

2.11. Chłoniak grudkowy

Ewa Lech-Marańda

2.11.1. Wprowadzenie

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2017 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 położonymi jąderkami) [1].

2.11.2. 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*) rozpoznawanym w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej.

Stanowi 15–20% wszystkich NHL i 70% chłoniaków indolentnych (powolnych) z roczną zapadalnością wynoszącą 5 przypadków na 100 tys. osób na rok w krajach Europy Zachodniej [2]. W Polsce FL jest rozpoznawany rzadziej. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60 lat; nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1) [3].

2.11.3. Patogeneza

Chłoniak 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 fragmentu chromosomu zawierającego gen *BCL2* (18q21.3) w region genu kodującego łańcuch ciężki immunoglobulin (*IgH* — 14q32.33). W wyniku tej rearanzacji dochodzi do niekontrolowanej aktywacji *BCL2* i nadprodukcji antyapoptycznego białka BCL2.

Wydaje się jednak, że sama obecność t(14;18) nie jest wystarczająca do powstania FL, wykazano bowiem jej występowanie również u osób zdrowych, choć znaczenie tego zjawiska nie zostało do końca poznane [1].

2.11.4. Diagnostyka

2.11.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Głównym objawem klinicznym FL jest limfadenopatia, najczęściej bezobjawowa. 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 pacjentów w momencie rozpoznania ma zaawansowaną chorobę w stopniu III lub IV, a jedynie 1/3 chorych jest w stadium zaawansowania I–II (*patrz* tab. 2.3.2 w rozdz. 2.3). 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 [4, 5].

2.11.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

U 60–70% chorych dochodzi do nacieku chłoniaka w szpiku kostnym. W późniejszych fazach choroby komórki chłoniakowe mogą być obecne we krwi obwodowej. Oprócz zwiększonej leukocytozy zajęcie szpiku kostnego może się objawiać niedokrwistością i małopłytkowością z wyparcia. Niedokrwistość towarzysząca FL nie zawsze świadczy o zajęciu szpiku kostnego przez chłoniaka. Może być spowodowana zespołem wielu czynników prowadzących do niedokrwistości chorób przewlekłych, niedokrwistością o podłożu hemolitycznym lub sekwestracynym 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. Badania obrazowe umożliwiają wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji FL niedostępnych w badaniu przedmiotowym. Do badań tych zaliczają się: tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej ± szyi (głównie w celu określenia rozległości miejscowego nacieku), jamy brzusznej i miednicy; rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*), który jest badaniem z wyboru przy różnicowaniu zmian w ośrodkowym układzie nerwowym; badania endoskopowe, które wykonuje się w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego. Badanie metodą 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 β_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*), a także ultrasonografię serca u chorych przed planowanym leczeniem antracyklinami [4, 5].

2.11.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

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 dają z reguły wyniki 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 [1].

W wyjątkowych sytuacjach, kiedy dostęp do węzła chłonnego pozostaje 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 badania fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) w kierunku obecności typowych translokacji. Na podstawie BAC nie można określić stopnia histologicznego FL.

W zależności od liczby centroblastów ocenianych w dużym mikroskopowym polu widzenia wyróżnia się trzy podtypy FL: G1, G2, G3 (warianty A i B). W patomorfologicznym rozpoznaniu FL należy również podać, jaki procent nacieku chłoniaka stanowi naciec o charakterze grudkowym (tab. 2.11.1) [1, 6].

Tabela 2.11.1. Klasyfikacja patomorfologiczna chłoniaka grudkowego (na podstawie [1, 6])

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

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

W wybranych przypadkach FL należy wykonać badania cytogenetyczne i molekularne, które pozwalają na ocenę klonalności komórek limfoidalnych oraz identyfikację charakterystycznych dla FL zaburzeń genetycznych. Badania te wykonuje się klasyczną metodą prążkową, metodą FISH i/lub za pomocą badań molekularnych. Badania genetyczne przeprowadza 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, to jest t(2;18)(p11;q21) lub t(18;22)(q21;q11). W przebiegu FL mogą się również pojawić 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* [1, 6].

2.11.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

O rozpoznaniu decyduje charakterystyczny obraz histopatologiczny i immunohistochemiczny (patrz rozdz. 2.2).

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 limfoplazmocytoowego (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) (patrz ryc. 2.2.1 w rozdz. 2.2).

Należy pamiętać, że w bardzo rzadkich przypadkach u chorych na FL obserwuje się naciek szpiku odpowiadający DLBCL, co zmienia podejście do leczenia. Nieco częściej obserwuje się sytuację odwrotną, czyli naciek szpiku kostnego przez komórki FL, a w pozaszpikowej lokalizacji — obecność DLBCL [1, 5, 6].

2.11.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

Rozpoznanie histopatologiczne FL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (patrz tab. 2.3.2 w rozdz. 2.3) i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (FLIPI, *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) (tab. 2.11.2). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod terapii, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność.

2.11.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

W przypadku FL Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI, *International Prognostic Index*), opracowany dla chorych na DLBCL, jest mniej przydatny ze względu na niewielką liczbę pacjentów w grupie wysokiego ryzyka i stosunkowo małą różnicę między przeżyciem chorych w grupach pośredniego i wysokiego ryzyka. Dlatego na podstawie analiz retrospektywnych, których punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, *overall survival*), dla pacjentów z FL opracowano wskaźnik rokowniczy FLIPI (IIIA) [7]. Z kolei w 2009 roku opublikowano indeks FLIPI2 oparty na wynikach badań prospektywnych, w których

Tabela 2.11.2. Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2

FLIPI	FLIPI2
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

Hb — hemoglobina; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

większość chorych leczono rytuksymabem lub zgodnie ze schematami zawierającymi rytuksymab i których punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) (IIA) [8]. Parametry składające się na FLIPI i FLIPI2 oraz prawdopodobieństwa PFS i OS w poszczególnych grupach ryzyka przedstawiono odpowiednio w tabelach 2.11.2 i 2.11.3.

W 2015 roku opublikowano nowy model kliniczno-genetyczny — M7-FLIPI, w którym oprócz parametrów klinicznych, takich jak FLIPI i stan ogólny według ECOG (*Eastern Collaborative Oncology Group*), uwzględniono również stan mutacji 7 genów, tj. *EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* i *CARD11* [9]. Wskaźnik M7-FLIPI opracowano na podstawie analizy prospektywnych badań, w ramach których leczono 151 chorych immunochemioterapią według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Walidację modelu przeprowadzono w grupie 107 chorych, u których zastosowano leczenie zgodnie ze schematem R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon). W badanej populacji grupa wysokiego ryzyka osiągnęła 38-procentowe prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia bez niepowodzenia (FFS, *failure-free survival*) w porównaniu z 77% w grupie niskiego ryzyka. Z kolei w kohorcie walidacyjnej 5-letnie FFS wynosiło 25% w grupie wysokiego ryzyka i 68% w grupie niskiego ryzyka [9]. Zastosowanie M7-FLIPI jest trudniejsze w codziennej praktyce klinicznej w porównaniu ze wskaźnikami opartymi na parametrach klinicznych, ale model ten pozwala na bardziej precyzyjnie zdefiniowanie podgrupy pacjentów o szczególnie niekorzystnym rokowaniu; 44% chorych z grupy badanej i 55% chorych z kohorty walidacyjnej, których według FLIPI oceniono jako chorych obciążonych wysokim ryzykiem, według M7-FLIPI zostali zakwalifikowani do grupy niskiego ryzyka [9].

Tabela 2.11.3. Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od wskaźników rokowniczych

FLIPI			
Ryzyko	Liczba czynników	5-letnie OS (%)	10-letnie OS (%)
Niskie	0–1	91	71
Pośrednie	2	78	51
Wysokie	≥ 3	53	36



Tabela 2.11.3. cd. Rokowanie u chorych na chłoniaka grudekowego w zależności od wskaźników rokowniczych

FLIPI 2			
Ryzyko	Liczba czynników	3-letnie PFS (%)	3-letnie OS (%)
Niskie	0–1	91	99
Pośrednie	2	69	96
Wysokie	≥ 3	51	84
PRIMA-PI			
Ryzyko	Liczba czynników	5-letnie PFS (%)	
Niskie	Stężenie β_2 -mikroglobuliny ≤ 3 mg/l i bez nacieku szpiku kostnego	69	
Pośrednie	Stężenie β_2 mikroglobuliny ≤ 3 mg/l i obecny naciek szpiku kostnego	55	
Wysokie	Stężenie β_2 -mikroglobuliny > 3 mg/l	37	
M7-FLIPI			
Ryzyko		5-letnie FFS (%)	5-letnie OS (%)
Niskie		77	90
Wysokie		38	65
Odpowiedź na leczenie 1. linii			
Wynik badania PET		4-letnie PFS (%)	4-letnie OS (%)
PET(-)		63	97
PET(+)		23	87
TMTV			
Wartość TMTV		5-letnie PFS (%)	5-letnie OS (%)
TMTV < 510 cm ³		65	95
TMTV > 510 cm ³		33	85
POD24			
Obecność POD24		5-letnie OS (%)	
Nie		90	
Tak		50	

OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; FFS (*failure-free survival*) — przeżycie bez niepowodzenia; PRIMA-PI — PRIMA prognostic index; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; TMTV (*total metabolic tumor volume*) — całkowita metaboliczna objętość guza; POD24 (*progression of disease*) — progresja choroby w ciągu 24 miesięcy

W 2018 roku na podstawie badania PRIMA opracowano wskaźnik rokowniczy PRIMA-PI (PRIMA *prognostic index*), na który składają się dwa parametry, tj. stężenie β_2 -mikroglobuliny oraz zajęcie szpiku kostnego. W modelu prognostycznym definiuje się grupy niskiego ryzyka (stężenie β_2 -mikroglobuliny ≤ 3 mg/l i brak nacieku szpiku kostnego), pośredniego ryzyka (stężenie β_2 -mikroglobuliny ≤ 3 mg/l i obecność nacieku szpiku kostnego) oraz wysokiego ryzyka (stężenie β_2 -mikroglobuliny > 3 mg/l) [10]. Wskaźnik PRIMA-PI jest łatwy do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej i został zwalidowany w populacji chorych leczonych w pierwszej linii immunochemioterapią.

