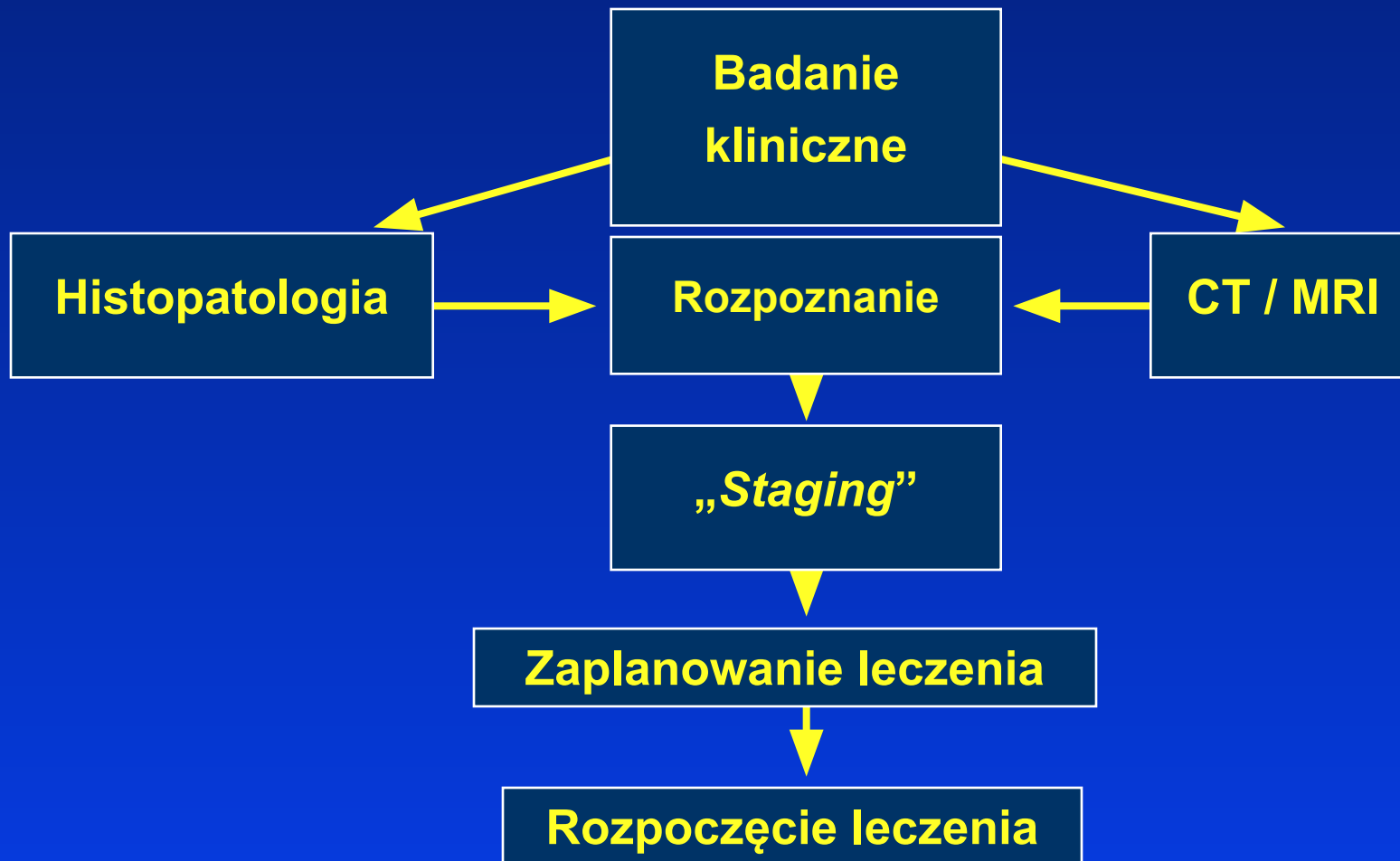


Diagnostyka i leczenie chłoniaków złośliwych

dr Piotr Tokajuk

Etapy postępowania terapeutycznego w onkologii



Epidemiologia / etiologia

**Odsetek 5-letniego przeżycia chorych
na NHL wzrósł od ok. 47% w latach
1975 - 1977 do ok. 71%
w latach 2003 - 2009**

Chłoniaki złośliwe

Epidemiologia

- **Nowe zachorowania w 2011 w Polsce:**
 - Chłoniak Hodgkina – 769 przypadków
 - Chłoniaki nieziarnicze – 2781 przypadków
- **Liczba zgonów w 2011 roku:**
 - Chłoniak Hodgkina – 177 zgony
 - Chłoniaki nieziarnicze – 1636 zgony
- **Średni wiek chorej/chorego:**
 - Chłoniak Hodgkina – 37-42 lata
 - Chłoniaki nieziarnicze – 63-60 lat

Epidemiologia/etiologia

- **Płeć – zachorowalność jest nieco większa u mężczyzn niż u kobiet**
- **Wiek – zachorowalność na chłoniaki złośliwe rośnie wraz z wiekiem**
- **Geografia – zachorowalność na NHL jest największa w krajach rozwiniętych**
- **Czynniki endemiczne:**
 - Human T-cell lymphotropic virus-1 (HTLV-1)-associated adult T-cell lymphoma/leukemia (ATLL)
 - Burkitt's lymphoma in Africa
 - Heavy-chain disease [(MALT) lymphoma of the small bowel]

Etiologia i czynniki ryzyka

- **Aberracje chromosomalne i inne zaburzenia molekularne odgrywają istotną rolę w patogenezie wielu chłoniaków złośliwych i korelują z ich obrazem histologicznym i immunofenotypowym**
- **Czynniki środowiskowe**
- **Wirusy (np. EBV, HTLV-1, HHV-8, HCV)**
- **Infekcje bakteryjne (np. Helicobacter pylori, Borrelia burgdorferi, Campylobacter jejuni, Chlamydia psittaci)**
- **Wrodzone i nabyte stany niedoborów odporności (HIV)**
- **Czynniki związane ze stylem życia**
- **Czynniki genetyczne**

TABLE 1: Correlation of chromosomal abnormalities in NHL with histology, antigen rearrangement, and oncogene expression

Cytogenetic abnormality	Histology	Antigen rearrangement	Oncogene expression	% of cases
B-cell lymphoma				
t(14;18)(q32;q21)	FL	IgH	<i>bcl-2</i>	≈ 90%
	DLBCL	IgH	<i>bcl-2</i>	15%–30%
t(11;14)(q13;q32)	Mantle cell	IgH	<i>bcl-1</i>	> 95%
t(1;14)(p22;q32)	MALT lymphoma	IgH	<i>bcl-10</i>	≈ 5%
t(11;18)(q21;q21)	MALT lymphoma		<i>API2</i> on chromosome II <i>MALT-1</i> on chromosome 18	≈ 30%
t(9;14)(p13;q32)	Lymphoplasmacytic lymphoma	IgH	<i>PAX-5</i>	
8q24 translocations t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11-12;q24) t(8;22)(q24;q11)	Burkitt lymphoma and variants	IgH Ig-κ Ig-λ	<i>c-myc</i>	≈ 99%
(3;22)(q27;q11)	Diffuse (large cell, small cleaved cell)	Ig-κ	<i>bcl-6</i> (<i>LAZ3</i>)	
(3;14)/(q27;q32)	DLBCL	IgH	<i>bcl-6</i>	≈ 35%
T-cell lymphoma				
14q11 abnormalities				
inv 14(q11;q32)	Variable	TCR-α	<i>tcl-1</i>	
t(10;14)(q24;q11)	Variable	TCR-α	<i>hox-11</i> (<i>tcl-3</i>)	
i(7q)(q10)	Hepatosplenic	TCR-α	<i>ALK</i>	
2p23 translocations				
t(2;5)(p23;q35)	ALCL	TCR-α	<i>Npm</i>	
t(1;2)(p21;p23)	ALCL	TCR-α	<i>TPM3</i>	
t(2;3)(p23;p20)	ALCL	TCR-α	<i>TFG</i>	
t(2;22)(p23;q11)	ALCL	TCR-α	<i>CLTCL</i>	
inv(2)(p23;q35)	ALCL	TCR-α	<i>ATIC</i>	

ALCL = anaplastic large cell lymphoma; ATIC = 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribose nucleotide transformylase/inosine monophosphate cyclohydrolase; CLTCL = clathrin heavy polypeptide-like gene; inv = inversion; MALT = mucosa-associated lymphoid tissue; TFG = tropomyosin receptor kinase-fused gene; TPM3 = nonmuscle tropomyosin

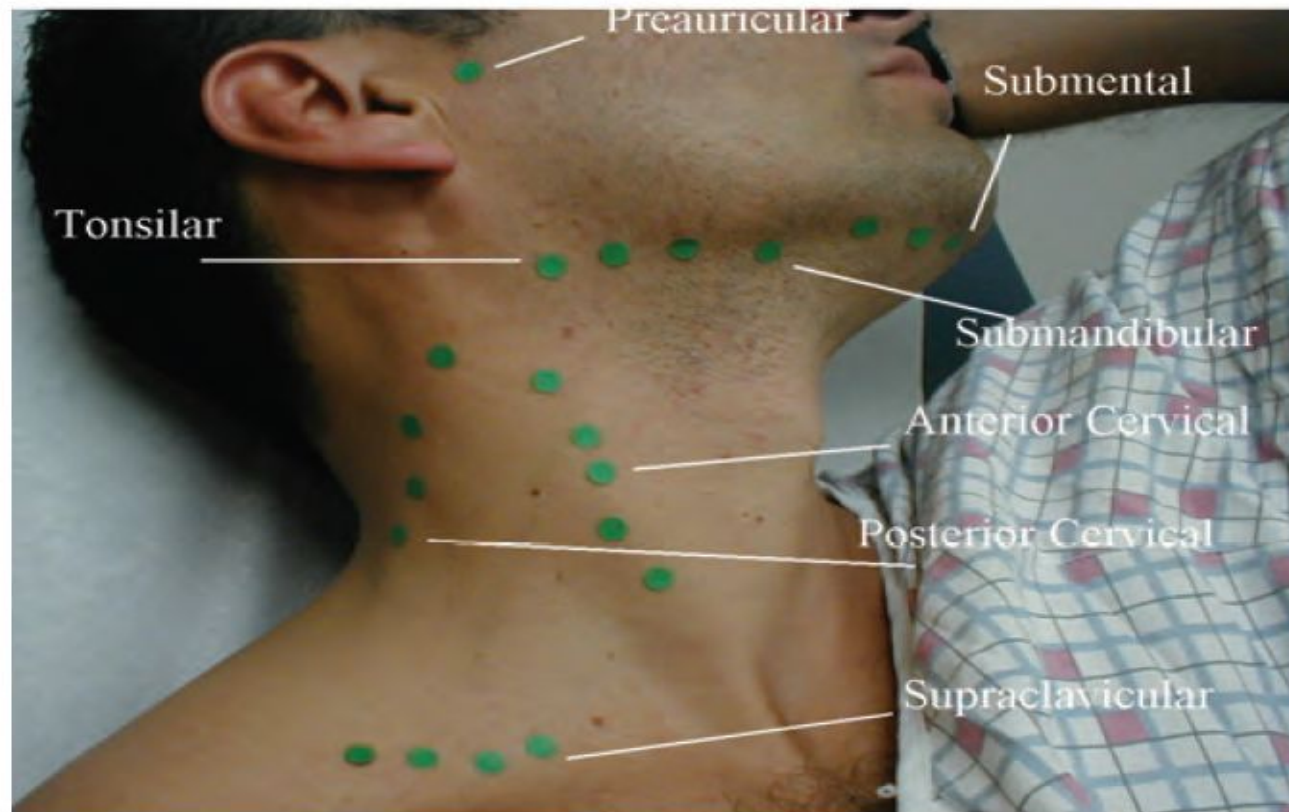
Obraz kliniczny

Chłoniaki złośliwe

- (Ogromna) różnorodność obrazu klinicznego
- (Bardzo) agresywny lub (dość) powolny przebieg kliniczny
- Maskowanie innych chorób lub zespołów klinicznych

Dwie triady objawów

- **Pierwsza triada objawów:**
 - Niebolesne, powiększone obwodowe węzły chłonne
 - Limfadenopatia w obrębie śródpiersia
 - Objawy ogólne (obecne u około 30% - 40% chorych)
- **Druga triada (objawy ogólne - B):**
 - Gorączka (>38 stopni)
 - Nasilone pocenie, szczególnie w nocy (zlewne poty)
 - Utrata wagi (>10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy)





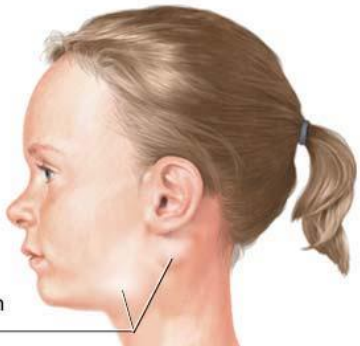
W badaniu fizykalnym należy w szczególności uwzględnić ocenę obwodowych węzłów chłonnych, pierścienia Waldeyera, wątroby, śledziony, jąder i skóry.

