

PORADNIK DLA PACJENTÓW

CZĘŚĆ A

CHŁONIAKI AGRESYWNE B-KOMÓRKOWE

POZNAJ SWOJĄ CHOROBE

Monika Długosz-Danecka Wojciech Jurczak Ewa Pietrusza

FUNDACJA POKONAJ CHŁONIAKA
KRAKÓW 2023

chloniak.org

PORADNIK DLA PACJENTÓW CZĘŚĆ A

CHŁONIAKI AGRESYWNE B-KOMÓRKOWE

Wydanie 1

Autorzy



Wojciech Jurczak



Monika Długosz-Danecka



Ewa Pietrusza

Konsultanci

(w kolejności alfabetycznej)

Prof.dr hab.n.med. Grzegorz Basak
Prof.dr hab.n.med. Krzysztof Giannopoulos
Prof.dr hab.n.med. Sebastian Giebel
Prof.dr hab.n.med. Lidia Gil
Prof.dr hab.n.med. Iwona Hus
Prof.dr hab.n.med. Ewa Lech-Marańda
Prof.dr hab.n.med. Tadeusz Robak
Prof.dr hab.n.med. Jan Walewski
Prof.dr hab.n.med. Tomasz Wróbel
Prof.dr hab.n.med. Jan Zaucha

Copyright Fundacja Pokonaj Chłtoniaka

Kraków 2023

PARTNERZY NIE MIELI WPŁYWU NA TREŚĆ PUBLIKACJI

SPIS TREŚCI

WPROWADZENIE s.6

UKŁAD CHŁONNY s.8

czyli gdzie rozwija się choroba

CHŁONIAK AGRESYWNY Z DUŻYCH KOMÓREK B s.9

co to znaczy

PIERWSZE OBJAWY s.11

oraz objawy rozwoju choroby

SKĄD WIADOMO s.14

że to na pewno chłoniak agresywny z dużych komórek B

PERSPEKTYWA I ROKOWANIE s.18

CZYNNIKI RYZYKA s.21

czyli co bierzemy pod uwagę w rokowaniu

BADANIA DIAGNOSTYCZNE s.23

i ocena stanu zaawansowania

PRZYGOTOWANIE DO LECZENIA s.27

czyli dodatkowe badania i wizyty kontrolne

LECZENIE s.29

chłoniaków agresywnych z dużych komórek B

PRAKTYCZNIE O CHEMIOTERAPII s.43

PRAKTYCZNIE O CHEMIOTERAPII CELOWANEJ s.51

PRAKTYCZNIE O IMMUNOTERAPII s.52

PRAKTYCZNIE O RADIOTERAPII s.54

GDY JUŻ LECZENIE SIĘ ZAKOŃCZY s.55

NOTATKI s.57

**Podjęcie choroby nie równa się diagnozie.
Pamiętaj – niemal wszystkie chłoniaki mogą być bezsprzecznie
zdiagnozowane dopiero na podstawie badania histopatologicznego.
Przed uzyskaniem takiego wyniku choroba jest tylko podejrzeniem.**

WPROWADZENIE

Chwila, gdy dowiadujesz się o rozpoznaniu chłoniaka agresywnego, który może kojarzyć Ci się z rakiem, jest z pewnością szokującym momentem. Pojawiają się obawy, niepewność, stres, dotychczasowe życie ulega zmianie, a wszelkie plany na przyszłość mogą wydawać się trudne do realizacji. Zacznijmy jednak od najważniejszej informacji:

AGRESYWNY NIE OZNACZA NIEULECZALNY!

Chłoniaki to różnorodna grupa nowotworów układu chłonnego, które w najbardziej podstawowy sposób dzielą się na:

- chłoniaki agresywne,
- indolentne „łagodne”,
- o niepewnym rokowaniu.

Ten poradnik dotyczy pierwszej grupy i na samym początku ważne, aby zrozumieć, że słowo „**agresywny**” **nie oznacza, że jest nieuleczalny czy gorzej rokujący, ale opisuje szybko postępującą chorobę, o dużej dynamice**, z czego wynika konieczność stosunkowo szybkiego podjęcia leczenia.

PRAKTYCZNE RADY

1 Gdzie się udać?

Jeżeli wysunięto podejrzenie lub dopiero postawiono Ci rozpoznanie chłoniaka agresywnego i nie masz jeszcze swojego lekarza prowadzącego, to pomocy możesz szukać u hematologów lub onkologów, którzy zajmują się leczeniem chłoniaków. Możesz zapytać lekarza wprost o jego doświadczenie.

Lekarz prowadzący to specjalista, który ustala, prowadzi i monitoruje Twoje leczenie. Czasem opieką nad Tobą zajmuje się cały ośrodek prowadzący, wówczas spotykasz się z różnymi lekarzami.

2 Na pierwszą wizytę u lekarza prowadzącego należy przynieść:



karty informacyjne ze szpitali, zaświadczenia lekarskie



informację od lekarza rodzinnego (jeśli taką posiadasz)



spis zażywanych leków wraz z ich dawkami



informacje o przebytych szczepieniach

3

Warto założyć notes do zapisywania informacji i pytań, które chcesz przekazać lekarzowi, a także zbierać kopie dokumentacji leczenia. Tu także znajdziesz miejsce na notatki na s.57

W odróżnieniu od chłoniaków indolentnych, które - choć rzadko zagrażają życiu - są nowotworem przewlekłym, nieuleczalnym, **chłoniaki agresywne u większości pacjentów można całkowicie wyleczyć, „wyrwać z korzeniami”**. Możemy doprowadzić nie tylko do cofnięcia się objawów choroby czy zmniejszenia się powiększonych węzłów chłonnych, ale skutecznie zabezpieczyć chorego przed wznową chłoniaka w przyszłości. Zachęcamy do lektury części B poradnika, która bardzo wyraźnie opisuje te różnice.

Poradnik ma na celu pomóc Tobie oraz Twoim bliskim w uzyskaniu wiedzy, która pozwoli Wam poczuć się pewniej w okresie leczenia i choroby.

• CZĘŚĆ A to ta, którą teraz czytasz.

Oddajemy w Twoje ręce poradnik, który składa się z dwóch części. Część A, czyli ta, którą teraz czytasz, odpowiada na najważniejsze pytania związane z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B i innymi podtypami chłoniaków agresywnych. Jest kwintesencją wiedzy, która pomoże Ci zrozumieć, czym jest ta choroba oraz jakie leczenie będzie Ci proponowane. Poprowadzi się ściśle przez najważniejsze informacje dotyczące tylko tych chłoniaków.

CZĘŚĆ B poszerzy Twoją wiedzę. •

Opisaliśmy w niej bardziej dokładnie objawy choroby, sposoby leczenia chłoniaków czy efekty działań niepożądanych leków. Tłumaczymy, czym są chłoniaki, przedstawiamy najważniejsze informacje związane z tą grupą chorób, ale także wprowadzamy Cię w możliwości wsparcia siebie w procesie leczenia i zdrowienia

W poradniku swoją wiedzę dzielą się z Tobą specjaliści:



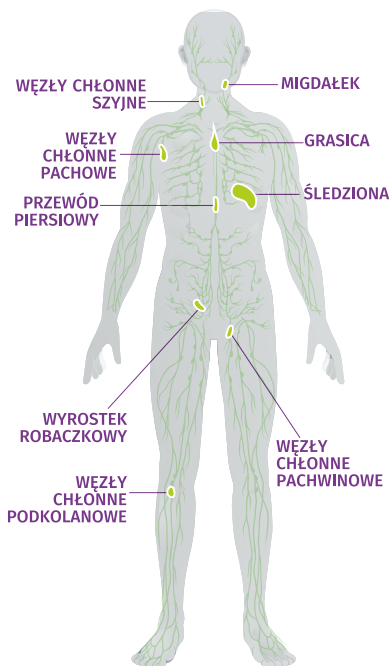
UKŁAD CHŁONNY

czyli gdzie rozwija się choroba

Układ chłonny składa się z węzłów chłonnych, śledziony, tkanki chłonnej rozmieszczonej w różnych narządach (na przykład przewodzie pokarmowym) oraz naczyń chłonnych, które je łączą. W organizmie są setki węzłów chłonnych. W układzie tym krąży chłonek zawierający limfocyty (rodzaj białych krwinek, czyli leukocytów).

Najważniejszą funkcją układu chłonnego jest obrona organizmu przed zakażeniami. Bakterie i wirusy są wykrywane i niszczone przez leukocyty. Układ immunologiczny zapobiega również powstawaniu większości chorób nowotworowych.

Dodatkową funkcją układu chłonnego jest przeciwdziałanie obrzękom poprzez zbieranie nadmiaru płynów z tkanek przez naczynia chłonne.



Chłoniaki to nowotwory tego układu. U większości z chorych na chłoniaki agresywne dochodzi do powiększenia się węzłów chłonnych, w 40 % przypadków mogą temu towarzyszyć nacieki pozawęzłowe, które u 10% mogą być jedyną manifestacją choroby. Najczęściej dochodzi do nacieku ściany żołądka, ale choroba również może się lokalizować w migdałkach, grasicy, tarczycy, śledzionie, sutkach, jądrach, kościach, tkankach miękkich czy centralnym układzie nerwowym.

CHŁONIAK AGRESYWNY Z DUŻYCH KOMÓREK B

co to znaczy

Chłoniaki agresywne z dużych komórek B to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B. Komórki nowotworowe rozmnażają się w niekontrolowany przez organizm sposób i niestety nie spełniają w nim funkcji właściwych dla zdrowych limfocytów. Ich nadmiar jest niebezpieczny, prowadzi do postępujących, zagrażających życiu objawów i wymaga stosunkowo szybkiego włączenia leczenia.

To grupa chorób o zróżnicowanych cechach klinicznych, morfologicznych i genetycznych. Obejmuje szereg podtypów, których jednak wspólną cechą morfologiczną jest przewaga dużych komórek, a kliniczną – stosunkowo krótki, dynamiczny przebieg choroby.

Choroba może początkowo rozwijać się w węzłach chłonnych, które są niewyczuwalne (dla pacjenta czy lekarza) lub naciekać narządy wewnętrzne. Na początku jej przebieg może być skąpobjawowy. Wcześniej zauważamy chorobę, jeśli zaczną powiększać się węzły łatwo wyczuwalne lub gdy wraz z postępem choroby pojawią się tzw. objawy ogólne (gorączki, poty nocne czy utrata masy ciała). Warto wiedzieć, że chłoniaki, które szybko postępują, równie szybko ulegają regresji, a ustąpienia objawów choroby można oczekiwać już po pierwszym cyklu zastosowanego leczenia.

SKĄD WZIĘŁA SIĘ CHOROBA?

Pochodzenie choroby nie jest do końca jasne i nie wiadomo, dlaczego dana osoba zachorowała właśnie na chłoniaka. Nowotwory układu chłonnego rzadko mogą mieć tendencję do występowania rodzinnego, jednak nie mówimy o dziedziczeniu, a raczej o trudno uchwytnych czynnikach środowiskowych, takich jak zanieczyszczenia środowiska, styl życia itp. Zdarza się to bardzo sporadycznie, dlatego nie ma szczególnej potrzeby planowania profilaktycznych badań u dzieci czy rodzeństwa pacjentów, a także zaniechania planów rodzicielskich.

Wszystkie choroby nowotworowe, w tym chłoniaki, są częstsze u osób z zaburzeniami odporności (wrodzonymi lub nabytymi w przebiegu różnych chorób). Badania wskazują również na większe ryzyko zachorowania u osób zakażonych niektórymi wirusami, np. Epstein-Barr (EBV). Chłoniaki są również częstsze u osób po usunięciu migdałków czy tych z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak np. zespół Sjögrena.

**CHŁONIAKI AGRESYWNE
MAJĄ RÓŻNE PODTYPY,
A NAJLEPSZE SZANSE
NA CAŁKOWITE
WYLECZENIE DAJE
DOBRCZE ZAPLANOWANE
LECZENIE I LINII**

W 5 edycji klasyfikacji chłoniaków agresywnych znacznie zwiększyła się liczba podtypów chłoniaków agresywnych. Chociaż nadal najczęstszy pozostaje chłoniak rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony DLBCL NOS, wyodrębniono szereg niezależnych rozpoznań, z których część wymaga innego postępowania. To ważne, gdyż najlepsze szanse na wyleczenie daje optymalnie dobrane i konsekwentnie przeprowadzone leczenie I linii. **Planowanie leczenia powinno być zawsze ustalone przez specjalistów mających duże doświadczenie w leczeniu chłoniaków, najlepiej w ośrodku mającym dostęp do wszystkich programów terapeutycznych NFZ oraz nowych technologii medycznych finansowanych w ramach badań klinicznych.**

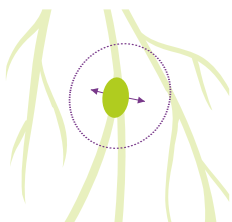
**SZYBKIE ROZPOZNANIE
CHŁONIAKA UŁATWIA
LECZENIE. WAŻNE
JEDNAK, ABY PAMIĘTAĆ,
ŻE NAWET JEŚLI
CHŁONIAK ZOSTANIE
WYKRYTY
W ZAAWANSOWANYM
STADIUM KLINICZNYM,
NIE ZAMYKA TO
CAŁKOWICIE DROGI
DO SKUTECZNEGO
LECZENIA**

Choć początkowo chłoniaki agresywne mogą być skąpoobjawowe, są procesem szybko postępującym, a nieleczone prowadzą ostatecznie do niewydolności wielonarządowej i śmierci. Bagatelizowanie pierwszych objawów i odracanie leczenia jest złym pomysłem. Prowadzona diagnostyka powinna być skrupulatna, pozwalająca na dokładne określenie podtypu histopatologicznego i identyfikację wszystkich czynników ryzyka. **Czas ma tu znaczenie, stąd zalecamy pełne podporządkowanie temu swoich planów życiowych, przynajmniej do czasu zakończenia diagnostyki.**

PIERWSZE OBJAWY oraz objawy rozwoju choroby

Jak już wcześniej wspomniano, u większości z chorych pierwszym objawem jest powiększenie się węzłów chłonnych, a w 40 % przypadków mogą temu towarzyszyć nacieki pozawęzłowe, które u 10% mogą być jedyną manifestacją choroby (najczęściej dochodzi do nacieku ściany żołądka, ale choroba również może się lokalizować w migdałkach, grasicy, tarczycy, śledzionie, sutkach, jądrach, kościach, tkankach miękkich czy centralnym układzie nerwowym).

