

Diagnostyka i leczenie chłoniaków

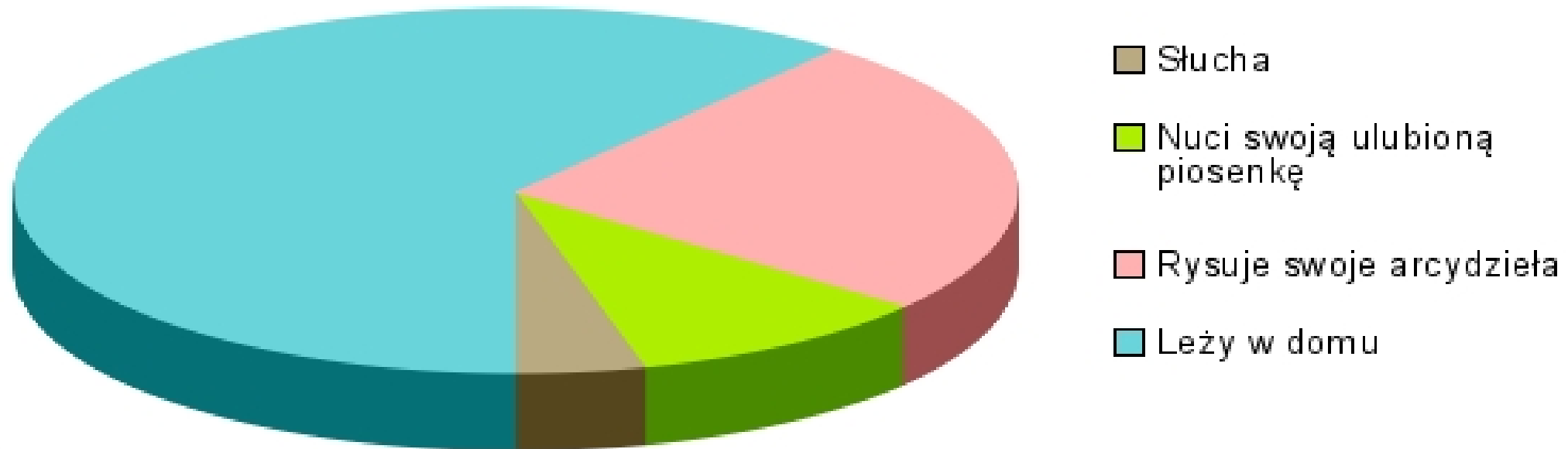
Dr hab. n. med. Maciej Kaźmierczak



Warszawa 10.10.2018



Co robi student na wykładzie?



Nowotwory układu chłonnego (chłoniaki)

to grupa kilkudziesięciu nowotworów wywodzących się z układu chłonnego, zróżnicowana pod względem histopatologicznym i klinicznym.

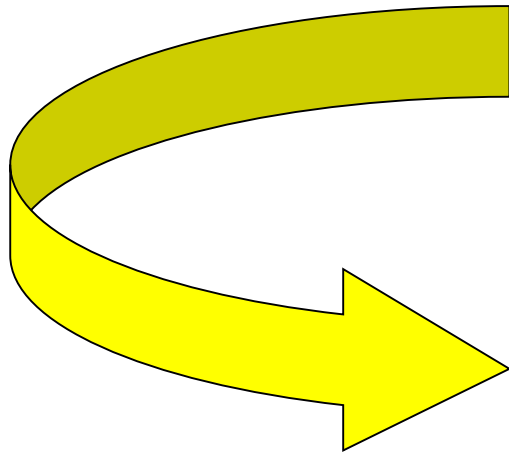
*

Zachorowania na nowotwory układu chłonnego stanowią około 5% wszystkich nowotworów u ludzi.

