

Nowotwory układu chłonnego

Kroll-Balcer Renata

Nowotwory układu chłonnego (chłoniaki)

Nowotwory układu chłonnego (chłoniaki) to grupa kilkudziesięciu nowotworów wywodzących się z układu chłonnego. Zachorowania na nowotwory układu chłonnego stanowią około 5% wszystkich nowotworów u ludzi. Podstawą podziału nowotworów układu chłonnego jest klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2016 roku). Chłoniaki dzielimy na chłoniaki Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina. Ze względu na specyficzny obraz kliniczny oraz stosunkowo dużą częstość występowania z chłoniaków nie-Hodgkina zazwyczaj wyodrębnia się i omawia oddzielnie szpiczaka plazmocytowego oraz przewlekłe białaczki limfocytowe.

Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego WHO 2008

Prekursorowa limfoblastyczna białaczka/chłoniak z komórek B

Przewlekła białaczka/chłoniak z małych limfocytów
Białaczka prolimfocytowa z kk.B
Chłoniak limfoplazmocytowy
Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej
Białaczka włochatokomórkowa
Nowotwory z komerek plamacyjnych
Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej typu MALT
Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej
Chłoniak grudkowy
Chłoniak z komórek płaszczka
Chłoniaki rozlane z dużych komórek B
Chłoniak Burkitta
Chłoniak Hodgkina
Potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne

Prekursorowa limfoblastyczna białaczka/chłoniak z komórek T

Białaczka prolimfocytowa z kk. T
Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T
Agresywna białaczka z kk. NK
Białaczka/chłoniak z kk. T dorosłych
Pozawęzłowy chłoniak z kk. NK/T, typu nosowego
Chłoniak z kk. T typu entropatycznego
Chłoniak z kk T pierwotny wątroby i śledziony
Chłoniak z kk. T z tk. podskórnej typu panniculitis
Ziarniniak grzybiasty
Zespół Sezaryego
Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, pierwotny w skórze
Chłoniak z obwodowych limfocytów T, nieokreślony
Chłoniak z kk. T typu AILT
Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Mature B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis [*]
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
Hairy cell leukemia-variant
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldenström macroglobulinemia
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM [*]
μ heavy-chain disease
γ heavy-chain disease
α heavy-chain disease

2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Mature B-cell neoplasms

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A^{*}

Plasma cell myeloma

Solitary plasmacytoma of bone

Extraosseous plasmacytoma

Monoclonal immunoglobulin deposition diseases^{*}

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)

Nodal marginal zone lymphoma

Pediatric nodal marginal zone lymphoma

Follicular lymphoma

In situ follicular neoplasia^{*}

Duodenal-type follicular lymphoma^{*}

Pediatric-type follicular lymphoma^{*}

Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement^{}*

Primary cutaneous follicle center lymphoma

2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Mature B-cell neoplasms
Mantle cell lymphoma
In situ mantle cell neoplasia*
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
Germinal center B-cell type*
Activated B-cell type*
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV ⁺ DLBCL, NOS*
<i>EBV⁺ mucocutaneous ulcer*</i>
DLBCL associated with chronic inflammation
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma

2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Mature B-cell neoplasms
ALK ⁺ large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
<i>HHV8⁺ DLBCL, NOS⁻</i>
Burkitt lymphoma
<i>Burkitt-like lymphoma with 11q aberration⁻</i>
High-grade B-cell lymphoma, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements [*]
High-grade B-cell lymphoma, NOS [*]
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Mature T and NK neoplasms
T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia
<i>Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells</i>
Aggressive NK-cell leukemia
Systemic EBV ⁺ T-cell lymphoma of childhood [*]
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder [*]
Adult T-cell leukemia/lymphoma
Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type
Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma [*]
<i>Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract[*]</i>
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides

2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Mature T and NK neoplasms
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30 ⁺ T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
<i>Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i>
<i>Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma*</i>
<i>Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*</i>

2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Mature T and NK neoplasms
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
<i>Follicular T-cell lymphoma*</i>
<i>Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*</i>
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁺
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ^{-*}
<i>Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*</i>

2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Hodgkin lymphoma
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
Classical Hodgkin lymphoma
Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)
Plasmacytic hyperplasia PTLD
Infectious mononucleosis PTLD
Florid follicular hyperplasia PTLD*
Polymorphic PTLD
Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types)
Classical Hodgkin lymphoma PTLD

2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Histiocytic and dendritic cell neoplasms
Histiocytic sarcoma
Langerhans cell histiocytosis
Langerhans cell sarcoma
Indeterminate dendritic cell tumor
Interdigitating dendritic cell sarcoma
Follicular dendritic cell sarcoma
Fibroblastic reticular cell tumor
Disseminated juvenile xanthogranuloma
Erdheim-Chester disease*