POWIĘKSZENIE WĘZŁÓW CHŁONNYCH



Pierwszym sygnałem alarmowym może być zauważenie powiększonych węzłów chłonnych - widocznych w lustrze lub wyczuwalnych dłońią. Pod pachą, w pachwinie, czy na szyi. **Chłoniaki to jednak nie jedyna przyczyna powiększania się węzłów chłonnych.** Węzły chłonne są strukturami, których wielkość zwykle nie przekracza paru mm. średnicy, powiększającymi się w reakcji na infekcję czy lokalny stan zapalny (formalnie za powiększony uznajemy węzeł o wymiarach powyżej 10 x 15 mm). Typowym przykładem prawidłowej reakcji odczynowej są np.: węzły chłonne na szyi przy zapaleniu migdałków (anginie), węzły podżuchwowe przy problemach stomatologicznych, węzły potyliczne przy niektórych infekcjach wirusowych, węzły pachowe w odpowiedzi na lokalny stan zapalny (np. wywołany zatknięciem przewodów łojowych po stosowaniu antyperspirantów w „sztyfcie”) czy węzły pachwinowe powiększone przy infekcjach układu moczowo-płciowego.

Niepokój powinien budzić przede wszystkim powiększony węzeł chłonny bez cech stanu zapalnego (czyli bez zaczerwienienia, tkliwości, ocieplenia czy obrzęku). Konsultacja lekarza

I kontaktu jest wskazana w każdym przypadku, gdy węzeł pozostaje powiększony przez okres ponad 2 tygodni, a nawet wcześniej w razie dalszego wzrostu jego wymiarów.



OBJAWY OGÓLNE

Niestety większość takich nieprawidłowych węzłów chłonnych jest wewnątrz klatki piersiowej lub w jamie brzusznej, stąd pomimo szybkiego postępu choroby jej początek może być skąpoobjawowy. Wtedy pierwszym objawem choroby może być dopiero pojawienie się wspomnianych już tzw. objawów ogólnych związanych z dużą masą guza: poty nocne, gorączki czy spadek masy ciała (więcej w części B poradnika).



DUSZNOŚĆ

SUCHY KASZEL

ZESPÓŁ ŻYŁY GŁÓWNEJ GÓRNEJ

Jeśli choroba nie zostanie wykryta na wczesnym etapie, a powiększające się węzły chłonne są niewyczuwalne palpacyjnie (czyli „pod palcami”), ich masywne zajęcie przez chorobę może prowadzić do jednego z objawów:

1. Powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia w klatce piersiowej może powodować duszność (początkowo jedynie przy wysiłku), suchy kaszel czy nawet wystąpienie zespołu żyły głównej górnej. Jest to zespół objawów spowodowanych utrudnieniem odpływu krwi z żyły głównej górnej do prawego przedsionka serca: poszerzenie żył szyjnych, obrzęk głowy/szyi/kończyn górnych, bóle i zawroty głowy, utrudnienie oddychania.

WODOBRZUSZE OBRZĘKI KOŃCZYŃ DOLNYCH

ŻÓŁTACZKA ZASTOINOWA

POWIĘKSZENIE ŚLEDZIONY

2. Powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej może powodować ucisk na żyłę główną dolną i w konsekwencji powodować powstanie wodobrzusza i obrzęków kończyn dolnych. Powiększenie węzłów chłonnych w okolicy dróg żółciowych może prowadzić do żółtaczk zastoinowej. W przebiegu choroby może dojść do powiększenia się śledziony.



BÓLE BRZUCHA ZABURZENIA UKŁADU POKARMOWEGO

3. Nacieki chłoniaka w narządach pozalimficznych mogą prowadzić do zaburzenia ich funkcji, stąd część chorych może zgłaszać objawy pozornie bez związku z chłoniakiem.

Dla przykładu, nacieki ścian przewodu pokarmowego (najczęściej żołądka) mogą powodować ból w nadbrzuszu, zaburzenia czynnościowe ze strony przewodu pokarmowego, krwawienia, a w skrajnych przypadkach objawy niedrożności i zespoły złego wchłaniania.



OBJAWY NEUROLOGICZNE

4. Szczególnie niepokojące są **objawy neurologiczne** mogące sugerować zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (mózgu). OUN może być pierwotną lokalizacją chłoniaka lub - co zdarza się częściej - do jego zajęcia dochodzi w przypadkach o znacznym zaawansowaniu klinicznym choroby lub przy szczególnej lokalizacji nacieków (np. nacieków choroby w przestrzeni zaotrzewnowej, skąd wnikają one do kanału kręgowego, powodując ucisk rdzenia i korzeni nerwowych).



NIWYDOLNOŚĆ SZPIKU

5. Rzadko (w mniej niż 15% przypadków) dochodzi do **objawów niewydolności szpiku kostnego** związanych z jego nacieczeniem, co może objawiać się niedokrwistością, małopłytkowością, zwiększoną leukocytozą (limfocytozą), rzadziej leukopenią.

Powyższe objawy mogą być również oznaką nawrotu lub oporności choroby na leczenie, dlatego należy lekarza prowadzącego informować, jeżeli którykolwiek z wyżej opisanych objawów pojawi się i nie ustępuje przez kilka dni.

SKĄD WIADOMO, że to na pewno chłoniak agresywny z dużych komórek B

Podstawowym i pierwszym badaniem jest pobranie węzła chłonного lub innej podejrzanej o zmiany nowotworowe tkanki.

Dla szybkiej i prawidłowej diagnostyki niezmiernie ważne jest, by pobrać cały węzeł lub przynajmniej reprezentatywny fragment podejrzanej tkanki. Jedynie w wyjątkowych przypadkach wystarcza biopsja cienkoigłowa umożliwiająca pobranie materiału cytologicznego do oceny immunofenotypu metodą cytometrii przepływowej i ewentualnie wykonania dodatkowych badań genetycznych.

Pobrana tkanka zostaje odpowiednio utrwalona i opracowana w pracowni histopatologicznej, gdzie po szeregu badań dodatkowych określa się, czy i jaki nowotwór się w niej znajduje. Ten proces może trwać nawet kilka tygodni.

Choć słysząc o podejrzeniu chłoniaka, chcielibyśmy, aby ostateczna diagnoza padła jak najszybciej, koniecznie należy uzbroić się w cierpliwość. Nawet przy szybkim terminie pobrania materiału do badania, trzeba poczekać na dokładną ocenę histologiczną, a w części przypadków na uzupełnienie klasycznego badania histopatologicznego o badania genetyczne. Możliwe, a nawet prawdopodobne jest, że poddane wycinki będą wstępnie ocenione w ogólnym zakładzie patologii, a następnie ponownie w ośrodku specjalistycznym, zajmującym się diagnostyką chłoniaków.

System nie jest idealny, wydłuża okres do postawienia rozpoznania, a w części przypadków, wręcz wymaga od pacjenta wypożyczenia tzw. „błoczków parafinowych” i przekazania ich prowadzącemu leczenie specjalistcie, by mógł zlecić dodatkowe badania. Pobrane wycinki po utrwaleniu są zatopione w parafinie lub żywicy, co umożliwia ich przechowywanie i ewentualny transport w temperaturze pokojowej. Pobrane preparaty są własnością pacjenta, nikt nie ma prawa odmówić ich wydania, choć zwykle wymaga to podpisania się pod odpowiednim dokumentem. O ile patolodzy sami konsultują preparaty w innym laboratorium, zawsze wracają one do miejsca, w którym oceniano je po raz pierwszy. Choć może wydłużać to proces diagnostyki, tylko dokładnie doprecyzowane rozpoznanie umożliwia wybór optymalnego leczenia I linii. Od tego w znacznym stopniu zależy rokowanie.

Są różne podtypy histologiczne chłoniaków agresywnych.

Poniżej znajdziesz listę podtypów chłoniaków agresywnych, z dojrzałych, obwodowych limfocytów B, zgodnie z 5-tą edycją klasyfikacji WHO z 2022 roku. Najczęstsze podtypy podano na początku listy, rzadsze na dole tabeli. Właśnie w ten sposób będą, a przynajmniej powinny być opisane na wyniku badania histopatologicznego. Nazwy podano również po angielsku, gdyż takich właśnie najczęściej używają opisujący wynik patologiczny.

CZĘŚCIEJ WYSTĘPUJĄCE PODTYPY

O tym, dlaczego nazwy chłoniaków mają różne kolory, przeczytasz w rozdziale o leczeniu chłoniaków agresywnych.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony	Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	DLBCL-NOS
Chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek B	Primary mediastinal large B-cell lymphoma	PMBCL
Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B bliżej nieokreślony	High-grade B-cell lymphoma, NOS	HGBCL-NOS
Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B z rearanżacjami C-MYC i BCL2	Diffuse large B-cell lymphoma/ high grade B-cell lymphoma with C-MYC and BCL2 rearrangements	
Pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek B miejsc uprzywilejowanych immunologicznie: pierwotny chłoniak mózgu, chłoniak ciała szklanego i chłoniak jądra	Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites	
Chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T/histiocyty	T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	THRLBCL
Chłoniak z dużych komórek B ALK+	ALK-positive large B-cell lymphoma	ALK+LBL
Chłoniak rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony EBV+	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	EBV+DLBCL
Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego	Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	PCDLBCL
Chłoniak agresywny, po transformacji z indolentnego chłoniaka B komórkowego	Transformations of indolent B-cell lymphoma	
Chłoniak Burkitta	Burkitt's lymphoma	BL

RZADZIEJ WYSTĘPUJĄCE PODTYPY

Chłoniak z dużych komórek B z rearanżacją IRF4	Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement	
Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B z aberacją 11q	High-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations Burkitt-like lymphoma	
Ziarniniakowatość limfoidalna	Lymphomatoid granulomatosis	LYG
Chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z przewlekłym zapaleniem	Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation	
Chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z włóknikiem	Fibrin-associated large B-cell lymphoma lymphoma associated with chronic inflammation	
Chłoniak z dużych komórek B związany z przeciążeniem płynami	Fluid overload-associated large B-cell lymphoma	
Chłoniak plazmoblastyczny	Plasmablastic lymphoma	
Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B	Intravascular large B-cell lymphoma	
Chłoniak śródpiersia strefy szarej, o cechach DLBCL i klasycznej postaci chłoniaka Hodgkina	Mediastinal grey zone lymphoma B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma	
Limfoproliferacje i chłoniaki B-komórkowe związane z KSHV/HHV-8: pierwotny chłoniak wysiękowy, chłoniak rozlany z dużych komórek B KSHV/HHV-8+, nieokreślony, zespół limfoproliferacyjny KSHV/HHV-8+ z zajęciem ośrodków rozmnażania	KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas: Primary effusion lymphoma, KSHV/HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma, KSHV/HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative	
Limfoproliferacje i chłoniaki związane z niedoborem i dysregulacją odporności: rozrosty w przebiegu niedoboru/dysregulacji odporności, polimorficzne zespoły limfoproliferacyjne w przebiegu niedoboru/dysregulacji odporności, wrzód śluzówkowo-skórny EBV+, chłoniaki w przebiegu niedoboru/dysregulacji odporności	Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation: Hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation, Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune, EBV-positive mucocutaneous ulcer, Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation	

**BADANIA
OKREŚLAJĄCE
DOKŁADNY PODTYP
CHŁONIAKA**

W wyniku badania histopatologicznego potwierdzającego diagnozę zostanie również podana ekspresja antygenów, które pomagają określić z jaką chorobą mamy do czynienia. Komórki chłoniaków agresywnych wykazują ekspresję antygenów CD19, CD20, CD22, CD79a oraz w różnym odsetku - BCL6, BCL2 i CD10 (20-50%), wyjątkowo antygen CD5 (10%).

Odsetek komórek w których mamy dodatnią reakcję na ki67 koreluje z ilością komórek dzielących się (w typowych przypadkach DLBCL to 40 – 60%, w chłoniakach o wysokim stopniu złośliwości może sięgać 90-100%).

Zalecany panel markerów immunohistochemicznych powinien obejmować również: MYC, IRF4, cyklinę D1 oraz barwienie EBER1 pozwalające na wykrycie EBV. Ważne jest oznaczenie rearanżacji genu MYC metodą FISH, a w przypadku dodatniego wyniku zaleca się również badanie FISH w kierunku BCL2.

Powyżej opisano tylko niektóre z wykonywanych badań, ich interpretacje należy zostawić prowadzącemu leczenie specjalistcie.

Niemniej, jeżeli otrzymasz wynik, w którym zamiast szczegółów napisano: „obraz może odpowiadać chłoniakowi rozlanemu z dużych komórek B wskazana konsultacja w ośrodku specjalizującym się w leczeniu chłoniaków”, należy - przed udaniem się do ośrodka specjalistycznego - wypożyczyć preparaty (wspomniane wcześniej „błoczki parafinowe”).

Poza chłoniakami agresywnymi z komórek B, dynamiczny przebieg kliniczny mają niektóre chłoniaki T-komórkowe, chłoniak Hodgkina i chłoniak limfoblastyczny.