Limfadenopatia



Mononucleosis causes:

- Fever
- Fatigue
- Sore throat
- Swollen lymph glands



Infectious monucleosis



Imperator Nero
Claudius Caesar
Augustus Germanicus



Szyja Nerona





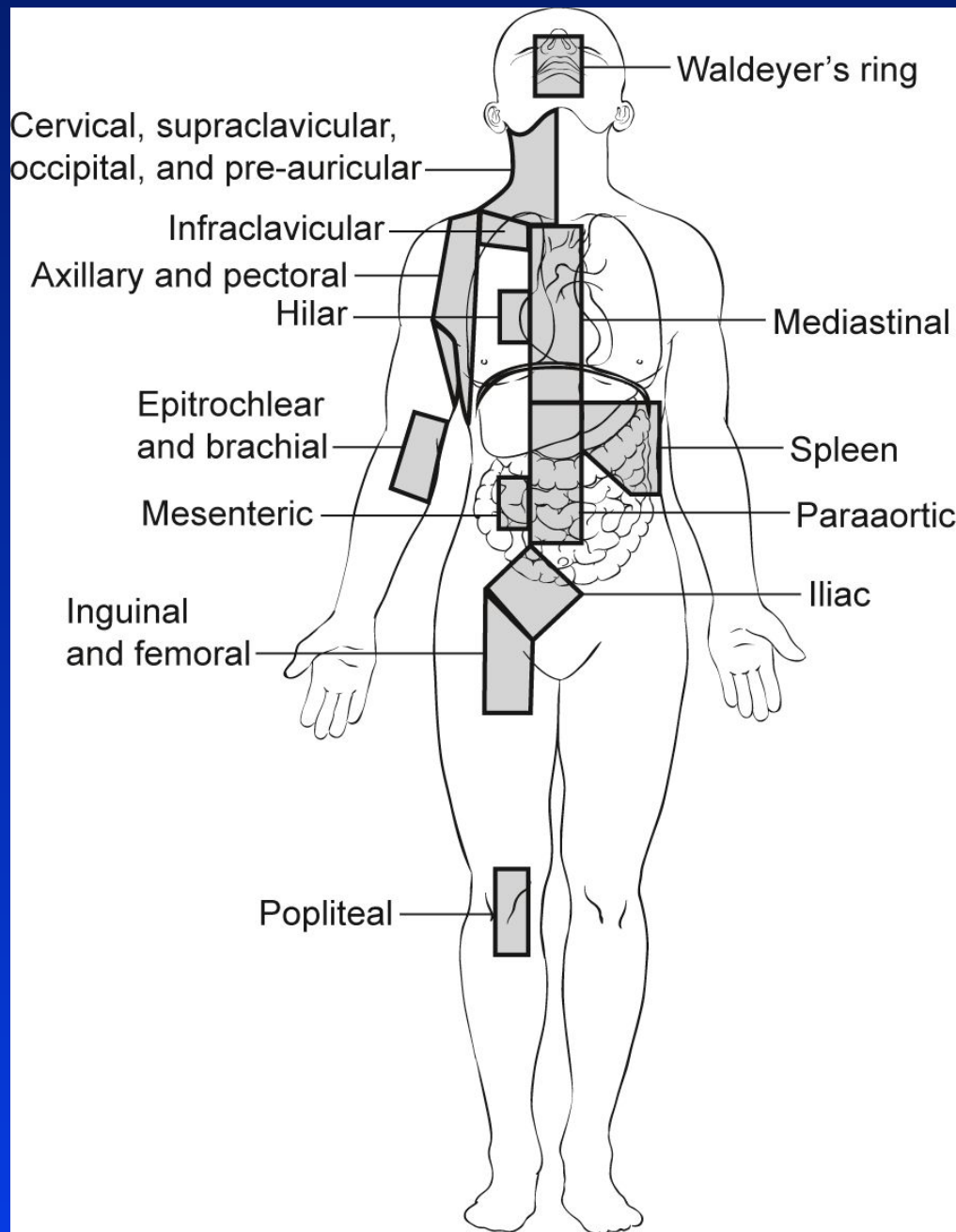
W dniu przyjęcia do Oddziału (przed leczeniem)



Tydzień po rozpoczęciu leczenia (prefaza)

- Przy ocenie stopnia zaawansowania klinicznego chłoniaków złośliwych węzły chłonne, pierścień Waldeyera, grasnicę i śledzionę zalicza się do tzw. *okolic węzłowych* lub *limfatycznych*

- Definicja okolic węzłowych:
 - szyjna po stronie lewej i prawej (w tym szyjna, podobojczykowa, potyliczna, i przeduszną),
 - pachowa po stronie lewej i prawej,
 - podobojczykowa po stronie lewej i prawej,
 - śródpiersiowa,
 - wnęki płuca po stronie lewej i prawej,
 - paraaortalna,
 - krezkowa,
 - węzły okolicy miednicy po stronie lewej i prawej,
 - węzły okolicy pachwinowo-udowej po stronie lewej i prawej.
- Dodatkowo, w przebiegu NHL może dochodzić do zajęcia węzłów chłonnych dołu łokciowego, podkolanowych, piersiowych wewnętrznych, podbródkowych, i wielu innych.



Lymph nodes above the diaphragm

1. Waldeyer's ring
2. Cervical, supraclavicular, occipital, and pre-auricular
3. Infraclavicular
4. Axillary and pectoral
5. Mediastinal
6. Hilar
7. Epitrochlear and brachial

Lymph nodes below the diaphragm

8. Spleen
9. Mesenteric
10. Para-aortic
11. Iliac
12. Inguinal and femoral
13. Popliteal

Okolo 25% chłoniaków nieziarnicznych ma w momencie rozpoznania lokalizację pozawęzłową

- Częstość lokalizacji pozawęzłowej różni się dramatycznie pomiędzy poszczególnymi typami chłoniaków
- Niektóre z chłoniaków (mycosis fungoides i chłoniaki MALT) są zawsze pozawęzłowe (może poza zaawansowanymi stadiami choroby), zaś inne (np. chłoniaki grudkowe, SLL) rzadko są pozawęzłowe, z wyjątkiem zajęcia szpiku kostnego.

- *Okolice pozawęzłowe lub pozalimfatyczne* obejmują szpik kostny, przewód pokarmowy, skórę, układ kostny, OUN, płuca, gonady, przydatki oka (spojówka, gruczoły łzowe, i tkanki miękkie oczodołu), wątrobę, nerki, trzon macicy, gruczoły piersiowe i inne.

Planowanie leczenia

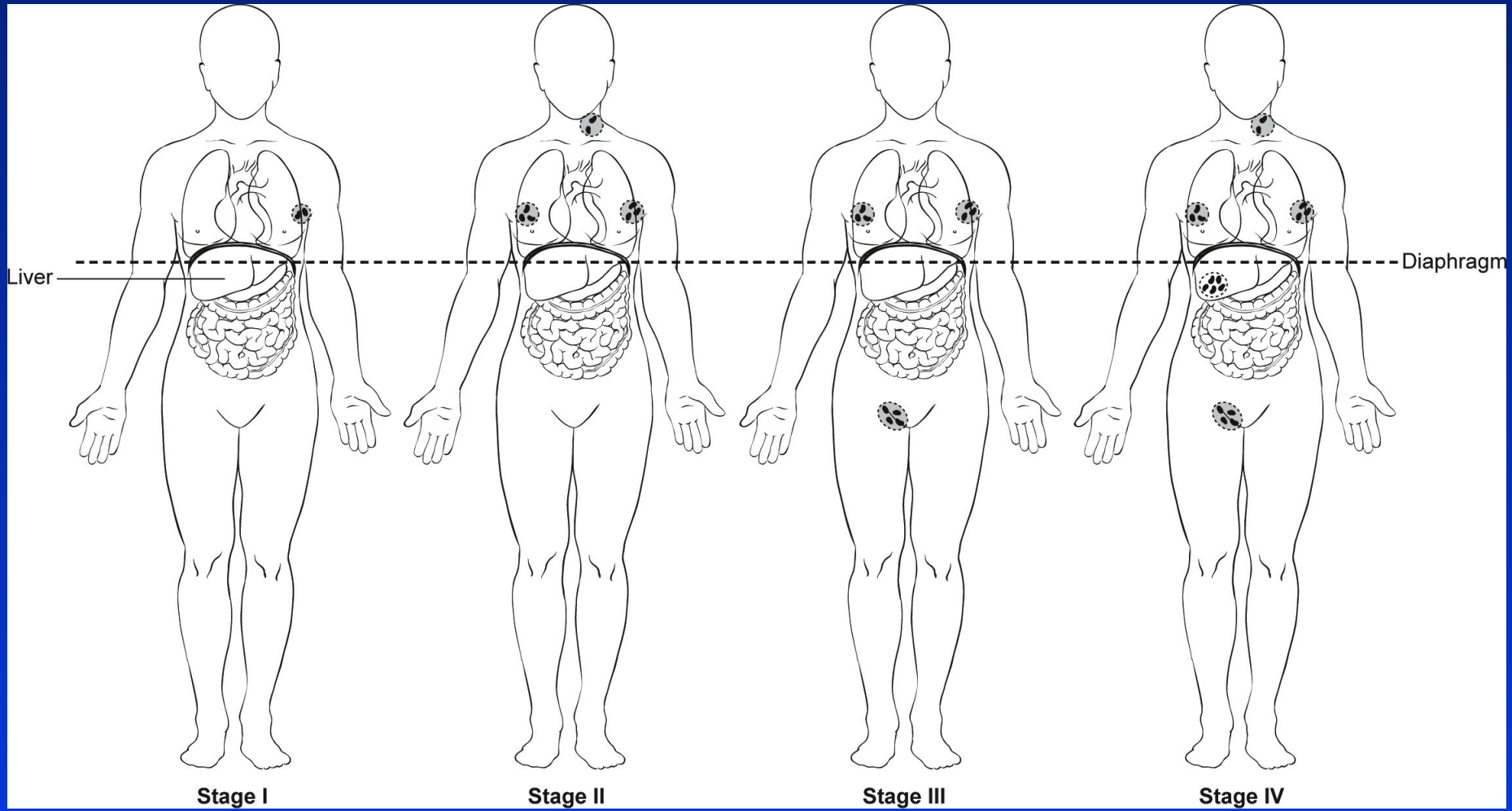
Planowanie leczenia

- Do właściwego zaplanowania leczenia u danego chorego niezbędna jest zatem znajomość :
 - precyzyjnego rozpoznania histopatologicznego
 - stopnia zaawansowania choroby
 - rokowania u danego chorego w oparciu o międzynarodowe wskaźniki rokownicze

**Leczenie chłoniaków złośliwych należy zaczynać
jak najwcześniej, natychmiast po ustaleniu
ropoznania i stopnia zaawansowania.
Wiarygodne i precyzyjne rozpoznanie
histopatologiczne
jest niezbędne dla wdrożenia leczenia
cytotoksycznego.**

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego (*staging*)

Staging



Klasyfikacja kliniczna chłoniaków złośliwych z Ann Arbor

Stadium kliniczne (CS) I / I E

Zajęcie **jednej** grupy węzłów chłonnych

CS II / II E

Zajęcie dwu lub więcej grup węzłów chłonnych

po tej samej stronie przepony

CS III / III E / III S

Zajęcie węzłów chłonnych **po obu stronach przepony**

CS IV

Uogólnione zajęcie jednego lub więcej **narządu pozalimfatycznego** niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych

Klasyfikacja kliniczna chłoniaków złośliwych z Ann Harbor

E – zajęcie narządu pozalimfatycznego

A – bez objawów ogólnych

B – obecne objawy ogólne – gorączka pow. 38 st. C, zlewne poty, spadek masy ciała pow. 10 % w ciągu ostatnich 6 m-cy

X – duże zmiany węzłowe („*bulky disease*”) – np. guz śródpiersia pow. 1/3 MTR lub masa węzłowa w innej okolicy anatomicznej lub pow. 10 cm średnicy

S – zajęcie śledziony

Ustalenie stopnia zaawansowania („staging”)

- **Prawidłowe** ustalenie **stopnia zaawansowania** chłoniaka złośliwego jest warunkiem zastosowania **skutecznego** leczenia przeciwnowotworowego
- Konieczne jest wykonanie badań **KT klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy małej**
- **PET/CT**
- **Trepanobiopsja (obustronnie)**

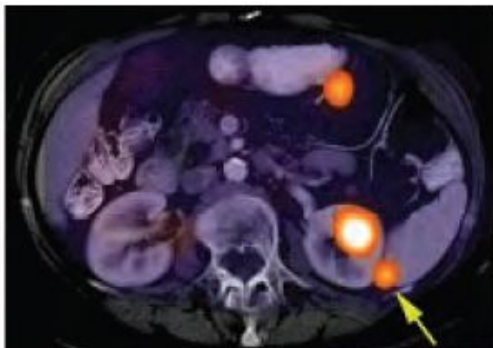
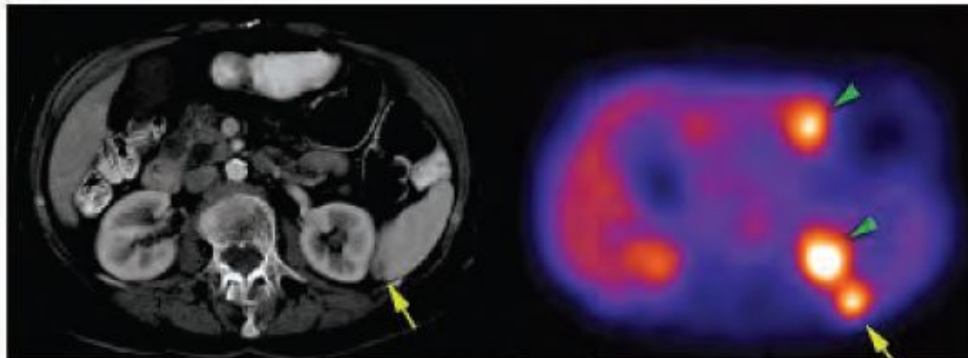


Image fusion readily localized tumor in the spleen (yellow arrow) in this patient with NHL (green arrowheads indicate normal physiological activity in the bowel and kidney).

