



Chłoniak grudkowy – informacje dla pacjentów

Opracowała: dr n. med. Marta Morawska

3

Co to jest chłoniak grudkowy i w jaki sposób powstaje?

7

Jakie objawy mogą sugerować rozwój chłoniaka grudkowego?

11

Jak rozpoznaje się chłoniaka grudkowego?

15

Jak ocenia się stadium zaawansowania chłoniaka grudkowego?

21

Jak leczy się chłoniaka grudkowego?

29

Zakończenie leczenia – i co dalej?

Wszelkie prawa zastrzeżone. Broszura jest chroniona prawem autorskim. Przedruk i reprodukcja w jakiegokolwiek postaci całości lub części broszury bez pisemnej zgody wydawcy są zabronione. Procedury i praktyki przedstawione w tej broszurze powinny być stosowane zgodnie z zasadami i standardami obowiązującymi w określonej sytuacji. Dołożono wszelkich starań, aby potwierdzić dokładność zamieszczonych tu informacji oraz aby rzetelnie przedstawić ogólnie przyjęte zasady praktyki klinicznej. Zarówno autor, jak i wydawca nie ponoszą żadnej odpowiedzialności za pominięcia, niedopatrzenia ani za efekty wykorzystania prezentowanego tu materiału. Broszura nie udziela żadnych gwarancji na wykorzystanie zawartych w niej informacji.

Opracowała:

dr n. med. Marta Morawska

Opracowanie redakcyjne:



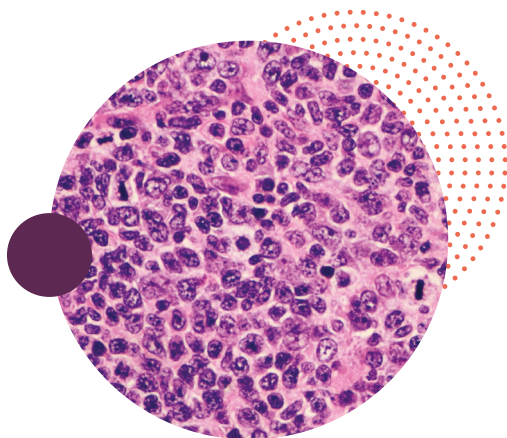
Hematoonkologia.pl Agnieszka Giannopoulos
ul. Kilińskiego 18
20-809 Lublin

Projekt graficzny, DTP:

Ola Szatkowska, Hematoonkologia.pl

Rozdział 1.

Co to jest chłoniak grudkowy i w jaki sposób powstaje?



Chłoniak grudkowy (FL, ang. *follicular lymphoma*)

jest nowotworem rozwijającym się z limfocytów B w układzie chłonnym i w szpiku kostnym. Ponieważ tkanka chłonna znajduje się w całym organizmie, chłoniak grudkowy może rozwinąć się w niemal dowolnej części ciała. Jest on dobrze zróżnicowanym podtypem chłoniaków nieziarniczych (NHL), w którym komórki tkanek układu chłonnego dzielą się w niekontrolowany sposób, prowadząc ostatecznie do powstawania guzów.

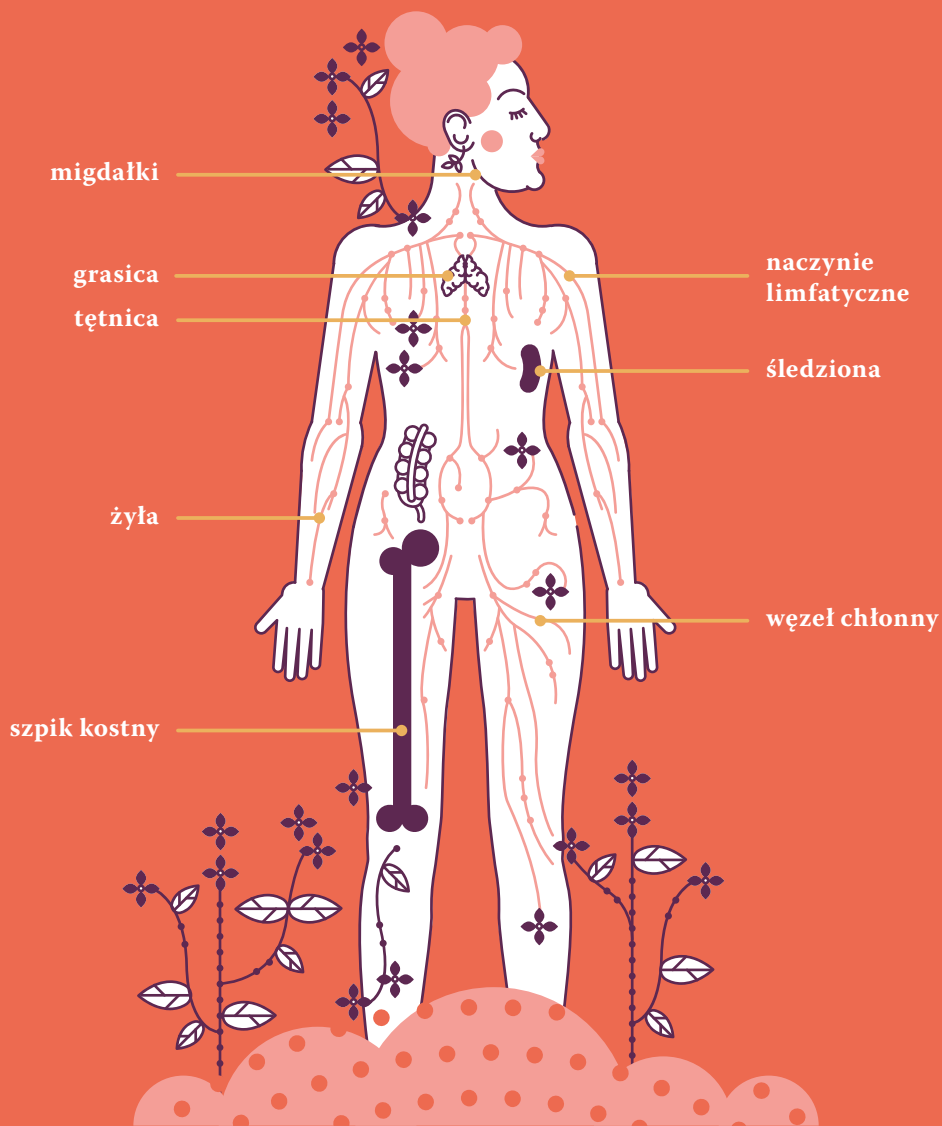
- Chłoniak grudkowy zalicza się do tzw. **chłoniaków indolentnych**, czyli chłoniaków o małej dynamice klinicznej.
- Chłoniaki NHL zajmują szóste miejsce wśród nowotworów pod względem częstości występowania w Europie. Natomiast chłoniak grudkowy stanowi w Polsce ok. 7% wszystkich nowotworów układu chłonnego, w USA jest rozpoznawany 3-krotnie częściej. Liczba pacjentów, u których co roku rozpoznaje się chłoniaka grudkowego, wynosi 5-7 przypadków na 100 000 osób. Ryzyko zachorowania na NHL wzrasta z wiekiem. Wśród

pacjentów powyżej 65 roku życia odnotowuje się 5-7-krotny wzrost liczby przypadków choroby.

Jak i gdzie rozwija się chłoniak grudkowy?

Chłoniak grudkowy wywodzi się z komórek układu chłonnego. Podstawową funkcją układu chłonnego jest obrona przed zakażeniami i (re)cyrkulacja płynów ustrojowych.

Tkanka chłonna składa się z kilku rodzajów komórek, które wspomagają organizm w zwalczaniu zakażeń. W większości stanowią je komórki nazywane limfocytami występujące w dwóch głównych typach – limfocytów B i limfocytów T. W układzie chłonnym wyróżniamy naczynia chłonne rozgałęziające się w organizmie wzdłuż żył i tętnic oraz węzły chłonne, umiejscowione wzdłuż przebiegu naczyń limfatycznych. Chłoniak grudkowy rozwija się zazwyczaj z limfocytów B. Niektóre narządy również są częścią układu chłonnego. Zaliczamy do nich m.in. śledzionę, grasicę i migdałki. Ponieważ tkanka chłonna znajduje się w całym organizmie, chłoniak grudkowy może rozwinąć się w niemal każdym narządzie. Także szpik kostny może zostać nacieczony przez limfocyty o nieprawidłowej funkcji, ograniczające prawidłowe wytwarzanie innych krwinek, w tym krwinek czerwonych (erytrocytów) lub płytek krwi (trombocytów).



Czy znamy przyczyny powstawania chłoniaka grudkowego?

- Ryzyko wystąpienia chłoniaka grudkowego wiąże się m.in. **z czynnikami środowiskowymi, stylem życia**, jednak ich wpływ na rozwój chłoniaka nie został dotąd w pełni wyjaśniony;
- Także **choroby współistniejące** i stany przebiegające z immunosupresją czyli zahamowaniem czynności układu odpornościowego (takie jak zakażenie HIV, AIDS, choroby autoimmunologiczne i stosowanie leczenia immunosupresyjnego) zwiększają ryzyko występowania chłoniaka grudkowego;
- **Pestycydy** wpływają na powstawanie określonej mutacji genetycznej odgrywającej rolę w rozwoju chłoniaka grudkowego; **substancje chemiczne**, takie jak farby i rozpuszczalniki oparte na benzenie wymagają potwierdzenia jako czynniki ryzyka;
- **Alkohol, palenie tytoniu, dieta** – odkryto związek między występowaniem chłoniaka grudkowego a spożywaniem mięsa i mleka, a także azotanów i azotynów, których źródłem są m.in.: wędliny i konserwy mięsne, konserwanty w żywności oraz związki naturalnie występujące w niektórych owocach.



Rozdział 2

Jakie objawy mogą sugerować rozwój chłoniaka grudkowego?

W wielu przypadkach przebieg choroby jest **skąpoobjawowy** i przez długi czas przebiega skrycie, nie dając dolegliwości, przez co chorobę rozpoznaje się najczęściej w stadiach zaawansowanych. Często pierwszym objawem niepokojącym pacjenta jest **bezbolesne powiększenie obwodowych węzłów chłonnych**: szyjnych, pachowych, pachwinowych. Powinno to zawsze skłaniać do kontroli u lekarza hematologa.

Jeśli wzrost chłoniaka grudkowego odbywa się w głębiej położonych węzłach chłonnych, może on powodować ucisk niektórych ważnych życiowo narządów i tym samym wywoływać objawy. Do typowych objawów w zależności od lokalizacji chłoniaka należą m.in.: przewlekły kaszel, trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej, ból brzucha lub pleców.

W przypadkach, gdy powiększają się tylko węzły w jamie brzusznej, miednicy małej czy klatce piersiowej, można to potwierdzić jedynie w **badaniach obrazowych**.

Spośród innych narządów limfatycznych często zajęte zostają **śledziona oraz pierścień Waldeyera** czyli układ chłonny gardła. W około 60-70% przypadków stwierdzone jest także **zajęcie szpiku** przez chłoniaka grudkowego, jednak stosunkowo rzadko ma to wyraz w badaniu morfologii krwi, np. jako zwiększenie się odsetka limfocytów, niedokrwistość czy małopłytkowość.

Objawy ogólne występują stosunkowo późno i zawsze wymagają pilnej diagnostyki, gdyż mogą sugerować znaczne zaawansowanie kliniczne choroby. Najczęściej obserwowane są:

- gorączka bez uchwytniej przyczyny
- zlewne nocne poty
- niepożądany lub niezamierzony spadek masy ciała

*Objawy te określa się mianem **objawów typu B**, które bierze się pod uwagę przy określaniu stadium zaawansowania choroby.*

- zmęczenie
- nawracające zakażenia – skutek upośledzonej funkcji układu odpornościowego
- krwawienia z nosa, dziąseł, łatwe powstawanie zasinień oraz pojawienie się niewielkich czerwonych plamek na skórze, zwykle w okolicy piszczeli i kostek



Objawy chłoniaka

Osłabienie, gorączka, świąd skóry, obrzęk twarzy i karku, nadmierne poty w nocy, guzki na szyi, w jamach pachowych i pachwinach, duszność, utrata apetytu, spadek masy ciała.



Rozdział 3

Jak rozpoznaje się chłoniaka grudekowego?

Jakie badania wykonywane są w diagnostyce chłoniaka grudekowego?

U chorych z podejrzeniem chłoniaka należy przeprowadzić dokładny **wywiad oraz badanie fizykalne**. W ramach wstępnej diagnostyki należy wykonać podstawowe **badania laboratoryjne** z krwi m.in: morfologię, próby wątrobowe, próby nerkowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej LDH, CRP, OB, stężenie kwasu moczowego, badania przesiewowe w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) i wirusowego zapalenia wątroby typu B i C oraz **badania obrazowe** (badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, miednicy i obwodowych węzłów chłonnych, RTG klatki piersiowej). W przypadku nieprawidłowego wyniku USG jamy brzusznej lub/i RTG klatki piersiowej lekarz powinien zlecić badanie tomograficzne, które pozwoli ustalić tzw. stopień zaawansowania klinicznego procesu chorobowego. Aktualnie zalecane jest także wykonanie badania obrazowego metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), które pozwala na potwierdzenie rozmieszczenia ko-

mórek nowotworowych. Glukoza znakowana radioaktywnym znacznikiem podana pacjentowi gromadzi się w komórkach nowotworowych i możliwe jest ich zlokalizowanie na obrazie PET.

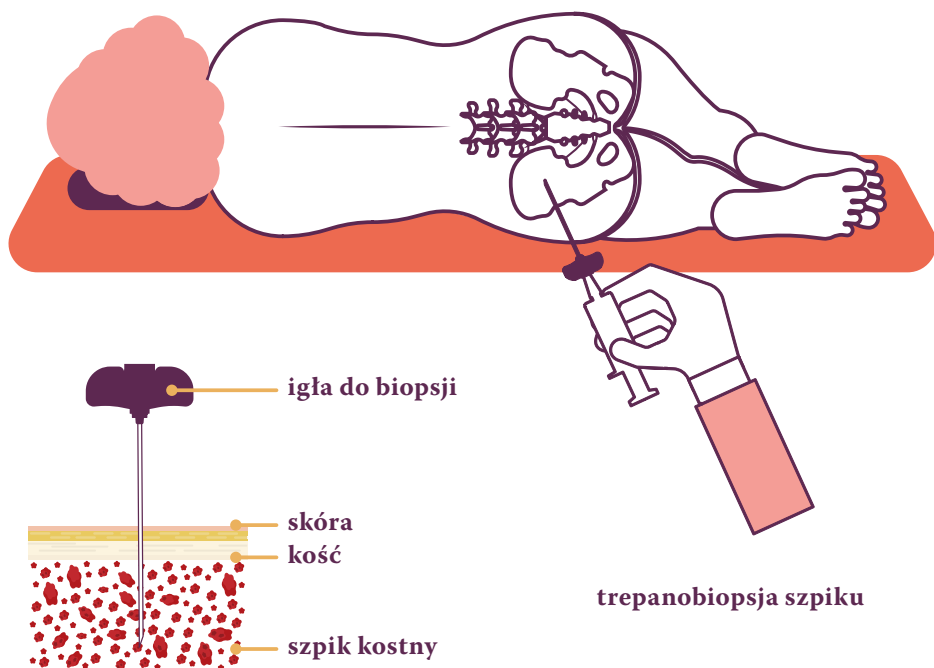
Poza badaniem przedmiotowym powinny być wykonywane dodatkowe testy, mające na celu ocenę ryzyka powikłań związanych z leczeniem, m.in. zaleca się wykonanie echokardiogramu serca.

Jeśli badania wstępne wykazą nieprawidłowości, pacjent powinien zostać skierowany do hematologa, który kontynuuje proces diagnostyczny.

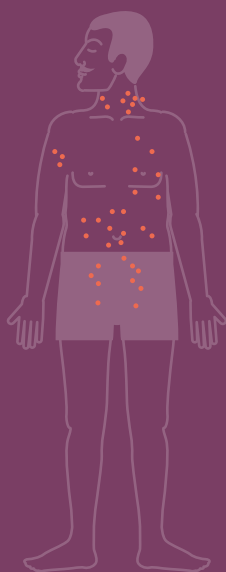
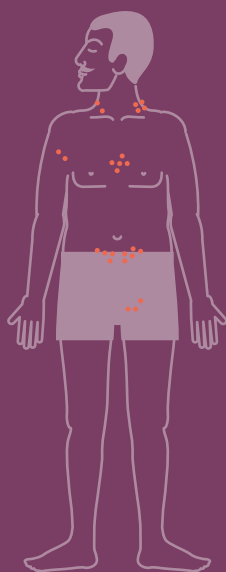
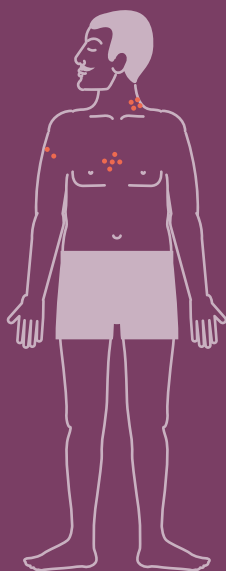
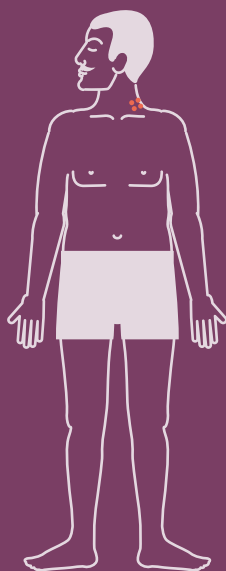
*Właściwe rozpoznanie chłoniaka grudkowego może być ustalone wyłącznie na podstawie **biopsji węzła chłonnego**.*

Polega ona na pobraniu całego węzła chłonnego, w niektórych przypadkach podczas znieczulenia ogólnego (biopsja wycinająca). Usunięty węzeł chłonny zostaje zbadany w laboratorium. Badanie to nazywane jest badaniem histopatologicznym i polega głównie na wzrokowej ocenie pobranej tkanki pod mikroskopem w poszukiwaniu komórek chłoniaka. Usunięcie tylko fragmentu węzła chłonnego za pomocą grubej igły (biopsja gruboigłowa) powinno być wykonywane wyłącznie u pacjentów, u których nie można uzyskać łatwego dostępu do zajętych węzłów chłonnych z racji ich umiejscowienia. Pobranie fragmentu tkanki lub płynu przy użyciu cienkiej igły (biopsja cienkoigłowa) nie jest zalecane jako wiarygodna metoda diagnozowania chłoniaka.

W wyjątkowych sytuacjach, gdy dostęp do węzła chłonного jest utrudniony, rozpoznanie FL można postawić na podstawie trepanobiopsji szpiku w połączeniu z badaniem immunofenotypowym oraz badaniem cytogenetycznym w kierunku obecności typowych translokacji. Ponadto trepanobiopsję szpiku wykonuje się w celu oceny stopnia zaawansowania choroby.



Istotne znaczenie prognostyczne ma ekspresja antygenu Ki-67 (podawana w procentach) w badanym materiale histopatologicznym – im wyższa, tym bardziej agresywny przebieg choroby.





Rozdział 4. Jak ocenia się stadium zaawansowania chłoniaka grudkowego?

Ocena stadium zaawansowania chłoniaka grudkowego

Określenie **stadium zaawansowania** (ang. *staging*) służy do ustalenia w jakim zakresie doszło do rozprzestrzenienia się nowotworu. **Znajomość stadium choroby jest niezbędna do ustalenia planu leczenia.**

System określania stadium zaawansowania chłoniaków nazywa się klasyfikacją Ann Arbor.

Tabela 1. Klasyfikacja Ann Arbor



Stadium	Definicja
Stadium I	Ognisko chłoniaka znajduje się w jednej grupie węzłów chłonnych organizmu, np. węzłach chłonnych pachwinowych lub szyjnych, bądź w jednym z narządów układu chłonnego.
Stadium II	Dwie lub więcej grup węzłów chłonnych, bądź jeden narząd położony w pobliżu zajętych węzłów chłonnych oraz jedna lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony zawierają komórki chłoniaka. Przepona jest mięśniem oddzielającym klatkę piersiową od jamy brzusznej. Przykład: ognisko chłoniaka może znajdować się nad przeponą, w węzłach chłonnych szyjnych i pachowych lub ognisko chłoniaka może znajdować się pod przeponą, w węzłach chłonnych pachwinowych i brzusznych.
Stadium III	Chłoniak zajmuje węzły chłonne po obu stronach przepony. Może również naciekać narząd położony w pobliżu zajętych węzłów chłonnych i/lub śledzionę.
Stadium IV	Chłoniak w stadium IV zajmuje szpik kostny lub odległe narządy organizmu.

W ocenie stadium zaawansowania chłoniaka grudkowego uwzględnia się także obecność lub brak określonych cech i/lub objawów choroby:

- Zajęcie narządów lub tkanki innej niż węzły chłonne oznaczane jest literą „E” (ang. *extranodal*), oznaczającą lokalizację pozawęzłową; dodaje się ją do oznaczenia danego stadium;
- Guz o średnicy co najmniej 7,5 cm średnicy oznacza zmianę „bulky” (duża masa guza);
- Występowanie objawów takich jak gorączka, nocne poty lub niewyjaśniona utrata masy ciała – dodaje się literę „B”.
- Jeśli nie występują powyższe objawy, dodaje się literę „A”.

Stopnie histopatologiczne

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) klasyfikuje chłoniaki według stopni: **1, 2, 3A lub 3B**. Zależą one od liczby komórek chłoniaka (nazywanych blastami) widocznych pod mikroskopem. W stopniu 3B występuje największa liczba blastów i uznaje się go za najbardziej agresywną postać chłoniaka.

W celu oceny rokowania u pacjentów z chłoniakiem grudkowym stosuje się **Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny chłoniaka grudkowego (ang. Follicular Lymphoma-specific International Prognostic Index, FLIPI)**.

Wskaźnik FLIPI pozwala określić ryzyko progresji choroby po leczeniu.

Tabela 2. Wskaźniki rokownicze FLIPI*, FLIPI2 oraz PRIMA-PI.

FLIPI	FLIPI-2	PRIMA-PI
☐ Wiek chorego > 60 lat	☐ Wiek chorego > 60 lat	☐ β_2 -mikroglobulina > 3 mg
☐ Stadium III-IV wg Ann Arbor	☐ Zajęcie szpiku kostnego	☐ Obecność FL w szpiku
☐ Hb < 12 g/dl	☐ Hb < 12 g/dl	
☐ Liczba zajętych miejsc węzłowych > 4	☐ Węzły chłonne > 6 cm	
☐ Stężenie LDH** > górnej granicy normy	☐ β_2 -mikroglobulina > górnej granicy normy	

* FLIPI - Follicular Lymphoma International Prognostic Index;

** LDH (lactate dehydrogenase) - dehydrogenaza mleczanowa

Warzocha K. i wsp., Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory układów krwiotwórczego i chłonnego. Via Medica 2020; VMG01278; 1-559

Tabela 3. Tabela FLIPI

Grupa ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	0-1
Pośredniego małego	2
Pośredniego dużego	3
Dużego	>4

Jedna „kropka” zaznaczona w tabeli = 1 punkt. Suma punktów daje wynik grupy ryzyka.

Źródło: Postępy Nauk Medycznych, t. XXIV, nr 7, 2011; Krzysztof Warzocha, Ewa Lech-Marańda „Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych”

Tabela 4. Tabela FLIPI II

Grupa ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	0-1
Pośredniego małego	2
Pośredniego dużego	3
Dużego	>4

Jedna „kropka” zaznaczona w tabeli = 1 punkt. Suma punktów daje wynik grupy ryzyka

Źródło: Acta Haematologica Polonia, nr 44 (2013); Ewa Lech-Marańda „Chłoniak grudkowy: rozpoznawanie i leczenie”

Tabela 5. PRIMA-PI

Grupa ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	0
	<3 mg/l Bez nacieku szpiku
Pośredniego	1
	<3 mg/l Obecny naciek szpiku
Dużego	2
	>3 mg/l

Jedna „kropka” zaznaczona w tabeli = 1 punkt. Suma punktów daje wynik grupy ryzyka

Źródło: Zalecenia PTOK tom. 2, rozdział 2.11; Ewa Lech-Marańda „Chłoniak grudkowy”

Do parametrów wykorzystywanych w oryginalnej wersji FLIPI 1 należą:

- zajęcie > 4 lokalizacji węzłowych;
- wiek > 60 lat;
- podwyższona aktywność LDH;
- choroba w stadium III lub IV;
- stężenie hemoglobiny <12 g/dl.

Za każdą z powyższych cech przyznawany jest jeden punkt, co daje łączny wskaźnik wynoszący od 0 do 5. Wynik 0-1 uznaje ryzyko wznowy za małe, przy punktacji 2 – pośrednie, zaś przy punktacji 3-5 – wysokie.



Rozdział 4. Jak leczy się chłoniaka grudkowego?

Leczenie chłoniaka grudkowego – wprowadzenie

Leczenie chłoniaka grudkowego jest zależne od stadium choroby, wieku a także od stanu pacjenta i chorób współistniejących. Głównym celem leczenia jest skuteczna i trwała kontrola choroby przy minimalizacji działań niepożądanych i toksyczności terapii (w tym działań długoterminowych), zachowaniu dobrej jakości życia i możliwości zastosowania kolejnych linii leczenia w przyszłości.

Do opcji terapeutycznych branych pod uwagę w leczeniu chłoniaka grudkowego zalicza się: uważną obserwację chorego, radioterapię, chemioterapię oraz leczenie celowane z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych. Wymienione metody terapeutyczne można stosować łącznie.

Obserwacja chorego „*watch and wait*” to strategia mająca zastosowanie w przypadku chłoniaków grudkowych o niewielkiej masie. Polega na ścisłym monitorowaniu stanu pacjenta, bez stosowania leczenia, dopóki nie pojawią się objawy

choroby lub nie nastąpi progresja spełniająca kryteria rozpoczęcia leczenia wg GELF lub BNLI.

Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego wg GELF (fr. *Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires*):

- masa węzłowa lub pozawęzłowa wielkości 7 cm lub więcej;
- zajęcie przynajmniej 3 miejsc węzłowych, każde wielkości 3 cm lub więcej;
- splenomegalia powyżej 16 cm w badaniach obrazowych;
- objawy naciekania/ucisku na narządy;
- wysięk opłucnowy lub do jamy otrzewnej;
- objawy ogólne;
- cytopenia ($Hb < 10,0 \text{ g/dl}$, $WBC < 1,0 \text{ G/L}$, $PLT < 100 \text{ G/L}$), obecność komórek chłoniaka we krwi $> 5,0 \text{ G/L}$;
- aktywność LDH $>$ górnej granicy normy lub stężenie beta-2 mikroglobuliny $\geq 3 \text{ g/dl}$.

Wskazania do rozpoczęcia leczenia wg BNLI (ang. *British National Lymphoma Investigation*):

- objawy ogólne lub świąd skóry;
- szybka uogólniona progresja chłoniaka;
- naciek w szpiku ($Hb \leq 10 \text{ g/dl}$, $WBC < 3 \text{ G/L}$, $PLT < 100 \text{ G/L}$);
- naciek narządów zagrażający życiu;
- naciek nerek lub wątroby;
- zmiany w kościach.

Radioterapia jest metodą leczenia przeciwnowotworowego, w której wysokoenergetyczne promieniowanie rentgenowskie lub inne rodzaje promieniowania są stosowane do zabijania komórek nowotworowych i hamowania ich wzrostu.

Radykalna radioterapia wybranych obszarów miejsc zmienionych chorobowo może być stosowana w przypadkach chorych ze zlokalizowanym procesem w I i II stadium wg klasyfikacji Ann Arbor, pozwala uzyskać wieloletnie przeżycie wolne od objawów choroby, dając możliwość wyleczenia. U części chorych leczonych we wczesnych stadiach obserwuje się nawroty poza obszarem napromieniania.

Chemioterapia jest metodą leczenia przeciwnowotworowego polegającą na podawaniu leków hamujących wzrost komórek nowotworowych poprzez ich zabijanie lub blokowanie ich podziałów. Schemat chemioterapii zależy od stadium choroby oraz stanu ogólnego pacjenta. W wielu schematach terapeutycznych do leczenia dołączane są leki sterydowe.

W sytuacji rozsiewu chłoniaka grudkowego do układu nerwowego, chemioterapia może być podawana do płynu mózgowo-rdzeniowego, aby zabić komórki nowotworowe znajdujące się w mózgu i/lub rdzeniu kręgowym.

Immunoterapia jest typem leczenia, który wzmacnia działanie własnego układu odpornościowego pacjenta lub wykorzystuje gotowe leki nazywane **przeciwciałami monoklonalnymi**, które atakują określony cel na powierzchni limfocytów (komórek, z których rozwija się chłoniak). Aktualnie w terapii chłoniaka grudkowego mogą być stosowane 2 przeciwciała monoklonalne anty-CD20: rytuksymab – pierwsze przeciwciało stosowane w leczeniu chłoniaków oraz obinutuzumab – nowsze przeciwciało anty-CD20 typu II zmodyfikowane metodami glikoinżynierijnymi w celu zwiększenia immunogenności i skuteczności terapii.

Przeszczepienie szpiku kostnego pochodzącego albo od samego pacjenta (autoSCT) albo od dawcy (alloSCT) może być częścią leczenia opornego/nawrotowego chłoniaka grudkowego. Przed przeszczepieniem szpiku kostnego stosuje się radioterapię i chemioterapię, mające na celu zmniejszenie liczby

komórek szpiku zajętego przez chorobę. Jest to także postępowanie z wyboru w razie transformacji FL do chłoniaka DLBCL. Przeszczepianie komórek krwiotwórczych w chłoniakach indolentnych w związku z postępem w leczeniu zachowawczym i pojawianiem się nowych leków o dużej skuteczności, jest wykonywane coraz rzadziej.

Plan leczenia chłoniaka grudkowego w stadiach I-II

W wybranych przypadkach istnieje możliwość zastosowania strategii obserwacji chorego „*watch and wait*”. U pacjentów z chorobą ogniskową w stadium I-II, przy niewielkiej objętości guza, zastosowanie radioterapii obejmującej okolicę zajętych węzłów chłonnych daje szansę na całkowite wyleczenie.

Duża objętość guza (choroba typu „*bulky*”), większa ilość ognisk choroby lub obecność innych czynników ryzyka przy spełnieniu kryteriów rozpoczęcia leczenia stanowi wskazanie do leczenia systemowego.

Plan leczenia w stadiach III-IV

W stadium choroby III-IV w ok 10-20% przypadków możliwe jest ustąpienie lub regresja choroby, dlatego leczenie należy rozpocząć wyłącznie w przypadku obecności objawów choroby zgodnych z opisywanymi powyżej kryteriami GELF lub BNLI.

Leczenie indukcyjne jest pierwszym etapem postępowania mającego na celu zmniejszenie liczby komórek nowotworowych. W przypadku regresji chłoniaka następuje faza leczenia

podtrzymującego, której celem jest utrzymanie remisji i zapobieganie nawrotowi choroby.

Całkowita remisja oznacza, że ustąpiły wszystkie zmiany nowotworowe i nie są obecne żadne inne oznaki choroby.

Częściowa remisja ma miejsce, gdy dochodzi do zmniejszenia objętości guzów i utrzymania się części z nich w badaniach obrazowych lub w badaniu fizykalnym.

Leczenie indukcyjne

U większości pacjentów z zaawansowaną chorobą w stadium III lub IV chemioterapia nie prowadzi do całkowitego wyleczenia. Jednak okresy remisji trwają przeważnie lata, zaś średni okres przeżywalności wynosi ponad 20 lat.

Standardem leczenia FL zgodnie z rekomendacjami ESMO (ang. *European Society of Medical Oncology*) jest obecnie immunochemioterapia:

- R-CVP (Rytuksymab, Cyklofosfamid, Winkrystyna, Prednizon);
- **R-CHOP** (Rytuksymab, Cyklofosfamid, Doksorubicyna, Winkrystyna, Prednizon);
- BR (Bendamustyna, Rytuksymab);

- **Obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP, Bendamustyna).**

Wybór schematu leczenia zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej chorego. Powinien on uwzględniać wiek, preferencje pacjenta, obecność schorzeń towarzyszących (ze szczególnym uwzględnieniem chorób układu sercowo-naczyniowego), zróżnicowaną toksyczność leków, dostępne opcje terapeutyczne.

U pacjentów z małą objętością guza, u których występują objawy oraz w przypadku powolnej progresji choroby, możliwe jest rozważenie leczenia wyłącznie za pomocą rytuksymabu.

U pacjentów w podeszłym wieku z małym ryzykiem progresji choroby bądź z przeciwwskazaniami do stosowania bardziej intensywnego skojarzenia chemioterapii z rytuksymabem, alternatywnymi schematami leczenia są: stosowanie rytuksymabu wraz z chlorambucylem, rytuksymabu w monoterapii lub radioimmunoterapii.

Leczenie podtrzymujące

Po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji w wyniku leczenia indukcyjnego, w ramach leczenia podtrzymującego podaje się rytuksymab lub obinutuzumab w zależności od cząsteczki stosowanej w immunochemioterapii, w pojedynczych dawkach co dwa miesiące przez okres do dwóch lat. Leczenie podtrzymujące poprawia jakość odpowiedzi na leczenie i wydłuża czas

wolny od progresji choroby (PFS), czyli ma na celu utrzymanie remisji i zapobieganie nawrotowi choroby.

Choroba nawrotowa

Nawrót (wznowa) oznacza powtórne pojawienie się choroby. W przypadku potwierdzenia wznowy choroby zalecane jest wykonanie biopsji, aby sprawdzić, czy chłoniak nie uległ transformacji w podtyp bardziej agresywny, zwłaszcza jeśli obserwuje się objawy ogólne, pojawienie się pozawęzłowych ognisk chłoniaka, asymetryczne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji, wysokie LDH. Pomocne w ocenie zaawansowania może być badanie PET-CT.

Wybór schematu leczenia zależy od skuteczności zastosowanych wcześniej terapii. Przy wczesnym nawrocie (< 12-24 miesiące okresu wolnego od choroby) choroba może wykazywać oporność na wcześniej zastosowane leki. W związku z tym, aby przezwyciężyć oporność, zaleca się zastosowanie schematu złożonego z innych leków. Przykładem może być zastosowanie bendamustyny po schemacie CHOP i odwrotnie.

U młodych pacjentów można rozważyć zastosowanie chemioterapii wysokodawkowej wraz z przeszczepieniem własnych komórek macierzystych pacjenta. Wyniki badań sugerują, że takie połączenie metod leczenia u młodych pacjentów opóźnia progresję choroby i wydłuża ich przeżywalność. Obecnie alternatywą dla tego postępowania jest zastosowanie rytuksymabu, szczególnie u pacjentów, u których dochodzi do późnych nawrotów choroby.



5. Zakończenie leczenia – i co dalej?

Jak wygląda obserwacja po zakończeniu leczenia?

Po zakończeniu leczenia pacjenci z FL powinni odbywać wizyty kontrolne, których celem jest jak najwcześniejsze wykrycie ewentualnego nawrotu choroby, ocena i leczenie możliwych działań niepożądanych terapii jak również zapewnienie wsparcia psychologicznego.

Podstawowe cele wizyt kontrolnych:

- Zebranie wywiadu, monitorowanie objawów i badanie przedmiotowe wykonywane co trzy miesiące przez okres dwóch lat, potem co cztery do sześciu miesięcy przez kolejne trzy lata, a następnie raz do roku;
- Morfologia krwi i inne rutynowe badania laboratoryjne krwi co sześć miesięcy przez dwa lata; po tym okresie badania będą wykonywane w zależności od występujących objawów;
- Ocena czynności tarczycy po roku, dwóch i pięciu latach, jeśli u pacjenta zastosowano napromienianie okolicy szyi;

- Badania radiologiczne i ultrasonograficzne (USG) co sześć miesięcy przez dwa lata, a następnie raz do roku. U pacjentów poza badaniami klinicznymi wykonywanie tomografii komputerowej (TK) nie jest obowiązkowe.