Struktura zachorowań na nowotwory układu chłonnego w Polsce w 2011

Rozpoznanie	Akronim	Odsetek zachorowań
Przewlekła białaczka limfocytowa/ chłoniak z małych limfocytów	CLL/SLL	24%
Chłoniak rozlany z dużych komórek B	DLBCL	23%
Szpiczak plazmocytowy	PCM	20%
Chłoniak Hodgkina	HL	12%
Chłoniak grudkowy	FL	5%
Chłoniak z obwodowych komórek T	PTCL	4%
Inne i nieokreślone		12%

Względna częstość występowania chłoniaków

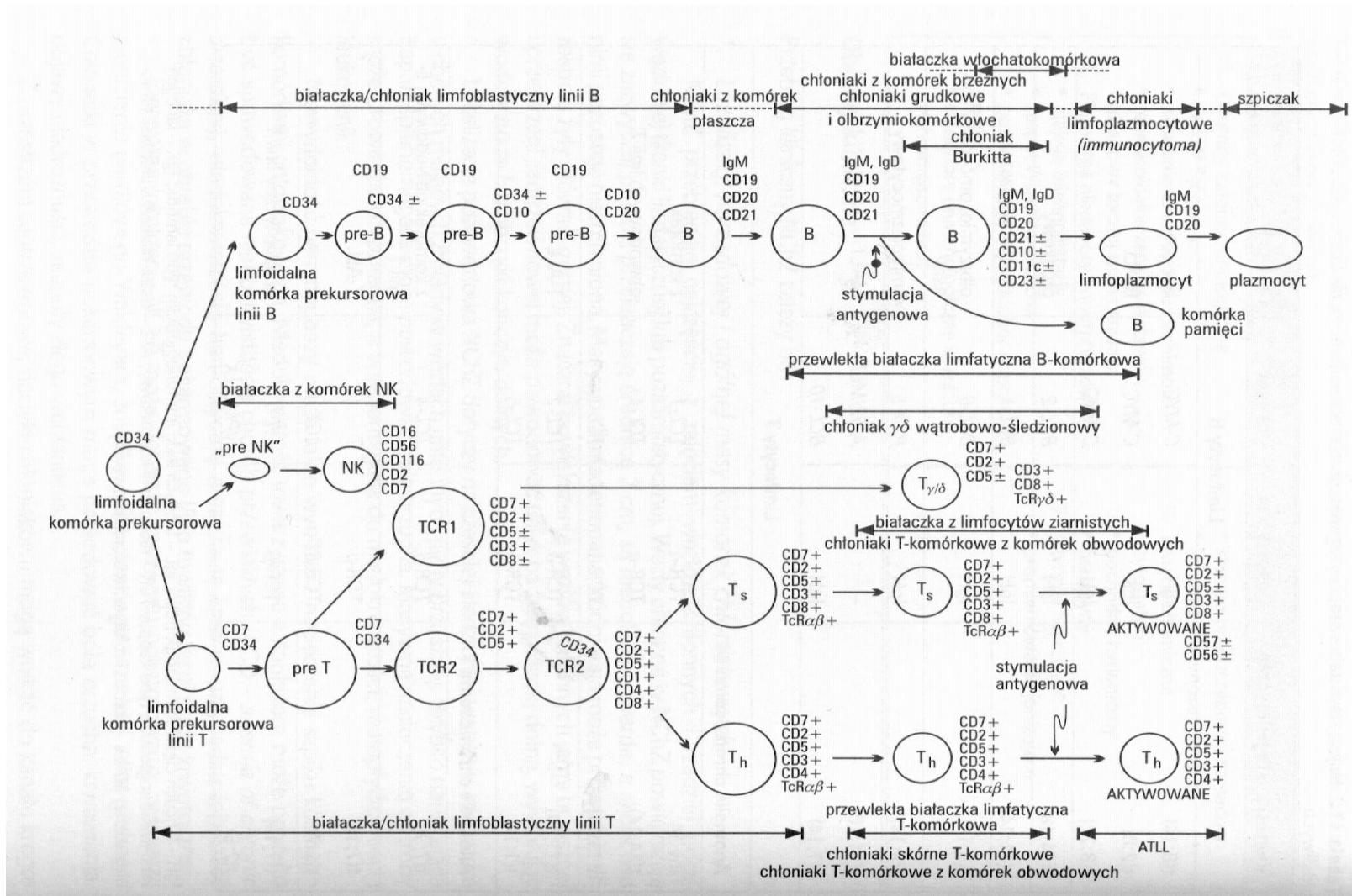
A. Chłoniaki B-komórkowe	88%
Chłoniak rozlany z dużych komórek B	30%
Chłoniak grudkowy	25%
Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT	7,5%
Przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów	7%
Chłoniak z komórek płaszczka	6%
Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B	2,5%
Chłoniak limfoplazmocytowy/Makroglobulinem ia Waldenstroema	<2%
Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej	<2%
B. Chłoniaki T-komórkowe i z komórek NK	12%