PET images are usually interpreted by **visual assessment**, defining as **positive** a focal or diffuse FDG uptake which is higher than the surrounding background.

SUV (standardized uptake volume) is a quantitative measurement of the relative FDG concentration by the tumor that may complement visual criteria.

As PET detects more nodal and extranodal areas than CT, 10-25% of patients are **upstaged** by PET, sometimes resulting in a change in management.

Rozpoznanie

- **Podejrzane (powiększone) węzły chłonne powinny być poddane biopsji, preferencyjnie przy zastosowaniu biopsji wycinającej**
- **Biopsja cienkoigłowa nie powinna być raczej zalecana ze względu na duży odsetek wyników fałszywie negatywnych**
- **Węzły chłonne większe niż 1.5 cm są uważane za nieprawidłowe**

Diagnostyka

Ustalenie rozpoznania chłoniaka złośliwego

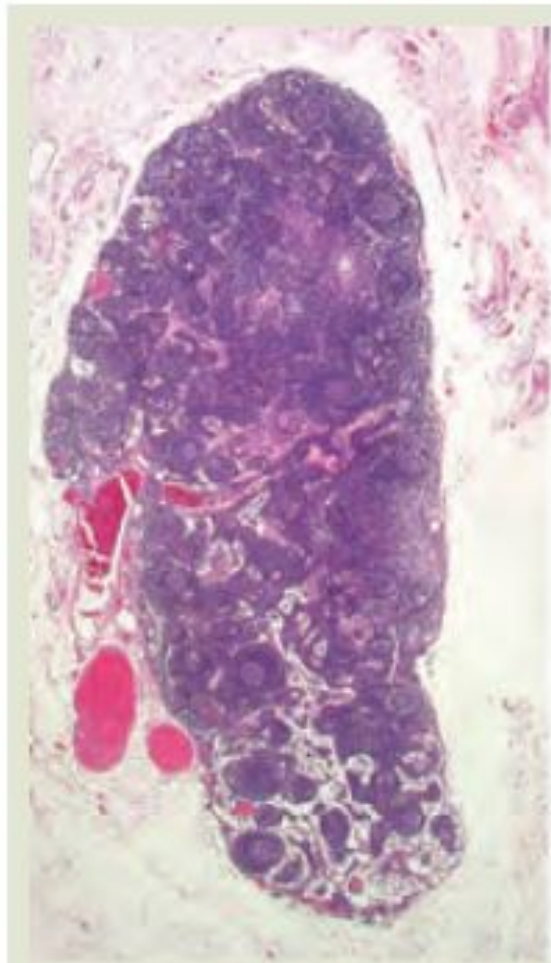
wymaga **chirurgicznego pobrania**

węzła chłonnego lub innej zmienionej tkanki

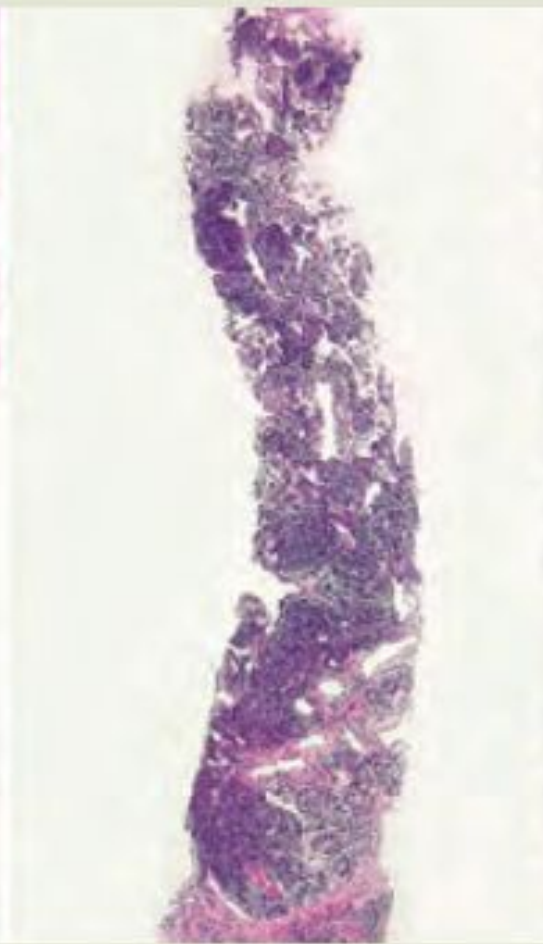
(biopsja chirurgiczna)

i wykonania badania histopatologicznego

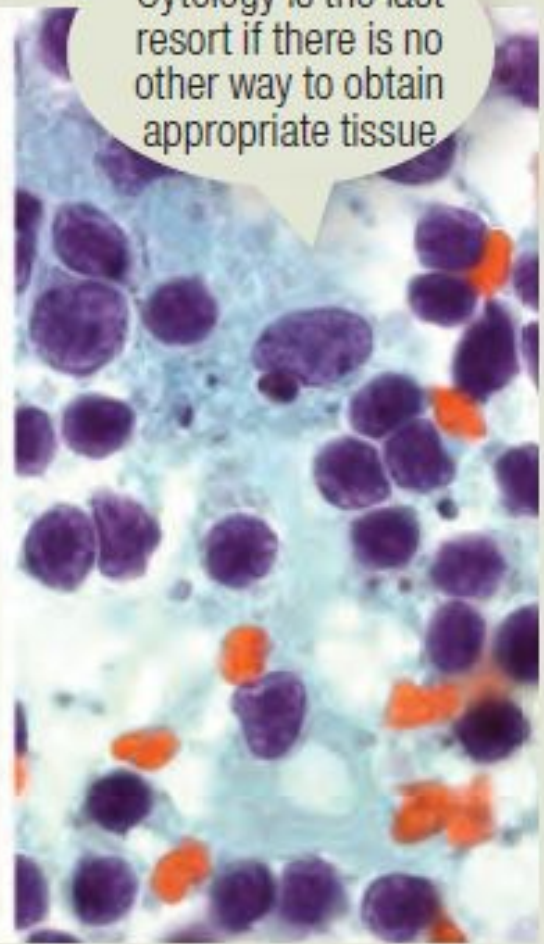
oraz immunohistochemicznego.



Excisional biopsy



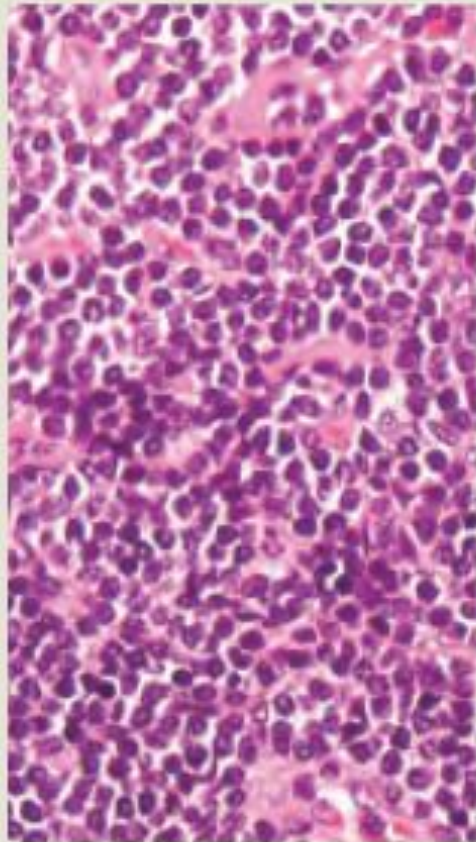
Needle core biopsy



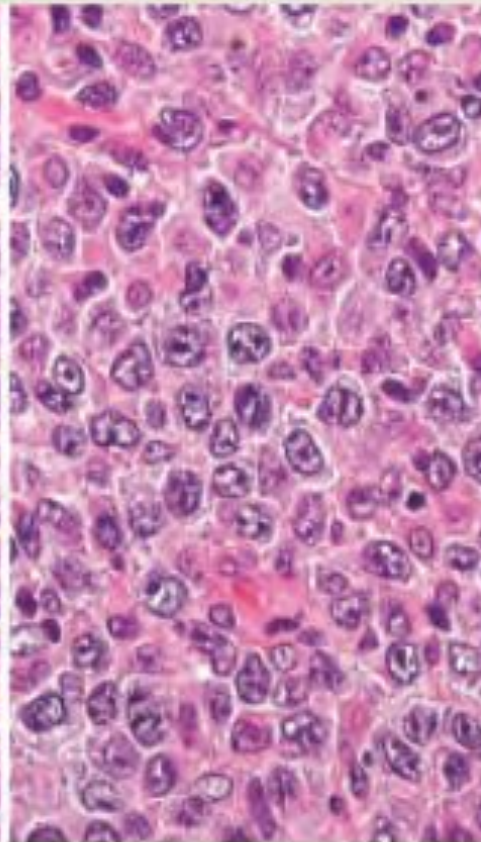
Cytology is the last resort if there is no other way to obtain appropriate tissue

Cytology smear

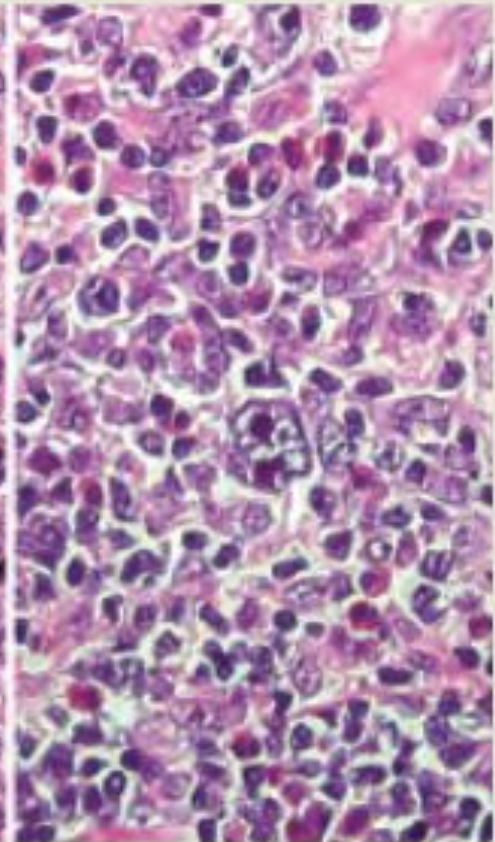
Small cells in small
lymphocytic lymphoma