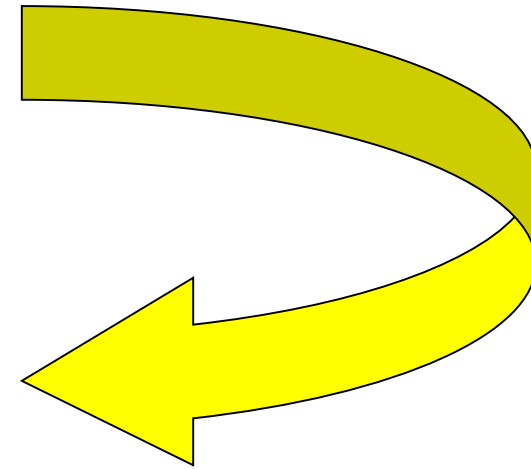
*

Podstawą podziału nowotworów układu chłonnego jest klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2016 roku.

Chłoniaki



HODGKINA



NIE-HODGKINA

Nowotwory układu chłonnego (chłoniaki)

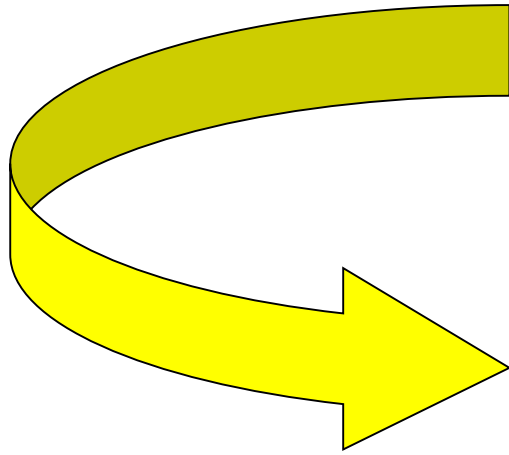
Ze względu na specyficzny obraz kliniczny oraz stosunkowo dużą częstość występowania z chłoniaków nie-Hodgkina zazwyczaj wyodrębnia się i omawia oddzielnie

szpiczaka plazmocytozowego

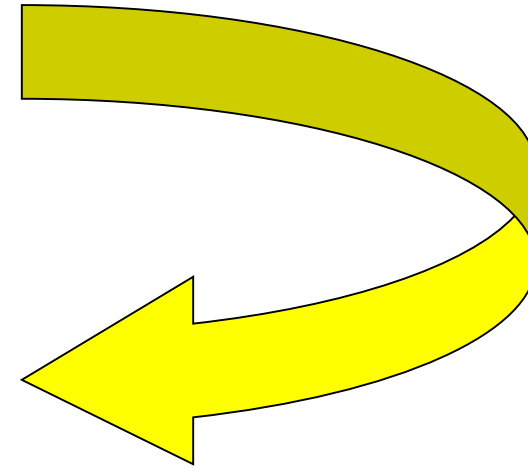
oraz

przewlekłe białaczki limfocytowe.

Chłoniaki



HODGKINA



NIE-HODGKINA

Historia

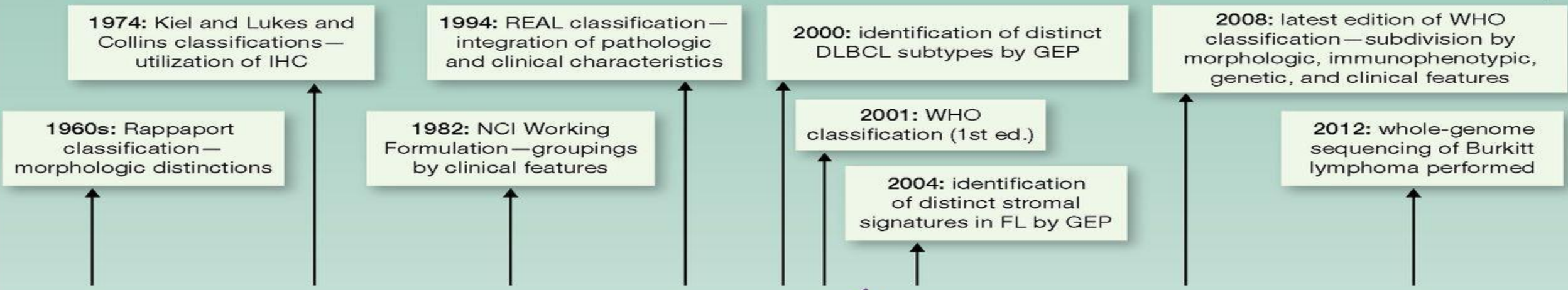


- **Malpighi**-1665
- **Hodgkin**-(1798-1866),1832- '*Enlargement of the lymph nodes and spleen accompanied by anemia*'-England-Guy's Hospital
- **Samuel Wilks**-1865 '*Enlargement of the Lymphatic Glands and Spleen (or Hodgink's Disease)*
- **Greenfield**-1878-pierwszy opis komórek
- **Goldmann**-1892 (barwnik Ehrlicha)
- **Sternberg**-1898-dokładny opis komórek i ich charakterystyka
- **Reed**-1902-kwasochłonność jąderek
- **Seif i Spriggs**-1967-bad.cytogenetyczne