Chłoniaki nie-Hodgkina (dawniej chłoniaki nieziarnicze)

Chłoniaki nie-Hodgkina - definicja

Grupa nowotworów cechująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania limfocytów B, limfocytów T, lub komórek naturalnej cytotoksyczności (NK)

Prawidłowa limfopoeza oraz odpowiadające chłoniaki wg REAL/WHO



Chłoniaki nie-Hodgkina - epidemiologia

- ◆ 2-18 przypadków na 100 000 mężczyzn
- ◆ 1-11 przypadków na 100 000 kobiet
- ◆ Najczęściej rozrost lini B(86%), rzadziej T (12%) oraz NK (2%)
- ◆ Częstość zachorowań rośnie (3-4% na rok)

Chłoniaki nie-Hodgkina - etiologia

- ◆ Niestabilność genetyczna prawidłowych komórek limfoidalnych zaburzona działaniem czynników zewnętrznych
- ◆ Predyspozycja rodzinna
- ◆ Wirusy EBV, HTLV1, HHV8, HIV
- ◆ Bakterie (H.pylori)
- ◆ Choroby autoimmunologiczne (z. Sjoegrena, rzs, le)
- ◆ Pierwotne i wtórne niedobory immunologiczne (z. Wiskotta-Aldricha, zab. odporności związane z chromosomem X oraz AIDS, stan po BMT, leki immunosupresyjne)
- ◆ Cytostatyki
- ◆ Promieniowanie jonizujące

Chłoniaki nie-Hodgkina - cytogenetyka

Table 73-1 Chromosomal Translocations of Non-Hodgkin's Lymphoma

NHL Histologic Type	Translocation	Proto-oncogene Involved	Mechanism of Proto-oncogene Activation	Proto-oncogene Function
Lymphoplasmacytoid lymphoma	t(9;14)(p13;q32)	<i>PAX-5</i>	Transcriptional deregulation	Transcription factor regulating B-cell proliferation and differentiation
Follicular lymphoma	t(14;18)(q32;q21) t(2;18)(p11;q21) t(18;22)(q21;q11)	<i>BCL-2</i>	Transcriptional deregulation	Negative regulator of apoptosis
Mantle cell lymphoma	t(11;14)(q13;q32)	<i>BCL-1/cyclin D1</i>	Transcriptional deregulation	Regulator of the early phases of cell cycle
B-lineage diffuse large cell lymphoma	t(3;various)(q27; various)	<i>BCL-6</i>	Transcriptional deregulation	Transcriptional repressor implicated in formation and function of germinal centers
Burkitt's lymphoma	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11;q24) t(8;22)(q24;q11)	<i>c-MYC</i>	Transcriptional deregulation	Transcription factor regulating cell proliferation, differentiation, and apoptosis
T-cell anaplastic large cell lymphoma	t(2;5)(p23;q35)	<i>NPM/ALK</i>	Fusion protein	<i>ALK</i> is a tyrosine kinase

Chłoniaki nie-Hodgkina - klasyfikacja

- ◆ Chłoniaki mało agresywne (np. przewlekła białaczka limfocytowa B komórkowa, chłoniak grudkowy, chłoniaki strefy brzeżnej, białaczka włochatokomórkowa, ziarniniak grzybiasty)
- ◆ Chłoniaki agresywne (np. chłoniaki rozlane z dużych komórek B, chłoniak z komórek płaszczka, chłoniaki z obwodowych komórek T)
- ◆ Chłoniaki bardzo agresywne (np. Chłoniak Burkitta, chłoniak limfoblastyczny)

Podział chłoniaków z uwagi na przebieg kliniczny

Chłoniaki indolentne
B-komórkowe
przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów
chłoniak limfoplazmocytowy / makroglobulinemia Waldenströma
szpiczak plazmocytowy/plazmacytoma
białaczka włochatokomórkowa
chłoniak grudkowy (grade I and II)
chłoniak strefy brzeżnej
chłoniak z komórek płaszczka – postać niewęzłowa/białaczkowa [¶]
T-komórkowe
białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T
ziarniniak grzybiasty
białaczka prolimfocytowa T-komórkowa
z komórek NK
białaczka z dużych ziarnistych limfocytów NK

Podział chłoniaków z uwagi na przebieg kliniczny

Chłoniaki agresywne
B-komórkowe
chłoniak grudkowy (grade III)
chłoniak rozlany z dużych komórek B
chłoniak z komórek płaszcza - klasyczny i blastoidny
T-komórkowe
chłoniak z obwodowych komórek T
Chłoniaki bardzo agresywne
B-komórkowe
chłoniak Burkitta
białaczka/chłoniak limfoblastyczny z prekursorowych komórek B
T-komórkowe
białaczka/chłoniak limfoblastyczny z prekursorowych komórek T