Large cells in diffuse
large B-cell lymphoma

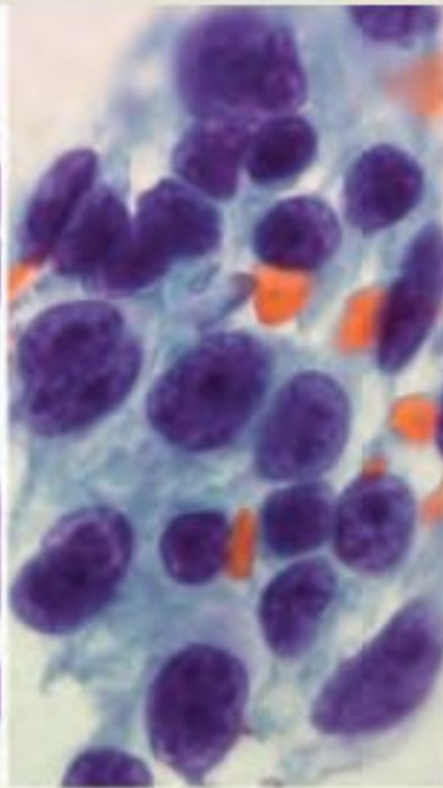


Hodgkin cell with
inflammatory background

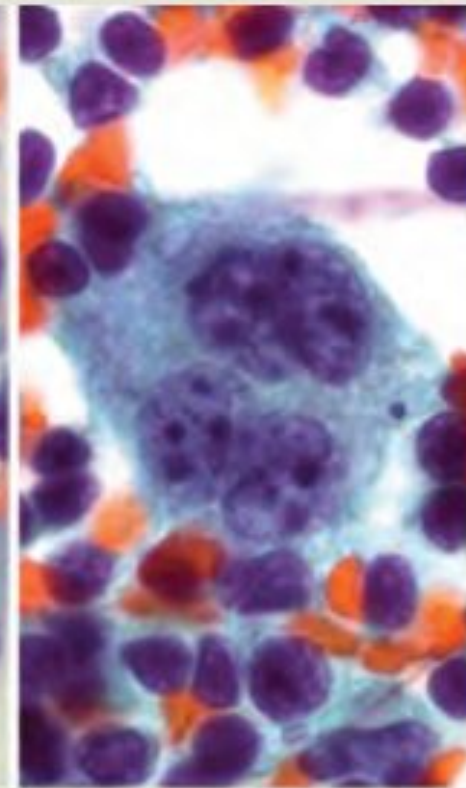




Small cells in small
lymphocytic lymphoma



Large cells in diffuse
large cell lymphoma



Hodgkin cell with
inflammatory background

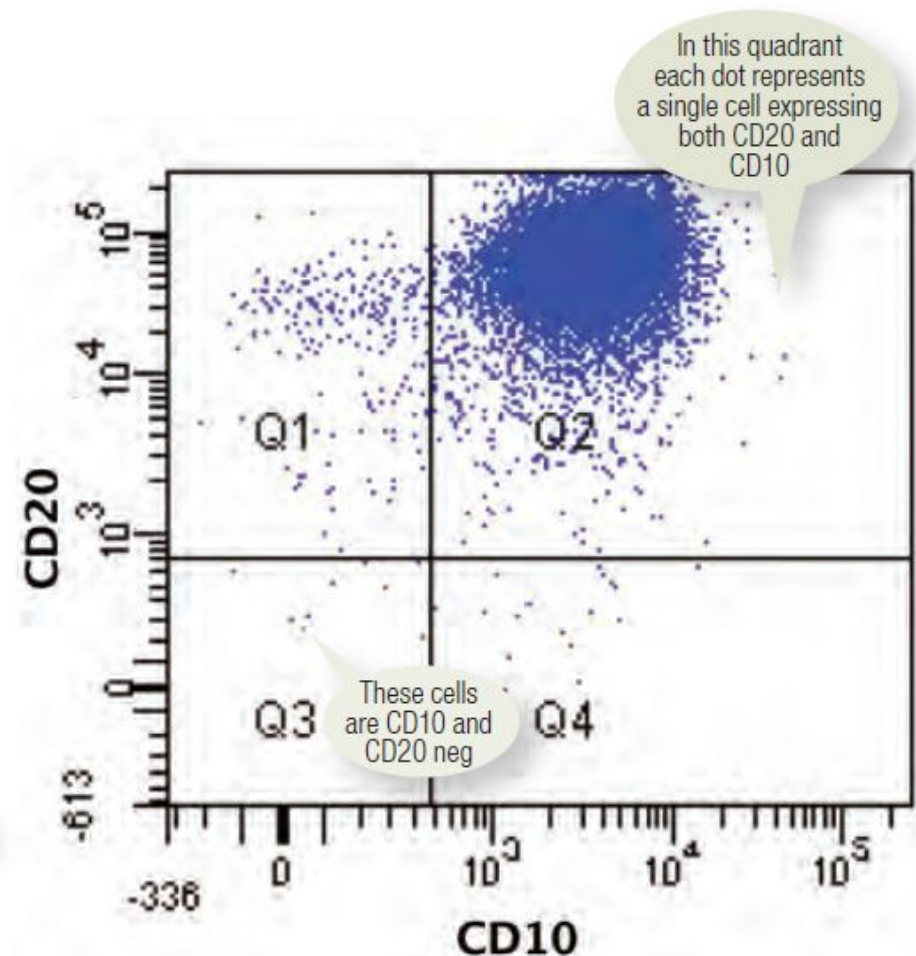
Diagnoza

- Precyzyjną diagnozę można postawić przy pomocy tzw. cytometrii przepływowej
 - Węzły chłonne
 - Szpik kostny
 - Płyn mózgowo-rdzeniowy
- Patologiczne limfocyty można także wykryć w krwi obwodowej, jednak należy zastosować specjalne techniki analizy molekularnej

Flow cytometry represents an alternative technique to IHC for immunophenotyping lymphocytes. Importantly, it requires fresh tissue to produce cell suspensions.

Cells are incubated with multiple fluorochrome-labeled Ab and passed through a laser light beam in the fluorescence-activated cell sorting (FACS) machine.

When the light beam hits the fluorochrome it produces a photon which, detected by a sensor, results in a “dot” representing each individual cell on the scattergram.



Follicular lymphoma: co-expression of CD10 and CD20

Klasyfikacja

WHO Classification

- **Klasyfikacja Rappaporta / BNLI**
- **Klasyfikacja kilońska Karla Lennerta**
- **Klasyfikacja Lukes'a i Collinsa**
- **International Working Formulation**
- **REAL / WHO**
 - Definiuje każdy podtyp chłoniaka na podstawie jego immunofenotypu, zaburzeń cytogenetycznych i molekularnych oraz cech klinicznych i morfologicznych

Klasyfikacja

- Klasyfikacja REAL / WHO
 - **3 grupy** nowotworów układu chłonnego: z komórek **B, T / NK** oraz **ziarnicę złośliwą**
 - nowotwory z komórek B i T dzielą się na
 - prekursorowe (limfoblastyczne)
 - dojrzałe – „obwodowe”

TABLE 4: WHO classification of the mature B-cell, T-cell, and NK-cell neoplasms (2008)

Mature B-cell neoplasms

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
 B-cell prolymphocytic leukemia
 Splenic marginal zone lymphoma
 Hairy cell leukemia
Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable
*Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma**
 Hairy cell leukemia-variant*
 Lymphoplasmacytic lymphoma
 Waldenström macroglobulinemia
 Heavy chain diseases
 Alpha heavy chain disease
 Gamma heavy chain disease
 Mu heavy chain disease
 Plasma cell myeloma
 Solitary plasmacytoma of bone
 Extramedullary plasmacytoma
 Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
 Nodal marginal zone lymphoma
Pediatric nodal marginal zone lymphoma
 Follicular lymphoma
Pediatric follicular lymphoma
 Primary cutaneous follicular center lymphoma
 Mantle cell lymphoma
 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
 T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
EBV+ DLBCL of the elderly
DLBCL associated with chronic inflammation
 Lymphomatoid granulomatosis
 Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
 Intravascular large B-cell lymphoma
Primary cutaneous DLBCL, leg type
 ALK+ large B-cell lymphoma
 Plasmablastic lymphoma
Large B-cell lymphoma arising in HHV-8-associated multicentric Castleman disease
 Primary effusion lymphoma
 Burkitt lymphoma
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma
 B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma

Mature T-cell and NK-cell neoplasms

T-cell prolymphocytic leukemia
 T-cell large granular lymphocytic leukemia
 Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells*
 Aggressive NK cell leukemia
Systemic EBV+ T-cell lymphoproliferative disease of childhood
 Hydroa vacciniforme-like lymphoma
 Adult T-cell leukemia/lymphoma
 Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
 Enteropathy-associated T-cell lymphoma
 Hepatosplenic T-cell lymphoma
 Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
 Mycosis fungoides
 Sézary syndrome
 Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders
 Lymphomatoid papulosis
 Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
*Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma**
*Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoma**
 Peripheral T-cell lymphoma, NOS
 Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
 Anaplastic large cell lymphoma, ALK+
*Anaplastic large cell lymphoma, ALK-**

Hodgkin lymphoma

Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma
 Classic Hodgkin lymphoma
 Nodular sclerosis classic
 Hodgkin lymphoma
 Lymphocyte-rich classic
 Hodgkin lymphoma
 Mixed cellularity classic Hodgkin lymphoma
 Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma

Posttransplantation lymphoproliferative disorders (PTLDs)

Early lesions
 Plasmacytic hyperplasia
 Infectious mononucleosis-like PTLD
 Polymorphic PTLD
 Monomorphic PTLD (B and T/NK-cell types)[†]
 Classic Hodgkin lymphoma type PTLD[†]

*Provisional entities for which the WHO Working Group thought there was insufficient evidence to recognize as distinct diseases at this time.

[†]These lesions are classified according to the leukemia or lymphoma to which they correspond. Diseases shown in italics were newly included in the 2008 WHO classification.

TABLE 2: Immunophenotypic and histochemical markers of B-cell lymphomas/leukemias

	slg	clg	CD5	CD10	CD20	CD23	CD43	CD103	Cyclin D1
Follicular	+	–	–	+	+	–(+)	–	–	–
CLL/SLL	dim ⁺	–(+)	+	–	dim ⁺	+	+	–	–
Mantle	+	–	+	–	+	–(+) [^]	+	–	+
MZL/ MALT	+/+	–(+)/(+)	–/–	–/–	+/+	–/–	–(+)/–(+)	+	–/–
B-cell-PLL [*]	+	–	–(+)	–	+	+(–)	+	+	–
DLBCL [#]	+(–)	–(+)	–(+)	–(+)	+	–	–	–	–
HCL	+	–	–	–	+	–	+	–	+(–)
BL/BLL	+	–	–	+	+	–	+	NA	–
LPL	+	+	–	–	+	–	–(+)	–	–

+ = > 90% positive; +(–) = > 50% positive; –(+) = < 50% positive; – = < 10% positive; BL/BLL = Burkitt lymphoma/Burkitt-like lymphoma; clg = cytoplasmic immunoglobulin; CLL = chronic lymphocytic leukemia; B-cell PLL = B-cell prolymphocytic leukemia; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; HCL = hairy cell leukemia; LPL = lymphoplasmacytic lymphoma; MZL/MALT = splenic marginal zone/mucosa-associated lymphoid tissue; slg = surface immunoglobulin; SLL = small lymphocytic leukemia

^{*} = A T-cell variant is present in approximately 20% to 30% of PLL cases.

[#] = A T-cell histiocyte-rich B-cell lymphoma variant is present in approximately 1% to 3% of DLBCL cases.

[^] = 20% to 25% of cases are CD23+ by flow cytometric immunophenotyping; testing for *bcl-1* is essential.

TABLE 3: Immunophenotypic and histochemical markers of T-cell lymphomas/leukemias

Histology	CD3	CD5	CD7	CD4	CD8	CD30	NK16/56	Cytotoxic granules	TCR
T-PLL	+	-	+	+(-)	-(+)	-	-	-	α/β
T-LGL disease*	+	-	+	-	+	-	+/-	+	$\alpha/\beta \gg \gamma/\delta$
Mycosis fungoides	+	+	+	+	-(+)	-(+)	-	-	α/β
Cutaneous ALCL	+	+(-)	+(-)	+(-)	(-)	++	-(+)/-(-)	+/-	α/β
Primary systemic ALCL [^]	+(-)	+(-)	+(-)	-(+)	-(+)	++	-	-	α/β
Peripheral T-cell lymphoma, unspecified	+(-)	+(-)	-(+)	+(-)	-(+)	-(+)	-(+)/-(-)	-(+)	$\alpha/\beta > \gamma/\delta$
Subcutaneous panniculitis-like T-cell	+	+	+	-(+)	+(-)	-(+)	-/-(+)	+	$\gamma/\delta \gg \alpha/\beta$
Hepatosplenic T-cell lymphoma	+	-	+	-	-	-	+/-(+)	+	$\gamma/\delta \gg \alpha/\beta$
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma*	+	+	-	+(-)	-(+)	-	-	-	α/β^*
Extranodal NK/T-cell lymphoma	S -, C +	-	-(+)	-(+)	-	-	-/+	+	-
Enteropathy-associated T-cell lymphoma	+	+	+	-(+)	+(-)	+(-)	-	+	$\alpha/\beta \gg \gamma/\delta$
Adult T-cell leukemia/lymphoma [^]	+	+	-	+(-)	-(+)	+(-)	-	-	α/β

+ = > 90% positive; +(-) = > 50% positive; -(+) = < 50% positive; - = < 10% positive; ALCL = anaplastic large cell lymphoma; C = cytoplasmic; LGL = large granular lymphoproliferative; NK = natural killer; PLL = prolymphocytic leukemia; S = surface; TCR = T-cell-rearranged (molecular)

* Approximately 15% to 20% of LGL cases arise from a NK lineage; they are typically CD56+ and CD16-negative.

[^] The anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein is expressed in 50% to 60% of cases.

* Expanded follicular dendritic cell clusters (CD21+) are present around proliferated venules; Epstein-Barr virus (EBV) genomes are detected in most cases (eg, EBER) and may be present in either T or B cells; in addition, TCR may be negative or oligoclonal in 20% to 25% of cases, whereas B-cell immunoglobulin may be rearranged in 10% of cases.

[^]Adult T-cell leukemia/lymphoma cases are always associated with the presence of HTLV-I; further, CD25 is expressed in the majority of cases.

Rokowanie

Wskaźniki rokownicze

Określenie zestawu wybranych cech klinicznych choroby (tzw. czynników ryzyka) umożliwia ocenę rokowania u danego chorego już przed rozpoczęciem leczenia.

Rokowanie u danego chorego wpływa na wybór długości i intensywności terapii cytotoksycznej.

Czynniki prognostyczne (IPI, aaIPI)

- Wiek > 60
- Stadium III lub IV
- LDH powyżej normy
- Liczba zajętych
okolic pozawęzłowych ≥ 2
- Stan sprawności $\geq \text{ECOG } 2$

Postacie kliniczne / Leczenie

Metody leczenia

- Główną rolę w leczeniu chłoniaków złośliwych odgrywa (immuno)chemioterapia
- Immunoterapia w znaczącym stopniu poprawia wyniki leczenia z zastosowaniem chemioterapii
- Radioterapia jest stosowana jedynie w wybranych przypadkach
- Chirurgia ma znaczenie jedynie diagnostyczne

Chłoniak Hodgkina (HL)

- Dwa szczyty zachorowań 20-40 r.ż. i 50-60 r.ż..
- Dość wolno powiększające się, niebolesne, obwodowe węzły chłonne
- Dość często obecne objawy ogólne
- Może wystąpić zespół żyły głównej górnej
- Mogą być zajęte wątroba, śledziona, płuca i szpik kostny
- Komórki Reed-Sternberga: CD30+ i CD15+, niekiedy CD20+ i negatywne CD45-.