W ostatnim czasie ukazało się kilka prac wskazujących na potencjalną rolę PET w przewidywaniu odległych wyników leczenia chorych na FL.

Prognostyczne znaczenie badania PET-CT wykonywanego po zakończeniu pierwszej linii leczenia u chorych na FL oceniona w metaanalizie trzech wieloośrodkowych, prospektywnych i randomizowanych badań (PRIMA, PET-Folliculaire i *Fondazione Italiana Linfomi FOLLO5*) [11]. U 439 spośród chorych włączonych do trzech wymienionych wyżej badań wykonano badanie PET. Spośród 246 pacjentów, u których badanie PET oceniono centralnie, u 41 (17%) chorych jego wynik był dodatni po zakończeniu leczenia. Za punkt odcięcia dla dodatniego wyniku badania PET przyjęto 4 lub więcej punktów w 5-stopniowej skali *Deauville*. Przy medianie obserwacji wynoszącej 54,8 miesiąca szacowane 4-letnie PFS dla chorych PET(-) wynosiło 63%, a dla chorych PET(+) — 23% ($p < 0,0001$). Z kolei 4-letnie OS wynosiło odpowiednio 97% i 87% ($p < 0,0001$). Powyższe wyniki wskazują, że odpowiedź na leczenie pierwszej linii oceniana w badaniu PET ma istotne znaczenie prognostyczne, a uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR, *complete response*) na leczenie może być surogatem odległych wyników leczenia u chorych na FL (IB).

Nowym prognostycznym parametrem opartym na badaniu PET jest ocena całkowitej metabolicznej objętości guza (TMTV, *total metabolic tumor volume*). Meignan i wsp. [12] przeanalizowali wyniki badania PET z etapu rozpoznania choroby u 185 chorych na FL leczonych w ramach trzech wieloośrodkowych, prospektywnych i randomizowanych badań (PRIMA, PET-Folliculaire i *Fondazione Italiana Linfomi FOLLO5*). Zaobserwowano, że prawdopodobieństwo 5-letniego PFS i 5-letniego OS u chorych z wyjściową TMTV powyżej 510 cm^3 wynosiło odpowiednio 33% oraz 85% i było statystycznie mniejsze niż u chorych z wyjściową TMTV poniżej 510 cm^3 , tj. wynosiło odpowiednio 65% i 95% [12]. W analizie wielowariantowej wykazano ponadto, że TMTV wraz z FLIP2 były niezależnymi, prognostycznymi parametrami dla PFS. Opierając się na tej samej grupie chorych, Cottereau i wsp. [13] opracowali dwuparametrowy model zawierający TMTV i wynik badania PET na zakończenie leczenia pierwszej linii. Autorzy wykazali, że zarówno wysoka TMTV, jak i dodatni wynik badania PET po leczeniu pierwszej linii są negatywnymi czynnikami prognostycznymi w odniesieniu do PFS i OS. Pacjentów z wysoką TMTV cechowało istotnie wyższe ryzyko dodatniego wyniku badania PET na zakończenie leczenia pierwszej linii w porównaniu z chorymi z niską TMTV (30% v. 115; $p = 0,008$) [13]. Wskaźnik prognostyczny oparty na TMTV wydaje się bardzo obiecującym parametrem rokowniczym, ale jego wykorzystanie w codziennej praktyce klinicznej jest ograniczone.

Jednym z najistotniejszych czynników prognostycznych jest czas trwania odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. Casulo i wsp. [14] przeanalizowali przebieg kliniczny u 588 chorych na FL leczonych w pierwszej linii według schematu R-CHOP. U 20% chorych

obserwowano progresję choroby w ciągu 24 miesięcy (POD24, *progression of disease*) od rozpoczęcia leczenia. Prawdopodobieństwo 5-letniego OS u chorych z POD24 było istotnie mniejsze niż u chorych bez POD24 (50% v. 90%) [14]. Obecnie poszukuje się parametrów klinicznych i genetycznych, które pozwolą na identyfikację chorych obciążonych ryzykiem POD24 już w chwili rozpoznania FL.

Rokowanie w poszczególnych grupach ryzyka w zależności od wskaźników FLIPI, FLIPI2, PRIMA-PI, M7-FLIPI, odpowiedzi na leczenie pierwszej linii ocenianej w badaniu PET, TMTV oraz POD24 przedstawiono w tabeli 2.11.3.

2.11.5. Leczenie

Decyzja, czy u chorego na FL można zastosować powszechnie używaną w indolentnych NHL (iNHL, *indolent NHL*) strategię uważnej obserwacji (*watch and wait*), czy też wymaga on włączenia leczenia, zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka, stopnia klinicznego zaawansowania według klasyfikacji z Lugano [15], a w stadiach zaawansowanych — od kryteriów opracowanych przez GELF (*Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires*) [16] lub BNL (*British National Lymphoma*). Obecność co najmniej jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii (tab. 2.11.4). U chorych bezobjawowych z małą masą guza generalnie stosuje się strategię obserwacji bez leczenia, a u około kilkunastu procent pacjentów obserwuje się nawet samoistne regresje FL.

2.11.5.1. Leczenie pierwszej linii

Strategia terapeutyczna u chorych na FL zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka oraz od stopnia zaawansowania klinicznego. Dotychczas nie wykazano, że podział G3 na podtypy 3A i 3B ma znaczenie kliniczne. Pacjenci z FL G3 (G3B) powinni być leczeni jak chorzy na DLBCL (*patrz rozdz. 2.13*). Nie ma natomiast jednolitej strategii

Tabela 2.11.4. Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego według GELF (*Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires*) i BNL (*British National Lymphoma*) z późniejszymi modyfikacjami

GELF	BNL
<ul style="list-style-type: none"> — Masa węzłowa lub pozawęzłowa ≥ 7 cm — Zajęcie ≥ 3 miejsc węzłowych i każde ≥ 3 cm — Splenomegalia > 16 cm w badaniu CT — Naciekanie/ucisk na narządy — Wysiłek opłucnowy lub do jamy otrzewnej — Objawy ogólne — 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 — Stężenie β_2-mikroglobuliny ≥ 3 g/dl 	<ul style="list-style-type: none"> — Objawy ogólne lub świąd skóry — Szybka uogólniona progresja chłoniaka — Naciek w szpiku (Hb ≤ 10 g/dl, WBC < 3 G/l, PLT < 100 G/l) — Naciek narządów zagrażający życiu — Naciek nerek lub wątroby — Zmiany w kościach

CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; Hb — hemoglobina; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych; PLT (*platelets*) — liczba płytek krwi; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

terapeutycznej u chorych z podtypem G3A, gdyż część badaczy rekomenduje leczenie jak w przypadku FL, a inni jak w DLBCL. Należy jednak podkreślić, że pacjent, u którego w badaniu histopatologicznym w nacieku FL, niezależnie od jego stopnia histopatologicznego, obecny jest naciek DLBCL, powinien być leczony jak chory na DLBCL. Podtyp G3 i wysokie ryzyko według FLIPI przy rozpoznaniu mogą być czynnikami ryzyka histologicznej transformacji do DLBCL [1, 5].

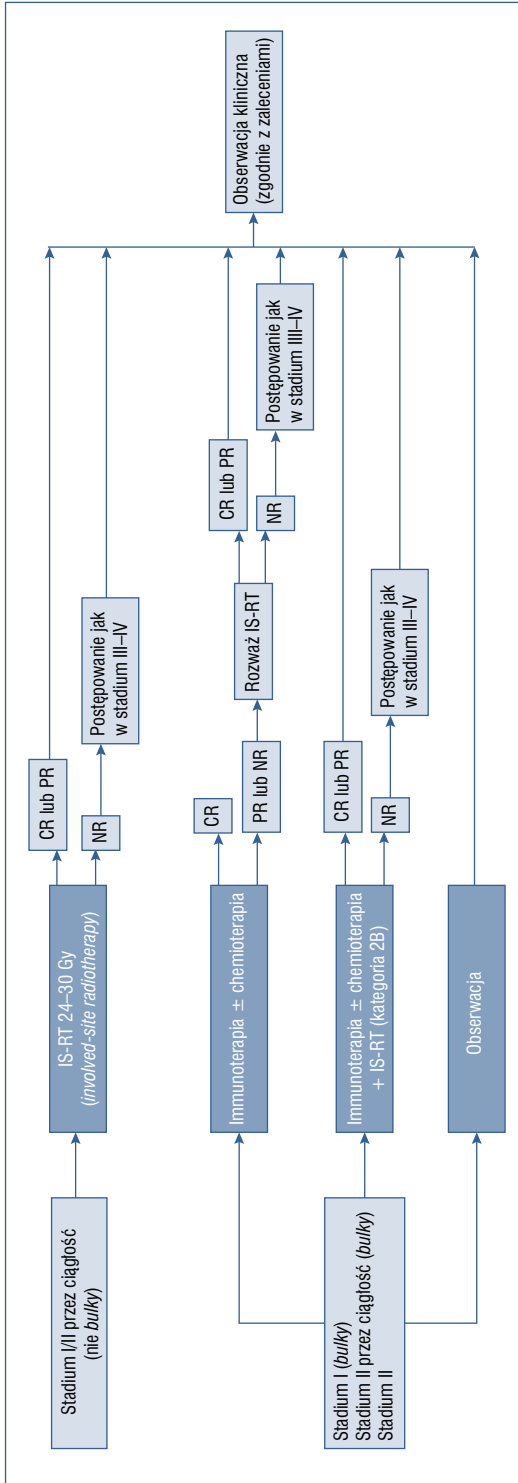
2.11.5.1.1. Postać ograniczona chłoniaka grudkowego

U 15–30% chorych na FL w stopniu G1–G2 występuje ograniczone stadium chłoniaka, tj. I–II według klasyfikacji z Lugano [15]. U chorych tych należy podjąć próbę radykalnej terapii, mimo że pacjenci ci nie mają klasycznych wskazań do rozpoczęcia leczenia. Uważa się, że w przypadku ograniczonego FL — w przeciwieństwie do stadiów zaawansowanych — istnieje szansa na całkowite wyleczenie.