Chłoniaki nie-Hodgkina - diagnostyka

- ◆ Badanie podmiotowe (skargi zależne od lokalizacji zmian węzłowych oraz obecność objawów ogólnych – gorączka, spadek masy ciała, poty nocne)
- ◆ Badanie przedmiotowe
- ◆ Badania dodatkowe
 - Rozpoznanie na podstawie badania histopatologicznego całego węzła chłonnego (immunohistochemia, cytogenetyka)
 - Morfologia
 - Badania biochemiczne (LDH, β 2mikroglobulina)
 - Badania wirusologiczne (HIV, CMV, EBV)
 - Badania serologiczne (białko monoklonalne, odczyny Coombsa)
 - Badania obrazowe (usg, rtg, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, PET)
 - Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego oraz trepanobiopsja
 - Badanie immunofenotypu limfocytów krwi obwodowej i szpiku

Immunofenotyp typowych chłoniaków B-komórkowych

Typ/Ag	SIg	CD5	CD20	CD10	CD19	CD23	CD138	CD103
CLL	+w	+	+	-	+	+	-	-
FL	+vb	-	+	+	+	-	-	-
MCL	+m	+	+	-	+	-	-	-
PLL	+b	-	+	-	+	-	-	-
SMZL	+m	-	+	-	+	-	-	-
HCL	+m	-	+	-	+	-	-	+
MM	-	-	-/+	-	-	-	+	-

Chłoniaki złośliwe –klasyfikacja

Ann Arbor

- ◆ I/IE – zajęcie jednej grupy węzłów lub narządu chłonnego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
- ◆ II/IIE – zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów bądź narządów chłonnych po jednej stronie przepony (II) ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIE)
- ◆ III/IIIE – zajęcie grup węzłów lub narządów chłonnych po obu stronach przepony (III) czemu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE)
- ◆ IV – rozsiane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów i narządów chłonnych

A - brak objawów ogólnych

B - obecność objawów ogólnych

Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
Ograniczony		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych Pojedyncza	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grupy węzłowe po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
II masywny*	Stopień II, jak wyżej, ze zmianą masywną	Nie dotyczy
Zaawansowany		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego nie sąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy
<p>Uwagi. Zaawansowanie choroby jest oceniane pozytonową tomografią emisyjną - tomografią komputerową w chłoniakach awidnych i tomografią komputerową w jednostkach histologicznych nieawidnych. Migdałki, pierścień Waldeyer'a i śledzionę uznaje się za tkankę węzłową. *Stopień II ze zmianą masywną (bulky) jest uważany za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną w zależności od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rokowniczych.</p>		
Cheson et al. JCO 2014; 32: 3059-68.		

Leczenie chłoniaków nie Hodgkina

- **Leczenie pierwszoliniowe**
- **Leczenie wznowy**
- **Leczenie oporności**
- **Leczenie konsolidujące chorych wysokiego ryzyka w 1 całkowitej remisji**
- **Leczenie podtrzymujące**
- **Leczenie wspomagające**

Chłoniaki nie-Hodgkina - leczenie

- **Chemioterapia**
- **Immunoterapia**
- **Przeszczep komórek krwiotwórczych**
 - autologiczny
 - allogeniczny
- **Radioimmunoterapia**
- **Chirurgiczne**
- **Radioterapia**
- **Antybiotykoterapia**

Chłoniaki o powolnym przebiegu (indolentne) - leczenie (1)

CELEM LECZENIA JEST OPTYMALNY KOMFORT ŻYCIA
I MAKSYMALNY CZAS ŻYCIA

- ◆ Chłoniaki mało agresywne (chłoniaki z małych limfocytów CLL/SLL, chłoniaki strefy brzeżnej, chłoniaki folikularne)
 - Zwycie nieuleczalne
 - W przypadku uzyskania remisji szybka wznowa
 - Stosunkowo powolny przebieg
- ◆ WATCH AND WAIT (aktywna obserwacja) – kontrola co 3-6 m-cy
- ◆ Leczenie w przypadku
 - Obecności objawów ogólnych (B)
 - Znaczna limfadenopatia (>7cm), objawy uciskowe, hepatosplenomegalia, hipersplenizm
 - Upośledzenie funkcji szpiku (Hb<10g%, L<3G/l, pł.<100G/l)
 - Niedokrwistość autoimmunohemolityczna
 - Złośliwa lokalizacja
 - Duże ryzyko
 - Młody wiek i/lub wola chorego

Chłoniaki o powolnym przebiegu (indolentne) - leczenie (2)