Milestones in the classification and characterization of lymphoma

Morphologic and clinical

Integration of genomics



1960 1970 1980 1990 2000 2005 2010 2014



Era of conventional cytotoxic therapies

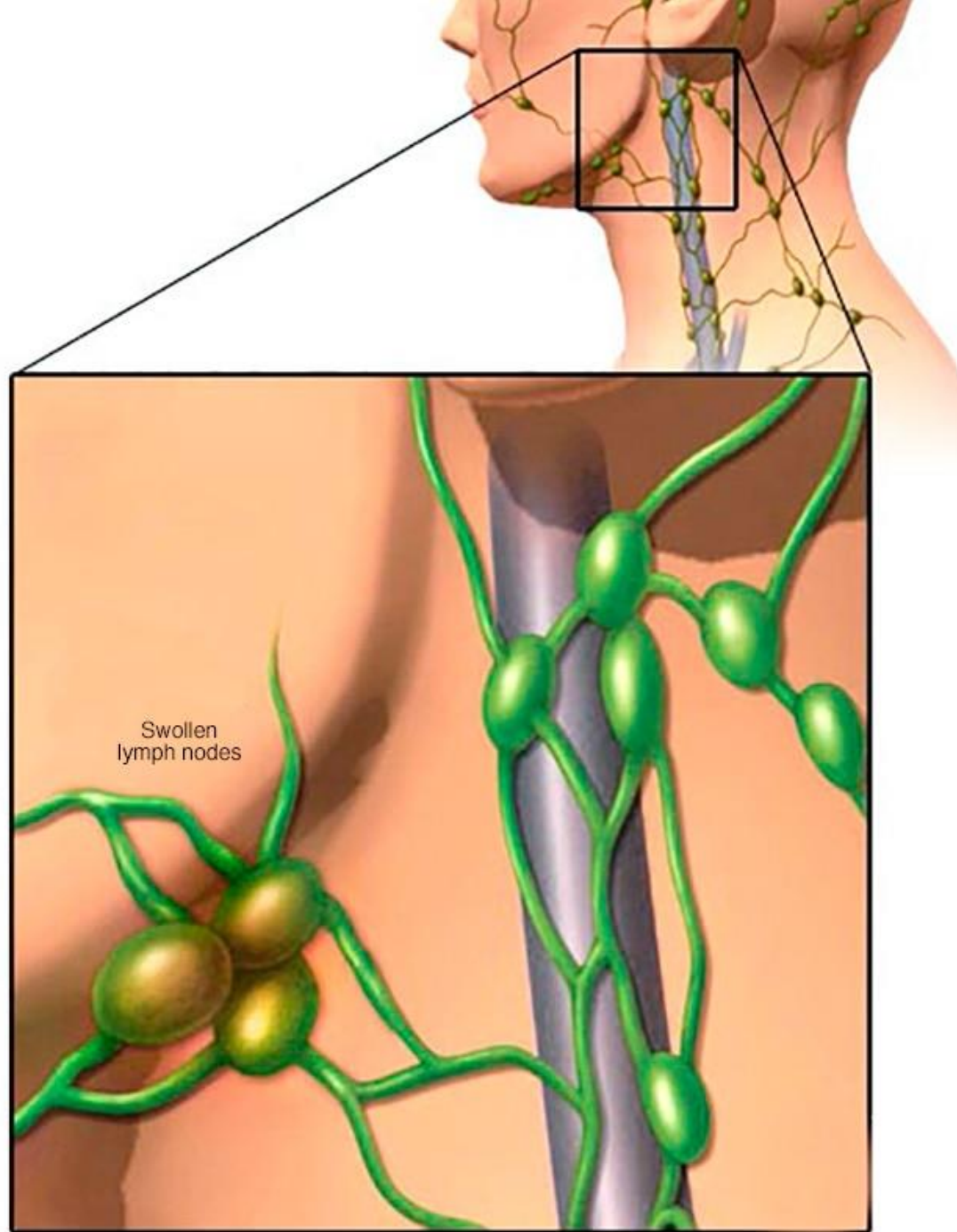
Era of novel targeted therapies

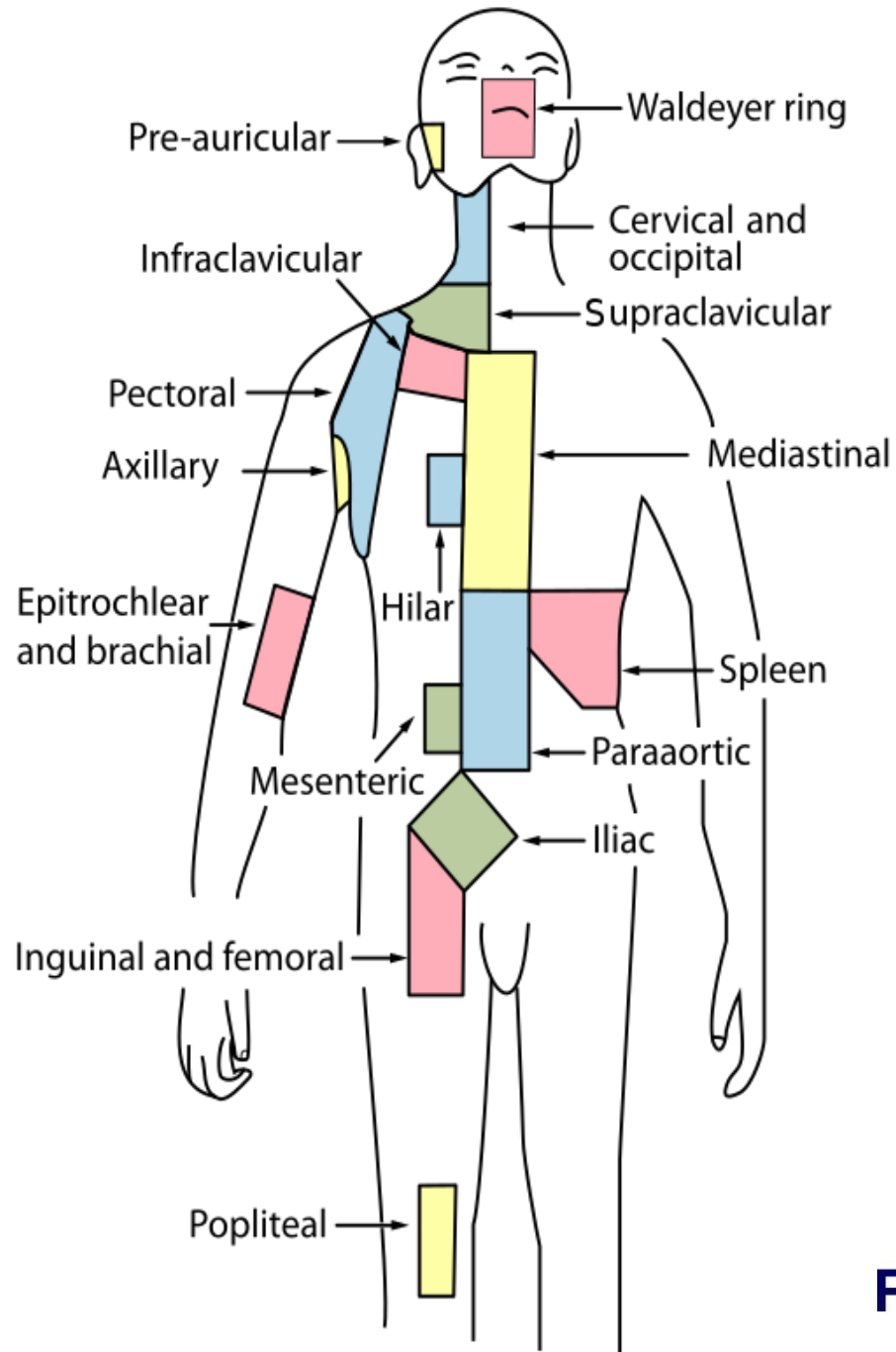
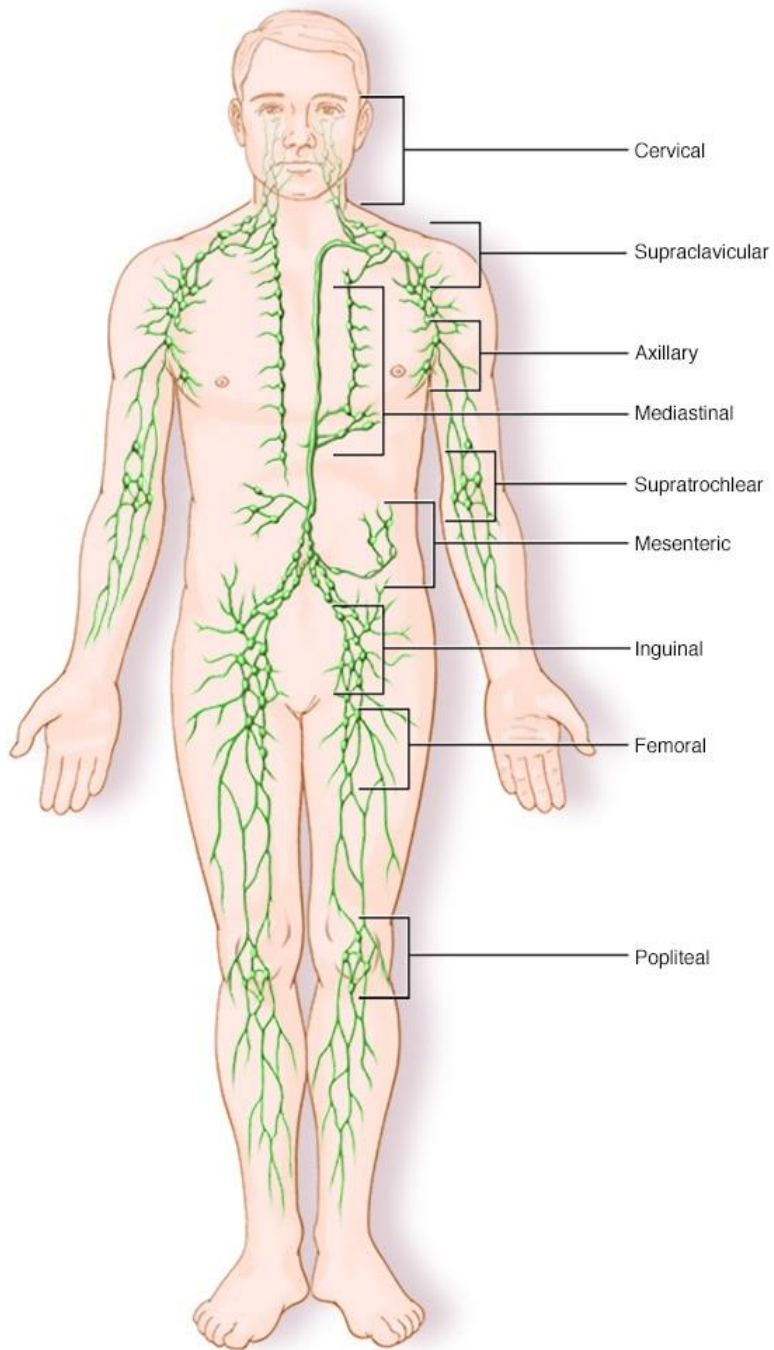
Milestones in the approval of new drugs for the treatment of lymphoma

Chłoniak Hodgkina

- jest chorobą nowotworową układu chłonnego - zajmuje węzły chłonne oraz pozawęzłową tkankę limfatyczną (śledziona, migdałki)
- może zająć również narządy pozawęzłowe