Postępowaniem rekomendowanym przez większość badaczy, w tym ESMO (*European Society for Medical Oncology*) i NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), jest radykalna radioterapia miejsc pierwotnie zajętych (IS-RT, *involved-site radiotherapy*) w dawce 24–30 Gy (ryc. 2.11.1) [17, 18]. Należy jednak podkreślić, że aby mieć pewność, że u chorego nie są zajęte inne obszary węzłowe lub pozawęzłowe, trzeba przeprowadzić dokładną diagnostykę, włącznie z badaniem PET w wątpliwych przypadkach. U chorych na FL w stadium ograniczonym rokowanie po zastosowaniu radioterapii (RTH, *radiotherapy*) jest bardzo dobre; raportowano, że 10-letnie OS osiąga 60–80% chorych, a mediana OS wynosiła około 19 lat [19].

W 2019 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego, retrospektywnego badania, w którym ocenę stopnia zaawansowania przy rozpoznaniu oraz po zakończeniu RTH prowadzono na podstawie badania PET [20]. Do badania włączono 512 chorych na FL, którzy w latach 2000–2017 zostali poddani RTH, w tym u 80% chorych występowało I stadium zaawansowania. Prawdopodobieństwo 5-letniego PFS i 5-letniego OS osiągnęło odpowiednio 69% i 96% chorych. Z kolei 5-letnie PFS było statystycznie dłuższe u chorych na FL w I stadium zaawansowania niż u chorych w II stadium (74% v. 49%; $p < 0,0001$). W analizie wielowariantowej II stopień klinicznego zaawansowania FL oraz ekspresja BCL2 były niezależnymi, niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi krótszego PFS [20].

W 2012 roku Friedberg i wsp. [21] opublikowali badanie, w którym przeanalizowali, jak wygląda codzienna praktyka kliniczna w leczeniu pacjentów z ograniczoną postacią FL w Stanach Zjednoczonych. Analizowani chorzy byli prospektywnie zgłaszani do amerykańskiego rejestru (*The National LymphoCare Study*) w latach 2005–2007. Łącznie zgłoszono 471 chorych w stadium I, ale tylko u 206 pacjentów, u których przeprowadzono bardzo precyzyjną ocenę zaawansowania klinicznego z mielogramem i trepanobiopsją szpiku oraz CT i/lub PET całego ciała, potwierdzono rzeczywiście stadium I. U 206 chorych w stadium I obserwowano statystycznie dłuższe PFS w porównaniu z pozostałymi 265 chorymi (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 0,63; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,44–0,92). Nie stwierdzono różnic w odniesieniu do OS. Wykazano, że spośród 206 chorych w stadium I 28% otrzymało immunochemioterapię z zastosowaniem rytuksymabu, 27% RTH, 13% immunochemioterapię oraz RTH, u 17% zasto-



Rycina 2.11.1. Schemat postępowania w pierwszej linii leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego w stopniu G1-G2 i w stadium I-II według klasyfikacji z Lugano; IS-RT — radykalna radioterapia miejsc pierwotnie zajętych; CR — remisja całkowita; PR (partial remission) — remisja częściowa; NR (no response) — brak odpowiedzi

sowano strategię *watch and wait*, 12% chorych otrzymało monoterapię rytuksymabem, a u 3% stosowano inne formy leczenia. Przy medianie obserwacji wynoszącej 57 miesięcy obserwowano statystycznie dłuższe PFS u chorych leczonych immunochemioterapią (HR = 0,36, 95% CI 0,16–0,82) lub immunochemioterapią w połączeniu z RTH (HR = 0,11, 95% CI 0,01–0,83) w porównaniu z pacjentami poddanymi samej RTH. Nie stwierdzono różnic w zakresie OS przy porównaniu wymienionych grup chorych (IIIB). Wyniki tego badania należy jednak interpretować z dużą ostrożnością; są one cenne, bo ukazują, jak wygląda codzienna praktyka kliniczna w podejściu do leczenia chorych w stadium I FL, niemniej obserwowane różnice nie przekładają się na OS, a przedstawione dane są jedynie analizą retrospektywną. Należy więc stwierdzić, że dopóki w prospektywnych, randomizowanych badaniach nie zostanie wykazana przewaga immunochemioterapii nad IF-RT i RTH na zajęte węzły (IN-RT, *involved-node radiotherapy*) w ograniczonej postaci FL, dopóty u takich chorych należy przestrzegać obowiązujących rekomendacji.

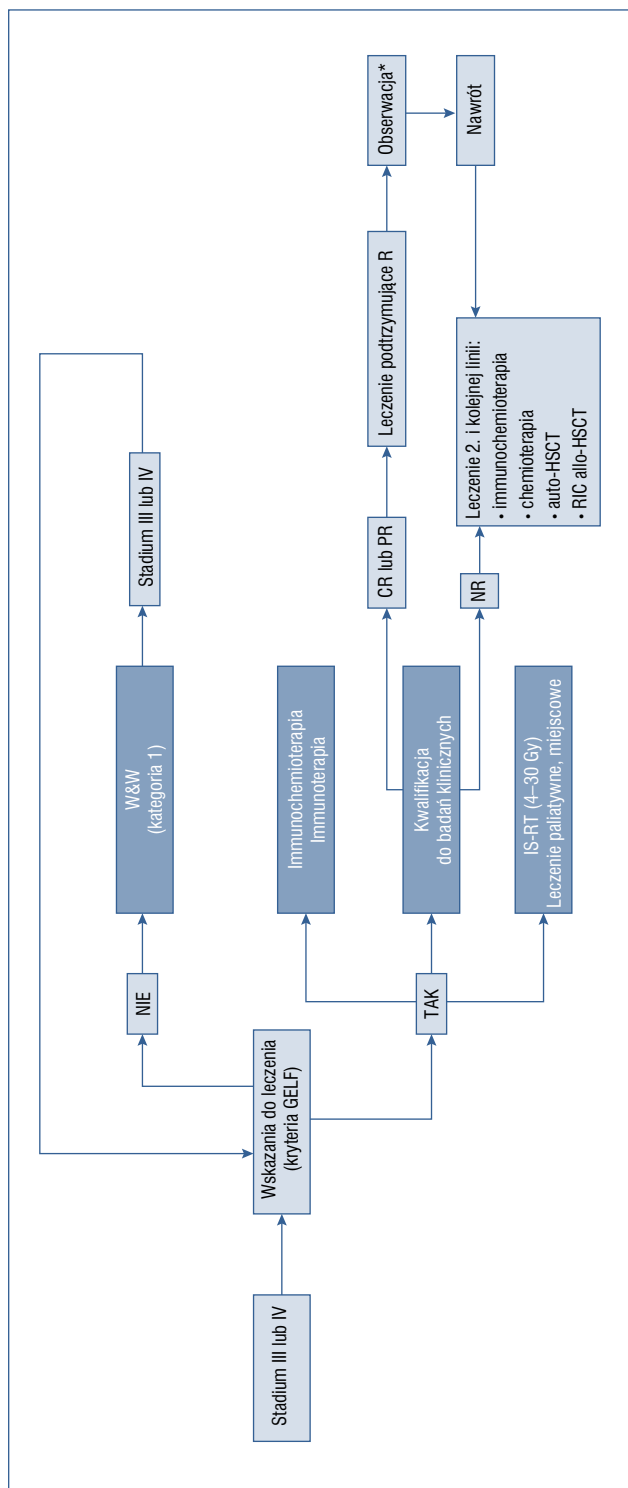
W sytuacji, kiedy potencjalna toksyczność IS-RT może przewyższać korzyści z leczenia, zaleca się strategię *watch & wait*.

2.11.5.1.2. Postać zaawansowana chłoniaka grudkowego

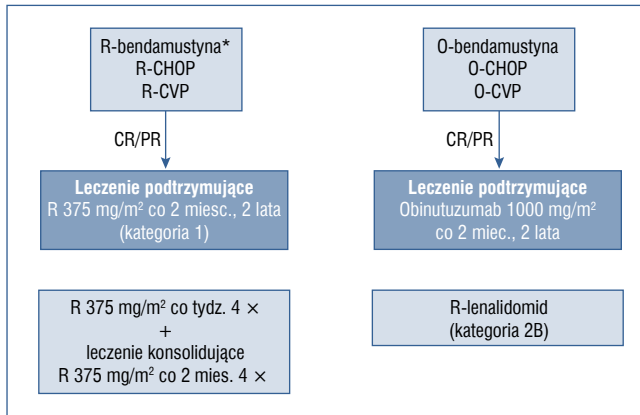
Chorzy na FL (G1–G2) w zaawansowanym stadium choroby, tj. III lub IV według klasyfikacji z Lugano, powinni być leczeni wtedy, gdy spełnione są kryteria GELF lub BNL (tab. 2.11.4). Obecność co najmniej jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii (ryc. 2.11.2).

U chorych bez objawów i z małą masą guza, którzy nie spełniają kryteriów GELF lub BNL, rekomenduje się stosowanie strategii obserwacji bez leczenia, a u 10–20% pacjentów odnotowuje się nawet samoistne regresje FL. W badaniach klinicznych przeprowadzonych przed włączeniem do leczenia rytuksymabu nie wykazano, aby zastosowanie chemioterapii u chorych na FL z małą masą guza przekładało się na wydłużenie OS [22]. W 2014 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania, w którym dowiedziono, że u chorych na FL w stadium zaawansowanym, ale z małą masą guza monoterapia rytuksymabem istotnie wydłuża czas bez konieczności włączenia nowego leczenia i istotnie wydłuża PFS, ale nie wpływa na OS w porównaniu z chorymi obserwowanymi [23]. W zaleceniach NCCN wskazano, że u wybranych chorych z małą masą guza, niespełniających kryteriów GELF, można zastosować rytuksymab w monoterapii (375/g/m² co tydzień, łącznie 4 razy), a następnie krótkotrwałe leczenie podtrzymujące (4 podania co 2 miesiące) na podstawie wyników randomizowanego badania III fazy SAKK 35/03 [18, 24].