◆ Chemioterapia

- Początkowo monoterapia (Chlorambucyl 0,1-0,2mg/kg/d ciągle lub 0,4-0,6mg/kg co 2tg, Cyklofosfamid 100mg/m², Fludarabina 25mg/m² iv lub 40mg/m² po 1-5dz co 28dni, Kladrybina 0,12mg/kg iv 1-5dz.co 28 dni)

- Następnie polichemioterapia (R-CHOP, R-CVP, R-FC)

R-CVP Rytuksymab 375mg/m² iv 1dz.
Cyklofosfamid 750mg/m² iv 1dz.
Winkrystyna 1,4mg/m² iv 1 dz Max. 2mg (po 70r.ż. 1mg)
Prednison 40mg/m² po 1-5 dz
co 21dni 6-8 kursów

R-CHOP-21 Rytuksymab 375mg/m² iv 1dz.
Cyklofosfamid 750mg/m² iv 1dz.
Winkrystyna 1,4mg/m² iv 1 dz Max. 2mg (po 70r.ż. 1mg)
Prednison 40mg/m² po 1-5 dz
co 21dni 6-8 kursów

R-FC Rytuksymab 375mg/m² iv 1dz.
Fludarabina 25mg/m² iv 1-3 dz. lub 40mg/m² po
Cyklofosfamid 250mg/m² iv 1-3 dz. lub po

R-B Rytuksymab 375mg/m² iv 1dz.
Bendamustyna 90mg/m² iv 1-2 dz.

Chłoniaki o powolnym przebiegu (indolentne) - leczenie (3)

- ◆ Radioterapia
 - W ICS IF- RT 30-36 Gy
 - Oporność chemioterapii

Chłoniaki o powolnym przebiegu (indolentne) - leczenie (4)

- ◆ Autotransplantacja szpiku w 2 lub 3 remisji całkowitej(CR) lub remisji częściowej
- ◆ Allograftacja opcja w CR2 lub CR3

Chłoniaki o powolnym przebiegu (indolentne) - leczenie (5)

Chłoniaki o małej złośliwości są nieuleczalne za wyjątkiem:

- ◆ Ograniczona lokalizacja (I/II CS) w której dochodzi niekiedy do samoistnej regresji choroby (np. FL)
- ◆ Wyleczenie poprzez antybiotykową eradykację pierwotnego czynnika etiologicznego (np. HP w przebiegu pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej MALT żołądka)
- ◆ Chirurgiczne usunięcie pierwotnego ogniska chłoniakowego (np. śledziona w przebiegu chłoniaka SMZL?; chłoniaki MALT)

Chłoniak z komórek płaszczka

leczenie

Tradycyjna chemioterapia CHOP-R– średnie przeżycie 3-5 lat

Intensywna chemioterapia +R i konsolidacja z auto lub alloBMT nie wydłuża życia. Opcją jest kwalifikowanie chorych do kontrolowanych badań klinicznych

- ◆ Indukcja remisji CHOP lub HyperCVAD/HDMC oraz Rytuksymab
- ◆ Konsolidacja- mieloablacja + autoBMT
- ◆ Konsolidacja u osób nie kwalifikujących się do auto_BMT - Zevalin
- ◆ W przypadku progresji lub nawrotu – programy chemioterapii z cytarabiną (DHAP, ESHAP, HyperCVAD) lub analogi puryn (FC, FCM)
- ◆ Allotransplantację rozważyć przy powtarznej remisji
- ◆ Przy kolejnej wznowie rozważenie celowości kontynuacji leczenia

Chłoniaki agresywne

- ◆ Chłoniaki agresywne (chłoniaki rozlane z dużych komórek B, większość chłoniaków T komórkowych)
 - Dążenie do uzyskania remisji oraz długotrwałego wyleczenia
- ◆ Polichemioterapia wg schematu CHOP(-R) lub COP(-R) oraz radioterapia
 - Leczyć jak najwcześniej
- ◆ Chorzy wysokiego ryzyka – leczenie konsolidujące wysokodawkową chemioterapią wspomaganą przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-SCT)
- ◆ Wznowa lub oporność – leczenie 2,3 liniowe a następnie auto-SCT
- ◆ Leczenie z zastosowaniem przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych w przypadku wznowy po auto-SCT)

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) - leczenie

- ◆ W stopniu I/II R-CHOP + RT
- ◆ W stopniu III/IV R-CHOP(R-COP) x6
- ◆ Oporność lub wznowa- chemioterapia ratunkowa (2 liniowa: ESHAP, DHAP, ICE) oraz kwalifikacja do autotransplantacji
- ◆ Allograftacja może być rozważana u pacjentów ze wznową po autotransplantacji