ESMO Guidelines

Hodgkin lymphoma (HL)

Table 1. Diagnostic work-up in Hodgkin's lymphoma

Diagnosis

Lymph node biopsy (or a biopsy from another organ with suspected affection)

Staging and risk stratification

Medical history and physical examination

X-ray of the chest

Contrast-enhanced CT scan of neck, chest and abdomen

PET

Full blood cell count and blood chemistry

HBV, HCV and HIV screening

Pre-treatment examinations

ECG

Echocardiography

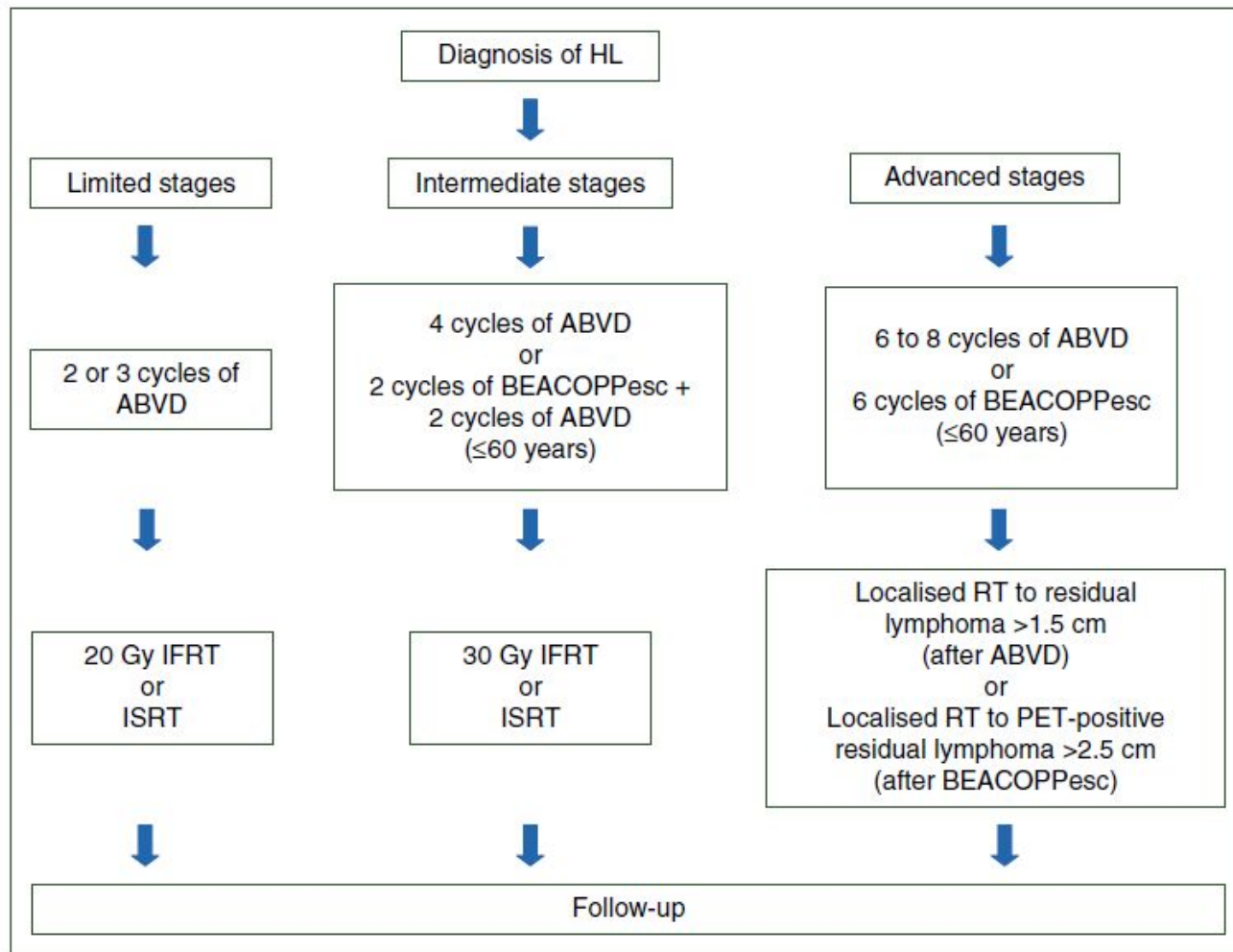
Pulmonary function test

Reproductive counselling (in younger patients)

Serum pregnancy test (in younger female patients)

CT, computed tomography; PET, positron emission tomography; HBV, hepatitis B; HCV, hepatitis C; HIV, human immunodeficiency virus; ECG, electrocardiography.

ESMO Guidelines Hodgkin lymphoma (HL)



Original Article

ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned

Simonetta Viviani, M.D., Pier Luigi Zinzani, M.D., Alessandro Rambaldi, M.D., Ercole Brusamolino, M.D., Alessandro Levis, M.D., Valeria Bonfante, M.D., Umberto Vitolo, M.D., Alessandro Pulsoni, M.D., Anna Marina Liberati, M.D., Giorgina Specchia, M.D., Pinuccia Valagussa, B.S., Andrea Rossi, M.D., Francesco Zaja, M.D., Enrico M. Pogliani, M.D., Patrizia Pregno, M.D., Manuel Gotti, M.D., Andrea Gallamini, M.D., Delia Rota Scalabrini, M.D., Gianni Bonadonna, M.D., Alessandro M. Gianni, M.D., for the Michelangelo Foundation, the Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi, and the Intergruppo Italiano Linfomi

N Engl J Med
Volume 365(3):203-212
July 21, 2011

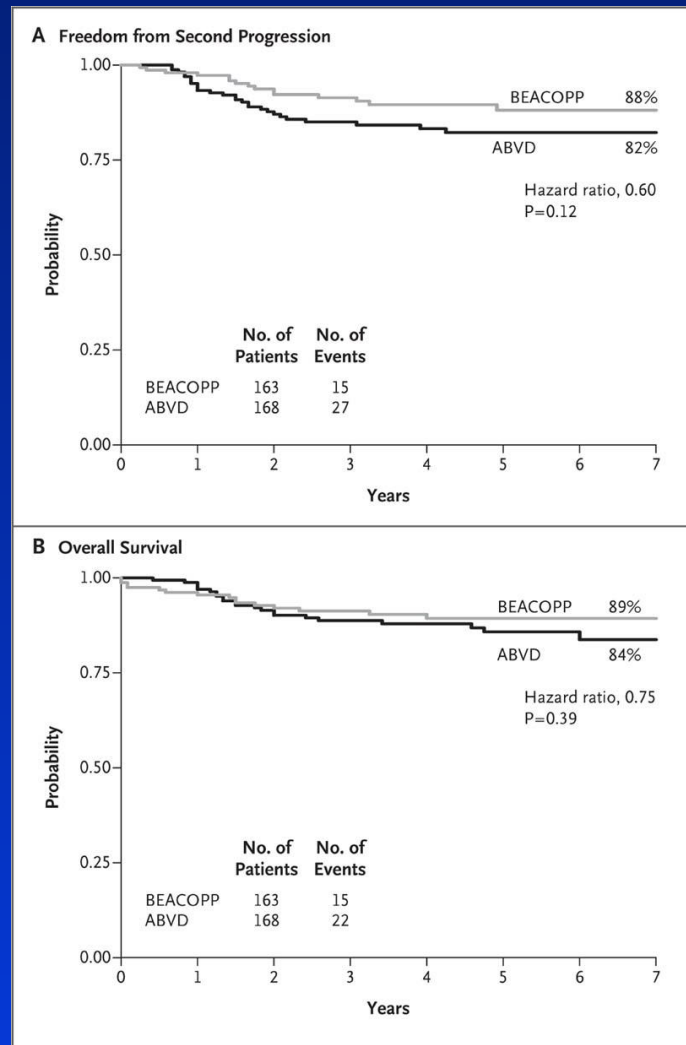


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ABVD vs BEACOPP

- Randomly assigned 331 patients with an unfavorable Hodgkin's lymphoma (stage IIB, III, or IV, or an international prognostic score of ≥ 3 on a scale of 0 to 7, with higher scores indicating increased risk), to receive either BEACOPP or ABVD, each followed by local radiotherapy when indicated.
- Patients with residual or progressive disease after the initial therapy were to be treated according to a state-of-the-art high-dose salvage program.

Kaplan–Meier Curves for Freedom from Second Progression and Overall Survival.



Viviani S et al. N Engl J Med 2011;365:203-212



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Chłoniaki nieziarnicze

Polichemioterapia: np. schemat CHOP

Cyklofosfamid

lek alkilujący - uszkodzający DNA komórki nowotworowej

Doksorubicyna –

antybiotyk - uszkodzający DNA komórki nowotworowej

Winkrystyna

po pochodna alkaloidów *Vinca rosea* – działa toksycznie na wrzeciono podziałowe komórki nowotworowej

Prednizon

co 2-3 tygodnie

Rituksymab

Chimeryczne przeciwciało monoklonalne przeciwko antygenowi CD20

- Antygen CD20 występuje w ponad 95% przypadków chłoniaków złośliwych z komórek **B**
- Rituksymab zawiera ludzkie regiony stałe IgG1 połączone z regionami mysiej immunoglobuliny rozpoznającej antygen CD20

Wskazania do rituksymabu

- W skojarzeniu z chemioterapią pierwszorazową rozlanych chłoniaków z dużych komórek B
- W skojarzeniu z chemioterapią pierwszorazową chłoniaków folikularnych w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego

**Wyniki leczenia chłoniaków złośliwych
rituksymabem w skojarzeniu z chemioterapią
są o 20% - 30% lepsze w porównaniu
do stosowania wyłącznie chemioterapii.**

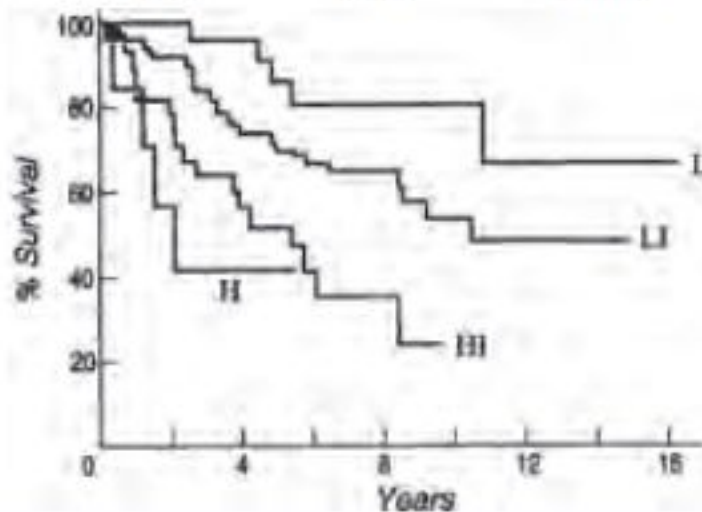
DLBCL

- Najczęstsze chłoniaki nieziarnicze w Polsce
- Mediana wieku chorych 60-70 lat
- Szybko powiększające się niebolesne obwodowe węzły chłonne lub masa w narządzie pozalimfatycznym
- 60% chorych w III lub IV stopniu zaawansowania
- Mogą być obecne objawy ogólne
- Mogą być zajęte okolice pozalimfatyczne (40% przypadków): przewód pokarmowy (najczęściej żołądek), rzadziej kości, gruczoły piersiowe, jądra, OUN, tarczyca, wątroba i nerki
- Zajęcie szpiku kostnego 11%-27% przypadków

IPI u chorych na DLBCL

International Prognostic Index

	No. of risk factors	% of pts.	Complete response rate	5-yr survival rate
Low	0, 1	35%	87%	73%
Low intermediate	2	27%	67%	51%
High intermediate	3	22%	55%	43%
High	4, 5	16%	44%	26%



ESMO Guidelines

DLBCL

Young <61 years			
IPI low risk no bulk		IPI low risk with bulk or IPI low-intermediate risk	IPI intermediate-high risk or IPI high risk
R-CHOP21 × 6		R-ACVBP and sequential consolidation Or R-CHOP21 × 6 + IF-RT on bulk	R-CHOP21 × 8 or R-CHOP14 × 6 with 8 R Consider more intensive regimens: R-CHOEP14 × 6 or R-ACVBP plus HDCT with ASCT or R-dose-dense (R-CHOP14 like) plus R-HDCT with ASCT
Consider CNS prophylaxis in patients at risk for CNS progression			
Elderly >60 years			
Healthy		>80 years without cardiac dysfunction	UNFIT or FRAIL or >60 years with cardiac dysfunction
R-CHOP21 × 8 (R-CHOP21 × 6 for IPI low risk) or R-CHOP14 × 6 with 8 R		attenuated regimens: R-miniCHOP21 × 6	Doxorubicine substitution with etoposide or liposomal doxorubicine or others: R-C(X)OP21 × 6 or palliative care
Consider CNS prophylaxis in patients at risk			

Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles

David Cunningham, ProfFMedSci, Eliza A Hawkes, FRACP, Andrew Jack, PhD, Wendi Qian, PhD, Paul Smith, MSc, Paul Mouncey, MSc, Christopher Pocock, PhD, Kirit M Ardeshta, FRCPath, John A Radford, ProfMD, Andrew McMillan, FRCPath, John Davies, FRCPE, Deborah Turner, FRCPath, Anton Kruger, FRCPath, Peter Johnson, ProfFRCP, Joanna Gambell, BSc, David Linch, ProfFMedSci