U chorych z zaawansowaną postacią FL i ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia rekomenduje się immunochemioterapię opartą na rytuksymabie (R) bądź obinutuzumabie (O) w połączeniu z bendamustyną, CHOP lub CVP, a więc schematy R-B, R-CHOP lub R-CVP albo O-B, O-CHOP lub O-CVP [18] (ryc. 2.11.3). Wymienione wyżej schematy immunochemioterapii mają równorzędną, pierwszą kategorię rekomendacji według NCCN, z istotną uwagą, że w przypadku wyboru leczenia z bendamustyną konieczne jest włączenie profilaktyki przeciw zakażeniom *Pneumocystis jiroveci pneumonia* (PJP) oraz wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV, *Varicella zoster virus*) [18]. Należy również podkreślić, że obecnie obinutuzumab nie jest w Polsce refundowany w leczeniu pierwszej linii u cho-



Rycina 2.11.2. Schemat postępowania w pierwszej linii leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego (G1-G2) w stadium III-IV; *wywiad i badanie przedmiotowe + badanie laboratoryjne co 3-6 miesięcy przez 5 lat, następnie co roku, tomografia komputerowa nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co roku lub gdy są wskazania kliniczne; GELF — Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires; W&W — watch and wait; IS-RT (involved-site radiotherapy) — radykalna radioterapia miejsc pierwotnie zajętych; CR — całkowita remisja; PR (partial remission) — częściowa remisja; NR (no response) — brak odpowiedzi; R — rytuksymab; auto-HSCT (autologous hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych; RIC (reduced-intensity conditioning) — kondycjonowanie o zredukowanej intensywności; allo-HSCT (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych



Rycina 2.11.3. Leczenie pierwszej linii u chorych na chłoniaka grudkowego (G1–G2); R-B — rytuksymab, bendamustyna; R-CHOP — rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; R-CVP — rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; CR — całkowita remisja; PR (*partial remission*) — remisja częściowa; R — rytuksymab; O-B — obinatumumab, bendamustyna; O-CHOP — obinatumumab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; O-CVP — obinatumumab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon

rych na FL. Przed rozpoczęciem immunochemioterapii pierwszej linii należy rozważyć wykonanie badania PET-CT lub ewentualnie badania CT z podaniem środka kontrastowego. Badanie PET-CT jest szczególnie zalecane w przypadku podejrzenia transformacji FL do chłoniaka agresywnego. Proces transformacji należy podejrzewać, jeśli obserwuje się niewspółmierne powiększenie jednej grupy węzłowej, progresję pozawęzłową, objawy B czy znacznie podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). Badanie PET-CT ma służyć wybraniu najbardziej FDG-awidnego miejsca do biopsji węzła lub tkanki pozawęzłowej.

Pierwsze prospektywne, randomizowane badanie porównujące leczenie indukujące zgodnie ze schematem R-CVP, R-CHOP i R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron) opublikowano w 2013 roku [25]. Randomizacji do poszczególnych schematów leczenia poddano 534 pacjentów w zaawansowanym stadium FL. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wyniósł 88%, 93% i 91% odpowiednio u chorych leczonych według schematu R-CVP, R-CHOP i R-FM ($p = 0,247$). Przy medianie obserwacji równej 34 miesiące szacowane 3-letnie PFS wynosiło odpowiednio 52%, 68% i 63% ($p = 0,011$), a 3-letnie OS było takie samo dla 3 grup chorych i wynosiło 95%. Neutropenię 3.–4. stopnia według WHO obserwowano statystycznie częściej u chorych leczonych R-FM (64%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi R-CVP (28%) lub R-CHOP (50%, $p < 0,001$). Małopłytkowość 3.–4. stopnia według WHO odnotowano częściej u chorych leczonych R-CHOP (3%) lub R-FM (8%) niż R-CVP (0%, $p < 0,001$). Nie wykazano statystycznej różnicy w częstości występowania infekcji 3.–4. stopnia według WHO pomiędzy poszczególnymi grupami chorych. Biorąc pod uwagę wydłużenie PFS i toksyczność leczenia, immunochemioterapia R-CHOP wydaje się mieć przewagę nad pozostałymi schematami, jednak przy wyborze leczenia indukującego należy zawsze ocenić indywidualne ryzyko u chorego

i uwzględnić wczesną i późną kardiotoxyczność antracyklin oraz obecność w wywiadzie lekarskim chorób układu sercowo-naczyniowego (IA).

W prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy (STIL [*Study group indolent Lymphomas*]) porównano schemat R-B z R-CHOP u chorych na chłoniaki indolentne i MCL [26]. Do badania włączono 549 chorych, w tym 274 poddano randomizacji do grupy leczonej R-B, a 275 do grupy leczonej według schematu R-CHOP. W obu grupach ponad 50% chorych stanowili pacjenci z FL w III lub IV stadium zaawansowania. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było PFS i wykazanie, że u chorych leczonych R-B PFS nie jest krótsze o więcej niż 10% niż u pacjentów leczonych według schematu R-CHOP (badanie *non-inferiority*). Przy medianie obserwacji równej 45 miesięcy dla 279 chorych na FL mediana PFS w grupie leczonej R-B nie została osiągnięta, a w grupie leczonej R-CHOP wynosiła 40,9 miesiąca ($p = 0,0072$). Nie było statystycznych różnic w zakresie OS między obiema grupami, a mediana OS w żadnej z grup nie została osiągnięta. Schemat R-B był przez chorych lepiej tolerowany niż R-CHOP; statystycznie rzadziej obserwowano toksyczność hematologiczną ($p < 0,0001$), infekcje ($p = 0,0025$), obwodowe neuropatie ($p < 0,0001$), zapalenie jamy ustnej ($p < 0,0001$) oraz łysienie ($p < 0,0001$). Z kolei w grupie R-B częściej występowały skórne reakcje nadwrażliwości i rumień niż w grupie leczonej R-CHOP ($p = 0,024$) [26] (IA). Należy jednak podkreślić, że w opisanym wyżej badaniu chorzy nie otrzymywali leczenia podtrzymującego rytuksymabem po uzyskaniu CR lub PR po leczeniu indukującym remisję.

W kolejnym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy (BRIGHT) porównano skuteczność schematu R-B ze skutecznością stosowania R-CHOP lub R-CVP u chorych na iNHL i MCL [27]. Wyniki nie wykazały różnic w zakresie odsetków CR (31% u chorych leczonych wg schematu R-B i 25% u chorych leczonych wg schematu R-CHOP/R-CVP; $p = 0,02$), jak i ORR — odpowiednio 97% w porównaniu z 91%; $p = 0,01$. Częstość nudności i skórnych reakcji nadwrażliwości była większa u chorych leczonych według schematu R-B ($p < 0,05$), a częstość obwodowych polineuropatii i wyłysienia — większa u chorych otrzymujących R-CHOP/R-CVP [27]. Wyniki aktualizacji tego badania po 5-letnim okresie obserwacji wskazują, że chorych leczonych według schematu R-B cechuje dłuższe 5-letnie PFS niż pacjentów otrzymujących R-CHOP/R-CVP (65,5% v. 55,8%; $p = 0,0025$), ale nie stwierdzono różnic w odniesieniu do OS. W grupie leczonej zgodnie ze schematem R-B obserwowano natomiast większą częstość wtórnych nowotworów [28].

W 2017 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego, prospektywnego, randomizowanego badania III fazy (GALLIUM), w którym obinutuzumab w połączeniu z chemioterapią CHOP, CVP lub B porównano ze standardową immunochemioterapią R-CHOP, R-CVP lub R-B [29]. Obinutuzumab jest nowym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 II typu, którego fragment Fc zmodyfikowano metodą glikoinżynierii, tak aby zwiększyć powinowactwo przeciwciała do receptora FcyR1IIa na komórkach efektorowych, a tym samym zwiększyć mechanizm cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cell cytotoxicity*). Do badania włączono 1202 nieleczonych chorych na FL w zaawansowanym stadium klinicznym. Chorzy, którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu indukującym, kontynuowali leczenie podtrzymujące odpowiednio obinutuzumabem lub rytuksymabem podawanymi co 2 miesiące przez 2 lata lub krócej, jeśli doszło do

progresji choroby (PD, *progression disease*). Przy medianie obserwacji wynoszącej 34,5 miesiąca wykazano statystycznie niższe ryzyko progresji, nawrotu lub zgonu u chorych otrzymujących immunochemioterapię opartą na obinutuzumabie w porównaniu z pacjentami leczonymi immunochemioterapią zawierającą rytuksymab. Prawdopodobieństwo 3-letniego PFS osiągnęło odpowiednio 80% i 73% chorych ($p = 0,001$). Nie obserwowano różnic między dwoma badanymi grupami w zakresie CR, ORR ani OS. Działania niepożądane w stopniu 3.–5. według WHO częściej obserwowano w grupie chorych otrzymujących obinutuzumab niż rytuksymab (74,6% v. 67,8%), w tym najczęściej były to objawy związane z infuzją przeciwciała. Podobnie częściej wśród chorych leczonych obinutuzumabem (46,1% v. 39,9%) występowały poważne działania niepożądane (SAE, *serious adverse event*). Należy podkreślić, że u chorych leczonych bendamustyną, w połączeniu zarówno z obinutuzumabem, jak i rytuksymabem, częściej obserwowano SAE (w tym głównie infekcje i wtórne nowotwory) zakończone zgonem niż u otrzymujących R-CHOP lub R-CVP (4% v. 2%). Objawy te występowały częściej w fazie leczenia podtrzymującego oraz u chorych w wieku powyżej 70 lat [29]. Ze względu na zwiększoną częstość zagrażających życiu infekcji w rekomendacjach NCCN wprowadzono zapis o obowiązkowej profilaktyce przeciwko PJP i VZV u chorych otrzymujących bendamustynę w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20. Na podstawie badania GALLIUM obinutuzumab w połączeniu z chemioterapią uzyskał w lipcu 2017 roku rejestrację *European Medicines Agency* (EMA) jako leczenie pierwszej linii u chorych w zaawansowanych stadiach FL. W 2019 roku Seymour i wsp. [30] opublikowali wyniki dodatkowej analizy badania GALLIUM, w której ocenili częstość występowania POD24 i jej wpływ na odległe wyniki leczenia. U chorych leczonych immunochemioterapią z obinutuzumabem ryzyko wystąpienia POD24 było o 46% (95% CI 25,0–61,1%) niższe niż u chorych leczonych immunochemioterapią z rytuksymabem. Zaobserwowano ponadto, że 2-letnie OS osiągało 82% (95% CI 74,2–91,3%) żyjących chorych z POD24 w porównaniu z 98% (95% CI 97,1–99,2%) chorych bez POD24. Dostosowane do wieku HR dla 2-letniego OS wynosiło 12,2 (95% CI 5,6–26,5%) [30]. Wyniki tej analizy wskazują, że immunochemioterapia z obinutuzumabem istotnie obniża ryzyko POD24 w porównaniu z chorymi leczonymi rytuksymabem, a wystąpienie POD24 u chorych na FL wiąże się z wyższym ryzykiem zgonu.