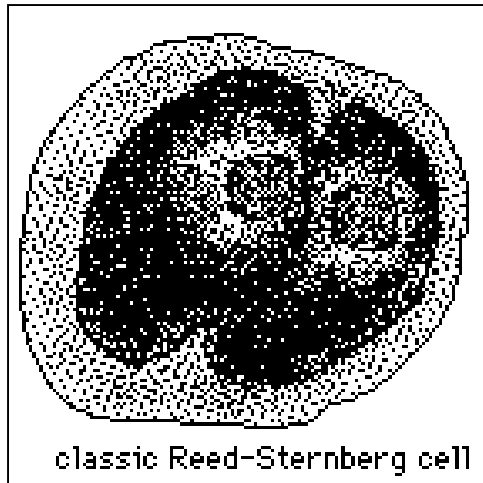
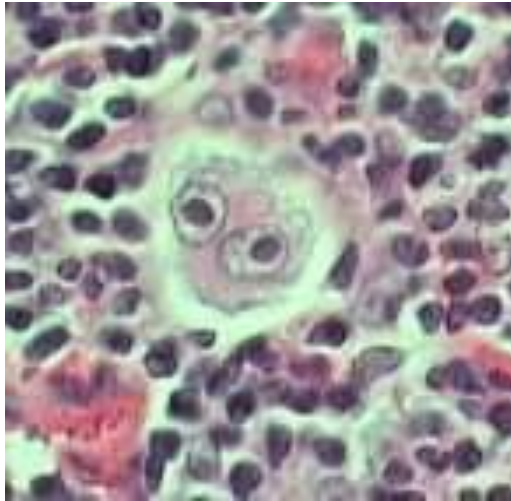
Chłoniak Hodgkina

- charakteryzuje się obecnością olbrzymich nowotworowych komórek Reed-Sternberga o wielopłatowym 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 Reed - Sternberga



classic Reed-Sternberg cell

Duże, dwu lub wielojądrowe, czasem z jądrem płatowym, z charakterystycznymi, kwasochłonnymi jąderkami, zajmującymi ok. 1/3 części jądra, czasem z jasnym halo wokół jąderka - wyraz brzeżnego zagęszczenia chromatyny z pozostawieniem pustej przestrzeni wokół jąderka, cytoplazma obfita, od kwaso- do obojętnochłonnej

HODGKIN LYMPHOMA

CLONAL B-CELL MALIGNANCY THAT DEVELOPS WITHIN THE LYMPHATIC SYSTEM

THERE'S SOMETHING WRONG WITH YOU.

WHO?