PERSPEKTYWA

i rokowanie

Badanie histopatologiczne odpowie na pytanie, jaki chłoniak agresywny został u Ciebie rozpoznany. Poniżej znajdziesz informacje, co oznacza konkretne rozpoznanie - dla najczęstszych podtypów chłoniaków agresywnych z dużych komórek B.

CHŁONIAK ROZLANY Z DUŻYCH KOMÓREK B BLIŻEJ NIEOKREŚLONY • DLBCL NOS

Najczęściej rozpoznawanym chłoniakiem agresywnym jest chłoniak rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony, czyli DLBCL NOS (ang. diffuse large B cell lymphoma non otherwise specified).

Charakteryzuje się on dość dobrym, jak na rozsianą chorobę nowotworową, rokowaniem. Blisko 70% osób, które zachorują na chłoniaka DLBCL NOS, można wyleczyć całkowicie, większość z nich, po prawidłowo dobranym i konsekwentnie przeprowadzonym leczeniu I linii. Rokowanie chorych na DLBCL z procesem zlokalizowanym, w I i II stadium klinicznym, bez dużej masy guza, z niskim IPI (za chwilę przeczytasz o indeksie IPI więcej), jest jeszcze lepsze, a o wyleczeniu można mówić nawet w 85% przypadków.

Przy procesie uogólnionym, w III/IV stadium zaawansowania klinicznego (dalej znajdziesz więcej) odsetek wyleczonych pacjentów spada do ok. 60%. Ryzyko niepowodzenia leczenia jest jeszcze większe u chorych z wysokim IPI, podtypem ABC, wysoką frakcją podziałową czy posiadających wysoką ekspresję białek C-MYC i BCL2 (co opisano dokładniej w dalszej części tego rozdziału).

Rokowanie i leczenie większości z nowych podtypów chłoniaków agresywnych opisanych w 5 edycji klasyfikacji WHO jest podobne jak w przypadku DLBCL NOS. Jednak nie wszystkich.

▶ CHŁONIAK PIERWOTNY ŚRÓDPIERSIA • PMBCL

Chłoniak pierwotny śródpiersia (ang. primary mediastinal B cell lymphoma) to choroba, w której najczęściej cała masa guza, czyli konglomerat powiększonych węzłów chłonnych, znajduje się właśnie w klatce piersiowej.

Ze względu na lokalizację pierwsze objawy pojawiają się późno, gdy guz osiąga stosunkowo duże rozmiary (zwykle 7-10, a w niektórych przypadkach nawet ponad 15 cm średnicy). Pacjenci zgłaszają duszność (początkowo jedynie przy wysiłku), kaszel czy nawet wystąpienie zespołu żyły głównej górnej; często obecne są objawy ogólne.

PMBCL najczęściej rozpoznaje się u młodych kobiet. Konieczne jest różnicowanie z chłoniakiem Hodgkina i chłoniakiem limfoblastycznym. Pobranie wycinków odbywa się na oddziale torakochirurgicznym, najczęściej w trakcie mediastinoskopii, rzadziej – biopsji transbronchialnej. Odpowiednio dobrane leczenie I linii pozwala na wyleczenie ponad **70 % chorych**.

CHŁONIAKI O WYSOKIM STOPNIU ZŁOŚLIWOŚCI Z KOMÓRK B • HGBCL NOS • HGBCL

Mówimy tu u paru podtypach chłoniaków, często zwyczajowo nazywanych od ich nazw angielskich „high grade”. Najczęstsze to HGBCL NOS (czyli bliżej nieokreślone) i HGBCL z rearanżacją onkogenów C-MYC i BCL2, gdzie za nadekspersję białek odpowiadają bezpośrednio zaburzenia cytogenetyczne (dawniej nazwane „double hit”).

Leczenie HGBCL wymaga indywidualizowanego podejścia lekarzy do wyboru schematu leczenia, chorych bez obciążeń internistycznych zwykle próbuje się leczyć intensywniej. Szanse na całkowite wyleczenie są jednak mniejsze i nie przekraczają 50%.

CHŁONIAK BURKITTA • BL

Chłoniak Burkitta (ang. Burkitt's lymphoma) to chłoniak agresywny o największej dynamice, wymagający bardzo pilnego rozpoczęcia leczenia.

Najczęściej objawy narastają szybko, zwykle jest to gwałtownie rosnący guz w jamie brzusznej. Wymaga intensywnego postępowania, długotrwałych, jak na leczenie chłoniaka, hospitalizacji. Niemniej większość pacjentów (90% z tych pacjentów, których uda się bez powikłań poddać zaplanowanemu leczeniu) osiąga remisję, po której chłoniak nie nawraca.

CHŁONIAK OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO • OUN

Tak nazywamy chłoniaka, który zlokalizowany jest w mózgu.

Ośrodkowy układ nerwowy może być jedyną lokalizacją choroby (w nowej klasyfikacji WHO określa się ją wówczas jako chłoniaka miejsc immunologicznie uprzywilejowanych) lub może być zajęty przez inny podtyp chłoniaka w zaawansowanym stadium klinicznym.

Niezależnie jednak od tego, na jakim etapie choroby chłoniak zaatakował ośrodkowy układ nerwowy, rokowanie jest niepewne i wymaga odrębnego postępowania dostosowanego do wieku, stanu czynnościowego pacjenta i jego chorób towarzyszących.

ZANIM PÓJDZIESZ DALEJ



Niezależnie od tego, na jaki podtyp chłoniaka agresywnego chorujesz, pamiętaj, że zwykle leczenie podejmowane jest z intencją całkowitego wyleczenia, a terapia dobierana jest zarówno ze względu na podtyp choroby, jak i możliwości organizmu pacjenta.



Wybór właściwego leczenia jest decyzją, która może zdecydować o Twoim dalszym życiu (przypomnijmy raz jeszcze, że największe szanse na „wyrwanie choroby z korzeniami” istnieją po dobrze zaplanowanym i konsekwentnie przeprowadzonym leczeniu I linii). Ta decyzja może i powinna być podjęta przez specjalistę posiadającego duże doświadczenie kliniczne, w oparciu o dokładnie postawione, szczegółowe rozpoznanie, po ocenie stadium zaawansowania choroby, wydolności organizmu, chorób towarzyszących i preferencji chorego.



W ostatnim roku zrefundowano w ramach NFZ szereg nowych leków, skutecznych u osób ze wznową / opornością procesu. Należy tu w pierwszym rzędzie wymienić tzw. „celowaną chemioterapię” i immunoterapię (nowe przeciwciała monoklonalne, leki immunomodulujące czy terapię CAR-T).



Ponadto, nowe technologie medyczne są nieodpłatnie dostępne w ramach toczących się badań klinicznych, stąd - wybierając ośrodek, w którym się będziemy leczyć - należy sprawdzić, czy pracujący tam lekarze mają do nich dostęp.

CZYNNIKI RYZYKA

czyli co bierzemy pod uwagę w rokowaniu

Wyleczenie DLBCL i innych chłoniaków agresywnych zależy głównie od ich wrażliwości na leczenie i możliwości jego zastosowania u konkretnego pacjenta (wieku i stanu czynnościowego chorego, chorób towarzyszących).

Stosowane przez nas leki, podane doustnie czy dożylnie, działają w całym organizmie, stąd w przeciwieństwie do guzów litych (np. raka żołądka czy raka płuca), gdzie rokowanie zależy od powodzenia zabiegu chirurgicznego, stadium zaawansowania klinicznego jest mniej istotne. U chorych na chłoniaki w ogóle nie mówimy o przerzutach, które mogą determinować rokowanie, ważne jest natomiast uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie. Częściowa odpowiedź na leczenie czy stabilizacja procesu (i oczywiście progresja choroby) są wskazaniami do kontynuowania leczenia, z zastosowaniem alternatywnych leków.

Wspomniany już wcześniej **IPI (ang. International Prognostic Index)**, czyli międzynarodowy wskaźnik prognostyczny dla chłoniaka DLBCL i innych chłoniaków agresywnych, pozwala dokładniej szacować ryzyko niepowodzenia leczenia w oparciu o proste, powszechnie dostępne dane kliniczne. Podobną rolę spełnia np. FLIPI u chorych na chłoniaka grudkowego, czy IPI dla HD u chorych na chłoniaka Hodgkina.

Ryzyko wg IPI	Szansa przeżycia 5 lat
Niskie ryzyko (IPI 0-1)	73%
Niskie pośrednie ryzyko (IPI -2)	51%
Wysokie pośrednie ryzyko (IPI-3)	43%
Wysokie ryzyko (IPI 4-5)	26%

Więcej w części B poradnika

Określając wskaźnik IPI bierze się pod uwagę wiek (>60 r.ż.), stan ogólny chorego (2-4 pkt. wg skali ECOG), stadium zaawansowania klinicznego chłoniaka (III i IV stadium), liczbę lokalizacji pozawęzłowych (>1) i aktywność LDH w surowicy (> norma). IPI został opracowany w czasach, gdy wszystkim pacjentów leczono immunochemioterapią R-CHOP, a nowe technologie medyczne nie były jeszcze dostępne, stąd rokowanie w 2023 roku jest lepsze. Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny dobrze jednak odzwierciedla potrzebę, intensyfikacji leczenia już w I linii u wybranych pacjentów.

Na rokowanie DLBCL ma też wpływ ekspresja niektórych białek (np. C-MYC czy BCL2), szczególnie w przypadkach, w których prowadzą do tego współistniejące zaburzenia cytogenetyczne (rearanżacje genów C-MYC i BCL2). W obecnej klasyfikacji chłoniaki DLBCL „double hit” zostały wyodrębnione jako HGBCL.

Znaczenie dla rokowania DLBCL ma również **pochodzenie komórek, z których wywodzi się klon nowotworowy**: lepiej rokujący GCB (ang. germinal center B-cell type, typ wywodzący się z komórek B ośrodków rozmnażania) i non-GCB zwany inaczej ABC (ang. activated B-cell type, typ wywodzący się z aktywowanych komórek B). Rozróżnienie podtypów wymaga badań genetycznych, choć doświadczony hematopatolog może się pośrednio, z dużym prawdopodobieństwem, wypowiadać na ten temat w oparciu o rozszerzone barwienia immunohistochemiczne.

Trzeba jednak pamiętać, że wszystkie rozważania o rokowaniu na podstawie IPI czy innych czynników ryzyka mają charakter statystyczny i mogą nie odnosić się bezpośrednio do indywidualnego chorego, jak również nie biorą pod uwagę zmian w leczeniu i jego skuteczności na przestrzeni zaledwie ostatnich kilku lat.

Stąd całkowite wyleczenie może być udziałem pacjenta o bardzo wysokim ryzyku i odwrotnie, niepowodzenie leczenia może się zdarzyć również w grupie o potencjalnie najlepszym rokowaniu.



BADANIA DIAGNOSTYCZNE

i ocena stanu zaawansowania

1. PET-CT 2. BADANIA MONITORUJĄCE ORGANIZM

Kiedy już wiadomo, że chorujesz na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B lub inny podtyp chłoniaka agresywnego, ważnym kolejnym krokiem jest ocena stanu zaawansowania choroby.

Pozwala to prawidłowo dobrać intensywność leczenia i – co równie ważne – monitorować jej skuteczność.

Wstępne informacje mamy po dokładnym badaniu fizykalnym, w którym lekarz ocenia m.in. obwodowe węzły chłonne oraz wstępnie wielkość wątroby i śledziony. Wraz z wywiadem pozwala na ocenę występowania tzw. objawów ogólnych i stanu ogólnego Twojego organizmu (więcej w części B poradnika)

PET-CT

Standardem, bez którego trudno jest wyobrazić sobie nowoczesne leczenie, jest badanie PET-CT, które jest o wiele bardziej przydatne od standardowej tomografii komputerowej.

Badanie PET-CT to technika badania obrazowego łącząca tomografię z badaniem czynnościowym. Dzięki użyciu glukozy znakowanej izotopem uzyskujemy informację, czy w takim powiększonym węzle chłonnym jest widoczna aktywność nowotworu. Wykorzystuje się fakt, że komórki nowotworowe są stosunkowo aktywne, stąd potrzebują więcej glukozy. „Zjadają ją, następnie trawią”, a pozostały w ich wnętrzu izotop wskazuje, gdzie są ich największe skupiska. Im więcej w danej okolicy izotopu, tym silniejszy sygnał i wyższy tzw. SUV (jeden z parametrów opisywanych w badaniu PET-CT). Podobnie dzieje się w przypadku reaktywnego pobudzenia komórek układu immunologicznego, stąd przed badaniem PET-CT należy upewnić się, czy nie mamy aktywnej infekcji.

W chłoniakach agresywnych badanie PET-CT wykonuje się nie tylko na początku - przed chemioterapią, ale także po 2 kursach leczenia (tzw. wczesna ocena odpowiedzi) i po zakończonej terapii. Uzyskaną odpowiedź podaje się w stopniach Deauville, zgodnie z międzynarodowym systemem. Wartości w skali Deauville 1-3 świadczą o zadowalającej odpowiedzi metabolicznej, 4-5 oznacza zwykle jedynie częściową odpowiedź lub wręcz progresję choroby.

Badanie PET CT jest podstawą oceny stopnia zaawansowania klinicznego wg tzw. klasyfikacji z Lugano (modyfikacji wcześniej stosowanej klasyfikacji z Ann Arbor). Na tej podstawie podejmuje się dalsze decyzje terapeutyczne.



KIEDY WYKONUJEMY BADANIE PET?

We wczesnej ocenie skuteczności leczenia, badanie PET-CT wykonujemy w 2-3 tygodnie po poprzednim cyklu chemioterapii, niemal bezpośrednio przed kolejną dawką cytostatyków. Wyniki tego badania mogą być „fałszywie ujemne”, komórki nowotworowe mogą nie być w pełni aktywne bezpośrednio po leczeniu (zachowują się jak mysz złapana przez kota, która udaje martwą).