Wyniki badania GALLIUM wyznaczyły nowy standard w leczeniu pierwszej linii u chorych w zaawansowanych stadiach FL (IA).

W leczeniu indukującym u chorych na FL jest również możliwość podania terapii bez użycia klasycznych leków cytostatycznych, tj. schematu opartego na rytuksymabie i lenalidomidzie [18]. W 2014 roku opublikowano wyniki badania II fazy, w którym zastosowano leczenie indukujące oparte na lenalidomidzie w połączeniu z rytuksymabem (R-Len) u 110 nieleczonych wcześniej chorych na chłoniaki indolentne w III lub IV stopniu zaawansowania według klasyfikacji Ann Arbor, w tym u 46 chorych na FL [31]. Lenalidomid stosowano w dawce 20 mg/dobę w dniach 1.–21. każdego cyklu i rytuksymabu w dawce 375 mg/m² 1. dnia 28-dniowego cyklu przez 6 cykli. Zakładano możliwość przedłużenia terapii do 12 cykli u chorych, którzy odnosili korzyść kliniczną po 6 cyklach. Głównym punktem końcowym była ocena ORR, a cele drugorzędowe obejmowały między innymi ocenę PFS i OS. Stwierdzono, że u chorych na FL odsetek ORR wyniósł 98% (87% CR i 11% PR). Ponadto zaobserwowano, że odpowiedź molekularna u chorych na FL pogłębia

się w czasie. Przed leczeniem stwierdzano obecność markerowej translokacji t(14;18) w komórkach krwi obwodowej lub szpiku kostnego u 41% chorych na FL, po 3 cyklach leczenia — odsetek dodatnich wyników zmniejszył się do 11%, a po 6 cyklach do 5%. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że schemat R-Len w pierwszej linii leczenia chorych na FL stanowi wartościową opcję terapeutyczną (IIA).

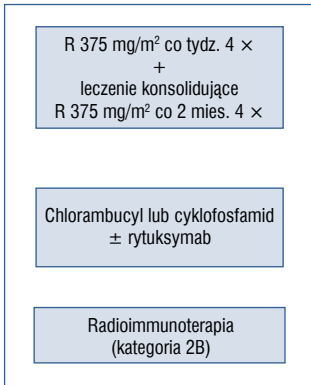
W 2018 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego, prospektywnego, randomizowanego badania III fazy (RELEVANCE), w którym 1030 chorych na FL otrzymywało R-Len lub rytuksymab w połączeniu z chemioterapią (R-CVP, R-CHOP, R-B — do wyboru badacza) oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem [32]. Na schemat R-Len składało się 18 cykli obu leków, a następnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem co 2 miesiące przez rok. Z kolei chorzy po zakończeniu standardowej immunochemioterapii i uzyskaniu odpowiedzi otrzymywali leczenie podtrzymujące rytuksymabem co 2 miesiące przez 2 lata. W 120. tygodniu badania nie wykazano różnic w zakresie CR ani niepotwierdzonych CR (CRu, *unconfirmed complete response*) oraz ORR między chorymi leczonym R-Len i immunochemioterapią. Prawdopodobieństwo 3-letniego PFS osiągnęło 77% chorych z grupy leczonej według schematu R-Len i 78% chorych leczonych immunochemioterapią ($p = 0,13$). Nie obserwowano także różnic w odniesieniu do OS. W grupie poddanej immunochemioterapii odnotowano większą częstość neutropenii 3. lub 4. stopnia według WHO (32% v. 50%) i gorączki neutropenicznej niezależnie od jej stopnia (2% v. 7%), a w grupie leczonej R-Len — większą częstość skórnych reakcji nadwrażliwości (7% v. 1%) [32]. Wyniki badania RELEVANCE wskazują na podobną skuteczność R-Len i immunochemioterapii (R-CHOP, R-CVP, R-B), dlatego przy wyborze rodzaju leczenia mogą ewentualnie pomóc różnice w profilu bezpieczeństwa wymienionych wyżej schematów. Należy podkreślić, że w rekomendacjach ESMO z 2016 roku [17] schemat R-Len nie jest wymieniany jako możliwa opcja leczenia pierwszej linii u pacjentów z zaawansowaną postacią FL. Obecnie lenalidomid w tym wskazaniu nie jest w Polsce refundowany.

Przy przeciwwskazaniach do systemowej immunochemioterapii można zastosować paliatywnie IS-RT w dawce 4–30 Gy. U starszych chorych, z licznymi chorobami towarzyszącymi, preferowanym sposobem leczenia jest monoterapia rytuksymabem (4 dawki rytuksymabu 375 mg/m² co tydzień). Alternatywą może być monoterapia cyklofosfamidem, leczenie skojarzone cyklofosfamidem lub chlorambucylem z rytuksymabem lub bez niego albo radioimmunoterapia (RIT) (ryc. 2.11.4).

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.

2.11.5.2. Leczenie podtrzymujące

U chorych na FL, którzy osiągną CR lub PR po leczeniu indukującym, rekomenduje się leczenie podtrzymujące [17, 18]. W 2011 roku opublikowano wyniki randomizowanego, wieloośrodkowego badania PRIMA dotyczącego roli leczenia podtrzymującego rytuksymabem u chorych na FL. Do badania włączono 1217 chorych na FL z dużą masą guza [33]. Chorzy otrzymywali zgodnie ze standardami w poszczególnych ośrodkach leczenie indukujące według schematu R-CHOP, R-COP lub R-FCM (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron). Tysiąc dziewiętnastu pacjentów, którzy osiągnęły całkowitą



Rycina 2.11.4. Chorzy starsi lub z przeciwwskazaniami do immunochemioterapii; R — rytuksymab

remisję (CR) lub częściową (PR, *partial remission*) po leczeniu indukującym, następnie poddani randomizacji do leczenia podtrzymującego rytuksymabem w dawce 375 mg/m² we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata (505 chorych) lub do grupy obserwowanej (513 chorych). Przy medianie obserwacji również 36 miesięcy 3-letnie PFS wynosiło 74,9% w grupie leczonej z zastosowaniem rytuksymabu i 57,6% w grupie obserwowanej ($p < 0,0001$). Wykazano również statystycznie istotne wydłużenie czasu do kolejnego leczenia przeciwcłoniakowego (HR = 0,60, 95% CI 0,47–0,76; $p < 0,0001$) u chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące w porównaniu z pacjentami poddanymi obserwacji. Nie wykazano różnic w zakresie OS pomiędzy dwiema grupami chorych. Objawy uboczne 3.–4. stopnia według WHO obserwowano statystycznie częściej wśród chorych, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące, niż w grupie obserwowanej ($p = 0,0026$), w tym głównie infekcje w 2.–4. stopniu ($p < 0,0001$). Na podstawie wyników badania PRIMA leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po immunochemioterapii pierwszej linii, jest rekomendowane przez ESMO i NCCN [17, 18] (IA).

Zgodnie z wynikami badania GALLIUM [29] chorzy, którzy po immunochemioterapii indukującej opartej na obinutuzumabie (O-B, O-CHOP, O-CVP) uzyskają CR lub PR, powinni otrzymywać leczenie podtrzymujące obinutuzumabem w dawce 1000 mg w dożylnym wlewie co 2 miesiące przez 2 lata (IA).

Z kolei pacjenci otrzymujący w leczeniu indukującym rytuksymab (4 dawki rytuksymabu 375 mg/m² co tydzień) powinni w leczeniu podtrzymującym kontynuować rytuksymab w powyższej dawce 4 razy co 2 miesiące [24].

W rekomendacjach ESMO [17] i NCCN [18] dopuszcza się możliwość stosowania RIT w ramach leczenia konsolidującego u chorych w pierwszej remisji FL. W 2013 roku Morschhauser i wsp. [34] opublikowali wyniki długoletniej obserwacji (mediana 7,3 roku) chorych leczonych w międzynarodowym randomizowanym badaniu FIT (*First-Line Indolent Trial*). Czterystu dziewięciu chorych na FL w stadium II–IV, którzy uzyskali CR, CRu lub PR po leczeniu pierwszej linii, poddano randomizacji do leczenia konsolidującego ibrytomabem tiuksetanem znakowanym radioaktywnym itrem-90 (⁹⁰Y-ibritumomab) lub do obserwacji. Radioimmunoterapię stosowano w następującym schemacie: rytuksymab w dawce 250 mg/m² dożylnie w dniu –7. i w dniu 0., a następnie jednorazowa infuzja ⁹⁰Y-ibritumomabu w dawce 14,8 MBq/kg mc. (0,4 mCi/kg mc.), tak aby całkowita dawka

nie przekroczyła 1184 MBq (32 mCi). Szacowane 8-letnie PFS u chorych otrzymujących leczenie konsolidujące wynosiło 41%, a u chorych obserwowanych — 22% ($p < 0,0001$). Znamiennej statystycznie poprawę w zakresie PFS obserwowano również w podgrupach chorych, którzy uzyskali zarówno CR/CRu ($p = 0,008$), jak i PR ($p < 0,001$) po leczeniu pierwszej linii. Nie obserwowano różnic pomiędzy chorymi otrzymującymi leczenie konsolidujące a chorymi obserwowanymi w zakresie 8-letniego OS (odpowiednio 84% v. 81%; $p = 0,045$). Częstość wtórnych zespołów mielodysplastycznych/ostrych białaczek szpikowych (MDS/AML, *myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia*) była statystycznie większa wśród chorych leczonych ^{90}Y -ibritumomabem, a roczna zapadalność wynosiła 0,5% w porównaniu z 0,07% w grupie poddanej obserwacji ($p = 0,042$). Przy interpretacji wyników tego badania należy zwrócić uwagę, że jedynie 14,4% chorych leczono immunochemioterapią w pierwszej linii, a analiza PFS w tej podgrupie chorych nie wykazała istotnej różnicy w porównaniu z pacjentami obserwowanymi ($p = 0,36$). Wydaje się więc, że leczenie konsolidujące RIT nie przynosi większych korzyści chorym, w sytuacji gdy leczenie podtrzymujące przeciwciałami anti-CD20 stało się standardem postępowania [17].

2.11.5.3. Choroba oporna lub nawrotowa

Wskazania do leczenia chorych na FL w okresie nawrotu lub progresji chłoniaka są takie same jak do leczenia pierwszej linii i opierają się na kryteriach grupy GELF lub BNL (tab. 2.11.4). Nawrót chłoniaka powinien być udokumentowany histologicznie, żeby wykluczyć transformację FL w agresywnego chłoniaka, zwłaszcza jeśli obserwuje się podwyższoną aktywność LDH — szczególnie znaczne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji, pojawienie się pozawęzłowych ognisk chłoniaka, objawy ogólne. Pomocne w zdiagnozowaniu transformacji jest badanie PET w połączeniu z CT (PET-CT). Należy pamiętać, że PET nigdy nie powinno zastępować biopsji z badaniem histopatologicznym.

U chorych na FL w pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby, którzy wymagają leczenia, rekomenduje się kilka metod postępowania (tab. 2.11.5), a wybór rodzaju terapii zależy od odpowiedzi na leczenie pierwszej linii i czasu jej trwania, wieku chorego, jego stanu ogólnego i chorób towarzyszących. Jeśli odpowiedź na leczenie pierwszej linii utrzymywała się dłużej niż 24 miesiące, to można powtórzyć ten sam schemat immunochemioterapii oraz zastosować leczenie podtrzymujące rytuksymabem 375 mg/m² co 3 miesiące przez 2 lata. Należy jednak podkreślić, że skuteczności leczenia podtrzymującego rytuksymabem po leczeniu drugiej linii nie oceniano u chorych, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące rytuksymabem po leczeniu pierwszej linii i dlatego nie powinno się stosować leczenia podtrzymującego rytuksymabem u tych pacjentów, którzy mają nawrót choroby w trakcie pierwszego leczenia podtrzymującego [17].

W leczeniu chorych z wczesnym nawrotem FL, tj. szybciej niż po 12–24 miesiącach, zaleca się wybór chemioterapii, której wcześniej nie stosowano, na przykład bendamustyną po CHOP lub odwrotnie. Rytuksymab powinien być łączony z chemioterapią tylko wtedy, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab trwała dłużej niż 6–12 miesięcy od jego zakończenia [17]. W przypadku oporności na rytuksymab zaleca się leczenie skojarzone obinutuzumabem w połączeniu z bendamustyną (O-B) [17, 18, 35, 36].

Tabela 2.11.5. Schematy terapii rekomendowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego (na podstawie [18])

<ul style="list-style-type: none"> — Immunochemioterapia jak w 1. linii leczenia oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² co 3 mies., przez 2 lata — Bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem w dawce 1000 mg/m² co 2 mies. × 12 — R-B — Lenalidomid ± rytuksymab — RIT — Idelalisib (oporność na rytuksymab i leki alkilujące) — Copanlisib, duvelisib (nawrót/ oporność po 2 wcześniejszych liniach leczenia) — Schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL
<p>Leczenie konsolidujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> — auto-HSCT — allo-HSCT (wybrani chorzy)

R-B — rytuksymab i bendamustyna; RIT — radioimmunoterapia; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

W 2016 roku opublikowano wyniki randomizowanego, wielośrodkowego badania III fazy (GADOLIN), w którym porównano bendamustynę w monoterapii (120 mg/m² 1. i 2. dnia przez 6 cykli co 28 dni) z bendamustyną (90 mg/m² 1. i 2. dnia przez 6 cykli co 28 dni) w połączeniu z obinutuzumabem (1000 mg *i.v.* 1., 8. i 15. dnia cyklu 1. oraz 1. dnia w cykli 2.–6. co 28 dni) wraz z leczeniem podtrzymującym obinutuzumabem (1000 mg *i.v.* co 2 miesiące, 12 podań) w populacji 413 pacjentów z iNHL opornymi na rytuksymab, w tym u 335 chorych na FL [35]. W pierwszej analizie, przy medianie obserwacji 21,1 miesiąca, wykazano przewagę leczenia skojarzonego O-B, w przypadku którego mediana PFS nie została osiągnięta, a w grupie leczonej bendamustyną wynosiła 13,8 miesiąca ($p < 0,0001$). Zastosowanie schematu O-B obniżyło o 52% ryzyko progresji/nawrotu choroby lub zgonu w porównaniu z chorymi leczonymi bendamustyną w monoterapii. W chwili publikacji pierwszych wyników nie wykazano różnic w zakresie OS. W 2018 roku ukazały się zaktualizowane wyniki badania GADOLIN [36], które u chorych na FL nie tylko potwierdzają przewagę schematu O-B nad monoterapią bendamustyną w zakresie PFS (odpowiednio mediana PFS 25,3 mies. v. 14 miesięcy; $p < 0,0001$), ale również wskazują na statystycznie istotne wydłużenie OS (w grupie leczonej O-B mediana nieosiągnięta v. 53,9 mies. w grupie leczonej z zastosowaniem bendamustyny; $p = 0,006$). Objawy niepożądane (AE, *adverse event*) obserwowano u 72,5% oraz 65,5% chorych odpowiednio w grupie leczonej według schematu O-B i w grupie leczonej bendamustyną, w tym neutropenię (34,8% v. 27,1%), małopłytkowość (10,8% v. 15,8%), niedokrwistość (7,4% v. 10,8%) oraz objawy związane z infuzją (9,3% v. 3,4%). Z kolei SAE odnotowano u 43,6% chorych leczonych O-B i 36,9% pacjentów otrzymujących bendamustynę, w tym SAE zakończone zgonem wystąpiły odpowiednio u 7,8% oraz 6,4% chorych [36]. Wyniki badania wskazują na przewagę schematu O-B nad monoterapią bendamustyną w zakresie PFS i OS, należy jednak podkreślić, że chorzy w grupie leczonej immunochemioterapią byli również poddani leczeniu podtrzymującemu obinutuzuma-

bem. Na podstawie badania GADOLIN obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w obinutuzumab w monoterapii w leczeniu podtrzymującym uzyskał rejestrację EMA w 2016 roku u chorych na FL, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie zawierające rytuksymab lub u których doszło do progresji w trakcie lub maksymalnie w ciągu 6 miesięcy po leczeniu według schematu zawierającego rytuksymab (IA). W Polsce w tym wskazaniu obinutuzumab nie jest jeszcze refundowany.

W 2016 roku opublikowano wyniki 8-letniej obserwacji w randomizowanym badaniu III fazy, w którym porównywano skuteczność immunochemioterapii R-B i R-F (rytuksymab, fludarabina) u 230 pacjentów z nawrotowym iNHL, w tym FL i MCL [37]. U chorych otrzymujących R-B obserwowano większe odsetki ORR ($p < 0,0001$), w tym CR ($p = 0,0002$), większe prawdopodobieństwo PFS ($p < 0,0001$) i OS ($p = 0,012$) niż u pacjentów leczonych R-F (IA). Wyniki powyższego badania wskazują na przewagę schematu R-B nad R-F u chorych z nawrotem FL.

Na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) rekomendowanym postępowaniem u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu drugiej linii, jest terapia podtrzymująca rytuksymabem w dawce 375 mg/m^2 we wlewie dożylnym co 3 miesiące przez 2 lata [38]. Przy medianie obserwacji równej 6 lat mediana PFS wynosiła 3,7 roku u chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące i 1,3 roku u chorych obserwowanych (HR = 0,55; $p < 0,001$). Podobną zależność odnotowano w podgrupie pacjentów, którzy w leczeniu indukującym otrzymali CHOP (HR = 0,37; $p < 0,001$) lub R-CHOP (HR = 0,69; $p = 0,003$). Po raz pierwszy w FL wykazano, że leczenie podtrzymujące wpływa na wydłużenie OS. Szacowane 5-letnie OS osiągnęło 74% chorych leczonych rytuksymabem w porównaniu z 64% chorych obserwowanych (HR = 0,7; $p = 0,07$) (IA). Trzeba jednak zauważyć, że pacjenci, u których doszło do progresji FL w trakcie leczenia podtrzymującego rytuksymabem po leczeniu pierwszej linii lub w ciągu 6 miesięcy od jego zakończenia, raczej nie odnoszą korzyści z leczenia podtrzymującego tym lekiem zastosowanym po leczeniu drugiej linii.

Jednym z rekomendowanych przez NCCN schematów leczenia chorych z nawrotem FL są terapie oparte na lenalidomidzie [18]. W 2015 roku Leonard i wsp. [39] opublikowali wyniki randomizowanego badania II fazy (ALLIANCE), w którym pacjenci z nawrotem FL otrzymywali rytuksymab w monoterapii (375 mg/m^2 i.v. w 4 podaniach co tydzień) lub lenalidomid w monoterapii (15 mg/d. w dniach 1.–21. cyklu 1., z 7-dniową przerwą i 20 mg/d. w dniach 1.–21., z 7-dniową przerwą w cyklach 1.–12.), lub R-Len. Grupę badania leczoną rytuksymabem w monoterapii wcześniej zamknięto. W grupie leczonej R-Len odsetek ORR wyniósł 76%, w tym 39% chorych osiągnęło CR, a w grupie leczonej lenalidomidem odnotowano ORR równy 53% i CR wynoszący 20% ($p = 0,029$). Przy medianie obserwacji 2,5 roku mediana PFS u chorych leczonych R-Len wynosiła 2 lata, a u pacjentów leczonych lenalidomidem w monoterapii — 1,1 roku ($p = 0,0023$). Prawdopodobieństwo OS było podobne w obu analizowanych grupach [39]. Z kolei w 2019 roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania III fazy (AUGMENT), w którym u 358 pacjentów z opornym lub nawrotowym FL i chłoniakami strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), z zachowaną wrażliwością na rytuksymab, stosowano

R-Len (12 cykli z lenalidomidem, rytuksymab w dawce 375 mg/m² co tydzień przez 4 tygodnie 1. cyklu, a następnie 1. dnia cykli 2.–5.) lub rytuksymab w połączeniu z placebo w identycznym schemacie dawkowania jak w przypadku R-Len [40]. Mediana PFS była istotnie dłuższa w grupie leczonej R-Len w porównaniu z grupą otrzymującą rytuksymab z placebo (39,4 mies. v. 14,1 mies.; $p < 0,0001$). Zaobserwowano ponadto, że w podgrupie chorych na FL 2-letnie OS osiągało 95% pacjentów w porównaniu z 86% wśród chorych otrzymujących rytuksymab z placebo ($p = 0,02$) [40]. Wyniki obu tych badań wskazują na przewagę leczenia skojarzonego R-Len nad monoterapią rytuksymabem lub lenalidomidem i jego skuteczność u chorych na nawrotowego lub opornego FL. Leczenie lenalidomidem w tym wskazaniu nie jest refundowane w Polsce.