Chłoniaki bardzo agresywne – leczenie

- ◆ Chłoniaki limfoblastyczne leczy się jak ostre białaczki limfoblastyczne
- ◆ Leczenie chłoniaków Burkitta powinno obejmować agresywną polichemioterapię (CODOX-M/ IVAC)
 - niskie ryzyko (IPI 0,1) CODOX-Mx3
 - wysokie ryzyko (IPI>1) CODOX-M naprzemiennie z IVAC x 4
 - radioterapia nie ma zastosowania
 - Rituximab poprawia wyniki leczenia
 - w przypadku masywnych zmian właściwe leczenie poprzedza się przed-leczeniem (pre-treatment) np.. Winkrystyna 2mg iv 1 dz. + Prednizon 60mg/m² po 1-5 dz.)
 - wyleczenie uzyskuje się u ok. 90% chorych
 - nie ma skutecznego leczenia choroby odpornej lub nawrotowej

Chłoniaki nie-Hodgkina – nowe leki

- ◆ Ibrutinib – inhibitor kinazy Brutona
- ◆ Lenalidomid – lek immunomodulujący (analog Thalidomidu)
- ◆ Bortezomib-inhibitor proteasomu
- ◆ Brentuximab vedotin – p-ciało anty-CD30
- ◆ Ofatumumab-pciało anty CD20
- ◆ Obinutuzumab-p-ciało anty CD20
- ◆ Nivolumab(p-ciało antyPD-1)
- ◆ PI-3 inhibitory (Idelalisib)
- ◆ Blinatumobab (bispecyficzna cząstka anty CD19/CD3)
- ◆ Belinostat (histone deacetylase inhibitor) w PTCL

Chłoniak Hodgkina - - diagnostyka i leczenie

Chłoniak Hodgkina

- jest chorobą nowotworową układu chłonnego.
- zajmuje węzły chłonne oraz pozawęzłową tkankę limfatyczną (śledziona, migdałki)
- Charakteryzuje się obecnością olbrzymich nowotworowych komórek Reed-Sternberga o wielopłatomym jądrze oraz dużych jednojądrzastych komórek Hodgkina, które indukują odczynową proliferację między innymi limfocytów, monocytów, histiocytów i makrofagów

Komórki Reed-Stenberga i komórki Hodgkina

- stanowią około 2% populacji komórek węzła chłonnego
- Mają one charakter monoklonalny
- w 98% przypadków wywodzą się z limfocytów B

Komórki mikrośrodowiska

- W nacieku ziarnicznym – rozproszone komórki H/RS są otoczone przez komórki mikrośrodowiska: limfocyty B, T, plazmocyty, komórki zrębu, granulocyty, makrofagi, fibroblasty czy komórki dendrytyczne.

Razem tworzą sieć wzajemnych interakcji.

- Komórki nowotworowe (H/RS) wydzielają cytokiny powodujące migrację różnych komórek do nacieku ziarniczego. Wpływają one zwrotnie na komórki H/RS, zwiększając ich potencjał proliferacyjny oraz pomagając w uniknięciu apoptozy.

Epidemiologia

- Zachorowalność na HL ma charakter stały i w krajach rozwiniętych wynosi około 2–3 przypadki/100 000/rok,
- M:K= 1,3:1
- 2 szczyty zachorowań: w 3. dekadzie życia i po 50. roku życia.
- W krajach rozwijających się choroba częściej występuje w dzieciństwie

Czynniki ryzyka

- Czynniki środowiskowe (np. niski status społeczny)
- Zakażenia wirusowe (EBV, HIV)
- Predyspozycje genetyczne
- Zaburzenia odporności

Obraz kliniczny

OBJAWY TYPOWE

- Limfadenopatia
- Objawy systemowe:
 - gorączka
 - nocne poty
 - spadek masy ciała
- Objawy miejscowe
- Świąd skóry

OBJAWY NIETYPOWE

- Ból węzłów po alkoholu
- Zespoły paranowotworowe (np. KZN)
- Zaburzenia autoimmunologiczne

Kryteria rozpoznania

Podstawą rozpoznania jest ocena histopatologiczna węzła chłonного lub innej nacieczonej tkanki.

Klasyfikacja histologiczna

- Chłoniak Hodgkina klasyczny – 95% przypadków, występuje w czterech podtypach morfologicznych:
 - stwardnienie guzkowe – postać najczęstsza,
 - postać o mieszanej komórkowości,
 - podtyp bogaty w limfocyty,
 - podtyp ubogi w limfocyty.
- Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów, występujący w 5% przypadków.