W pełni wiarygodny wynik badania PET-CT można uzyskać w nie mniej niż 6 tygodni po podaniu ostatniego cyklu chemioterapii. Przy radioterapii mamy sytuację odwrotną – po leczeniu utrzymuje się stan zapalny, który może dawać początkowo wynik fałszywie dodatni, stąd wiarygodne wyniki są nie wcześniej niż w 3 miesiące po zakończeniu napromienienia.



CO ROBIĆ W SYTUACJI INFEKЦИИ?

Każda infekcja utrudnia lub wręcz uniemożliwia interpretację badania PET-CT. Na pewno należy przełożyć termin badania, gdy wykonujemy je po zakończeniu terapii, dla potwierdzenia całkowitej odpowiedzi na leczenie. U chorych z infekcją wynik PET-CT może być fałszywie dodatni, tzn. błędnie sugerować brak remisji i potrzebę dalszego leczenia. Decyzje o przełożeniu terminu badania są mniej jednoznaczne w pozostałych przypadkach i muszą być podjęte przez lekarza prowadzącego.

ODWOŁAJ BADANIE, JESLI NIE MOŻESZ DOTRZEĆ

Dla każdego pacjenta zamawia się indywidualnie dawkę izotopu, stąd na skierowaniu podaje się wagę i wzrost chorego. Jeżeli nie możesz przyjść na badanie lub jego termin został przełożony

przez lekarza prowadzącego, pamiętaj, by koniecznie powiadomić o tym pracownię PET-CT. Wiedząc o tym, będzie można wykorzystać zamówiony izotop dla innego chorego i tak ułożyć grafik, by umożliwić Ci wcześniejszy termin kolejnego badania.



**NIE JEDZ,
ALE PIJ WODĘ**

W dniu badania należy bezwzględnie powstrzymać się od zjedzenia czegokolwiek i wypicia płynów zawierających jakiegokolwiek kalorie. Tak, by podana glukoza znakowana izotopem była dla komórek nowotworowych pierwszą „dawką kalorii” w tym dniu. Należy natomiast zadbać o dobre nawodnienie (co najmniej 1 -1,5 litra niegazowanej wody wypitej przed badaniem oraz dalszy litr wypity w trakcie badania). **Jeżeli masz cukrzycę, nietolerancję glukozy lub zażywasz leki przeciwcukrzycowe, koniecznie poinformuj o tym pracownię PET-CT – zostaną wydane Ci szczegółowe instrukcje i optymalnie wybrana godzina badania.**



**CO JEŚĆ W DNIACH
POPREDZAJĄCYCH
BADANIE?**

Nie ma szczególnej diety zalecanej we wcześniejszych dniach, ale z oczywistych względów, jak przy każdym badaniu obrazowym, należy unikać potraw ciężkostrawnych i takich, które mogłyby spowodować powstanie dużej ilości gazów w przewodzie pokarmowym.



ANTYKONCEPCJA

Pacjenci po badaniu PET-CT nie są „radioaktywni”, niebezpieczni dla osób trzecich. Należy jednak pamiętać o konieczności antykoncepcji (również mężczyźni!). W wątpliwych przypadkach należy przed badaniem wykonać test ciążowy.

Więcej informacji o badaniach obrazowych i stadiach zaawansowania chłoniaka znajdziesz w części B poradnika. Jednak musisz wiedzieć, że w chłoniakach o powodzeniu leczenia w większym stopniu decyduje odpowiedź na leczenie niż jego wyjściowe stadium zaawansowania.

PONADTO LEKARZ ZLECI CI BADANIA MONITORUJĄCE ORGANIZM, TAKIE JAK:



MORFOLOGIA

Morfologia dla rozpoznania chłoniaka nie ma znaczenia - może być prawidłowa i nie pojawią się w niej najmniejsze niepokojące odchylenia. Jest jednak podstawowym badaniem, które pozwala nam monitorować stan organizmu w trakcie leczenia, decydującym o możliwości podania kolejnego cyklu chemioterapii.



OCENA FUNKCJI NEREK I WĄTROBY

Kreatynina, mocznik i kwas moczowy jako parametry funkcji nerek; transaminazy (AST i ALT), dehydrogenaza mleczanowa (LDH), gammaglutamyltranspeptydaza (GGTP), cholinesteraza, bilirubina i inne – jako ocena funkcji wątroby.



BADANIA WIRUSOLOGICZNE

Badania w celu wykluczenia WZW typu B i C oraz zakażenia wirusem HIV. Pacjenci po przebytych WZW typu B muszą być przed rozpoczęciem immunochemioterapii ocenieni przez lekarza chorób zakaźnych w celu ustalenia wskazań do równoczesnego leczenia p/wirusowego.

WYKLUCZENIE CIĄŻY

U kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest wykluczenie ciąży.

INNE BADANIA

W niektórych przypadkach zleca się również:

1. Badania obrazowe głowy – zwykle rezonans magnetyczny lub tomografię komputerową głowy w celu oceny ośrodkowego układu nerwowego.
2. Ocenę płynu mózgowo-rdzeniowego.
3. Badanie trepanobiopcyjne szpiku.

PRZYGOTOWANIE DO LECZENIA

czyli dodatkowe badania i wizyty kontrolne

Już po wstępnym postawieniu rozpoznania, w czasie oczekiwania na ostateczny wynik badania histopatologicznego, jest czas na właściwe przygotowanie się do leczenia.

W tym czasie powinno się:

- 1 Odwiedzić specjalistów, u których leczyleś się wcześniej.**

Szczególne znaczenie może mieć aktualne badanie kardiologiczne z oceną czynności serca w tym tzw. frakcji wyrzutowej w badaniu echokardiografii. U chorych z nadciśnieniem tętniczym powinno ono być adekwatnie kontrolowane przed rozpoczęciem chemioterapii. Chorujący na cukrzycę nie mogą zaniechać kontroli diabetologicznej – u większości z pacjentów będzie się okresowo podawać sterydy, które mogą zaburzać kontrolę glikemii.
- 2 Dokonać weryfikacji miejsc potencjalnych infekcji/stanów zapalnych, które mogłyby uaktywnić się w czasie dalszego spadku odporności organizmu po rozpoczęciu leczenia chłoniaka.**

Szczególne uwagę należy poświęcić kontroli stomatologicznej w celu wykluczenia zmian okotowieruchołkowych (ropni). O ile powierzchowna próchnica czy zęby po leczeniu kanałowym nie stanowią przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia chłoniaka, ropnie mogą rozsiać się do krwi, doprowadzając do uogólnionej infekcji (sepsy). U chorych z przewlekłym zapaleniem zatok wskazana jest kontrola laryngologiczna.
- 3 Uzupelnić (także zaniedbane) szczepienia.** Szczepienia ochronne, choć mają u chorych na chłoniaka mniejszą skuteczność, są u nich szczególnie potrzebne. Najlepiej, gdy pełny cykl szczepień zakończy się przed rozpoczęciem chemioterapii, choć nie jest to we wszystkich przypadkach możliwe. Należy ten temat omówić z lekarzem prowadzącym, najlepiej przez rozpoczęciem leczenia.

W ostatnich latach szczególnie istotne było szczepienie przeciw COVID-19. U zdrowych osób szczepionki były skuteczne w ponad 90%. U pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem (chorobą nowotworową układu immunologicznego) ich skuteczność spadała do 60-70% w okresie przed rozpoczęciem leczenia i mniej niż 20% po jego rozpoczęciu. Infekcje COVID-19 u pacjentów chorych na chłoniaki mają ciężki przebieg, wymagają przerwania prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego, przez co mogą doprowadzić do powstania oporności choroby.

Podsumowując, u wszystkich chorych wskazane jest przeprowadzenie poniższych szczepień:

- **p/grypie** (sezonowo),
- **p/pneumokokom** (u osób z częstszymi zapaleniami oskrzeli i zapaleniami płuc w wywiadzie),
- **p/WZW B** (zależnie od poziomu przeciwciał u pacjentów wcześniej szczepionych oraz u wszystkich niezaszczepionych),
- **p/SARS CoV-2** zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

4

Rozważyć działania w celu zabezpieczenia płodności (zamrożenie nasienia, komórek jajowych lub wręcz zarodków).

Konieczne zapytaj o to lekarza planującego Twoje leczenie. Z oczywistych względów należy stosować abstynencję seksualną lub pewną metodę antykoncepcji w czasie całego leczenia i w pierwszym roku po jego zakończeniu. Większość chorych na DLBCL, u których powiedzie się leczenie I linii może posiadać dzieci. Jednak w przypadkach wysokiego ryzyka, wymagających intensyfikacji leczenia czy leczenia wznowy/oporności choroby ryzyko niepłodności rośnie. Decyzję o zabezpieczeniu płodności powinniśmy podjąć przed rozpoczęciem leczenia I linii, gdy nie ma ryzyka uszkodzenia plemników czy komórek jajowych. Więcej informacji na ten temat opisano w części B poradnika.

A zatem, choć czas oczekiwania na dokończenie diagnostyki histopatologicznej i obrazowej chłoniaka może trwać parę tygodni, co wymaga cierpliwości, należy go sumiennie wykorzystać na odpowiednie przygotowanie do rozpoczęcia leczenia.

LECZENIE

chłoniaków agresywnych z dużych komórek B

1. IMMUNOCHEMIOTERAPIA 2. CELOWANA CHEMIOTERAPIA
3. WYSOKODAWKOWANA CHEMIOTERAPIA I PRZESZCZEPIENIE KOMÓREK MACIERZYSTYCH
AUTO ORAZ ALLOGENICZNE 4. IMMUNOTERAPIA 5. CART 6. RADIOTERAPIA

W leczeniu chłoniaków agresywnych mają zastosowanie różne schematy immunochemioterapii, celowana chemioterapia, wysokodawkowana chemioterapia, różne postacie immunoterapii (leki immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne w tym dwuspecyficzne, terapie komórkowe, takie jak terapie CART czy przeszczep allogeniczny komórek macierzystych) czy w końcu radioterapia. Bardziej szczegółowe informacje znajdziesz w części B poradnika.

Jeżeli wszystko układa się po naszej myśli, leczenie I linii trwa ok. 6 miesięcy, wiąże się zwykle z koniecznością hospitalizacji co 2-4 tygodnie.

Po zakończeniu leczenia agresywnego chłoniaka kontynuuje się obserwację chorego przez okres 5 lat. Ryzyko wznowy procesu, największe w pierwszym roku od zakończenia leczenia, spada do mniej niż 10% po 2 latach obserwacji.

LECZENIE I LINII

Po zakończeniu diagnostyki i ocenie zaawansowania choroby oraz czynników ryzyka, leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenie.



Chłoniaki które szybko postępują, równie szybko ulegają regresji, znaczącej poprawy można oczekiwać już po pierwszym cyklu zastosowanego leczenia, a w niektórych przypadkach już po rozpoczęcia tzw. „pretreatmentu”, czyli podaniu sterydów lub małych dawek cytostatyków, co jest możliwe jeszcze przed przyjęciem na oddział. W tym miejscu należy podkreślić, że rozpoczęcie jakiegokolwiek leczenia, w tym podania wspomnianych wyżej sterydów, jest możliwe jedynie po pełnym zakończeniu diagnostyki histopatologicznej i określeniu stadium zaawansowania klinicznego lub ze wskazań życiowych. Brak pełnego rozpoznania, uniemożliwia optymalny wybór leczenia I linii.

Dokładne rozpoznanie podtypu chłoniaka jest ważne, gdyż od tego zależy właściwy wybór leczenia I linii. Schemat immunochemioterapii R-CHOP 21 (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon, powtarzany co 21 dni), uznany za standard postępowania od ponad 20 lat, pozwala na uzyskanie trwałego wyleczenia u około 60% chorych.

W schemacie tym wszystkie leki dożylne podaje się w dniu 1, kontynuując stosowanie doustnych sterydów w dniach 1-5. Pozwala to na podanie cyklu w warunkach krótkiej, 2-dniowej hospitalizacji lub wręcz w dziennym ośrodku leczenia.

Standardem jest podanie 6 cykli R-CHOP – stosowanie dodatkowych 2 cykli (łącznie 8) nie jest obecnie powszechnie rekomendowane. Nie oznacza to jednak, że jest to optymalny wybór dla wszystkich chorych na chłoniaki agresywne.

W tabeli na stronach 15 i 16 z nazwami podtypów chłoniaków - na **fioletowo** zaznaczono te, których nie należy leczyć immunochemioterapią R-CHOP, na **zielono** te, w których można rozważyć alternatywne schematy immunochemioterapii, o czym przeczytasz na kolejnych stronach.

Idąc jednak po kolei:

LECZENIE I LINII CHORYCH Z GRUPY NISKIEGO RYZYKA

**Pacjenci z chorobą o niskim ryzyku, z IPI 0-1 le-
czenia immunochemioterapią R-CHOP-21 mają
korzystne rokowanie.**

4 CYKLE R-CHOP-21

U pacjentów z chorobą w I – II stadium zaawansowania klinicznego, z niskim IPI, z małą masą guza, z całkowitą odpowiedzią we wczesnej ocenie PET-CT, leczenie można wręcz ograniczyć do czterech cykli R-CHOP-21.

Wynik leczenia I linii zależy od czynników ryzyka (IPI), zaburzeń cytogenetyczno-molekularnych i pochodzenia komórek, z których wywodzi się klon komórek nowotworowych. Gorsze rokowanie chorych z podtypem non-GCB (ABC) stało się przesłanką do poszukiwania nowych schematów leczenia.

