 2012 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2012;87: 988–995.
- [4] NCCN guidelines 2013, <http://www.nccn.org/>
- [5] Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al., 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.
- [6] Sehn LH, Fenske TS, Laport GG. Follicular lymphoma: prognostic factors, conventional therapies, and hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:82–91.

-
- [7] Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. 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.
- [8] Kalinka-Warzocha E, Lech-Marańda E. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych na chłoniaka grudkowego w pierwszej i kolejnych remisjach choroby. *Hematologia* 2012;4:355-358.
- [9] van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. 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.
- [10] Laport GG. Changing role of stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:417-425.