Różnice fenotypu postaci klasycznej i nieklasycznej

	Klasyczne komórki RS	Komórki LP
CD15	+	-
CD30	+	-
EMA	-	+
CD45	-	+
CD20	-	+
CD19	Sporadycznie +	Zwykle +
CD22	Sporadycznie +	Zwykle +
Genom EBV	Zwykle +	Zwykle -
Komórki tła	Limfocyty T	Limfocyty B

Ocena zaawansowania klinicznego

Obejmuje:

- Wywiad
- Badanie fizykalne
- Badania laboratoryjne
- Badania obrazowe
 - KT
 - MRI
 - PET/KT

Klasyfikacja z Ann Arbor z modyfikacją z Cotswolds

Stopień	Charakterystyka
I	zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych, narządu limfatycznego (śledziona, grasica, pierścień Waldeyera) lub ograniczone zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II	zajęcie ≥ 2 grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub jednoogniskowe zajęcie przez ciągłość pojedynczego narządu pozalimfatycznego i ≥ 1 grupy węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony (IIE)
III	zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony z lub bez towarzyszącym jednoogniskowym zajęciem narządu pozalimfatycznego (IIIE) lub zajęciem śledziona (IIIS) lub jednoogniskowym zajęciem narządu pozalimfatycznego i śledziona (IIISE)
IV	rozlane lub uogólnione zajęcie narządu pozalimfatycznego z lub bez zajęcia grup węzłowych

Klasyfikacja z Ann Arbor z modyfikacją z Cotswolds c.d.

Oznaczenia dodatkowe

A – bez objawów ogólnych choroby

B – obecność objawów ogólnych choroby: niewyjaśniona utrata masy ciała o $\geq 10\%$ w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niewyjaśniona gorączka (temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$) przez ostatnie 2 tygodnie, zlewne poty nocne

E – izolowane zajęcie pojedynczego narządu pozalimfatycznego lub zajęcie narządu pozalimfatycznego przez ciągłość z zajętych węzłów chłonnych, za wyjątkiem zajęcia wątroby lub szpiku kostnego

X – duże zmiany węzłowe w śródpiersiu, w tym guz w śródpiersiu zajmujący powyżej $1/3$ szerokości klatki piersiowej mierzony na poziomie Th5–Th6 w RTG lub TK lub masa węzłowa w innej lokalizacji o największym wymiarze ≥ 10 cm

Zajęcie lokalizacji anatomicznych: **S+** – śledziona, **H+** – wątroba, **N+** – węzły chłonne zaotrzewnowe, **L+** – płuca, **P+** – opłucna, **O+** – kości, **D+** – skóra

Grupy prognostyczne chorych na chłoniaka Hodgkina

Grupa chorych	GHSG	EORTC/GELA
Postać wczesna o korzystnym rokowaniu	CS I–II bez czynników ryzyka	CS I–II bez czynników ryzyka
Postać wczesna o niekorzystnym rokowaniu (grupa pośredniego rokowania)	CS I–IIA z ≥ 1 czynnikiem ryzyka: duża masa w śródpiersiu, lokalizacja pozawęzłowa, podwyższone OB, zajęcie ≥ 3 grup węzłowych, CS IIB z ≥ 1 czynnikiem ryzyka: podwyższone OB, zajęcie ≥ 3 grup węzłowych	CS I–II z ≥ 1 czynnikiem ryzyka: duża masa w śródpiersiu, wiek ≥ 50 lat, podwyższone OB, zajęcie ≥ 4 grup węzłowych.
Postać zaawansowana	CS I–IIB z ≥ 1 czynnikiem ryzyka: duża masa w śródpiersiu, lokalizacja pozawęzłowa. CS III–IV	CS III–IV

Leczenie

- Leczenie chłoniaka Hodgkina jest oparte o chemioterapię i radioterapię
- Chemioterapia:
 - ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna)
 - BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizonon)
- Radioterapia – IFRT: napromienianie okolic pierwotnie zajętych