6 CYKLI R-CHOP-21

Próba dołączenia bortezomibu, ibrutynibu lub lenalidomidu do schematu R-CHOP21 nie przyniosła jednoznacznych rezultatów, podobnie jak zmiana przeciwciała monoklonalnego rytuksymabu na nowszy obinutuzumab. Oznacza to, że w badaniach wieloośrodkowych III fazy, gdzie duże grupy chorych na DLBCL leczono w sposób „losowy”, porównując skuteczność innych schematów z protokołem R-CHOP, nie wykazano istotnych różnic.

POLA - RCHP

Pierwszym i jak dotąd jednym schematem leczenia, który wykazał większą skuteczność w pierwszej linii u pacjentów z pośrednim i wysokim ryzykiem (IPI 2 -5) jest Pola R-CVP. W schemacie tym dodatkowo zastosowano celowaną chemioterapię - polatuzumab wedotyny, zastępując nim winkrystynę ze schematu R-CHOP. W istotny sposób zmniejszono ryzyko progresji, nawrotu choroby i zgonu, ustanawiając nowy standard leczenia I linii chłoniaków DLBCL. Amerykańska FDA oraz europejska EMA zatwierdziła polatuzumab wedotyny i schemat Pola-RCHP jest stosowany u chorych na chłoniaka DLBCL o pośrednim i wysokim ryzyku wg IPI i jest od stycznia 2024 refundowany w Polsce również w pierwszej linii leczenia.

Wyniki badań II fazy czy retrospektywnych analiz podgrup chorych mają mniejsze znaczenie i nie można uznać na ich podstawie alternatywnego schematu leczenia za powszechnie uznany stan-

R-CHOP-14 dard. W pewnych sytuacjach klinicznych, u pa-
cjentów z grupy wysokiego ryzyka można ewentualnie rozważać R-CHOP powtarzany co 14 dni,
R-CHOEP R-CHOEP (gdzie dodatkowym lekiem jest etopozyd) czy R-DAEPOCH (schemat, gdzie cytostatyki
R-DAEPOCH podaje się w długich wlewach dożylnych, zwiększając w kolejnych cyklach ich dawkę do granic tolerancji organizmu chorego).

LECZENIE I LINII CHORYCH STARSZYCH, Z WIELOMA CHOROBYMI TOWARZYSZĄCYMI

Chorzy Ci mogą źle tolerować lub nie kwalifikować się do schematu R-CHOP.

mini R-CHOP
BENDAMUSTYNA
+ RYTUKSYMAB
BADANIA KLINICZNE

Niezależnie od wieku, należy u każdego przed rozpoczęciem leczenia dokonać oceny układu krążenia (konsultacja kardiologiczna, badanie echokardiograficzne z oceną frakcji wyrzutowej). U chorych z niewydolnością serca należy rozważyć zastąpienie dokсорubicyny przez jej mniej toksyczną postać liposomalną lub wręcz zmianę schematu chemioterapii na alternatywny (np. mini R-CHOP lub bendamustynę z rytuksymabem). Skuteczność tych schematów jest jednak mniejsza. Alternatywą może być również udział w badaniach klinicznych, np. z celowaną chemioterapią czy przeciwciałami bispecyficznymi.

OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA

**WCZESNA OCENA
SKUTECZNOŚCI
PO 2 CYKLU
IMMUNO-
CHEMIOTERAPII**

Coraz więcej ośrodków uznaje za standard tzw. „wczesną ocenę skuteczności leczenia” w badaniu PET-CT, po 2-gim cyklu immunochemioterapii. Pozwala to na optymalny dobór dalszego postępowania, w tym zmianę schematu leczenia w razie jego nieskuteczności.

OCENA KOŃCOWA Wyniki leczenia oceniamy ostatecznie w badaniu PET-CT po zakończeniu immunochemioterapii. Jedynym w pełni satysfakcjonującym wynikiem jest całkowita odpowiedź metaboliczna w badaniu PET-CT, w skali Deauville 1-3. Ocenia się również regresję morfologiczną (czyli wymiary zmian) – jednak tu dopuszcza się możliwość blizny (czyli skupiska tkanki łącznej) w miejscu wcześniejszych nacieków chłoniaka. Brak adekwatnej regresji morfologicznej może wymagać dalszej obserwacji, w tym wcześniejszego, kontrolnego badania PET-CT, stąd zawsze zapytaj o to lekarza prowadzącego leczenie.

CHOROBA OPORNA/NAWROTOWA LECZENIE II LINII

W chłoniakach agresywnych **częściowa regresja** zmian oznacza konieczność dalszego leczenia. Rokowanie jest jeszcze poważniejsze u pacjentów z **pierwotną opornością**, którą definiujemy jako brak odpowiedzi na leczenie, spełniających kryteria częściowej odpowiedzi lub wręcz progresję (pojawienie się nowych zmian węzłowych/pozawęzłowych) w trakcie leczenia I linii.

Jeżeli lekarz podejrzewa taką sytuację, może zlecić kontrolne badania obrazowe (CT lub PET-CT) przed upływem 6 tygodni od ostatniej dawki cytostatyków, w trybie „wczesnej oceny skuteczności leczenia”.

Wznowę choroby określamy jako **wczesną**, gdy pojawia się w pierwszym roku od zakończenia leczenia lub **późną** (lepiej rokującą), gdy dochodzi do niej po upływie 12 miesięcy od zakończenia leczenia. W niektórych przypadkach dla oceny odpowiedzi na leczenie/wznowy procesu nie wystarczy badanie obrazowe i uzasadnione jest ponowne pobranie materiału do badania histopatologicznego lub biopsja aspiracyjna cienkoigłowa z cytometryczną oceną pobranych komórek.

Na stronie 11 niniejszego poradnika znajdzie objawy świadczące o rozwoju, progresji czy nawrocie choroby, które należy zgłaszać lekarzowi prowadzącemu.

PACJENCI <65 R.Z. BEZ OBCIĄŻEŃ:

**R-ESHAP
R-DHAP
R-ICE
KONSOLIDACJA ASCT**

W Polsce standardem postępowania u pacjentów <65 roku życia lub nawet starszych bez istotnych chorób współistniejących jest tzw. „chemioterapia ratująca” oparta o pochodne platyny (2-3 cykli wg protokołów R-ESHAP, R-DHAP, R-ICE), w razie potwierdzenia chemio-wrażliwości z konsolidacją przy pomocy wysokodawkowanej chemioterapii wspartej autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (ASCT). Więcej na ten temat przeczytasz w części B naszego poradnika. Skuteczność takiego postępowania jest stosunkowo wysoka u chorych z częściową odpowiedzią i późną wznową chłoniaka (nawet 40-50% pacjentów można w ten sposób wyleczyć). Niestety rokowanie u chorych z wczesną wznową, a zwłaszcza z pierwotną opornością jest niepewne, o sukcesie można mówić jedynie w 10-15% przypadków.

PACJENCI Z OBCIĄŻENIAMI:

**POLATUZUMAB WEDOTYNY
+ RYTUKSYMAB
+ BENDAMUSTYNA**

**TAFASITAMAB
+ LENALIDOMID**

W przypadku pacjentów niekwalifikujących się ze względu na wiek, stan ogólny czy choroby współistniejące w drugiej i dalszych liniach leczenia można stosować celowaną chemioterapię lub immunoterapię. Od 2023 roku jest w Polsce refundowany, jako program terapeutyczny NFZ polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną oraz tafasitamab w skojarzeniu z lenalidomidem. To nowoczesne sposoby leczenia, o udowodnionej wyższej skuteczności od alternatywnej immunochemioterapii. Polatuzumab wedotyny z BR dwukrotnie wydłużył czas przeżycia całkowitego w porównaniu z grupą kontrolną. Lenalidomid z tafasitamabem pozawala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 60% chorych niekwalifikujących się do ASCT.

BADANIA KLINICZNE

Można i należy zapytać się w takich sytuacjach lekarza prowadzącego o badania kliniczne, dające szanse na nieodpłatny dostęp do najnowszych technologii medycznych. W ramach badań klinicznych stosowane są także inne celowane che-

mioteraapie: lonkastuksymab wedotyny, naratukksymab wedotyny lub zilwertamab wedotyny. Bardzo interesującą alternatywą są tzw. przeciwciała dwuspecyficzne, takie jak epkoritamab, glofitamab, mosunetuzumab, odronekstamab.

LECZENIE III I DALSZYCH LINII

Każdy schemat leczenia opisany w II linii można również rekomendować w III i dalszych liniach leczenia, jednak standardem, który powinno się rozważać u wszystkich chorych jest terapia CAR-T (chimeric antygen receptor T cells).

CAR-T CAR-T to terapia komórkowa z wykorzystaniem zmodyfikowanych w laboratorium własnych limfocytów T chorego, „uzbrojonych” do walki z komórkami nowotworowymi. Ich podanie drogą dożylną można porównać do dostarczenia do organizmu „legionu zabójców” przeszkolonych w niszczeniu komórek nowotworowych. Należy tu podkreślić wielokrotnie większą skuteczność od wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT) i znacznie większe bezpieczeństwo leczenia od przeszczepu allogenicznego. Terapia CAR-T daje szansę na odpowiedź u 60% chorych, wliczając w to pacjentów z pierwotną opornością i wczesną wznową. Terapia CAR-T została zatwierdzona przez Europejską Agencję Leków (EMA) oraz Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) również u pacjentów wysokiego ryzyka już w II linii leczenia, jednak w Polsce jest refundowana w ramach NFZ jedynie u chorych ze wznową lub opornością po II liniach leczenia.

Więcej o szczegółach terapii CAR-T przeczytasz w części B naszego poradnika.

Najczęstsze efekty działań niepożądanych terapii CAR-T (tzw. zespół uwalniania acytokin i neurotoksyczność) są ograniczone do okresu paru tygodni po procedurze, której śmiertelność nie przekracza 5%.

Szansę na skuteczne wyleczenie choroby maleją z każdym kolejnym nawrotem choroby, dlatego dążymy do jak najwcześniejszego zastosowania terapii CAR-T w pierwszych nawrotach choroby.

Ze wspomnianych już wcześniej, przy opisie leczenia II linii, badań klinicznych warto podkreślić te, w których wykorzystuje się przeciwciała dwuspecyficzne. Mogą one stać się alternatywą dla terapii CAR-T i są najlepszą opcją u chorych wznowiających po terapii CAR-T.

PRZECIWCIAŁA DWUSPECYFICZNE

Przeciwciała dwuspecyficzne łączą komórki nowotworowe z krążącymi w naszym organizmie limfocytami, ułatwiając im ich rozpoznanie. To tak, jakby policjantowi, którego zadaniem jest aresztowanie obecnych w tłumie ludzi przestępców, dać narzędzie, dzięki któremu mógłby ich bez trudu rozpoznać.

ALLOPRZESZCZEPIENIE KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (allo-SCT), od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, ma ograniczone zastosowanie w leczeniu chłoniaków agresywnych i może być proponowanym leczeniem w rzadkich przypadkach kolejnych nawrotów po autoHSCT lub CAR-T lub braku możliwości ich przeprowadzenia.

Allo-SCT wymaga czasu, by przeszczepiony układ immunologiczny nauczył się rozpoznawać i zabijać komórki nowotworowe. O ile w przypadku terapii CAR-T podajemy „legion wyszkolonych już zabójców” to w przypadku allo-SCT podaje się „rekrutów”, którzy staną się wojskiem dopiero po odbyciu szkolenia. Stąd konieczność efektywnego zmniejszenia masy guza przed przeszczepem allogenicznym, tak by w najbliższych miesiącach po procedurze zapobiec niekontrolowanej progresji choroby, co nie zawsze jest możliwe.

LECZENIE PALIATYWNE

W III i dalszych liniach leczenia, można prowadzić również leczenia paliatywne, które choć nie daje szans na „wyrwanie choroby z korzeniami”, pozwala na wydłużenie życia. Postępowanie to

zwykle oznacza podawanie częściej, mniejszych dawek cytostatyków, sterydów czy lokalnej radioterapii.

BADANIA KLINICZNE

W ostatnich latach pojawia się wiele nowych leków, które są poddawane szeregowi badań klinicznych. Szpitale w Polsce również w nich uczestniczą, dlatego możesz otrzymać propozycję udziału w badaniu klinicznym. Próby kliniczne są poprzedzone wieloletnią pracą w laboratorium. Wprowadzane substancje zostały już ocenione pod kątem bezpieczeństwa dla ludzi. Badania podlegają ścisłemu nadzorowi zarówno ze strony lekarza stosującego dane leczenie (badacza), firmy wprowadzającej nowy lek jak i przez organy państwowe (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych). Podobnie jak przy standardowym leczeniu mogą pojawić się powikłania i efekty niepożądane. Masz prawo do rezygnacji z uczestnictwa w badaniu na każdym etapie jego trwania. Nie ponosisz wówczas żadnych negatywnych konsekwencji, a lekarz wdraża ponownie standardową terapię.

Podsumowując - badania kliniczne są korzystne, dają bowiem możliwość stosowania nowych i potencjalnie skutecznych, a często bardzo drogich i niedostępnych w inny sposób, leków.

Na czym polegają badania kliniczne



www.chloniak.org/badania-kliniczne-chloniakow



SYTUACJE SZCZEGÓLNE

W poprzednich wersjach klasyfikacji WHO dopuszczano możliwość wyodrębnienia nowego podtypu chłoniaka jedynie w sytuacji, gdy można go było w powtarzalny sposób rozpoznać w pracowni histopatologicznej przy pomocy rutynowo stosowanych metod oraz gdy istniały różnice w leczeniu.

W 5 edycji klasyfikacji WHO pojawił się szereg nowych jednostek chłoniaków agresywnych, w tym część o specyficznych zaburzeniach cytoogenetycznych stwarzających potencjalny punkt uchwytu działania nowych leków. Ma to większe znaczenie dla badań klinicznych niż dla obowiązującego standardu leczenia. W tabeli na stronach 15 i 16 zdecydowaliśmy się podać kompletną listę podtypów chłoniaka DLBCL, które możesz znaleźć na wyniku badania histopatologicznego, ale tylko w niektórych sytuacjach oznacza to odrębne postępowanie.

CHŁONIAK PIERWOTNY ŚRÓDPIERSIA

(Primary mediastinal large B cell lymphoma, PMBCL)

R-CHOP-14

PMBCL najczęściej rozpoznawany u młodych kobiet, charakteryzujący się pierwotnym zajęciem węzłów chłonnych w śródpiersiu, ma lepsze rokowanie od innych podtypów, ale jedynie pod warunkiem zastosowania intensywniejszych schematów leczenia. Większość z ośrodków stosuje R-CHOP 14 lub R-DAEPOCH.

R-DAEPOCH

Co ważne, w przypadku oporności na „standardową” dla DLBCL chemioterapię R-CHOP - 21, rzadko udaje się uzyskać trwałą odpowiedź na leczenie II i dalszych linii.

KONSOLIDACJA RADIOTERAPIĄ LUB ASCT

W części przypadków (u pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie I linii) rekomenduje się radioterapię lub konsolidację z ASCT. Pominiecie radioterapii jest możliwe głównie u chorych z całkowitą odpowiedzią na schemat R-DAEPOCH.

PEMBROLIZUMAB NIEREFUNDOWANY

Nawrót choroby może być oporny na chemioterapię, a wyniki leczenia w takich przypadkach są niepewne. W chłoniakach PMBCL obserwuje się liczne charakterystyczne zmiany molekularne, które mogą kwalifikować się do leczenia nowymi terapiami. W czerwcu 2018 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła u chorych ze wznową/opornym na leczenie PMBCL pembrolizumab (inhibitor punktu kontrolnego; humanizowane przeciwciało monoklonalne wiążące się z PD-1, przez co dochodzi do „odblokowania” naszego układu immunologicznego, pozwalając na pełne wykorzystanie jego aktywności). Lek ten nie jest w 2023 roku refundowany w tym wskazaniu w ramach NFZ, który dopuszcza jego stosowanie w innych chorobach nowotworowych.

CAR-T

Od III linii leczenia jest refundowana terapia CAR-T, co w rzeczywisty sposób zmienia rokowanie chorych.

CHŁONIAK PLAZMOBLASTYCZNY

(Plasmoblastic lymphoma)

To stosunkowo rzadki podtyp chłoniaka agresywnego, o niepewnym rokowaniu. Nie mam on na powierzchni komórek nowotworowych antygeny CD20, stąd nie stosuje się w jego leczeniu rytuksymabu ani innych przeciwciał anty-CD20.

CHŁONIAKI WYSOCE AGRESYWNE Z KOMÓREK B

(High grade B-cell lymphoma, HGBCL)

Tak nazywamy chłoniaki o wysokiej frakcji proliferacyjnej, charakterystycznym obrazie histopatologicznym lub obecnością rearanżacji *C-MYC* i *BCL2* czy innych onkogenów. W 5 edycji klasyfikacji WHO to kilka niezależnych jednostek, z których wszystkie charakteryzuje duża dynamika choroby i gorsza odpowiedź na standardową immunochemioterapię R-CHOP. Podkreśla to tylko znaczenie skrupulatnego rozpoznania, które w przypadkach podejrzenia chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości („high grade”) powinno być uzupełnione o badania rearanżacji metodą FISH.

R-CHOP

Obecnie nie określono optymalnego standardu leczenia dla chorych na HGBCL. Schemat R-CHOP rekomenduje się wyłącznie w przypadku choroby ograniczonej, natomiast nie jest leczeniem o wystarczającej intensywności w zaawansowanych chłoniakach wysoceagresywnych. Najczęściej stosuje się schemat DA-EPOCH-R, R-hyper-CVAD lub R-CODOX-M/R-IVAC. Dane o ich skuteczności pochodzą głównie z badań retrospektywnych, u części chorych leczenie konsolidowano ASCT. U wszystkich chorych z HGBCL wskazana jest profilaktyka zajęcia OUN.

DA-EPOCH-R

R-HYPER-CVAD

R-CODOX-M/R-IVAC

CAR-T

PRZECIWCIAŁA

BISPECYFICZNE

KONSOLIDACJA ASCT

W przypadku chorych opornych/nawrotowych, podobnie jak u chorych z DLBCL NOS, opcję terapeutyczną stanowi terapia CAR-T, przeciwciała dwuspecyficzne oraz chemioterapia oparta na pochodnych platyny z konsolidacją ASCT.

CHŁONIAK BURKITTA

(Burkitt's lymphoma, BL)

To chłoniak który ma potencjalnie największą dynamikę. Jego leczenie wymaga zastosowania dedykowanych, intensywnych schematów chemioterapii (takich jak np. GMALLB ALL/NHL2002,

INTENSYWNA CHEMIOTERAPIA

opracowanych przez niemiecką grupę badawczą dla ostrej białaczki limfoblastycznej lub podobnej). Ilość cykli leczenia zależy od czynników ryzyka i odpowiedzi na chemioterapię. Całość postępowania przypomina jednak bardziej leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej niż innych chłoniaków agresywnych.

Rokowanie, u osób które tolerują tak intensywne leczenie jest stosunkowo dobre.

ZAJĘCIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

W przypadku podwyższonego ryzyka zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) rozważa się modyfikację postępowania I linii (jej uzupełnienie o tzw. „profilaktykę OUN”). Do czynników podwyższonego ryzyka zajęcia OUN należą: IPI>2, zajęcie jąder, piersi, nerek lub nadnerczy, podtyp molekularny ABC lub DHL, podtyp immunohistochemiczny DEL, podwyższona aktywność LDH, podtyp DLBCL leg-type lub związany z zakażeniem wirusem HIV. Metoda optymalnej profilaktyki zajęcia OUN nie jest obecnie ustalona. Dostępne dane kliniczne wskazują na nieskuteczność dokanałowego podawania metotretosatu MTX i cytarabiny (co przez lata uznawano za standard postępowania), a rola dużych, dożylnych dawek MTX również nie jest w pełni ugruntowana.

PROFILAKTYKA ZAJĘCIA OUN W PRZEBIEGU CHŁONIAKA AGRESYWNEGO

ZAJĘCIE OUN ZMIENIA PLAN LECZENIA

Potwierdzone zajęcie OUN - pierwotne (jako pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek B miejsc uprzywilejowanych immunologicznie) lub wtórne (w przebiegu układowego chłoniaka agresywnego) oznacza konieczność całkowitej zmiany planu leczenia.

INTENSYWNA CHEMIOTERAPIA PENETRUJĄCA DO MÓZGU

Rokowanie jest zawsze niepewne. Standardem są intensywne schematy chemioterapii z zastosowaniem dawek cytostatyków (zwykle metotretosatu, arabinozydu cytozyny, tiotepy czy karmu-

styny) penetrujących przez barierę krew-mózg. To stosunkowo obciążające leczenie, wymagające dłuższych pobyków w szpitalu. U chorych z dobrą odpowiedzią rekomenduje się konsolidację z ASCT.

RADIOTERAPIA

Dla starszych pacjentów alternatywą może być radioterapia OUN, która jednak bezpośrednio wpływa na funkcjonowanie mózgu i może powodować m.in. kłopoty z pamięcią (demencję). W części prac podnosi się znaczenie leczenia podtrzymującego lenalidomidem, doustnym lekiem immunomodulującym, jednak – co należy podkreślić – nie jest oficjalnym wskazaniem rejestracyjnym.

CHŁONIAK AGRESYWNY PO TRANSFORMACJI Z INDOLENTNEGO CHŁONIAKA B KOMÓRKOWEGO

(Transformations of indolent B-cell lymphoma)

R-CHOP

Do transformacji choroby może dojść już na początku choroby, wtedy histopatolodzy opisują równoczesne występowanie chłoniaka agresywnego i (najczęściej) chłoniaka grudkowego lub przy okazji jednej z kolejnych wznów chłoniaka indolentnego (chłoniaka grudkowego, przewlekłej białaczki limfatycznej czy – rzadziej – chłoniaka strefy brzeżnej). Zwykle jest to DLBCL-NOS podtyp GCB, czyli lepiej rokujący, dobrze reagujący na immunochemioterapię R-CHOP.

KONSOLIDACJA ASCT LUB RYTUKSYMAB

By zmniejszyć ryzyko wznowy choroby (wynikającej z jej komponenty indolentnej, mającej przebieg taki jak chłoniaki o małej dynamice) po zakończeniu immunochemioterapii rozważa się konsolidację z ASCT lub leczenie podtrzymujące z rytuksymabem.

PRAKTYCZNIE O CHEMIOTERAPII na co się przygotować

1. KIEDY ODBĘDZIE SIĘ NASTĘPNY CYKL CHEMIOTERAPII

Każdy schemat leczenia zakłada podawanie kolejnych cykli co pewien, określony czas – najczęściej co 2–3 lub 4 tygodnie.



Jeżeli w tym czasie masz infekcję lub nastąpiło istotne pogorszenie się stanu zdrowia z powodu chorób towarzyszących, zawsze poinformuj o tym wcześniej lekarza prowadzącego.

Po sprawdzeniu wyników badań krwi, rozmowie i badaniu, lekarz zleci lub odroczy kolejne podanie chemioterapii. **Odroczenie chemioterapii odbywa się tylko i wyłącznie, jeśli jej podanie jest obarczone dla chorego większym ryzykiem niż opóźnienie podania.** Może to wynikać z Twoich badań krwi, aktualnego stanu zdrowia ogólnego lub sytuacji epidemiologicznej na oddziale. Jeśli masz wątpliwości co do takiej decyzji, zawsze dopytaj lekarza, aby Ci wytłumaczył, dlaczego zapadła decyzja o odroczeniu leczenia.



Badania krwi można wykonać w ośrodku prowadzącym lub we własnym zakresie zgodnie ze wskazówkami lekarza.

Ostateczna kwalifikacja do każdego kolejnego cyklu leczenia odbywa się w czasie konsultacji lekarza, który sprawdza wyniki badań laboratoryjnych, zbiera wywiad i przeprowadza badanie fizykalne. Od momentu pobrania krwi do pojawienia się ich wyników może minąć kilka godzin. Zawsze zapytaj się lekarza, czy możliwe jest wykonanie badań laboratoryjnych dzień wcześniej, w miejscu zamieszkania. Trzeba również wziąć pod uwagę czas potrzebny na przygotowanie zleconych leków. Podawane przeciwciał monoklonalnych to zwykle 2-3 godziny.



Należy przygotować się na wielogodzinny pobyt w oddziale dziennym lub liczyć z perspektywą krótkiej hospitalizacji.

2. JAK STOSOWAĆ CZYNNIKI WZROSTU

Skuteczność chemioterapii zależy w dużej mierze od podania o czasie zaplanowanych dawek cytostatyków: spadek tzw. „intensywności dawki” poniżej 90% może wpłynąć na ostateczny wynik leczenia.

Stąd w schematach leczenia o dużym ryzyku neutropenii (obniżenia się liczby neutrofilów, inaczej nazwanych granulocytami) stosuje się - jako tzw. profilaktykę pierwotną - czynniki wzrostu granulocytów. Pobudzają szpik, powodując jego szybszą regenerację. Leki te (Zarzio, Accofil, Tevagrastim) podaje się podskórnie, zwykle wieczorem przez 5-7 dni, rozpoczynając dobę po zakończeniu podawania cytostatyków.



Należy pamiętać, że bezwzględnie konieczne jest zakończenie ich stosowania, co najmniej na 48 h przed kolejną dawką chemioterapii.

Czynniki wzrostu granulocytów podane bezpośrednio przed chemioterapią zwiększają ryzyko uszkodzenia przez cytostatyki prawidłowych komórek krwiotwórczych szpiku, co zmniejsza jego rezerwy i może upośledzać jego działanie w przyszłości.



Po podaniu czynników wzrostu granulocytów może wystąpić krótkotrwała gorączka wymagająca podania paracetamolu (np. 2 tbl po 500 mg).

Niezależnie od krótkiej gorączki bezpośrednio po podaniu leku, u niektórych z Was po paru dniach stosowania czynników wzrostu pojawią się nasilone objawy „rzekomogrypowe” (ból głowy, kości, mięśni gorączka). Jest to wyrazem aktywacji układu odpornościowego (podobnie jak w przypadku grypy – stąd nazwa) i może oznaczać wcześniejszą odbudowę układu granulocytotwórczego.



Jeżeli masz gorączkę lub inne objawy infekcji, a liczba białych krwinek jest nadal niska, w trybie pilnym udaj się do lekarza, a w godzinach wieczornych na SOR. Gorączka neutropeniczna jest stanem zagrożenia życia, a opóźnienie jej leczenia może doprowadzić do posocznicy (sepsy).

W takich przypadkach należy wykonać kontrolę morfologii, a przy wzroście liczby granulocytów powyżej 2000, przerwać podawanie kolejnych dawek czynników wzrostu.

Rzadziej mamy do czynienia z niedokrwistością i małopłytkowością. W przypadkach niedokrwistości można stosować erytropoetynę, która jest czynni-

kiem wzrostu dla erytrocytów. Częściej, zwłaszcza przy głębokich spadkach hemoglobiny, rozważa się przetaczanie krwi. Przetoczenia wykonuje się w trakcie hospitalizacji, wymagają oznaczenia grupy krwi i każdorazowo sprawdzenia tzw. „próby zgodności”.

W onkologii stosuje się także tzw. długodziałające czynniki wzrostu granulocytów (np. Neulasta), których 1 dawka działa przez kolejne 10-14 dni. W leczeniu chłoniaków, gdy zależy nam na bardziej skrupulatnej kontroli, leki te są rzadko rekomendowane.

3. OBJAWY INFЕКCJI

Każdy epizod gorączki nie związany bezpośrednio z podaniem czynników wzrostu, zwłaszcza gdy towarzyszą mu inne objawy infekcji wymaga pilnej kontroli morfologii i konsultacji lekarza (w godzinach wieczornych w ramach Szpitalnego Oddziału Ratunkowego) w celu ustalenia wskazań do rozpoczęcia antybiotykoterapii. W razie infekcji, której towarzyszy agranulocytoza, tzn. gdy liczba neutrofii spada poniżej 500/uł, antybiotyki powinno się podawać dożylnie, w warunkach szpitalnych.

Większość infekcji prowadzi do wydłużenia odstępu do kolejnego planowanego cyklu leczenia, przez co spada jego intensywność, a co za tym idzie – zmniejsza się jego skuteczność.



Aby obniżyć ryzyko infekcji w czasie leczenia i dbać o obniżoną odporność organizmu, rekomenduje się szczepienia, a także unikanie patogenów i minimalizowanie ryzyka zachorowania. Należy ograniczyć korzystanie ze środków komunikacji publicznej, nie powinno się brać udziału w imprezach masowych, weselach i innych spotkaniach rodzinnych.

Jest to szczególnie istotne w przypadku infekcji trwających dłużej, takich jak COVID-19, który u pacjentów nieszczepionych może przebiegać ciężko i trwać parę tygodni.



Pamiętaj, by w każdym przypadku infekcji COVID-19, powiadomić o tym prowadzącego hematologa/onkologa (powiadomienie nie oznacza oczywiście osobistego udania się do poradni, co stanowiłoby bezpośrednie ryzyko zarażenia innych, oczekujących na konsultacje chorych).

W 2022 i 2023 roku ośrodkach prowadzących leczenie chłoniaków dostępne były takie leki jak Lagevrio czy Paxlovid, które znacznie zmniejszyły ciężkość i skracają czas trwania infekcji.

4. INNE LEKI

Leki zalecone przez innych lekarzy z powodu wcześniej stwierdzonych chorób należy nadal przyjmować. Jednak o stosowanych lekach i każdej zmianie ich dawkowania musi być poinformowany lekarz prowadzący.

W niektórych przypadkach zaleca się dodatkowo w celu zapobiegania infekcjom: Heviran (profilaktyka niektórych infekcji wirusowych) czy Biseptol (profilaktyka niektórych zapaleń śródmiąższowych płuc).



Suplementy diety i zioła mogą natomiast „zakłócić” działanie chemioterapii, np. wpływając na wchłanianie niektórych leków z przewodu pokarmowego, stąd odradzamy ich przyjmowanie w trakcie leczenia bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

5. STERYDY

Sterydy są często stosowane jako jeden z elementów schematów chemioterapii. W najczęściej stosowanym schemacie R-CHOP, Encorton stosowany jest doustnie przez okres 5 dni, czyli również już po wypisaniu z oddziału.

Przy stosowaniu sterydów należy pamiętać o ochronie żołądka: lek zażywamy po posiłku, w dawkach podzielonych, 2/3 dawki po śniadaniu, 1/3 dawki po obiedzie.

Dodatkowo zaleca się stosowanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego, zwykle blokerów pompy protonowej (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol). Leki te stosujemy pół godziny przed śniadaniem i w razie potrzeby drugą dawkę po kolacji (pierwszą, by przygotować żołądek na sterydy podane po śniadaniu, kolejną w celu ułatwienia gojenia się powierzchniowych nadżerek śluzówki żołądka w nocy).

Częstym błędem przy chemioterapii R-CHOP jest pomijanie dawki sterydów w 1 dniu cyklu chemioterapii, czyli wtedy, gdy jest to najbardziej potrzebne. Może się tak zdarzyć w dziennym ośrodku leczenia, gdy pielęgniarka jest przekonana, że lek zażył sam pacjent, a ten oczekuje, że wszystkie leki poda mu personel.

Nagłe odstawienie sterydów jest przez część chorych źle tolerowane (uczucie braku energii, zawroty głowy), wtedy powinno się rozważyć

redukcję dawki czyli np. podanie jednej dodatkowej dawki (np. 20 mg Encortonu) rano w pierwszym dniu po ich odstawieniu.

Pozostałe najczęstsze efekty działania niepożądanego sterydów, ich szczegóły i ewentualnie zalecenia podsumowano w tabeli.

MOŻLIWE EFEKTY DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANEGO	ZALECENIA I SZCZEGÓŁY
USZKODZENIE BŁONY ŚLIZOWEJ ŻOŁĄDKA	<ul style="list-style-type: none"> • Zażywanie sterydów po posiłkach. • Stosowanie blokerów pompy protonowej (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol itp.).
WZROST POZIOMU CUKRU WE KRWI	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów chorujących na cukrzycę, jeszcze przed rozpoczęciem sterydoterapii, może zachodzić konieczność modyfikacji jej leczenia, np. okresowa zmiana dawek insuliny w trakcie stosowania sterydów. • U części chorych zachodzi konieczność leczenia tzw. „cukrzycy posterydowej”. <p>UWAGA: bagatelizowanie problemu („jakoś to będzie”) może zwiększyć ryzyko infekcji, które są częstsze u chorych ze źle kontrolowanym poziomem cukru we krwi.</p>
WZROST CIŚNIENIA TĘTNICZEGO KRWI	U części chorych konieczność rozpoczęcia lub modyfikacji leczenia nadciśnienia w dniach, w których stosuje się sterydy.
UPOŚLEDZENIE CZYNNOŚCI UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO	<p>Sterydy mogą, stosowane w monoterapii, podwyższać liczbę granulocytów, co przekłada się na wzrost liczby wszystkich leukocytów i daje fałszywe poczucie bezpieczeństwa.</p> <p>Nie dajmy się temu zwieść. Sterydy upośledzają funkcję granulocytów, uwalniając je z puli magazynowej szpiku do krwi i hamując ich migrację do zmienionych zapalnie tkanek – czyli mamy więcej bezużytecznych granulocytów. Sterydy również znacznie upośledzają funkcję limfocytów.</p>
UPOŚLEDZENIE REGENERACJI TKANKI ŁĄCZNEJ	Upośledzenie gojenia się ran, zrastania się złamań.
ZABURZENIA NASTROJU	U starszych osób podawanie w gruncie rzeczy wysokich dawek sterydów, może doprowadzać do nieadekwatnego zachowania, w skrajnych przypadkach do tzw. „psychozy posterydowej”.
ZABURZENIA SNU	Stosowanie sterydów oraz napięcie emocjonalne wynikające z choroby i leczenia mogą nasilać problemy ze snem.
OSTEOPOROZA	Stosowanie sterydów jako elementu schematów chemioterapii jest okresowe, stąd nie ma dużego ryzyka odległych skutków działań niepożądanych.

Sterydy zwiększają apetyt i prowadzą do wzrostu masy ciała. U pacjentów z objawami ogólnymi i znacznym spadkiem masy ciała przed rozpoczęciem leczenia jest to akceptowalne (a nawet pożądane), jednak osoby z nadwagą czy otyłością powinny w trakcie sterydoterapii zwrócić szczególną uwagę na dietę, ograniczać spożycie prostych cukrów i tłuszczu.



Kontrola masy ciała ma szczególne znaczenie w przypadku leczenia schematami chemioterapii zawierającymi antracykliny, np. R-CHOP, które dodatkowo mogą upośledzać czynność serca, aby nie obciążać nadmiernie wydolności serca nadwagą.

6. NUDNOŚCI I WYMIOTY

Obecne leki przeciwwymiotne są na tyle efektywne, że nudności zdarzają się jedynie w pojedynczych przypadkach.

Oczywiście pod warunkiem ich stosowania w dniu chemioterapii i – w razie potrzeby – przez parę dni po ich zakończeniu. Najczęściej stosowanym lekiem jest ondansetron, który można podawać dożylnie, razem z cytotatykami. W domu stosuje się go doustnie w dawce 1 do 3 tbl. dziennie, w zależności od potrzeby.

Sterydy zwiększają działanie leków przeciwwymiotnych, stąd schematy ze sterydami mogą być lepiej tolerowane.



Upewnij się, czy w czasie wizyty lekarskiej związanej z chemioterapią, lekarz przepisał ci sterydy, wszystkie leki osłonowe, w tym przeciwwymiotne, o ile ich potrzebujesz.

7. WYPADANIE WŁOSÓW

U części pacjentów duże emocje budzi wypadanie włosów. Jest to zjawisko okresowe, po zakończeniu leczenia włosy odrastają. Dla pacjenta może stanowić to dodatkowy dowód, że cytostatyki osiągają terapeutyczne stężenie w tkankach.



W ramach NFZ refundowane są peruki. Ich indywidualne przygotowanie może trwać pewien czas, stąd najlepiej zacząć się o starac już przy pierwszych dawkach cytostatyków. Zawsze porozmawiaj o tym z lekarzem prowadzącym.

Jeszcze jedna rada – skrócenie włosów przed rozpoczęciem chemioterapii jest zawsze dobrym pomysłem. Po pierwsze, włosy wypadną nieco później, po drugie – dobrze jest przyzwyczaić siebie i znajomych do krótkiej fryzury i właśnie taką dobrać perukę. Każdy z nas lekarzy ma w pamięci chore, które mając już po leczeniu własne włosy, męczą się z peruką, czekając aż odrosną do porównywalnej długości. Wyobraźcie sobie środek lata, 30 stopni, żar z nieba i chodzenie na co dzień w peruce, „cieplejszej” od wełnianej czapki na zimę. Więcej przeczytasz w części B poradnika.

8. ZABURZENIA CYKLU MIESIĘCZNEGO

U większości pacjentek w czasie chemioterapii dochodzi do zaburzenia menstruacji: przesunięcia terminu krwawień miesięcznych lub zupełnego ich zaniku.

Co ważne, brak regularnych krwawień miesięcznych nie daje pewności, że nie można zajść w tym czasie w ciążę.

9. ANTYKONCEPCJA

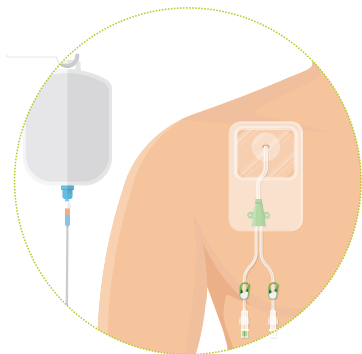


Zajście w ciążę w trakcie leczenia chłoniaka wymusza zmianę planu postępowania, co w przypadku chłoniaków agresywnych może oznaczać mniejszą skuteczność leczenia. Kontynuacja leczenia, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, wiąże się z ryzykiem powstania poważnych wad płodu.

W czasie trwania leczenia choroby nowotworowej należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji: leki hormonalne, wkładkę wewnątrzmaciczną lub abstynencję seksualną. Stosowanie wyłącznie prezerwatyw nie daje wystarczającej pewności, a stosunek przerywany czy wszystkie metody oparte o „kalendarzyk” nie są uznawane za wiarygodne metody antykoncepcji u osób w trakcie chemioterapii.

Nie opisujemy tu szczegółów bardziej intensywnej „chemioterapii ratującej” podawanej u pacjentów ze wznową lub opornością chłoniaka ze względu na różnorodność jej schematów. Jednak pacjenci poddawani takiemu leczeniu mają już niestety „własne doświadczenie”, w większości wiedzą, jak rozmawiać z lekarzem prowadzącym i o co pytać.

9. WENFLON, PORT NACZYNIOWY, WKŁUCIE CENTRALNE



Leczenie odbywa się głównie drogą dożylną. Zamiast każdorazowego zakładania wenflonu możliwe jest wszczęcie portu naczyniowego (szczególnie w sytuacji, gdy chemioterapia podrażnia żyły).

Jest to zbiornik wszczepiany przez chirurga lub anestezjologa w górnej części klatki piersiowej do dużego naczynia żylnego, w znieczuleniu miejscowym. Procedura wymaga jednodniowego pobytu w szpitalu.

Chemioterapia podawana jest do portu za pomocą specjalnych igieł (zakładanych każdorazowo). Nie jest to jednak rozwiązanie zalecane w przypadkach, gdy planuje się intensywną chemioterapię, o dużym ryzyku poważnych infekcji. Każdy przypadek sepsy wymaga bowiem usunięcia wcześniej złożonego portu naczyniowego.

Wkłucie centralne zapewnia dostęp do dużych naczyń żylnych (zwykle żyły szyjnej lub podobojczykowej), umożliwiające podanie wysokich dawek cytostatyków lub schematów, w których ich wlewy trwają przez wiele godzin.

Możliwość szybkiego rozcieńczenia podawanych leków przez strumień krwi w dużym naczyniu zapewnia bezpieczeństwo. Wkłucie centralne zapobiega również możliwości pęknięcia drobniejszego naczynia i przedostania się leku bezpośrednio do otaczających tkanek, co może skończyć się ich martwicą. W razie poważnej infekcji (sepsy) można je w łatwy sposób usunąć bez konieczności planowego zabiegu chirurgicznego.

Wkłucie centralne zakładają anestezjodolodzy, w znieczuleniu miejscowym, zwykle na sali operacyjnej. W przeciwieństwie do portu naczyniowego, wymaga codziennej pielęgnacji w warunkach sterylnych, stąd usuwa się je przed wypisem pacjenta do domu.

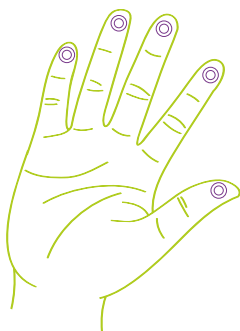
PRAKTYCZNIE O CELOWANEJ CHEMIOTERAPII na co się przygotować

Celowana chemioterapia wykorzystuje przeciwciała monoklonalne do dostarczenia leku (toksyny komórkowej) do wnętrza komórki. Lek ten podaje się dożylnie, w warunkach dziennego ośrodka leczenia lub krótkiej hospitalizacji.

Celowana chemioterapia to przełom w leczeniu chłoniaków agresywnych, refundowana w NFZ od II linii leczenia DLBCL (polatuzumab wedyotny w skojarzeniu z chemioterapią BR). U pacjentów z CD30+ chłoniakiem anaplastycznym jest również dostępna w I linii leczenia (razem z chemioterapią CHOP).

Reakcje alergiczne zdarzają się rzadko. Są one najbardziej nasilone przy pierwszym podaniu leku, nie ma żadnego ryzyka, by pojawiły się po pewnym czasie, gdy pacjent jest już w domu.

Toksyna komórkowa związana jest z przeciwciałem w sposób, który zapewnia jej uwolnienie dopiero wewnątrz komórki nowotworowej. Pozwala to z jednej strony na znaczne ograniczenie efektów działań niepożądanych, z drugiej na dużą skuteczność (stężenie toksyny wewnątrz komórki jest porównywalne do tego, jakie możemy osiągnąć, poddając pacjenta wysokodawkowanej chemioterapii).



Najczęstszym działaniem niepożądanym są objawy polineuropatii, wynikające z zaburzenia przewodzenia sygnałów w neuronach czuciowych i ruchowych. Klinicznie pacjent może to odczuwać jako parestezje (zaburzenia czucia), uczucie drętwienia czy oziębienia – najczęściej stóp i dłoni.

Rzadziej niż przy klasycznej chemioterapii dochodzi do upośledzenia funkcji szpiku (neutropenii czy agranulocytozy).

Więcej o polineuropatii znajdziesz w części B

PRAKTYCZNIE O IMMUNOTERAPII na co się przygotować

1. REAKCJE ALERGICZNE

Przeciwciała monoklonalne są białkami, stąd można spodziewać się reakcji alergicznych.

Największe ryzyko jest po pierwszej dawce, stąd podaje się ją w czasie krótkotrwałej hospitalizacji lub w warunkach ścisłego monitorowania w dziennym ośrodku leczenia.



Ich infuzja poprzedzona jest tzw. premedykacją najczęściej ze sterydem, paracetamolem i lekiem przeciwhistaminowym, co może uniemożliwić kierowanie samochodem w tym dniu.

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych podaje się dodatkowe leki i wydłuża czas infuzji przeciwciał. Najczęstszymi klinicznymi objawami jest gorączka, duszność, świąd lub zaczerwienienie skóry, wzrost lub spadek ciśnienia krwi. Reakcje te nie występują w domu, po zakończeniu podawania leku, już po wypisie ze szpitala.

2. OBJAWY RZEKOMOGRYPOWE I ZESPÓŁ UWALNIANIA CYTOKIN

Immunoterapia niszczy komórki nowotworowe, aktywując nasz własny układ immunologiczny, stąd można w jej trakcie odczuwać tzw. objawy rzekomogrypowe: gorączkę, bóle mięśni, głowy, uczucie zmęczenia. Bardziej nasilonych objawów można się spodziewać przy silniej działających przeciwciałach nowej generacji.

Przeciwciała dwupecyficzne działają z taką siłą, że może to prowadzić - podobnie jak przy terapii CART - do tzw. zespołu uwalniania cytokin. Jest to ogólnoustrojowa reakcja zapalna z powodu masowej aktywacji limfocytów z następowym uwalnianiem cytokin. Może dawać różne objawy, od łagodnych objawów rzekomo grypowych do ciężkich zagrażających życiu, w tym przecieków naczyniowych, rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego,

oddechowego obejmują spektrum od kaszlu i przyspieszonego oddechu po zespół ostrej niewydolności oddechowej.

3. OBJAWY INFEKCJI

Przeciwciała monoklonalne rzadko prowadzą do neutropenii, choć można się jej spodziewać, stosując je w skojarzeniu z chemioterapią. Przeciwciała monoklonalne upośledzają jednak w sposób istotny działanie układu immunologicznego, np. prowadząc do znacznego spadku wszystkich – w tym zdrowych – limfocytów B.

Stąd każda gorączka wymaga zawsze wykluczenia przyczyn infekcyjnych oraz wykonania badania morfologii. Infekcje u chorych z niską liczbą granulocytów (neutropenie czy wręcz agranulocytozą) są potencjalnym zagrożeniem życia, należy je leczyć w warunkach szpitalnych, w trybie pilnym.



Pamiętaj, w razie wystąpienia gorączki powyżej 38 stopni w godzinach nocnych, należy udać się niezwłocznie do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego – zwlekanie z wykonaniem badań i konsultacją lekarską do rana, może prowadzić do rozwinięcia się sepsy, co stanowi bezpośrednie zagrożenie życia.

4. LENALIDOMID - LEK SZCZEGÓLNY

Lenalidomid jest dość powszechnie stosowanym lekiem immunomodulującym. Najczęstszym efektem działań niepożądanych jest obniżenie liczby neutrofilów (stąd lek stosujemy w cyklach 14 lub 21 dniowych, po których zawsze następuje tygodniowa przerwa w jego podawaniu). Lenalidomid ma silne działanie teratogenne, uszkadzające płód.



Stosujące go kobiety muszą mieć pewność, że w trakcie leczenia nie znajdą w ciąży. Co więcej, pacjenci powinni dobrze zabezpieczyć tabletki, by przez przypadek nie zażył ich ktoś inny, myśląc je z np. lekiem przeciwbólowym. Niebezpieczeństwo jest tak duże, że zaleca się – w razie przygotowywania leków przez córkę lub wnuczkę chorego – by w ogóle nie dotykała tabletek bez rękawiczek.

PRAKTYCZNI O RADIOTERAPII

Pomimo coraz bardziej zaawansowanej techniki zdrowe tkanki nadal mogą zostać podrażnione lub uszkodzone przez promieniowanie.

Najczęstsze dolegliwości w trakcie napromieniania to nudności, gorączka, podrażnienie skóry oraz wypadanie włosów.

Jeśli radioterapia dotyczy głowy i szyi, mogą się pojawić problemy z połykaniem oraz suchość w jamie ustnej.

Należy porozmawiać z lekarzem radioterapeutą na temat szczególnych zasad higieny i środków stosowanych do pielęgnacji podrażnionej skóry i błon śluzowych. Promieniowanie może też wpływać na sąsiadujące z nasświetlanym guzem narządy.

Leczenie chemioterapią oraz radioterapią w Polsce jest refundowane, jednak leki pomocnicze trzeba kupować w aptece we własnym zakresie.

WIĘCEJ O RADIOTERAPII W CZĘŚCI B.



ZALECA SIĘ UŻYWANIE ŚRODKÓW DLA ALERGIKÓW LUB ONKODERMOKOSMETYKÓW DO PIELĘGNACJI SKÓRY



SKÓRĘ NALEŻY MYĆ CIEPŁĄ (NIE GORĄCĄ) WODĄ



2-3 RAZY DZIENNIE SMAROWAĆ SKÓRĘ KREMEM NAWILŻAJĄCYM



PODRAŻNIONE ŚLUZÓWKI JAMY USTNEJ PŁUKAĆ PŁYNEM REGENERUJĄCYM






PRZY PODRAŻNIENIU BŁON ŚLIZOWYCH SZCZEGÓLNIE NIEWSKAZANE JEST PALENIE ORAZ SPOŻYWANIE POTRAW PIKANTNYCH, POKARMÓW TWARDYCH I CHRUPKICH

GDY JUŻ LECZENIE SIĘ ZAKOŃCZY

1. KONTROLE LEKARSKIE

Po zakończonym leczeniu będziesz zgłaszać do lekarza hematologa na wizyty kontrolne. W niepowikłanych przypadkach pacjenta kontroluje się:

-  po zakończeniu leczenia,
-  następnie z pierwszym wynikiem badania PET CT (wykonanym optymalnie w 6 tygodni po ostatniej dawce chemioterapii i 3 miesiące po zakończeniu radioterapii),
-  później - częstość wizyt może różnić się w indywidualnych przypadkach: jeżeli lekarz prowadzący ma dobry kontakt z chorym, ma pewność, że pacjent zgłosi się do ambulatorium w razie pojawienia się pierwszych niepokojących objawów, następną kontrola wyznaczona „z urzędu” może być w rok po zakończeniu leczenia. W innych przypadkach proponuje się kontrolę początkowo co 3 miesiące, po upływie dwóch lat co 6 miesięcy i rzadziej.

Choć rutynowo obserwacje chorych po leczeniu chłoniaka agresywnego prowadzi się przez 5 lat, w praktyce do wznowy może dojść w pierwszym, rzadziej w 2-gim roku po zakończeniu leczenia.

2. POWRÓT DO KONDYCJI FIZYCZNEJ

Po zakończeniu leczenia część chorych z całkowitą remisją choroby ma problemy z powrotem do codziennego życia.

Częste jest zmęczenie, nietolerancja wysiłku, część zgłasza objawy polineuropatii lub cierpi stany lękowe. Umiarkowany wysiłek fizyczny nie jest przeciwwskazany w czasie chemioterapii. Po jej zakończeniu, urlop i powolne dojście do pełnej sprawności są wręcz zalecane.

POLINEUROPATIA

U pacjentów z objawami polineuropatii obwodowej proponuje się leczenie objawowe gabapentyną lub duloksetyną skuteczną w części przypadków. Objawy polineuropatii ustępują z czasem (mierzonym w miesiącach, nie tygodniach), są bardziej nasilone w miesiącach zimowych (cieple rękawiczki i buty z futerkiem mogą zmniejszać dolegliwości).

ZDROWIE PSYCHICZNE

Pacjentów z zaburzeniami lękowymi możliwie najwcześniej kierujemy do konsultacji psychologicznej lub psychiatrycznej.

ŻYJ ZDROWO

Nie ma jednej recepty na wszystkie przypadki. Dla części z chorych, najlepsze wyniki daje stosunkowo szybki powrót do pracy, inni – wymagają więcej czasu. Wszyscy, w pierwszym roku po zakończeniu leczenia, powinni zadbać o dobrą dietę, wystarczającą ilość snu/odpoczynku i znaleźć czas na co najmniej godzinę aktywności fizycznej dziennie. Ważne jest by w miarę możliwości unikać infekcji.

BADANIA OBRAZOWE

Badania obrazowe, jeszcze parę lat temu zlecane co 3 miesiące, wykonuje się obligatoryjnie po zakończeniu leczenia. W okresie obserwacji po leczeniu nie ma konieczności wykonywania badań obrazowych, o ile nie występują niepokojące objawy, sugerujące nawrót choroby.

CZUJNOŚĆ ONKOLOGICZNA

W późniejszych latach większym ryzykiem niż wznowa chłoniaka jest możliwość rozwoju wtórnych procesów nowotworów, innych niż chłoniak. Dlatego ważne, aby poddawać się regularnym badaniom przesiewowym. Szczególnie kobiety, które przeszły radioterapię klatki piersiowej, powinny regularnie poddawać się mammografii lub USG piersi. Zaleca się przesiewowe wykonywanie RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej raz do roku.

SZCZEPIENIA OCHRONNE

Po zakończeniu leczenia można, a nawet należy rozważyć dawki przypominające niektórych szczepień (takich jak przeciw WZW-B czy SARS CoV-2). Zapytaj o taką potrzebę lekarza prowadzącego.



CO MOŻEMY RAZEM zrobić?

- 1 **SESJE LIVE**
ZE SPECJALISTAMI
- 2 **WIEDZA**
pomagamy zrozumieć chorobę!
- 3 **LUDZIE**
SPOŁECZNOŚĆ NiePochtonięci

Fundacja Pokonaj Chłoniaka
edukuje, wspiera i łączy
Pacjentów chorujących
na chłoniaka oraz ich Bliskich

Wesprzyj nasze działania!

- **FUNDACJA**
POKONAJ CHŁONIAKA
BANK BNP PARIBAS
52 1600 1462 1880 6351 0000 0001

- siepomaga.pl/pokonajchloniaka



- Jesteśmy Organizacją
Pożytku Publicznego
PRZEKAŻ 1,5%
Wybierz w swoim
zeznaniu podatkowym
z listy OPP numer
KRS 0000810662

RAZEM MOŻEMY WIELE!

chloniak.org

DOŁĄCZ DO SPOŁECZNOŚCI NiePochłonięci Pokonaj Chłoniaka

Spotkaj się z ludźmi, którzy rozumieją Twoją sytuację!
Grupa dla Chorych oraz ich Bliskich!

www.facebook.com/groups/1091147491227135/



WAŻNE INFORMACJE dotyczące kompleksowego wsparcia siebie w chorobie

Aktualizowane specjalnie dla Ciebie.

www.chloniak.org/poradnik



chloniak.org



POKONAJ

CHŁONIAKA

FUNDACJA

chloniak.org

chloniak.org

PORADNIK DLA PACJENTÓW
CZĘŚĆ A

CHŁONIAKI AGRESYWNE B-KOMÓRKOWE

POZNAJ SWOJĄ CHOROBY

Część A - dotycząca chłoniaków agresywnych B-komórkowych - jest integralnym elementem dwuczęściowego poradnika dla pacjentów chorych na chłoniaki.

W części B znajdziesz nie tylko informacje dotyczące bezpośrednio chłoniaków, diagnostyki, leczenia oraz jego działań niepożądanych, ale również bardzo praktyczne porady na temat funkcjonowania z chorobą - jak nauczyć się z nią żyć, jak uzyskać wsparcie psychologiczne, jeśli go potrzebujesz, jakie znaczenie ma dieta, aktywność fizyczna i seksualna, a także w jaki sposób możesz chronić płodność.

POD PATRONATEM:



DZIĘKUJEMY ZA WSPARCIE:



ISBN 978-83-967834-2-4



9 788396 783424