Obiecującą grupą leków, szczególnie dla chorych z opornym FL lub w drugim i kolejnym nawrocie choroby, są inhibitory kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol 3-kinases*).

W 2014 roku opublikowano wyniki badania II fazy z zastosowaniem idelalisibu — dostępnego selektywnego inhibitora izoformy delta PI3K — u 125 chorych na iNHL opornych na wcześniejszą chemioterapię z zastosowaniem rytuksymabu i leków alkilujących [41]. Idelalisib stosowano w dawce 150 mg 2 razy/dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Łączny odsetek odpowiedzi wynosił 57%, w tym 6% chorych uzyskało CR, a mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1,9 miesiąca. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12,5 miesiąca, mediana PFS — 11 miesięcy i była dwa razy dłuższa niż mediana PFS w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na ostatnio stosowane leczenie, przed włączeniem do badania, a mediana OS — 20,3 miesiąca. W aktualizacji wyników tego badania opublikowanej w 2017 roku [42], dotyczącej 72 (58%) chorych na FL, wykazano, że ORR wyniósł 55,6%. Mediana OS u chorych na FL nie została osiągnięta, a szacowane OS w 1. i 2. roku wynosiło odpowiednio 87% i 68%. W lipcu 2014 roku idelalisib w monoterapii zarejestrowano do leczenia chorych na FL opornych na rytuksymab i leki alkilujące (IIA). Obecnie lek nie uzyskał refundacji w Polsce. W 2017 roku ukazały się również wyniki retrospektywnej analizy [43] wymienionego wyżej badania II fazy, w której spośród 72 chorych na FL leczonych idelalisibem wyodrębniono 37 pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem, u których obserwowano POD24 po pierwszej linii immunochemioterapii. Od momentu włączenia idelalisibu mediana PFS u chorych z POD24 wyniosła 11,1 miesiąca, 5-letnie OS uzyskało 79% pacjentów, a mediana OS nie została osiągnięta [43]. Powyższe wyniki wskazują, że zastosowanie idelalisibu w populacji chorych na FL wysokiego ryzyka, u których po leczeniu pierwszej linii rozwija się POD24, mogłoby stanowić rodzaj celowanej terapii sekwencyjnej.

W 2017 roku opublikowano wyniki badania II fazy [44], w którym 142 pacjentom z nawrotowym lub opornym iNHL, po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia, podawano copanlisib — inhibitor izoformy alfa i delta PI3K. Copanlisib stosowano w dawce 60 mg dożylnie w dniach 1., 18., 15. każdego 28-dniowego cyklu, a leczenie prowadzono do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W całej badanej grupie ORR wyniósł 59%, w tym 12% CR, a wśród 104 chorych na FL odsetek ORR również wyniósł 59%, w tym 14% CR. W całej grupie chorych mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 22,6 miesiąca, a u chorych na FL — 12,2 miesiąca. Z kolei w całej grupie mediana PFS wyniosła 11,2 miesiąca, a mediana OS nie została osiągnięta. Najczęściej odnotowane

AE w 3.–4. stopniu według WHO obejmowały przemijającą hiperglikemię (41% chorych), przemijające nadciśnienie tętnicze (24%), neutropenię (24%) i zapalenia płuc (15%) [44]. Lek został zarejestrowany w tym wskazaniu przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2017 roku. W 2018 roku FDA zarejestrowała kolejny lek z tej grupy, duvelisib — inhibitor izoformy gamma i delta PI3K, na podstawie wyników badania II fazy (DYNAMO) [45] przeprowadzonego u 129 chorych na iNHL (FL, MZL i chłoniaka z małych limfocytów B [SLL, *small lymphocytic B-cell lymphoma*]). U wszystkich pacjentów włączonych do badania występowała choroba oporna zarówno na rytuksymab, jak i chemioterapię lub RIT. Duvelisib stosowano w dawce 25 mg doustnie 2 razy/dobę w 28-dniowych cyklach do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Wykazano, że ORR osiągnęło 47% pacjentów (42% z FL, 39% z MZL i 68% z SLL). Szacowana mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 10 miesięcy, a szacowana mediana PFS — 9,5 miesiąca. Wśród AE powyżej 3. stopnia według WHO najczęściej obserwowano neutropenię (25%), biegunkę 15%), niedokrwistość (15%) i małopłytkowość (12%) [45]. Wyniki badania wskazują na skuteczność i akceptowalną toksyczność duvelisibu u ciężko przeleczonych chorych na iNHL, w tym FL. Należy jednak podkreślić, że skuteczność kliniczna i odległe wyniki leczenia zarówno copanlisibem, jak i duvelisibem wymagają potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych.

W drugiej i kolejnych remisjach FL u młodszych chorych rekomenduje się konsolidację remisji za pomocą przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [17, 18]. 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. Nie zaleca się zastosowania auto-HSCT jako konsolidacji w pierwszej remisji, gdyż w 4 randomizowanych badaniach nie wykazano wpływu tej procedury na wydłużenie OS [17].

W 2018 roku Jurinovic i wsp. [46] opublikowali wyniki retrospektywnej analizy u chorych w zaawansowanym stadium FL leczonych w prospektywnych badaniach prowadzonych przez GLSG (*German Low Grade Lymphoma Study Group*), u których obserwowano POD24 i których poddano leczeniu drugiej linii konsolidowanemu lub nie za pomocą auto-HSCT. Wykazano, że 5-letnie PFS (liczone od rozpoczęcia leczenia 2. linii) osiągnęło 51% chorych, których poddano procedurze auto-HSCT, w porównaniu z 19% pacjentów, u których nie wykonano auto-HSCT ($p < 0,0001$). Podobnie 5-letnie OS (liczone od rozpoczęcia leczenia 2. linii) osiągnęło 77% chorych po auto-HSCT i 59% bez auto-HSCT ($p = 0,03$). Wyniki tego badania wskazują, że u chorych obciążonych wysokim ryzykiem (z POD24) auto-HSCT jako konsolidacja leczenia drugiej linii stanowi korzystną opcję leczenia, a odległe wyniki takiej strategii terapeutycznej powinny być ocenione w prospektywnych badaniach klinicznych [46]. Podobnie Casulo i wsp. [47] przeanalizowali wpływ auto-HSCT na przebieg kliniczny chorych na FL opornych na leczenie immunochemioterapią pierwszej linii lub z POD24 na podstawie danych z CIBMTR (*Center for International*

Blood and Marrow Transplant Research) i NLCS (*National LymphoCare Study*). Zaobserwowano, że 5-letnie przeżycie chorych, u których wykonano auto-HSCT w ciągu 1 roku od niepowodzenia leczenia pierwszej linii, wynosiło 73% w porównaniu z 60% u chorych, którzy nie byli poddani procedurze auto-HSCT ($p = 0,05$). Ponadto w analizie wielowariantowej wykonanie auto-HSCT w ciągu roku korelowało z istotnie niższym ryzykiem zgonu ($HR = 0,63$, 95% CI 0,42–0,94; $p = 0,02$) [47].

Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest jedyną metodą terapii dającą szansę na wyleczenie chorych w zaawansowanych postaciach choroby. 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 v. o zredukowanej intensywności [RIC, *reduced-intensity conditioning*]) jest najważniejszym predyktorem czasu 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 być ono wykonywane u chorych na FL po wcześniejszym wykorzystaniu procedury auto-HSCT [17, 18].

2.11.5.4. Ocena odpowiedzi na leczenie

W celu oceny skuteczności leczenia FL stosuje się kryteria zaproponowane przez Międzynarodową Grupę Roboczą w Lugano dla chłoniaków FDG (*fluorodeoxyglucose*)-awidnych (*patrz* tab. 2.3.3 w rozdz. 2.3). Opierają się one na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz pomiarach rozmiarów węzłów chłonnych za pomocą PET-CT.

2.11.6. Obserwacja po leczeniu

Chorzy na FL, 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 istnieją kliniczne wskazania. Badania CT należy wykonywać nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co roku lub kiedy są wskazania kliniczne [18].

Chorzy, u których stosuje się 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 istnieją wskazania kliniczne. 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 [18].

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 istnieją wskazania kliniczne. Badania CT należy wykonywać 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 [18].

2.11.7. 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.

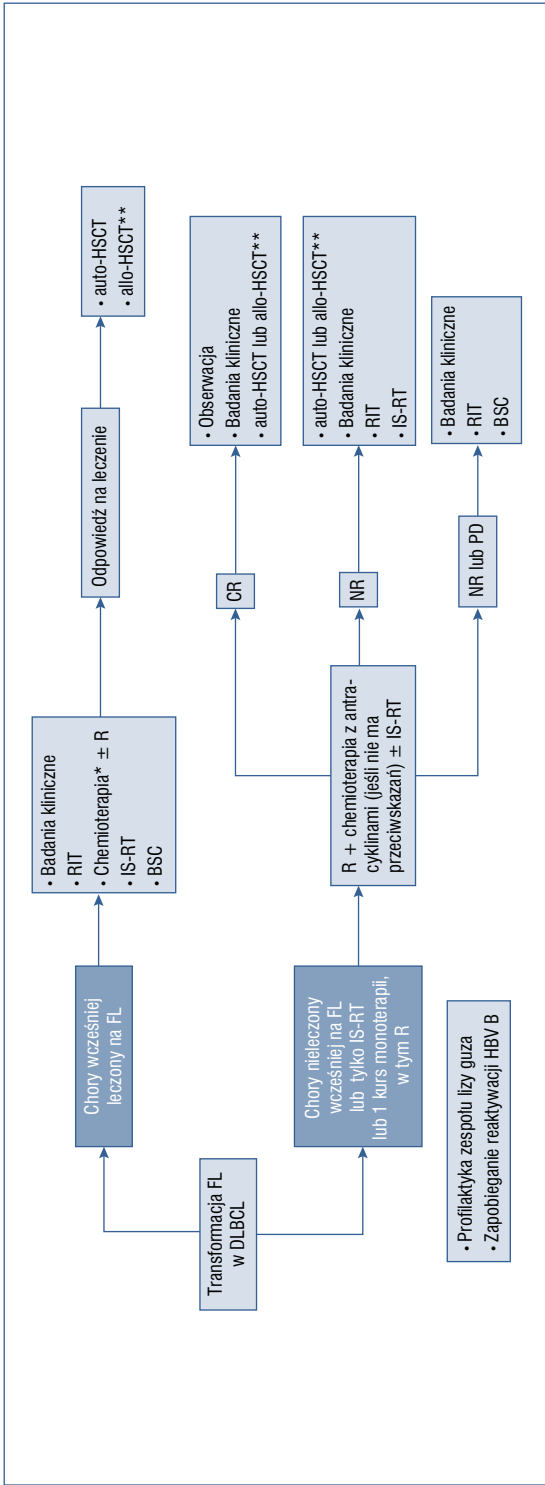
Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny (tab. 2.11.3). Grupą szczególnie źle rokującą są chorzy oporni na immunoterapię pierwszej linii (ok. 10%) oraz pacjenci z wczesną wznową FL, tj. w ciągu 24 miesięcy od immunochemioterapii pierwszej linii (ok. 20%). Rokowanie w tej grupie chorych jest niepomyślne; mediana PFS nie przekracza 1 roku, a mediana OS — 3 lat. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

2.11.8. Szczególne sytuacje kliniczne

2.11.8.1. Transformacja histopatologiczna

Szczególną sytuacją kliniczną jest transformacja FL w DLBCL, której roczną częstość szacuje się na 2–3%, jednak wyniki retrospektywnego badania *Spanish Lymphoma Oncology Group* wskazują, że 5-letnie skumulowane ryzyko transformacji w DLBCL może sięgać aż 7% [48]. Standardem w potwierdzeniu transformacji FL jest wykonanie badania histopatologicznego węzła chłonnego, który nieproporcjonalnie powiększył się w stosunku do pozostałych grup węzłowych. Cechami charakterystycznymi dla transformacji są również pojawienie się objawów ogólnych i szybki wzrost aktywności LDH. Transformacja w DLBCL wiąże się ze złym rokowaniem, mediana OS wynosi poniżej 2 lat. Chorzy, którzy mają zlokalizowaną chorobę i nie byli wcześniej poddani chemioterapii, rokują lepiej niż pacjenci z zaawansowanym chłoniakiem. Pięcioletnie OS wynosi odpowiednio 66% w porównaniu z 19%. U takich chorych, zwykle po wielu wcześniejszych liniach leczenia, najlepszym wyborem jest kwalifikacja do badań klinicznych. Przy 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, w skojarzeniu z lub bez RIT i/lub IS-RT, i/lub postępowaniem objawowym (BSC, *best supportive care*). Schemat postępowania w przypadku transformacji FL w DLBCL przedstawiono na rycinie 2.11.5.



Rycina 2.11.5. Schemat postępowania w przypadku transformacji chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*); * jeśli nie ma przeciwwskazań do leczenia antracyklinami; ** młodzi chorzy z zachowaną chemio-wrażliwością, przede wszystkim w ramach badań klinicznych, do rozważenia procedura niemieloablacyjna; IS-RT (*involved-site radiotherapy*) — radykalna radioterapia obszarów pierwotnie zajętych; RIT — rytuksymab; BSC (*best supportive care*) — postępowanie objawowe; CR — całkowita remisja; PR (*partial remission*) — częściowa remisja; NR (*no response*) — brak odpowiedzi; PD (*progressive disease*) — progresja choroby; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; HBV (*hepatitis B virus*) — wirusowe zapalenie wątroby typu B

2.11.8.2. Chłoniak pierwotnie skórny z ośrodków rozmnażania

Chłoniak pierwotnie skórny z ośrodków rozmnażania (PCFCL, *primary cutaneous follicle center lymphoma*) został wyodrębniony w klasyfikacjach WHO z 2008 i z 2017 roku [1, 6] 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 są zlokalizowane głównie na głowie i tułowiu, rzadziej na kończynach dolnych. Pojawienie się rumieniowych grudek 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 rozlany), liczbę centroblastów, obecność nacieków zgrupowanych lub wielogniskowych. Ponad 95% chorych przeżywa 5 lat. Leczenie w przypadku pojedynczych lub zgrupowanych zmian polega głównie na RTH. U około 20% chorych obserwuje się nawroty zmian skórnych — wówczas powtórna RTH 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 u pacjentów z uogólnionymi i bardzo zaawansowanymi zmianami skórnymi lub w przypadku zajęcia układowego, a więc przy obecności zmian pozaskórnych [49].

Należy różnicować PCFCL z pierwotnie skórnym DLBCL typu kończynowego, który wymaga innego leczenia i charakteryzuje się złym rokowaniem.

Piśmiennictwo

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2017.
2. Mounier M., Bossard N., Remontet L. i wsp. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EUROCARE-5). *Lancet Haematol.* 2015; 2: e481–e491.
3. Chihara D., Nastoupil L.J., Williams J.N. i wsp. Insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2015; 15: 531–544.
4. Lech-Maranda E. Chłoniak grudkowy. W: Robak T., Warzocha K. (red.). *Hematologia*. Via Medica 2016: 927–943.
5. Casulo C. How I manage patients with follicular lymphoma? *Br. J. Haematol.* 2019; 186: 513–523.
6. Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.
7. Solal-Céligny P., Roy P., Colombat P. i wsp. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104: 1258–1265.
8. Federico M., Bellei M., Marcheselli L. i wsp. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4555–4562.
9. Pastore A., Jurinovic V., Kridel R. i wsp. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 1111–1122.
10. Bachy E., Maurer M.J., Habermann T.M. i wsp. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood* 2018; 132: 49–58.

11. Trotman J., Luminari S., Boussetta S. i wsp. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *Lancet Haematol.* 2014; 1: e17–e27.
12. Meignan M., Cottreau A.S., Versari A. i wsp. Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: a pooled analysis of three multicenter studies. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 3618–3626.
13. Cottreau A.S., Versari A., Luminari S. i wsp. Prognostic model for high tumor burden follicular lymphoma integrating baseline and end induction PET: a LYSA/FIL study. *Blood* 2018; 131: 2449–2453.
14. Casulo C., Byrtek M., Dawson K.L. i wsp. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 2516.
15. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. i wsp. Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano Classification. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 3059–3068.
16. Solal-Céligny P., Lepage E., Brousse N. i wsp. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2332–2338.
17. Dreyling M., Ghielmini M., Rule S. i wsp.; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (supl. 5): v83–v90.
18. NCCN v.4 2019. Dostępne na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Data dostępu: 23.12.2019 r.
19. Guadagnolo B.A., Li S., Neuberg D. i wsp. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1–2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64: 928–934.
20. Brady J.L., Binkley M.S., Hajj C. i wsp. Definitive radiotherapy for localized follicular lymphoma staged by (18)F-FDG PET-CT: a collaborative study by ILROG. *Blood* 2019; 133: 237–245.
21. Friedberg J.W., Byrtek M., Link B.K. i wsp. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3368–3375.
22. Ardeschna K.M., Smith P., Norton A. i wsp.; British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 516–522.
23. Ardeschna K.M., Qian W., Smith P. i wsp. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 424–35.
24. Taverna C., Martinelli G., Hitz F. i wsp. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 495–500.
25. Federico M., Luminari S., Dondi A. i wsp. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 1506–1513.
26. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. i wsp. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203–1210.

27. Flinn I.W., van der Jagt R., Kahl B.S. i wsp. Open-label, randomized, noninferiority study of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of advanced indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014; 123: 2944–2952.
28. Flinn I., van der Jagt R., Chang J. i wsp. First-line treatment of iNHL or MCL patients with BR or R-CHOP/R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *Hematol. Oncol.* 2017; 35: 140–141.
29. Marcus R., Davies A., Ando K. i wsp. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1331–1344.
30. Seymour J.F., Marcus R., Davies A. i wsp. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica* 2019; 104: 1202–1208.
31. Fowler N.H., Davis R.E., Rawal S. i wsp. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1311–1318.
32. Morschhauser F., Fowler N.H., Feugier P. i wsp.; RELEVANCE Trial Investigators. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 934–947.
33. 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.
34. Morschhauser F., Radford J., Van Hoof A. i wsp. ⁹⁰Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 1977–1983.
35. Sehn L.H., Chua N., Mayer J. i wsp. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1081–1093.
36. Cheson B.D., Chua N., Mayer J. i wsp. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who receive obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36: 2259–2266.
37. Rummel M., Kaiser U., Balsek C. i wsp. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 57–66.
38. 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.
39. Leonard J.P., Jung S.H., Johnson J. i wsp. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 3635–3640.
40. Leonard J.P., Trneny M., Izutsu K. i wsp.; AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37: 1188–1199.
41. Gopal A.K., Kahl B.S., de Vos S. i wsp. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1008–1018.
42. Salles G., Schuster S.J., de Vos S. i wsp. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017; 102: e156–e159.
43. Gopal A.K., Kahl B.S., Flowers C.R. i wsp. Idelalisib is effective in patients with high-risk follicular lymphoma and early relapse after initial chemoimmunotherapy. *Blood* 2017; 129: 3037–3039.
44. Dreyling M., Santoro A., Mollica L. i wsp. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 3898–3905.
45. Flinn I.W., Miller C.B., Ardeschna K.M. i wsp. DYNAMO: a phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37: 912–922.
46. Jurinovic V., Metzner B., Pfreundschuh M. i wsp. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2018; 24: 1172–1179.

47. Casulo C., Friedberg J.W., Ahn K.W. i wsp. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2018; 24: 1163–1171.
48. Mendez M., Torrente M., Sanchez-Beato M. i wsp. Transformed follicular lymphoma in the rituximab era: a report from the Spanish Lymphoma Oncology Group. *Hematol. Oncol.* 2019; 37: 143–150.
49. Lech-Marañda E. Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. *Acta Haematol. Pol.* 2010; 41: 17–21.