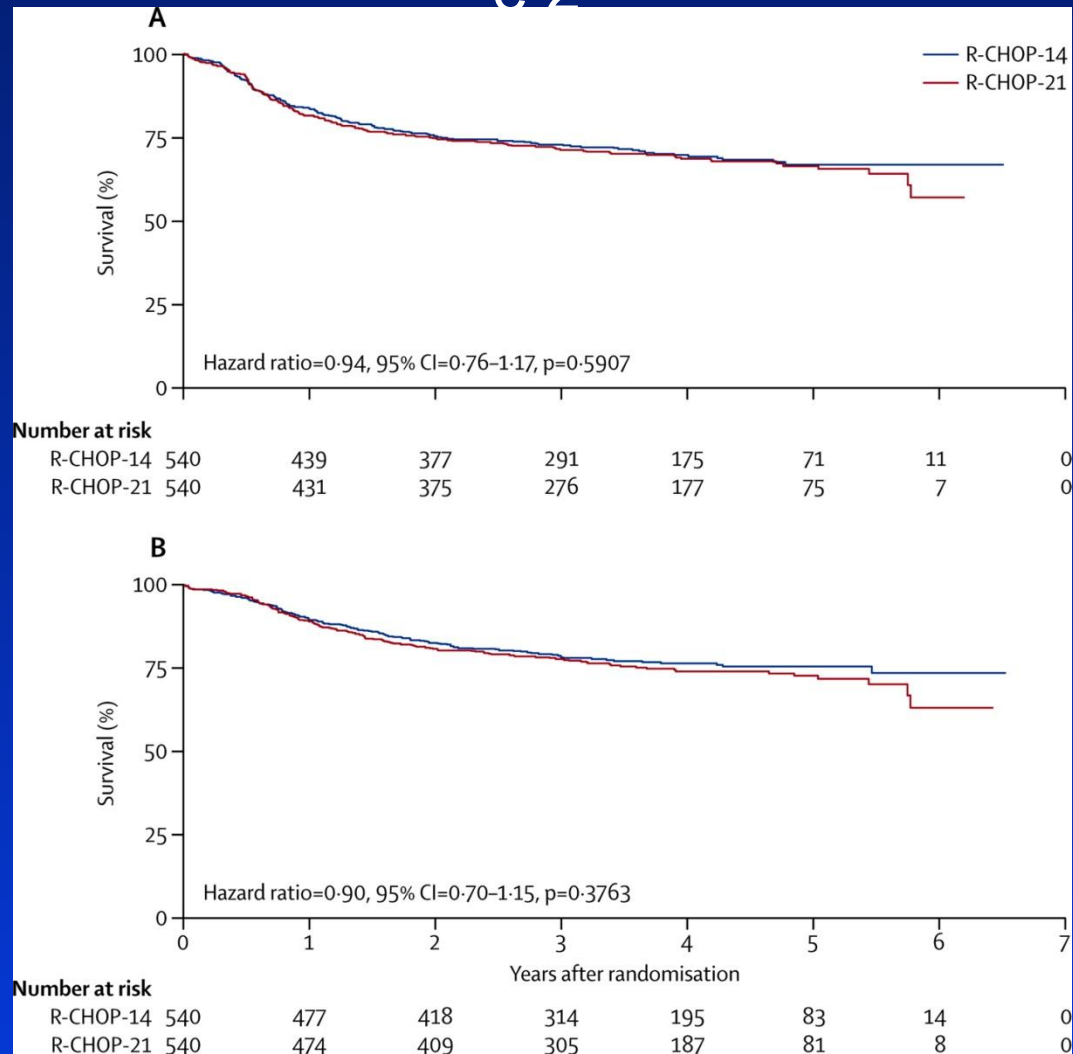
The Lancet

Volume 381, Issue 9880, Pages 1817-1826 (May 2013)

DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60313-X



Figure 2



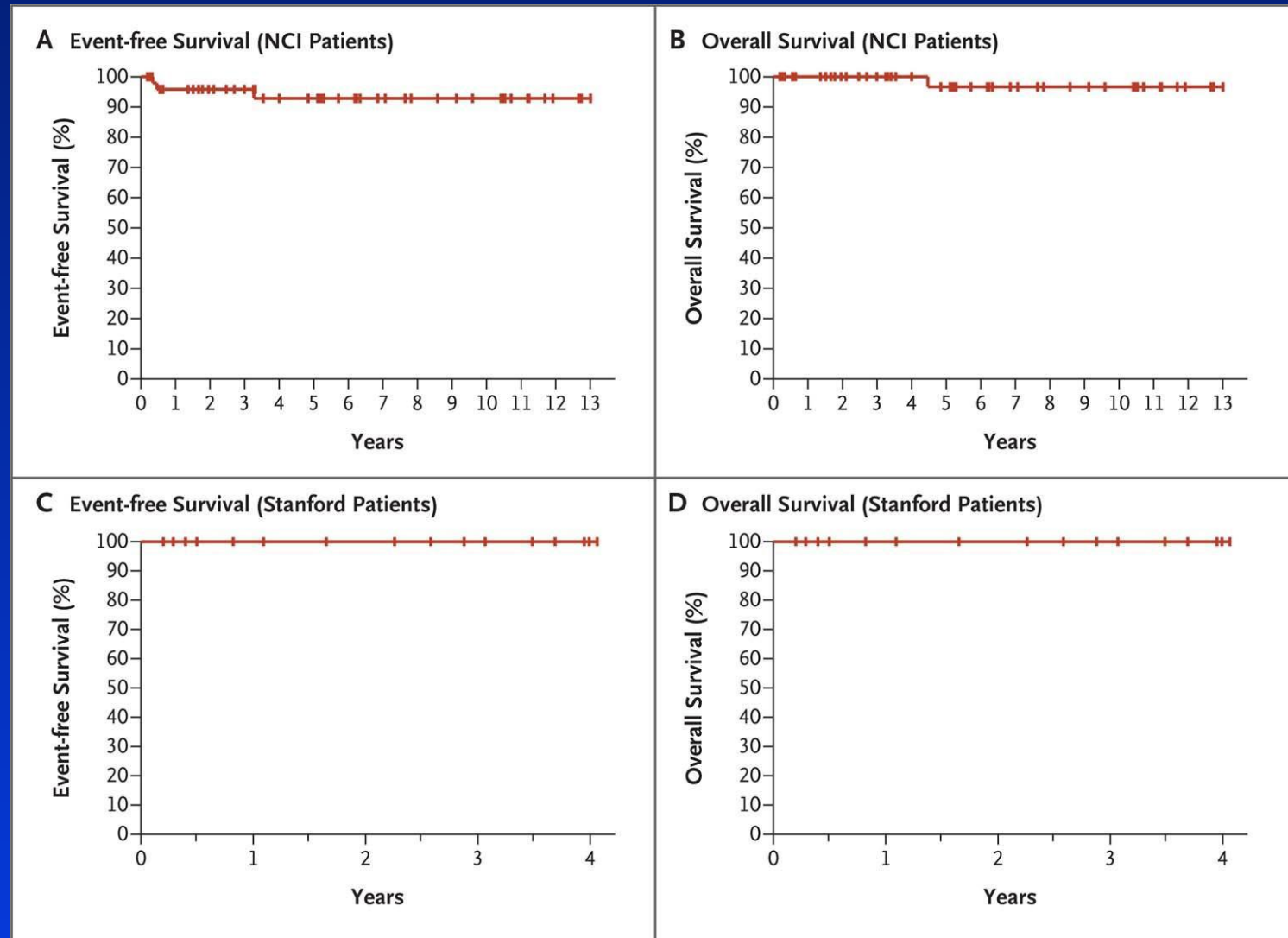
Pierwotny chłoniak śródpiersia (PMBCL)

- Podtyp DLBCL, stanowi ok. 10% wszystkich DLBCL.
- Zachorowania dotyczą głównie młodych kobiet.
- Objawy wynikają z istnienia dużej, rozległej masy węzłowej (bulky) w śródpiersiu, z często towarzyszącymi wysiękami w jamach opłucnowych i w jamie osierdza.
- Zespół żyły głównej górnej (duszność, kaszel, obrzęk twarzy i szyi, zaczerwienienie skóry).
- Choroba może dotyczyć także lokalizacji pozawęzłowych: płuc, nerek, przewodu pokarmowego lub OUN.

Pierwotny chłoniak śródpiersia

- Leczenie: agresywna chemioterapia, zazwyczaj konieczna jest także radioterapia na obszar śródpiersia

Kaplan–Meier Estimates of Event-free and Overall Survival of Patients with Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma Receiving DA-EPOCH-R, According to Study Group.



Chłoniaki złośliwe

monitorowanie leczenia

Kontrolne badania obrazowe / trepanobiopsja

ocena stopnia remisji choroby

Specyficzne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie

Badanie PET/CT – po zakończeniu leczenia

Znaczenie rokownicze

**Niezbędnym elementem jest terapia
wspomagająca i ochronna, prowadzona od
początku do końca choroby, obejmująca
m. in.: zwalczanie zakażeń, leczenie
przeciwbólowe, wyrównywanie zaburzeń
wodno-elektrolitowych, profilaktykę i leczenie
powikłań terapii cytotoksycznej.**

Chłoniaki nawrotowe

Immunochemioterapia / Chemioterapia

leczenie z wyboru

2-4 kursy chemioterapii II-go rzutu

DHAP / ESHAP / ICE / IGEV +/- rituksymab

**Chemioterapia wysokodawkowana wspomagana
przeszczepem szpiku kostnego**

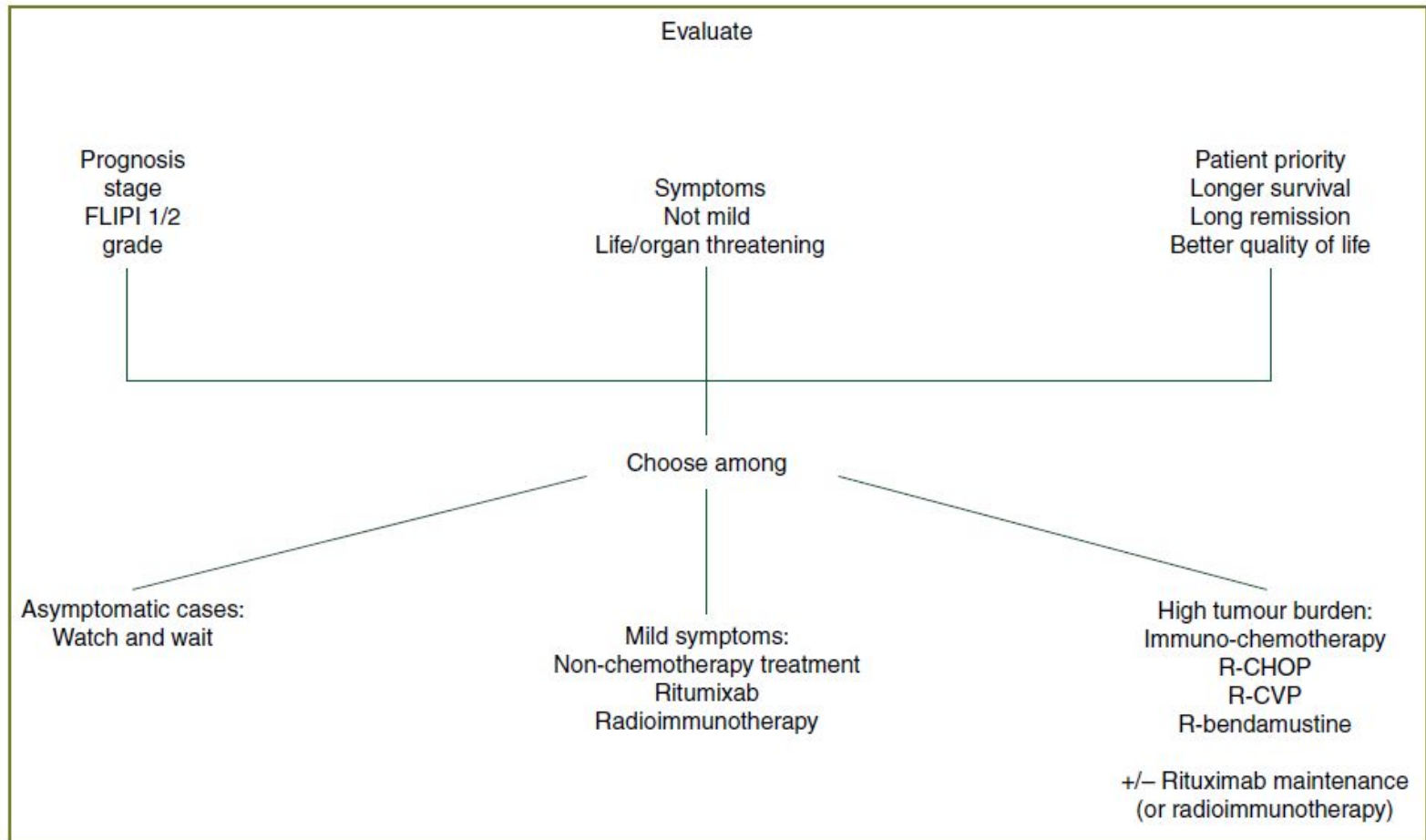
*w przypadku uzyskania odpowiedzi
na chemioterapię II-go rzutu*

Chłoniaki folikularne (FL)

- Drugi co do częstości podtyp NHL w Polsce
- Choroba uważana za nieuleczalną
- Mediana OS około 12 - 16 lat
- Powolny (indolentny) ale i nawrotowy przebieg kliniczny
- Obserwowane są SPONTANICZNE regresje choroby
- Głównie dotyczy obwodowych węzłów chłonnych
- Większość przypadków w III lub IV stopniu zaawansowania
- Zajęcie szpiku kostnego w 50% przypadków