Wybór schematu leczenia

Rekomendacje standardowego leczenia chłoniaka Hodgkina na podstawie zaleceń ESMO

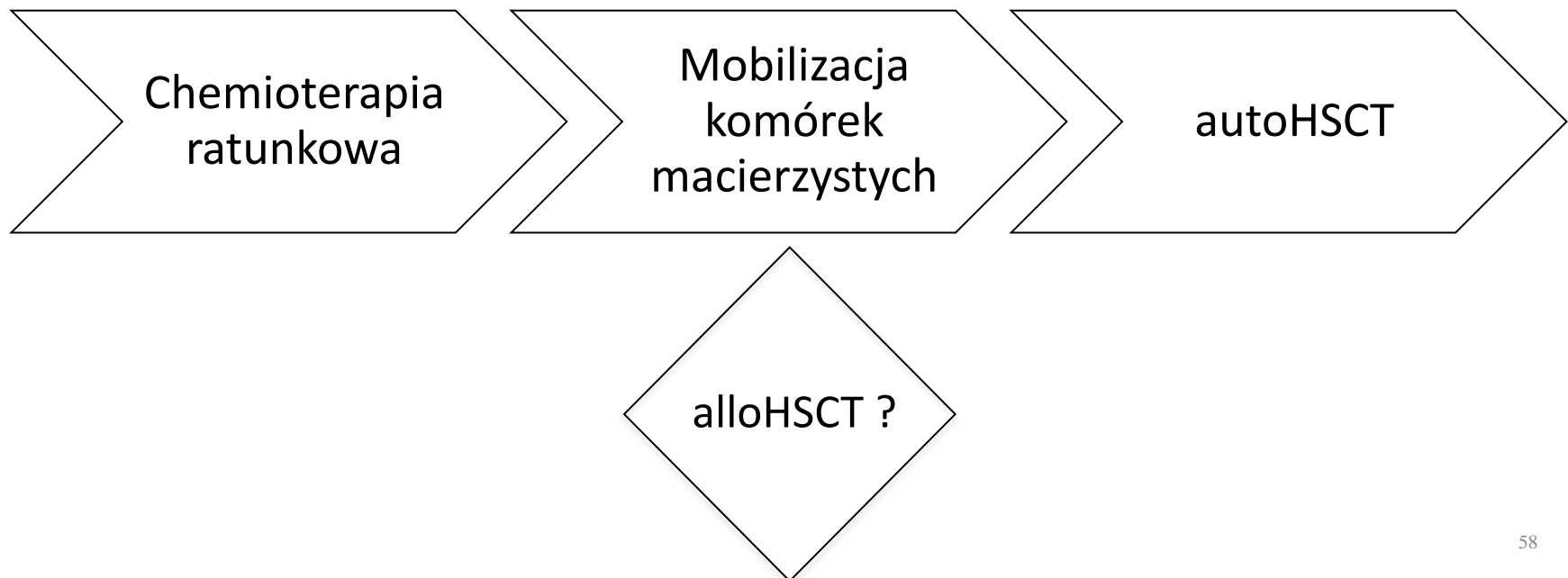
Grupa chorych	Rekomendacje leczenia
Postać wczesna o korzystnym rokowaniu	2 x ABVD + IFRT 20-30Gy
Postać wczesna o niekorzystnym rokowaniu (grupa pośredniego rokowania)	4 x ABVD + IFRT 30Gy
Postać zaawansowana	6-8 x ABVD + IFRT zmian rezydualnych lub 8 x BEACOPP (+/- esk) + IFRT zmian rezydualnych

Ocena wyników leczenia

- W ocenie odpowiedzi na leczenie wykorzystuje się:
 - badanie fizykalne chorego
 - podstawowe badania laboratoryjne
 - tomografię komputerową lub PET-TK
- niepowodzenia leczenia (nawrót lub oporność) obserwuje się u ok. 10–15% chorych we wczesnych stadiach i do 30% w stadiach zaawansowanych

Leczenie choroby odpornej i nawrotowej

- jest oparte o wysokodawkową chemioterapię z przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych szpiku (auto-HSCT)



W chemioterapii II linii znajdują zastosowanie następujące programy:

- **DHAP** – deksametazon, cytarabina w wysokich dawkach, cisplatyna
- **ESHAP** – etopozyd, metyloprednizon, cytarabina w wysokich dawkach, cisplatin
- **ASHAP** – doksorubicyna, metyloprednizon, cytarabina w wysokich dawkach, cisplatyna
- **ICE** – ifosfamid, karboplatyna, etopozyd
- **IGEV** – ifosfamid, karboplatyna, etopozyd, winorelbina
- **GVD** – gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna
- **GDP** – gemcytabina, deksametazon, cisplatyna
- **GCD** – gemcytabina, karboplatyna, deksametazon
- **Mini-BEAM** – karmustyna, cytarabina, etopozyd, melfalan
- **MINE** – etopozyd, melfalan, mesna, mitoksantron

Nowe kierunki leczenia – Brentuximab vedotin

- Jest przeciwciałem chimerowym antyCD30 powiązanym kowalencyjnie z inhibitorem mikrotubuli auristatyną
- został zarejestrowany w Europie dla chorych z nawrotowym/opornym na leczenie HL CD30+:
 - 1) po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub
 - 2) po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.
- stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną
- ogólny odsetek odpowiedzi 96%, w tym RC 83%

Nowe kierunki leczenia – przeciwciała anty PD-1

zablokowanie receptora PD-1 przez anty-PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab)



```
graph TD; A[zablokowanie receptora PD-1 przez anty-PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab)] --> B[Aktywacja limfocytów T]; B --> C[Przywrócenie odpowiedzi układu immunologicznego i zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych];
```

Aktywacja limfocytów T

Przywrócenie odpowiedzi układu immunologicznego i zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych