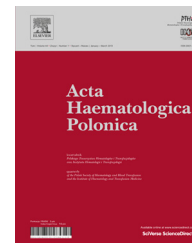


Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

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

Praca poglądowa/Review

Personalizacja leczenia chorych na chłoniaka grudkowego w dobie rutyksymabu



Personalized therapy for patients with follicular lymphoma in era of rituximab

Maria Cioch*, Karolina Radomska, Paweł Jarosz, Hanna Borowska

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Kierownik:
Dr hab. med. Marek Hus, Lublin, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 07.07.2014

Zaakceptowano: 16.10.2014

Dostępne online: 27.10.2014

Słowa kluczowe:

- chłoniak grudkowy
- czynniki ryzyka
- personalizacja leczenia

Keywords:

- Follicular lymphoma
- Risk factors
- Personalized therapy

ABSTRACT

In patients with follicular lymphoma (FL), there are several factors influencing the disease course: morphological, immunological, genetic and clinical. The therapeutic options for patients with FL contain many methods such as rituximab with different chemotherapy regimens, radioimmunotherapy, radiotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. The modern management of FL patients should consist of personalization of therapy related to risk factors.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Chłoniak grudkowy (Follicular Lymphoma; FL) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania. Nacieki chłoniakowy tworzą komórki zwane centrocytami i centroblastami. U 80–90% chorych na FL występuje t(14;18) (q32;q21)IGH/BCL2 [1]. FL należy do najczęstszych chłoniaków

niehodgkowskich (Non-Hodgkin's Lymphomas; NHL). W USA, Kanadzie i Wielkiej Brytanii stanowi 28–32% wszystkich typów NHL, ale w Europie Wschodniej i Azji jest rzadszy (8–14%) [2]. FL jest najczęściej rozpoznawany w 6. dekadzie życia, nieco częściej u kobiet niż u mężczyzn (1,7:1,0) [1]. Pierwotnie FL zajmuje węzły chłonne, a następnie śledzionę, szpik (40–70% chorych) i krew. Nacieki poza układem chłonnym występują w późnym stadium choroby i najczęściej

* Adres do korespondencji: Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul Staszica 11, 20-81 Lublin, Polska. Tel.: +48 81 534 54 68.

Adres email: mariacioch@wp.pl (M. Cioch).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.10.003>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

dotyczą przewodu pokarmowego, gruczołów piersiowych, jąder, tkanki okołoczerwnej i skóry. Zaawansowany FL charakteryzuje się, poza dużą rozległością nacieków chłoniakowych, obecnością objawów ogólnych (gorączka, nadmierne pocenie się, chudnięcie), niewydolnością szpiku pod postacią trójjądrowej cytopenii oraz występowaniem nawracających, często poważnych infekcji [3]. Mimo wydłużenia życia chorych, chłoniak grudkowy pozostaje nadal nieuleczalny przy zastosowaniu nietransplantacyjnych metod terapii, a przebieg choroby jest zróżnicowany. U około 10–15% chorych przebieg FL jest agresywny, co warunkuje skrócenie czasu przeżycia, natomiast jest także grupa pacjentów, u których przebieg jest łagodny, a przeżycie dość długie [4]. Ze względu na zróżnicowanie wrażliwości na różne formy terapii oraz heterogenność przebiegu tworzone są obecnie strategie terapeutyczne zależne od obecności różnych, starszych i nowych czynników prognostycznych.

Czynniki i systemy prognostyczne u chorych na chłoniaka grudkowego

Czynniki morfologiczne

Chłoniak grudkowy wywodzi się z centrów rozrodczych grudek chłonnych, a głównymi składowymi jego utkania są centrocyty i centroblasty. W zależności od liczby centroblastów widocznych w polu widzenia pod mikroskopem (powiększenie 40x) w klasyfikacji WHO z roku 2008 wyróżniono 3 główne stopnie morfologiczne: FL 1, FL 2, FL 3A i B, a ze względu na odsetek utkania grudkowego w nacieku chłoniakowym wyodrębniono 3 wzory naciekania (Tab. I) [1]. Ostatnio szczególną uwagę zwrócono na morfologiczny typ FL 3B. Charakteryzuje się on litym naciekiem centroblastów, ale z zachowaniem elementów grudek, co pozwala odróżnić ten typ od chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (*Diffuse Large B-Cell Lymphoma*; DLBCL). Wykazano, że w tym typie dochodzi często do utraty t(14;18). Typ FL 3B ma podobną wrażliwość na chemioterapię jak DLBCL, dzięki czemu można uzyskać wyleczenie. Zaleca się stosowanie w pierwszej linii leczenia schematu z antracykliną.

Tabela I – Stopnie morfologiczne chłoniaka grudkowego wg klasyfikacji WHO (2008)
Table I – Morphological grading of follicular lymphoma according to WHO Classification (2008)

Stopień morfologiczny	Kryteria: liczba centrocytów i centroblastów
Stopień niski (1, 2)	0–15 centroblastów w polu widzenia
1	0–5 centroblastów w polu widzenia
2	6–15 centroblastów w polu widzenia
Stopień wysoki (3)	>15 centroblastów w polu widzenia
3A	Obecne centrocyty
3B	Lity nacieki z centroblastów
Wzór naciekania	Kryteria: odsetek grudek
Grudkowy	>75%
Grudkowo-rozłany	25–75%
Miejscowo grudkowy	<25%
Rozłany	0%

Czynniki immunologiczne

Komórki chłoniaka grudkowego charakteryzują się ekspresją antygenów typowych dla limfocytów B: CD20, CD19, CD22, CD79a, powierzchniowych immunoglobulin oraz CD10. W zasadzie nie występuje ekspresja CD5 i CD23 oraz cykliny D1, co odróżnia FL od przewlekłej białaczki limfocytowej (*Chronic Lymphocytic Leukemia*; CLL) i chłoniaka z komórek płaszczka (*Mantle Cell Lymphoma*; MCL). Charakterystyczna jest ekspresja białek BCL2 i BCL6 oraz brak ekspresji IRF4/MUM1 (*Interferon Regulatory Factor4/Multiple Myeloma Oncogene1*) [1, 5]. W typie FL 3B dość często dochodzi do utraty ekspresji CD10 i BCL2, przy równoczesnym pojawieniu się ekspresji IRF4/MUM1 [6]. Ekspresja CD10 i BCL2, uważana za typową dla FL, ma pozytywne znaczenie rokownicze. W badaniach klinicznych okazało się, że w niektórych przypadkach może być brak ekspresji BCL2 i/lub CD10. Możemy wobec tego mieć 4 sytuacje, związane z ekspresją BCL2 i CD10: BCL2+CD10+, BCL2-CD10-, BCL2-CD10+ i BCL2-CD10- [7]. Potwierdzenie rozpoznania FL w sytuacji braku ekspresji CD10 i BCL2 oraz odróżnienie od chłoniaka strefy brzeżnej (*Marginal Zone Lymphoma*; MZL) uzyskano przez badanie statyniny (STMN1), która staje się obecnie jednym z głównych markerów FL. Równoczesny brak ekspresji BCL2 i CD10 związany jest ze złym rokowaniem. Wykazano także, że w niektórych przypadkach może pojawić się ekspresja CD5, choć typowy dla FL jest jej brak [8]. Sekiguchi i wsp. wykazali, że FL CD5+ występuje najczęściej u młodych mężczyzn i pod względem morfologicznym prezentuje typ 3 [9]. Rokowanie jest gorsze niż w przypadkach CD5-.

Obecnie uważa się, że czynniki immunologiczne mają drugorzędne znaczenie w prognozowaniu.

Czynniki genetyczne

Charakterystyczną dla FL zmianą genetyczną jest t(14;18)(q32;q21.3) IGH/BCL2, która dotyczy 80–90% chorych. Opisano także przypadki z wariantami tej translokacji, w których także dochodzi do rearanżacji genu BCL2: t(2;18)(p11;q21.3), t(18;22)(q21.3;q11) oraz +18 [1]. U 15–20% chorych na FL występują także inne typy aberracji chromosomowych: +7, 3q-, 6q-, 17p-, 1p-. Obecność tych zmian genetycznych związana jest ze złym rokowaniem. Za najgorzej rokujące uważa się zmiany molekularne polegające na rearanżacji genu BCL6 (3q27) i MYC(8q24). Szczególnie złe rokowanie towarzyszy równoczesnej rearanżacji genu BCL2 i/lub BCL6 oraz MYC, co określane jest *double hit lymphoma* (DHL). Taka sytuacja występuje u 2% chorych na chłoniaki B-komórkowe i klinicznie charakteryzuje się zwiększonym stężeniem LDH, występowaniem objawów ogólnych, nacieczeniem szpiku, zmianami poza układem chłonnym, zajęciem ośrodkowego układu nerwowego oraz słabą wrażliwością na standardowe leczenie [10–12]. Inne zmiany molekularne związane ze złym rokowaniem to mutacje następujących genów: TP53, MLL2, EZH2, TNFRSF14 oraz delecja CDKN2 [12, 13]. Ostatnio coraz większe znaczenie prognostyczne przypisuje się zmianom epigenetycznym, zarówno hipermetylacji DNA, jak i osłabieniu acetylacji białek histonowych. Zmiany te pojawiają się już we wczesnej fazie FL i ich nasilenie związane jest ze złym rokowaniem. Według wielu badaczy kluczowe znaczenie ma

Tabela II – Zmiany molekularne w chłoniaku grudkowym w chwili rozpoznania (wg [15]; modyfikacja własna)
Table II – Molecular changes in follicular lymphoma at diagnosis (adapted from ref. [15])

Gen	Częstość występowania (%)	Efekt
BCL2	85–96	Hiperekspresja genu
MLL2	89	Modyfikacja histonowa
IGHV, IGLV	79–100	N-glikozylacja
EPHA7	70	Utrata supresyjnej funkcji genu
BCL6	6–47	Hiperekspresja genu
TNFRSF14	18–46	Zaburzenia transdukcji sygnałów
CREBBP	33	Modyfikacja histonowa
MEF2B	15	Modyfikacja histonowa
EP300	9	Modyfikacja histonowa
EZH2	7	Utrata supresyjnej funkcji genu
TNFAIP3/A20	2–26	Utrata supresyjnej funkcji genu
FAS	6	Hamowanie apoptozy
TP53	<5	Utrata supresyjnej funkcji genu

metylacja EZH2 i BCL6 [13, 14]. Zestawienie zmian molekularnych występujących w FL w chwili rozpoznania przedstawia tabela II [15].

Czynniki kliniczne

Obecnie najbardziej praktyczne znaczenie dla określenia rokowania u chorych na FL mają dane kliniczne. Podstawowe znaczenie ma ustalenie stopnia zaawansowania klinicznego wg skali Ann Arbor, z modyfikacją Cotswolds [16]. W tym celu należy u chorych przeprowadzić badanie przedmiotowe, badanie morfologiczne i biochemiczne krwi, trepanobiopsję szpiku oraz wybrane badania obrazowe: rezonans magnetyczny (MR), tomografię komputerową (CT) lub pozytonową tomografię komputerową (PET) [17]. Analiza retrospektywna czasu przeżycia (Overall Survival; OS) ponad 4000 chorych, u których rozpoznano FL w latach 1985–1992 pozwoliła na opracowanie wskaźnika prognostycznego FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) [18], natomiast badanie prospektywne czasu wolnego od progresji (Progression Free Survival; PFS) u chorych, z których większość leczona była rytuksymabem, doprowadziła do stworzenia wskaźnika FLIPI2 [19]. Wskaźniki FLIPI i FLIPI2 wraz z OS i PFS przedstawia tabela III.

Ryzyko związane z chorobą powinno być weryfikowane w trakcie leczenia zależnie od jego wyników. Inny sposób leczenia proponujemy choremu, u którego uzyskano całkowitą remisję (Complete Remission; CR), częściową remisję (Partial Remission; PR), u którego stwierdzono oporność (Non Response; NR) czy nawrót (Relapse; R).

Pacjenci, u których uzyskano CR, mają znacznie lepsze wyniki długoterminowe niż ci, u których uzyskano PR, lub ci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie. W badaniu francusko-belgijskim, w którym uczestniczyło ponad 500 chorych na FL, wykazano, że pełna odpowiedź po pierwszoliniowej terapii

Tabela III – Wskaźniki rokownicze FLIPI i FLIPI2
Table III – Prognostic indexes FLIPI and FLIPI2

FLIPI		
Wiek >60 lat		
Stadium III-IV wg Ann Arbor		
Liczba zajętych regionów węzłowych >4		
Hb <12 g/dl		
LDH >normy		
Ryzyko	Liczba czynników	5-letnie OS (%)
Małe	0–1	91
Pośrednie	2	78
Duże	≥3	53
FLIPI2		
Wiek >60 lat		
Węzły chłonne >6 cm		
Nacieczenie szpiku		
Hb <12 g/dl		
β ₂ -mikroglobulina > normy		
Ryzyko	Liczba czynników	5-letnie PFS (%)
Małe	0–1	80
Pośrednie	2	51
Duże	≥3	19
FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index		

wiąże się z dłuższym PFS i OS, stąd badacze sugerują, że osiągnięcie CR powinno być głównym celem leczenia [20]. Jakość odpowiedzi powinna być przede wszystkim oceniona poprzez badanie PET. Badanie grupy GOELAMS (Groupe Ouest-Est d'étude des Leucémies Aiguës et autres Maladies du Sang) i GELA (Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte) wykazało, że 2-letnie PFS przy negatywnym i pozytywnym PET, wykonanym w trakcie i na koniec leczenia było odpowiednio 86% vs 61%, oraz 87% vs 51%, a 2-letnie OS przy negatywnym i pozytywnym PET na koniec leczenia wynosiło odpowiednio 100% vs 88% [21].

Głębokość odpowiedzi można także ocenić w testach molekularnych, badając poziom transkryptu BCL2/IgH we krwi lub szpiku, co odzwierciedla minimalną chorobę resztkową (Minimal Residual Disease; MRD). Liczne badania wykazały, że eradykacja MRD koreluje z dłuższym PFS i w związku z tym może być użyta jako marker prognostyczny [22].

Nawrót choroby związany jest z pogorszeniem rokowania. Pozytywną bądź negatywną odpowiedź na leczenie warunkują takie kliniczne czynniki prognostyczne, jak: czas trwania odpowiedzi, liczba linii chemioterapii, cechy uszkodzenia szpiku, a także oporność na rytuksymab, definiowana jako brak odpowiedzi lub progresja w trakcie leczenia rytuksymabem, lub też nawrót po leczeniu schematem z rytuksymabem w czasie krótszym niż 6 miesięcy [12].

Kolejnym bardzo ważnym czynnikiem prognostycznym o negatywnym znaczeniu jest transformacja FL w typ agresywny, najczęściej w DLBCL. O transformacji jednoznacznie rozstrzyga biopsja węzła chłonnego, ale pośrednio świadczą o niej: pojawienie się objawów ogólnych, zwiększenie stężenia LDH i szybka progresja zmian węzłowych [23]. O progresji w postaci bardziej złośliwej świadczy także pojawienie się niekorzystnych zmian genetycznych, takich jak: rearanżacja BCL6, utrata TP53, del 1p36 [12].

Leczenie zależne od czynników ryzyka

Najważniejsze pytania, jakie stawia sobie lekarz przed i w trakcie leczenia chorych na FL, to:

1. Czy należy u chorego rozpocząć leczenie, czy też można zastosować strategię „watch and wait”?
2. Jakie leki zastosować w pierwszej linii?
3. Jak stratyfikować chorych zależnie od odpowiedzi na leczenie?
4. Jak kwalifikować chorych do transplantacji komórek krwiotwórczych?

Strategia watch and wait

FL należy do chłoniaków indolentnych, o dość powolnym przebiegu u większości chorych, czasami z fazą samoistnej regresji. Większość badaczy jest zdania, że w przypadku postaci asymptomatycznej z małą masą guza można zastosować strategię uważnej obserwacji (*watch and wait*), aż do momentu spełnienia co najmniej jednego kryterium spośród tych, które przedstawiła grupa GELF (*Groupe d'Etude Lymphoma Folliculaires*) lub BNLI (*British National Lymphoma Investigation*) (Tab. IV) [17, 24, 25]. Randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w 44 ośrodkach brytyjskich nie wykazało różnicy w OS między grupą chorych poddanych jedynie uważnej obserwacji, a grupą chorych przyjmujących chlorambucil [25]. W dobie rytuksymabu powstaje pytanie, czy zastosowanie strategii *watch and wait* ma nadal uzasadnienie. Odpowiedź na to pytanie dały wyniki randomizowanego, wieloośrodkowego badania, w których porównano uważną obserwację i leczenie rytuksymabem, z ewentualnym podtrzymywaniem tym przeciwciałem monoklonalnym [26]. Wykazano, że czas do rozpoczęcia chemioterapii w grupie chorych leczonych rytuksymabem był znacznie dłuższy niż w grupie chorych nieleczonych (88% chorych nie wymagało leczenia w ciągu 3 lat vs 45%; $p < 0,0001$). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w grupie leczonej rytuksymabem pomiędzy chorymi otrzymującymi bądź nie podtrzymywanie. Zbyt krótka mediana obserwacji (46 miesięcy) nie pozwoliła na wykazanie różnic w OS. Ardeshtna i wsp. sugerują, że zastosowanie rytuksymabu

Tabela V – Opcje terapeutyczne u chorych na chłoniaka grudkowego Table V – Therapeutic options for patients with follicular lymphoma

1. Radioterapia
2. Immunoterapia – rytuksymab
3. Immunochemioterapia – połączenie rytuksymabu z chemioterapią: CVP, CHOP, bendamustyną, analogami purynowymi, schematami z cisplatyną (DHAP, ESHAP)
4. Chemioterapia
5. Immunoradioterapia (ibrytumomab tiuksetan, tosytumomab)
6. Autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych
7. Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych – opcja kliniczna
8. Nowe leki w ramach badań klinicznych

CVP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
 CHOP – cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon
 DHAP – cisplatyna, cytarabina, deksametazon
 ESHAP – etopozyd, cisplatyna, cytarabina, deksametazon

w asymptomatycznej grupie chorych z małą masą guza powinno być obecnie standardem. Z tego sposobu postępowania największą korzyść mogą odnieść chorzy po 70. roku życia, u których może nigdy nie zaistnieć konieczność zastosowania chemioterapii [26].

Leczenie pierwszoliniowe

Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne u chorych na FL zestawiono w tabeli V. W stadium I i II bez *bulky disease*, mimo braku klasycznych wskazań do rozpoczęcia terapii zaleca się napromienienie zajętych regionów węzłowych, co może doprowadzić do całkowitego wyleczenia. Za standardową uważa się obecnie dawkę 24 Gy [27]. Według większości badaczy radioterapia nie wymaga uzupełniającego leczenia systemowego pod warunkiem rygorystycznej oceny przy użyciu nowoczesnych metod obrazowych oraz biopsji szpiku [28]. Wydaje się, że wyjątkiem od reguły jest typ FL 3B, w którym należałoby dodatkowo zastosować schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Zasadność radioterapii i ewentualne jej zastąpienie immunochemioterapią lub tylko uważną obserwacją powinny być rozważone w przypadku lokalizacji zmian

Tabela IV – Wskazania do rozpoczęcia leczenia chorych na chłoniaka grudkowego wg GELF (*Groupe d'Etude Lymphoma Folliculaires*) i BNLI (*British National Lymphoma Investigation*) Table IV – Indications to start of therapy in follicular lymphoma according GELF (*Groupe d'Etude Lymphoma Folliculaires*) and BNLI (*British National Lymphoma Investigation*)

GELF	BNLI
Wymiar masy węzłowej lub pozawęzłowej ≥ 7 cm	Objawy ogólne lub świąd skóry
Zajęcie ≥ 3 regionów węzłowych i każdy ≥ 3 cm	Szybka, uogólniona progresja chłoniaka
Splenomegalia >16 cm w CT	Nacieczenie szpiku (Hb <10 g/dl, WBC $<3,0$ G/L, PLT <100 G/L)
Naciekanie/ucisk na narządy	Nacieczenie narządów zagrażające życiu
Wysięk opłucnej lub otrzewnej	Nacieczenie nerek lub wątroby
Objawy ogólne	Zmiany w kościach
Cytopenia (Hb <10 g/dl, WBC $<1,5$ G/L, PLT <100 G/L)	
Obecność komórek chłoniaka we krwi	
LDH $>$ normy	
β_2 -mikroglobulina ≥ 3 g/dL	

chłoniakowych w węzłach podżuchwowych lub brzusznych, ponieważ ich napromienienie może skutkować poważnymi objawami toksycznymi.

W zaawansowanym stadium FL (II bulky, III-IV), przy spełnieniu co najmniej jednego kryterium GELF/BNLI leczeniem z wyboru jest immunochemioterapia pod postacią kuracji R-CHOP u pacjentów młodszych lub R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) u chorych starszych i/lub z problemami kardiologicznymi [28]. Randomizowane badanie kliniczne III fazy (FOLL05) włoskiej grupy FIL (*Fondazione Italiana Linfomi*) porównujące schematy R-CHOP, R-CVP i R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron) w pierwszej linii zaawansowanego FL wykazało, co prawda, brak istotnej różnicy w częstości CR (73%, 67% i 72%), ale przewagę R-CHOP, jeśli chodzi o 3-letnie PFS (odpowiednio: 68%, 52% i 63%; $p = 0,011$) [29]. Według autorów schemat R-FM, z uwagi na dużą częstość ciężkich neutropenii, nie powinien być stosowany w pierwszej linii i należy zarezerwować go dla postaci opornych.

Badanie kliniczne JCOG (*Japan Clinical Oncology Group*) porównujące R-CHOP stosowany co 21 dni ze schematem R-CHOP *dose dense* (co 14 dni) nie wykazało przewagi bardziej intensywnego leczenia, tak więc nadal zaleca się u chorych na FL stosowanie schematu R-CHOP21 [30].

Miejsce złotego standardu w pierwszoliniowym leczeniu zaawansowanej postaci chorych na FL, zajmowanego przez R-CHOP, zagrożone zostało obecnie przez połączenie rytuksymabu z bendamustyną (R-B). Badanie kliniczne StiL NHL1 niemieckiej grupy wykazało przewagę schematu R-B nad R-CHOP w pierwszej linii zaawansowanej postaci FL w postaci dłuższego PFS ($p = 0,0072$), a także znacznie rzadszego występowania objawów toksycznych: utraty włosów, infekcji, obwodowej neuropatii i zapalenia jamy ustnej [31]. Postuluje się szersze zastosowanie schematu R-B w leczeniu chorych na FL, z wyjątkiem morfologicznej postaci FL 3B, która z uwagi na podobieństwo do DLBCL powinna być leczona schematem R-CHOP [12].

Uzyskanie CR potwierdzonej badaniem obrazowym i molekularnym związane jest z dobrym rokowaniem. Czas wolny od progresji można istotnie wydłużyć, stosując jako leczenie podtrzymujące rytuksymab. Aktualne wyniki międzynarodowego badania randomizowanego PRIMA (*Primary Rituximab and MAintenance*), w którym uczestniczyło ponad 1200 chorych na FL, wykazują wydłużenie PFS u pacjentów przyjmujących w podtrzymywaniu rytuksymab przez 2 lata w stosunku do chorych nieotrzymujących podtrzymywania (6-letnie PFS: 59,2% vs 42,7%; $p < 0,0001$) [32]. Hiddemann i wsp. postulują uzależnienie kontynuowania podtrzymywania od badania MRD metodą molekularną; w przypadku negatywnego wyniku przerwanie leczenia, a w razie pojawienia się ekspresji MRD powrót do podtrzymywania [33].

Mimo dużej skuteczności leczenia pierwszoliniowego, uzupełnionego podtrzymywaniem, nadal u dużej grupy chorych na FL dochodzi do nawrotu choroby. Prawdopodobieństwo nawrotu jest większe u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, przede wszystkim z wyjściowo dużą masą guza oraz źle rokującymi czynnikami genetycznymi. W celu zapobieżenia nawrotowi można w tej grupie chorych zastosować leczenie konsolidujące remisję w postaci radioimmunoterapii (RIT) lub autologicznej transplantacji komórek

krwiotwórczych (*Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*; AHSCT). Badanie randomizowane III fazy porównujące obserwację z zastosowaniem ibrytumomabu u chorych na FL w fazie CR lub PR wykazało znaczące wydłużenie PFS (8-letnie PFS 41% vs 22%; $p < 0,01$) [34]. Podobne wyniki uzyskano w przypadku tusyutumomabu [35].

Leczenie nawrotu

Wybór optymalnego sposobu postępowania w przypadku nawrotu zależy od czasu trwania remisji, poprzedniego leczenia, wrażliwości na rytuksymab, stanu ogólnego chorego i cech ewentualnej transformacji [36]. W przypadku kwalifikacji chorego do AHSCT preferowane są schematy z cisplatyną i dużymi dawkami cytarabiny (DHAP: cisplatyna, cytarabina, deksametazon; ESHAP: etopozyd, cisplatyna, cytarabina, deksametazon) [37]. Jeśli chory nie kwalifikuje się do AHSCT, dobrym sposobem leczenia są schematy na bazie analogów puryn: fludarabiny i kladrybiny [38, 39]. Dobrą opcją jest także udział chorego w badaniu klinicznym. Aktualnie toczy się wiele badań w opornej/nawrotowej postaci FL. Dotyczą one głównie nowych przeciwciał monoklonalnych (anty-CD19, anty-CD20, anty-CD22, anty-CD24), inhibitorów kinaz komórki B (idelalisib, ibutynib, R788), inhibitorów BCL2, leków immunomodulujących (lenalidomid) i szczepionek peptydowych [33, 40].

Transplantacja komórek krwiotwórczych

Znaczenie transplantacji komórek krwiotwórczych w leczeniu chorych na FL jest coraz większe. Dotyczy to przede wszystkim transplantacji autologicznej. Według rekomendacji *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), standardem jest wykonanie AHSCT w chemiowrażliwym nawrocie [41]. Takie podejście uzasadniają wyniki wielu badań [42]. Badanie CUP (*Chemotherapy vs Unpurged vs Purged Auto-SCT*), przeprowadzone w ramach EBMT u chorych z nawrotem, wykazało zdecydowanie dłuższy OS w grupie z przeszczepieniem zarówno oczyszczonych, jak i nieoczyszczonych komórek krwiotwórczych w porównaniu z pacjentami leczonymi chemioterapią (4-letnie OS: 77% vs 71% vs 46%; $p = 0,037$) [43]. Badanie CUP przeprowadzono przed erą rytuksymabu. Grupa GELA/GOELAMS przeprowadziła badanie porównujące leczenie AHSCT u chorych z nawrotem chłoniaka grudkowego, którzy wcześniej otrzymywali w leczeniu rytuksymab. Stwierdzono znamienne wydłużenie OS w grupie chorych leczonych AHSCT (92% vs 63%; $p = 0,0003$). Nie wykazano wpływu poprzedniego leczenia rytuksymabem na wyniki [44]. O ile wykonanie AHSCT w nawrocie FL nie budzi wątpliwości, to transplantacja w pierwszej remisji jest nadal kontrowersyjna i wg EBMT powinna być przeprowadzona po precyzyjnej analizie czynników ryzyka, zwłaszcza klinicznych (wyjściowo duża masa guza) i genetycznych, najlepiej w ramach badania klinicznego [43]. Mimo zachęcających wyników badań klinicznych, większość badaczy nie jest zwolennikami AHSCT w tej fazie choroby, głównie z powodu dużego prawdopodobieństwa rozwoju wtórnych nowotworów, sięgającego nawet 20% [42]. Transplantacja komórek

krwiotwórczych w przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności na chemioterapię nie jest rekomendowana [43]. Nadal nie jest ustalone znaczenie transplantacji allogenicnej (*Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*; AlloHSCT). Na podstawie licznych analiz klinicznych powstał pogląd, że AlloHSCT z mieoablacyjnym kondycjonowaniem (*Myeloablative Conditioning*; MAC) wiąże się z nieakceptowalnym ryzykiem śmierci, związanej z transplantacją, jak i z rozwojem wtórnych nowotworów [42, 43]. Mniejsze ryzyko zgonu towarzyszy transplantacji z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (*Reduced Intensity Conditioning*; RIC), jakkolwiek częściej niż po MAC występują nawroty. EBMT na podstawie swojej analizy dotyczącej chorych z nawrotem FL, poddanych RIC lub MAC, wykazującej przewagę RIC zaleca tę właśnie metodę, ale tylko w ramach badań klinicznych [43, 45].

Podsumowanie

U chorych na chłoniaka grudkowego zdefiniowano wiele czynników prognostycznych, mających istotny wpływ na przebieg choroby. Najbardziej praktyczne znaczenie mają czynniki kliniczne, ale udowodniono także znaczenie czynników morfologicznych, immunologicznych i genetycznych. Nowoczesne prowadzenie chorych na FL polega na personalizacji terapii z uwzględnieniem czynników ryzyka. Najważniejsze decyzje terapeutyczne to: rodzaj leczenia pierwszoliniowego i kwalifikacja do transplantacji komórek krwiotwórczych. Obecnie coraz więcej zwolenników ma zastosowanie w pierwszej linii leczenia schematu rytuksymab z bendamustyną, ale w postaci FL 3B, z uwagi na podobieństwo do DLBCL, powinno się stosować schemat R-CHOP. Transplantacja komórek krwiotwórczych zalecana głównie w leczeniu chemioopornego nawrotu powinna być rozważona jako konsolidacja pierwszej remisji u chorych z czynnikami złego rokowania, głównie klinicznymi (wyjściowo duża masa guza) i genetycznymi. Stworzenie precyzyjnego algorytmu postępowania terapeutycznego zależnie od czynników ryzyka, z uwzględnieniem najnowszych metod leczniczych, może przyczynić się do znaczącego wydłużenia życia, a w niektórych przypadkach do wyleczenia.

Wkład autorów/Authors' contributions

MC – koncepcja pracy, przygotowanie pracy, przygotowanie literatury. KR, PJ, HB – przygotowanie literatury.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Publikacja finansowana przez Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów.

Etyka/Ethics

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

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. IARC. Lyon 2008;220-228.
- [2] Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998;9:717-720.
- [3] Gäman AM. Follicular non-Hodgkin's lymphoma: correlation between histology, pathophysiology, cytogenetic, prognostic factors, treatment, survival. *Rom J Morphol Embryol* 2013;54:71-76.
- [4] Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma in the United States. *J Clin Oncol* 2005;23:5019-5026.
- [5] Karube K, Guo Y, Suzumiya J, et al. CD10-MUM1+ follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristics biologic and clinical features. *Blood* 2007;109:3076-3079.
- [6] Horn H, Schmelter C, Leich E, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica* 2011;96:1327-1334.
- [7] Marafioti T, Copie-Bergman C, Calaminici M, et al. Another look at follicular lymphoma: immunophenotypic and molecular analyses identify distinct follicular lymphoma subgroups. *Histopathol* 2013;62:860-875.
- [8] Mayson E, Severimuttu J, Cartwright K. CD-5-positive follicular lymphoma: prognostic significance of this aberrant marker? *Intern Med J* 2014;417-422.
- [9] Segichuchi Y, Imai H, Wakabayashi M, et al. CD5-positive follicular lymphoma: a case report and literature review. *Intern Med* 2011;50:899-904.
- [10] Tomita N. BCL2 and MYC dual-hit lymphoma/leukemia. *J Clin Exp Hematopathol* 2011;51:7-12.
- [11] Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014. online Jun 18.
- [12] Smith SM. Dissecting follicular lymphoma: high versus low risk. *Hematology* 2013;561-567.
- [13] Kishimoto W, Nishikori M. Molecular pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Exp Hematop* 2014;54:23-30.
- [14] Takata K, Miyata-Takata T, Sato Y, et al. Pathology of follicular lymphoma. *J Clin Exp Hematop* 2014;54:3-9.
- [15] Kridel R, Sehn LH, Gascoyne D. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122:3424-3431.
- [16] Olweny CL. Cotswolds modification of the Ann Arbor staging system for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990;8:1598.
- [17] Lech-Marańda E, Chłoniak grudkowy. w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Via Medica Gdańsk* 2013;878-888.
- [18] Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-1265.

- [19] Federico M, Bellei M, Marsceselli L, et al. 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.
- [20] Bachy E, Brice P, Dealrue R, et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed follicular lymphoma in the prirituximab era: effect of response quality on survival – A study from the groupe d'etude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* 2010;28:822-829.
- [21] Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol* 2012;30:4317-4322.
- [22] Goff L, Summers K, Iqbal S, et al. Quantitative PCR analysis for BCL-2/IgH in a phase III study of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan as consolidation of first remission in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:6094-6100.
- [23] Montoto S, Davies AJ, Matthews J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-5169.
- [24] Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial notreatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997;15:1110-1117.
- [25] Ardeschna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:516-522.
- [26] Ardeschna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:424-435.
- [27] Yahalom J. Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15:262-268.
- [28] Izutsu K. Treatment of follicular lymphoma. *J Clin Exp Hematop* 2014;54:31-37.
- [29] Federico M, Luminari S, Dondi AR, et al. 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.
- [30] Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, et al. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3990-3998.
- [31] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. 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.
- [32] Salles G, Seymour JF, Feugier P, et al. Updated 6 year follow-up of the PRIMA study confirms the benefit of 2-year rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to frontline immunochemotherapy. *Blood* 2013;223:a509.
- [33] Hiddemann W, Cheson BD, et al. How we manage follicular lymphoma. *Leukemia* 2014. online pub 28 March.
- [34] Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. 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] Press OW, Unger JM, Rimsza LM, et al. Phase III randomized intergroup trial of CHOP plus rituximab compared with CHOP chemotherapy plus (131)iodine-tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: SWOG S0016. *J Clin Oncol* 2013;31:314-320.
- [36] Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. *Blood* 2007;109:4617-4626.
- [37] Ladetto M, Vallet S, Benedetti F, et al. Prolonged survival and low incidence of late toxic sequelae in advanced follicular lymphoma treated with a TBI-free autografting program: updated results of the multicenter consecutive GITMO trial. *Leukemia* 2006;20:1840-1847.
- [38] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-3071.
- [39] Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, et al. Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 2011;86:117-123.
- [40] Freedman AS. CME information: follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2014;89:429-436.
- [41] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98:1014-1021.
- [42] Kim S-W. Hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma: optimal timing and indication. *J Clin Exp Hematop* 2014;54:39-47.
- [43] Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927.
- [44] Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128-1135.
- [45] Avivi I, Montoto S, Canals C, et al. Matched unrelated donor stem cell transplant in 131 patients with follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2009;147:719-728.