ESMO Guidelines

FL - Therapeutic algorithm



Chłoniaki folikularne, CS I-II

Radioterapia (IFRT lub EFRT, 30-40 Gy)

*U chorych z dużą masą guza możliwe jest
zastosowanie wstępnej chemioterapii
(jak w stadiach zaawansowanych)*

Chłoniaki folikularne, CS III-IV, indukcja

Strategia „watch and wait”

*wdrożenie leczenia, gdy ujawniają się
symptomy aktywnej choroby*

Jeśli celem jest CR lub długotrwała remisja:

leczenie z wyboru :

R-CHOP / R-COP lub R-FC(M)

W innych przypadkach:

Rituksymab w monoterapii lub

chlorambucyl / cyklofosfamid +/- prednizon

Chłoniaki folikularne, CS III-IV, konsolidacja

Leczenie podtrzymujące:

leczenie z wyboru :

Rituksymab

inne:

Interferon+alfa

Chemioterapia wysokodawkowana

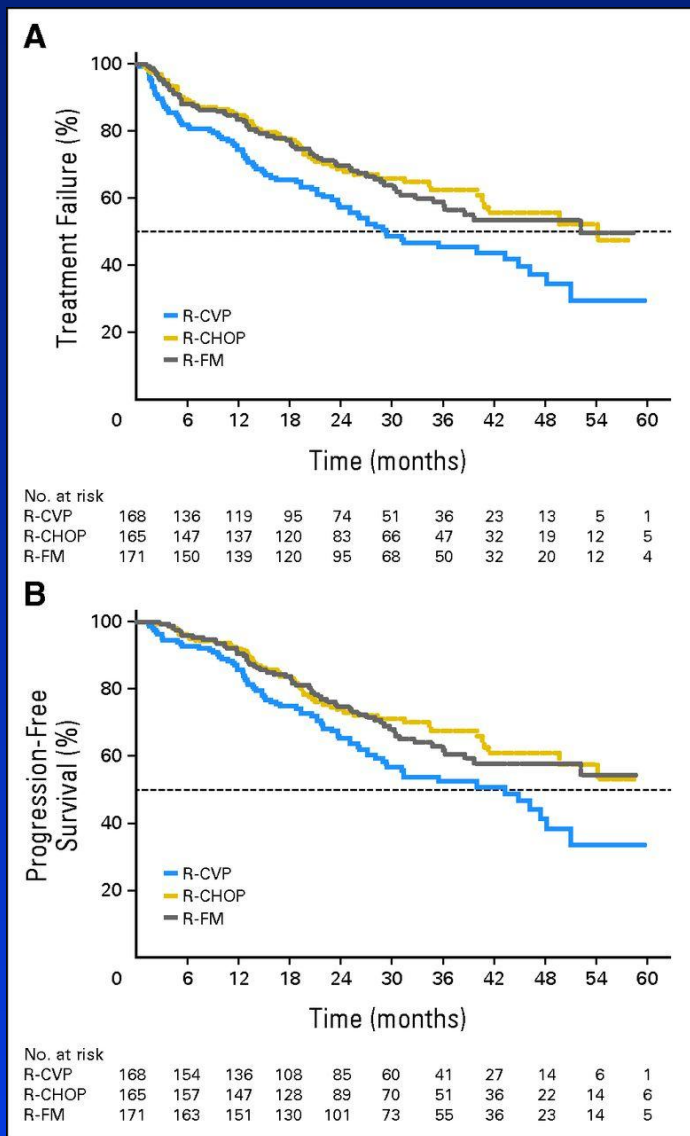
+ transplantacja szpiku kostnego

Radioimmunoterapia *(nie udowodniona skuteczność po rituksymabie)*

R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: Results of the FOLL05 Trial Conducted by the Fondazione Italiana Linfomi

- RR: 88%, 93%, and 91% for R-CVP, R-CHOP, and R-FM, respectively ($P=.247$).
- After a median follow-up of 34 months, 3-year TTFs were 46%, 62%, and 59% for the respective treatment groups (R-CHOP v R-CVP, $P=.003$; R-FM v R-CVP, $P=.006$; R-FM v R-CHOP, $P=.763$).
- Three-year progression-free survival (PFS) rates were 52%, 68%, and 63% (overall $P=.011$), respectively.
- 3-year overall survival was 95% for the whole series.

Kaplan-Meier analysis of probability of (A) time to treatment failure and (B) progression-free survival according to intention-to-treat principle.



Chłoniak z komórek płaszczu (MCL)

- Stanowi około 5%-10% wszystkich NHL
- Przebieg nawrotowy, oporny na leczenie
- Mediana OS około 4-5 lat
- Spektrum: od postaci blastoidnych do indolentnych
- Większość przypadków w IV stopniu zaawansowania
- Częsta lokalizacja pozawęzłowa (>90%): szpik kostny (90%), przewód pokarmowy (60%), wątroba (20%)

Chłoniaki z komórek płaszczu

Leczenie trudne

Indukcja: chemioterapia CHOP +/- rituksymab

Konsolidacja:

**brak standardu postępowania
chemioterapia wysokodawkowana
+ transplantacja szpiku kostnego**

Rokowanie jest niepomyślne

Choroba nawrotowa, oporna na leczenie

Pierwotne chłoniaki OUN

Rokowanie jest niepomyślne

**Wysokodawkowany metotreksat
+/- wysokodawkowany arabinozyd cytozyny
lub arabinozyd cytozyny i. th.**

Radioterapia OUN

Chłoniaki strefy brzeżnej w tym chłoniaki MALT

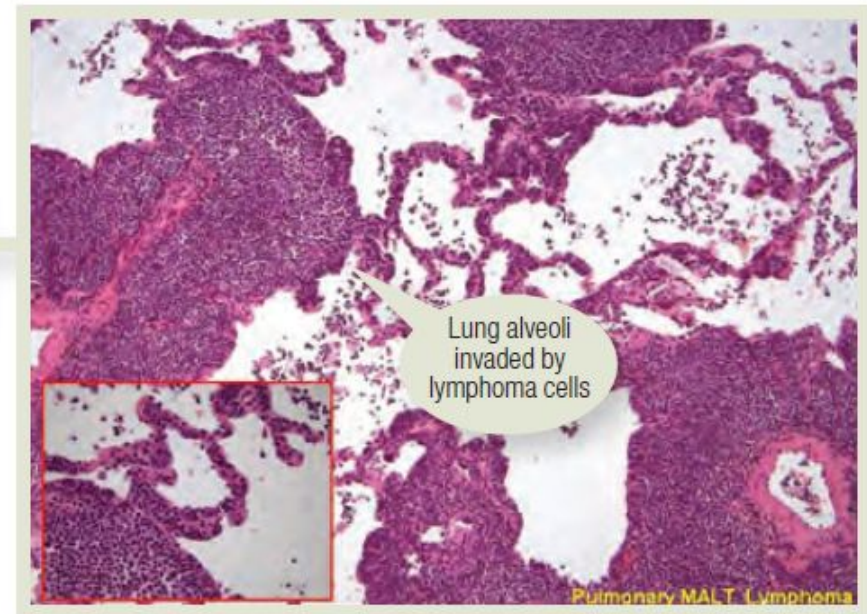
- Mogą rozwinąć się w KAŻDEJ okolicy ciała
- Najczęściej są to chłoniaki z lokalizacją pozawęzłową
- MALT – Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
 - występująca fizjologicznie w pewnych okolicach pozawęzłowych, np. kępki Peyera
 - nabyta najczęściej w wyniku stanu zapalnego (autoimmunologicznego) – np. choroba Hashimoto (thyroiditis), choroba Sjogrena (gruczoły ślinowe/łzowe), *Helicobacter pylori* (gastritis)
- *Helicobacter pylori*, *Chlamydia psittaci*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*

Pathology

MALT lymphomas are a subtype of **marginal zone lymphomas** (MZL), deriving from the marginal zone of lymphoid follicles.

They develop in extranodal sites (i.e. outside the LN). The MALT acronym represents the “**Mucosa-Associated Lymphoid Tissue**”.

It is composed of morphologically heterogeneous small B cells, and scattered, large cells (blasts) as in the marginal zone of reactive follicles.



The disease can occur at **any anatomical site**: **stomach** (most common site), thyroid, salivary glands, lung, orbits/conjunctiva, breast, skin, and others.

Epidemiology and biology

Many MALT lymphomas originate from lymphoid tissue acquired in the background of a **chronic inflammation**, caused by an autoimmune disorder or by infections.

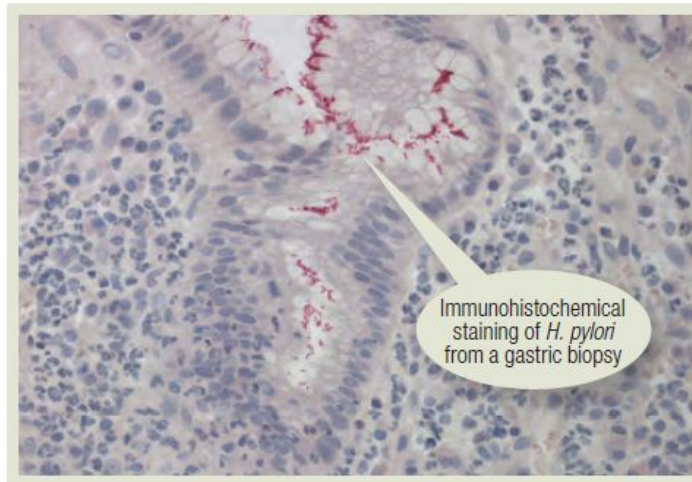
Somatic hypermutation and intraclonal variation of the *IgHV* genes are consistently found, suggesting a continuous **antigen-driven process**.

Hashimoto's thyroiditis or Sjögren's syndrome have been linked to MALT lymphomas of the thyroid and of the lachrymal and salivary glands, respectively.

THE MALT CONCEPT

Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

- Native MALT
normally present in certain extranodal sites (e.g. Peyer's patches)
- Acquired MALT
where lymphoid tissue is not a natural component (e.g. Sjögren, Hashimoto, *H. pylori*-gastritis)



In **gastric MALT** lymphoma there is evidence that a chronic infection with *Helicobacter pylori* has a pathogenetic role.

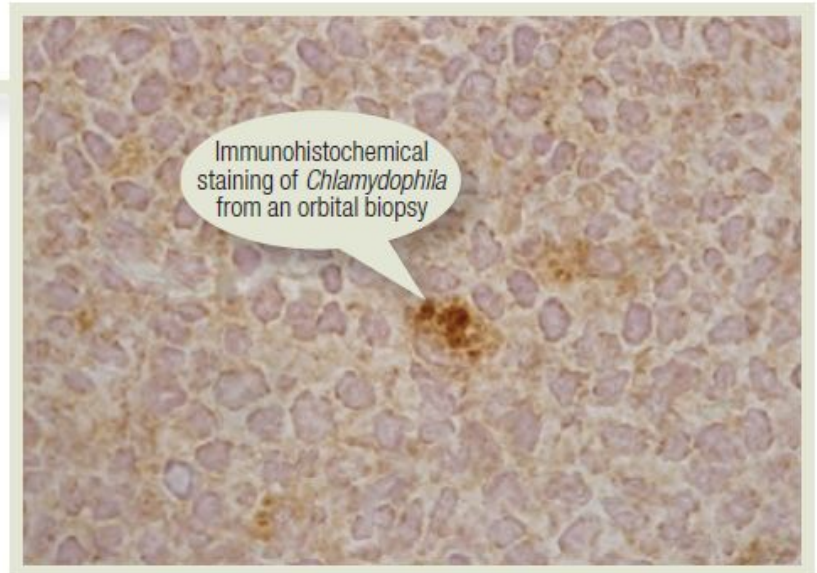
A history of chronic *H. pylori* infection is present in most patients with gastric MALT lymphoma and the bacterium can usually be detected in the stomach.

Eradication of *H. pylori* infection with antibiotics and proton pump inhibitors results in histological regression in ~75% of gastric MALT lymphomas.

Other infectious agents are linked to non-gastric MALT lymphomas. *Chlamydomophila psittaci* has been associated with ocular adnexa lymphoma.

Other examples are *Borrelia burgdorferi* in cutaneous lymphomas and *Campylobacter jejuni* in immunoproliferative small intestinal disease (IPSID).

Eradication of these agents is also reported to induce MALT lymphoma regression in some cases, but the evidence is less solid than for *H. pylori*.



Chłoniak typu MALT żołądka

Eradykacja *Helicobacter pylori*

Inne:

Chemioterapia

Radioterapia

Leczenie chirurgiczne

Endoskopowa monitorowanie leczenia

Anti-H. pylori treatment is the initial choice for localized gastric MALT lymphoma. After 4-6 weeks a breath test should be performed to confirm *H. pylori* eradication.

Triple therapy (a proton pump inhibitor, clarithromycin, amoxicillin or metronidazole) is the most frequently used regimen to eradicate the microorganism.

Criteria for *histological response evaluation* are controversial. Differences in response rate in different studies can be due to the non-standardized criteria.

Response to antibiotics in localized gastric MALT lymphoma

Reference	No. of Patients	Complete Remission (CR) Rate	Time to CR (Months)	No. of Reported Relapses
Savio, 1996	12	84%	2-4	0
Pinotti, 1997	45	67%	3-18	2
Neubauer, 1997	50	80%	1-9	5
Nobre Leitao, 1998	17	100%	1-12	1
Steinbach, 1999	23	56%	3-45	0
Montalban, 2001	19	95%	2-19	0
Ruskone-Formestaux, 2001	24	79%	2-18	2
Hancock, 2009	231	46%	3-24	17

Gastric MALT lymphoma usually regresses *within 6 months* after *H. pylori* eradication but delayed (>12 months) responses have been reported.

Endoscopic follow-up is recommended with multiple biopsies at 3-6 months after antibiotics, and then twice a year for 2 years.

Minimal residual disease is sometimes seen, but can be safely followed with watchful waiting in patients without symptoms or clinical/endoscopic progression.



Węzłowe / pozawęzłowe chłoniaki strefy brzeżnej

**Generalnie leczenie podobnie jak
chłoniaka folikularnego**

Chłoniaki z obwodowych komórek T

Chemioterapia CHOP

Chłoniaki anaplastyczne *ALK+*

Chorzy w młodym wieku

Dobre rokowanie

Chemioterapia CHOP

Pierwotne chłoniaki skórne
mycosis fungoides, zespół Sezary`ego

PUVA (psoraleny + UVA), UVB

Cytostatyki miejscowo

Radioterapia

PUVA + interferon / retinoidy

Beksaroten

Denilukin diftitox

Chemioterapia systemowa

Cutaneous T-cell lymphomas (CTCL): Mycosis fungoides

Primary cutaneous lymphomas (PCL) are NHL that present in the skin without evidence of extracutaneous involvement.

PCL differ in clinical behavior, prognosis, and treatment from nodal lymphomas involving the skin secondarily, and are therefore classified separately.

The different types of cutaneous T-cell (CTCL) and cutaneous B-cell lymphoma (CBCL) have characteristic clinico-pathological features.



Limited patches (stage IA)



Skin tumors (stage IIB)



Patches and plaques over >10% of skin surface (stage IB)



Mycosis fungoides (MF) is the most common type of CTCL with an annual incidence of 0.3/100 000. It mainly affects adults.

The course is indolent (years to decades) with slow progression from patches and plaques to tumors. Less than 25% of patients develop nodal or visceral disease.

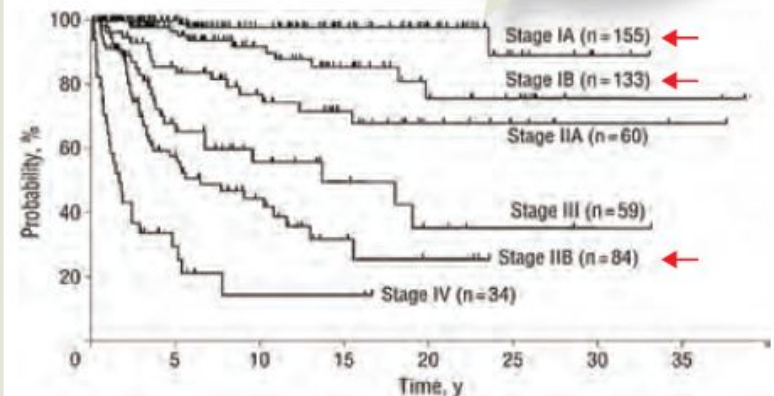
Histologically, the early stages of MF show infiltration of **atypical CD4+ T cells** with convoluted and hyperchromatic nuclei into the epidermis (arrows).

Treatment and prognosis are dependent on stage, including type/extent of skin lesions (patch, plaque, or tumor) and the presence of extracutaneous disease.

Skin-limited disease is treated with skin-directed therapies, including topical steroids, topical nitrogen mustard, phototherapy (PUVA, UVB), or RT.

In refractory disease these therapies are combined with α -IFN or retinoids. Systemic chemotherapy is given in case of nodal or visceral disease (stage IV).

Ann Arbor staging is not used in patients with MF/SS but there is a specific staging classification for MF/SS



CTCL other than MF

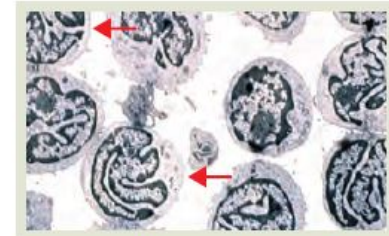
Sezary syndrome is a leukemic form of CTCL defined by a pruritic erythroderma, enlarged LN, and clonal CD4+ T cells in skin and blood (Sezary cells).

In addition, alopecia, palmoplantar hyperkeratosis, and onychodystrophy may be present. **Differentiation** from benign forms of **erythroderma** may be difficult.

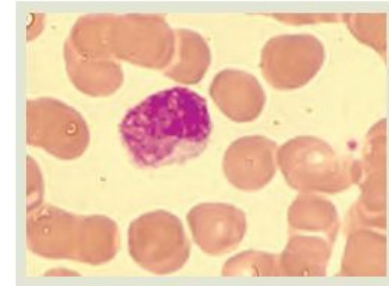
The **prognosis** is generally poor (5-year OS: 25%). Treatment options are extracorporeal photopheresis (+/- α -IFN) or low-dose prednisone plus chlorambucil.



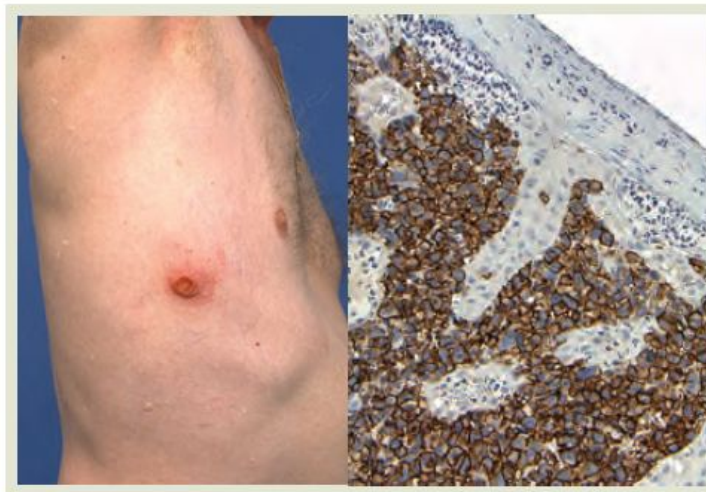
Erythroderma



Sezary cells, cerebriform nucleus (electronic micrograph)



Sezary cell (blood smear)



CD30 staining

Cutaneous anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a tumor of large anaplastic or pleomorphic CD30+ cells. Most patients present with a solitary (ulcerating) tumor.

A similar histology can be seen in **lymphomatoid papulosis** (recurrent, self-healing papules) and **transformed MF**. Thus, clinicopathological correlation is crucial.

The **prognosis** of cutaneous ALCL is **excellent** (5-year OS $\approx$ 90%). Solitary lesions can be treated with RT or surgery, multifocal lesions with low-dose MTX.

Primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas, unspecified (including some rare subtypes) often present with rapidly growing (ulcerating) tumors.

Histology: diffuse infiltrates of medium to large cells, usually with pleomorphic nuclei. Phenotype: CD4+, CD8+ or CD4-, CD8-, often with expression of cytotoxic proteins.

These lymphomas have an aggressive clinical course and should be treated with multiagent chemotherapy. The prognosis is poor (5-year OS: <20%).

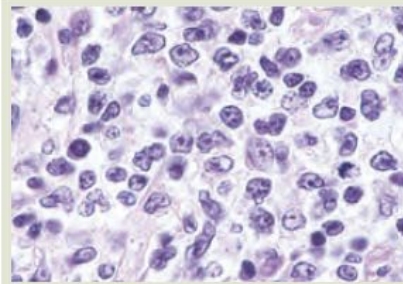


Cutaneous B-cell lymphomas (CBCL)

Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma may present with solitary, localized, or multifocal lesions, often located on the trunk and arms.

Histologically, they are composed of small B cells, including marginal zone B cells, lymphoplasmacytoid cells, and monotypic plasma cells.

This is an indolent type of lymphoma, which can be managed easily by (intralesional) steroids, excision, or RT. Extracutaneous dissemination is rare.



Large cells with cleaved nuclei

Primary cutaneous follicle center lymphoma generally presents with localized lesions on the trunk or scalp, and uncommonly with generalized skin lesions.

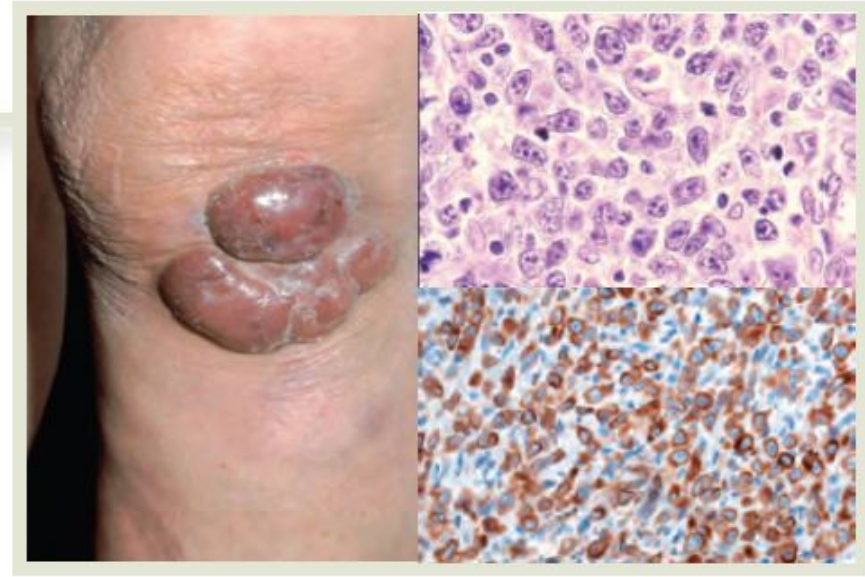
Histologically, it consists mainly of medium-sized to large centrocytes and variable numbers of centroblasts. The growth pattern may be diffuse, follicular, or mixed.

Local RT is the first choice of treatment. The prognosis is excellent with a 5-year OS >90%. Extracutaneous dissemination is uncommon.

Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type characteristically presents with tumors on the (lower) legs in elderly patients, particularly in women.

Histology shows confluent sheets of large cells with round nuclei and prominent nucleoli (centroblasts and immunoblasts). *Bcl-2* is strongly expressed.

The prognosis is intermediate with a 5-year OS $\approx$ 50%. *R-CHOP* is the first line of treatment. For small solitary lesions, RT may be considered.



BCL2

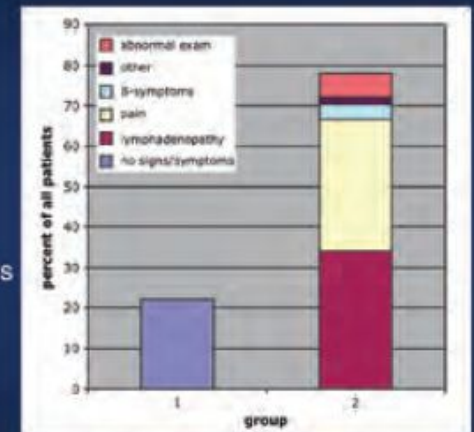
Obserwacja po leczeniu

After achieving remission, patients should undergo **follow-up** with regular history, physical examination, blood counts, and biochemistry analysis.

There is no evidence to support regular **surveillance by CT** or other imaging techniques, as relapses are identified by patients or physicians in >80% of cases.

Follow-up with **surveillance PET** can detect relapses a few months earlier, but this does not impact on the clinical management or on patients' survival.

Lymphoma relapse: symptomatic vs. asymptomatic recurrence



Recurrent NHL

Recommended follow-up examinations in Hodgkin lymphoma patients

Examination times	1 st year				2 nd to 4 th year	From 5 th year
	Month 1	Month 3	Month 6	Month 12	Every 6 months	Every year
Examination of the body	X	X	X	X	X	X
Case history	X	X	X	X	X	X
Laboratory examinations:						
Differential blood count		X	X	X	X	X
ESR, CRP		X	X	X	X	X
TSH		X	X	X	X	X
Echocardiography	X			X	X ²⁾	X
ECG	X			X	X ²⁾	X
Computed tomography ¹⁾ (if PR)		X		X		
Chest X-ray (if no CT)		X		X	X ²⁾	X
Pulmonary function				X		
Abdominal ultrasound		X		X	X ²⁾	X

¹⁾ further CTs are recommended depending on suspicious findings

²⁾ imaging examinations once a year

Powikłania skojarzonej terapii chłoniaków złośliwych

Potencjalnie śmiertelne

- **Ostra białaczka szpikowa**

wzrost ryzyka 5 - 8 lat po leczeniu

- **Chłoniak złośliwy**

ryzyko od 1.2% do 2.1% w ciągu 15 lat od leczenia

- **Guzy lite (np. rak piersi, płuca)**

prawd. wzrost ryzyka 10-15 lat po leczeniu

- **Posocznica bakteryjna**

(jako powikłanie splenektomii lub napromieniania śledziony)

Powikłania skojarzonej terapii chłoniaków złośliwych

Poważne

- **Toksyczne uszkodzenie mięśnia sercowego**
(napromienianie, antracykliny)
- **Zwłóknienie płuc**
(napromienianie, bleomycyna)
- **Niepłodność**
może dotyczyć zarówno kobiet jak i mężczyzn
- **Niedoczynność tarczycy**
- **Infekcje oportunistyczne**
- **Zaburzenia psychiczne / zespół przewlekłego zmęczenia**