THE MALIGNANT REED-STERNBERG CELL TYPICALLY HAS A BILOBED NUCLEUS THAT GIVES AN "OWL'S EYES" APPEARANCE

DIAGNOSIS: EXCISIONAL LYMPH NODE BIOPSY

SPREADS IN AN ORDERLY FASHION TO ADJACENT NODES

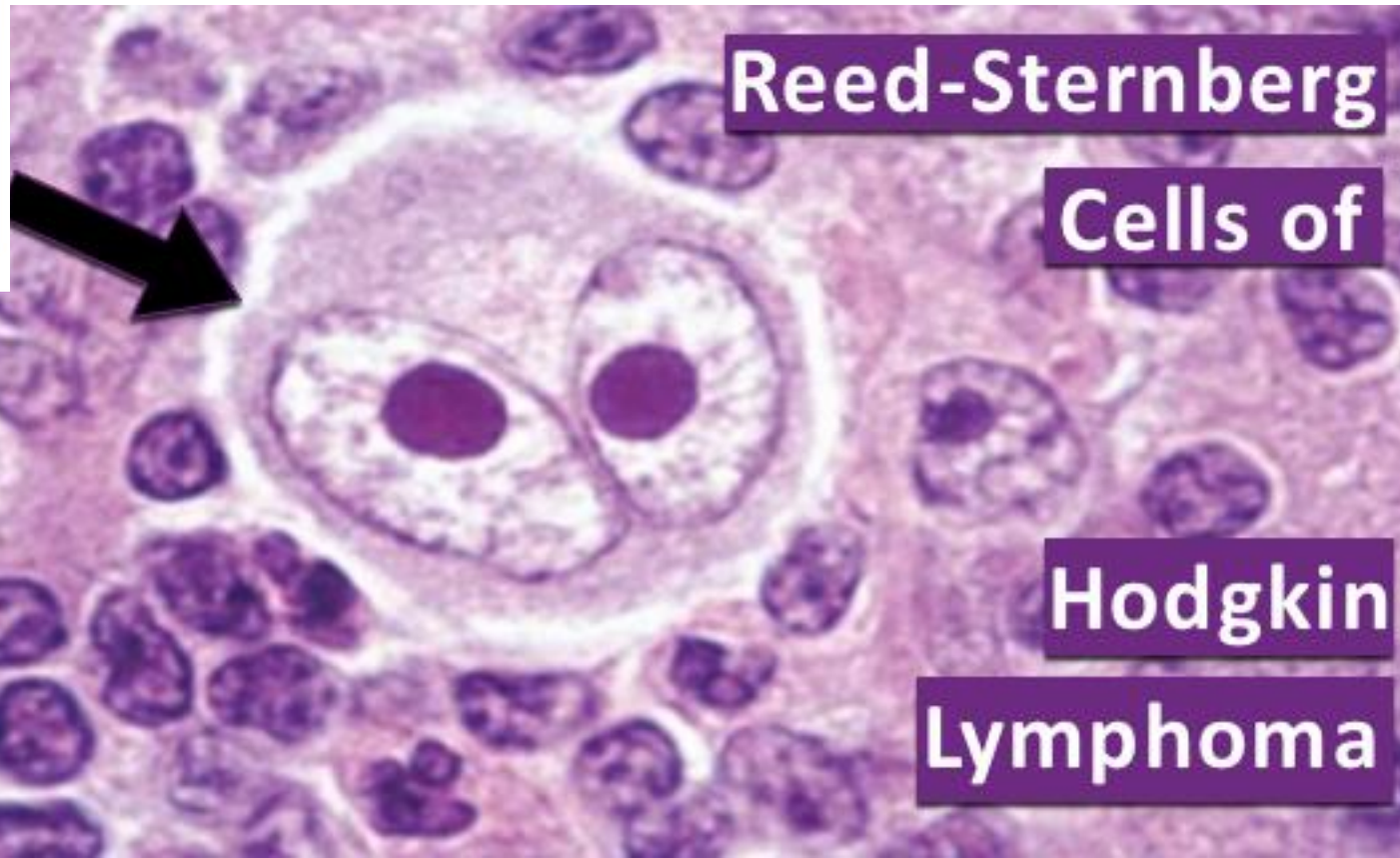
IT'S SPREADING TO YOU NEXT!

WHO?

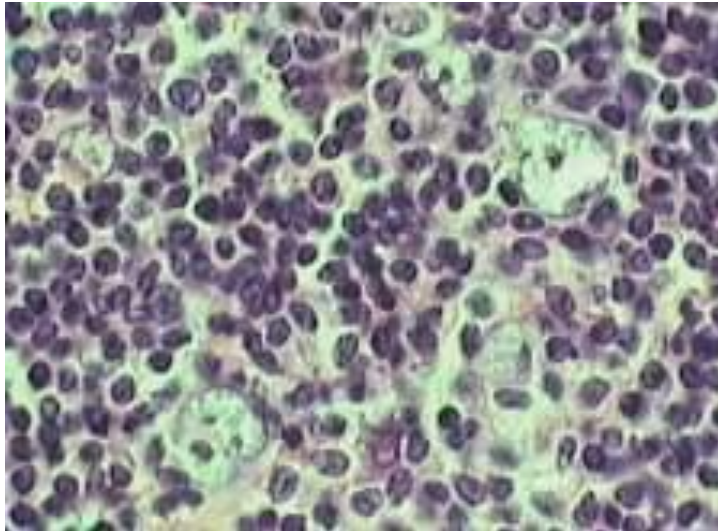
PAINLESS LYMPHADENOPATHY, CONSTITUTIONAL "B" SYMPTOMS (FEVER, NIGHT SWEATS, WEIGHT LOSS), PRURITUS, HEPATOSPLENOMEGALY

WWW.MEDCOMIC.COM

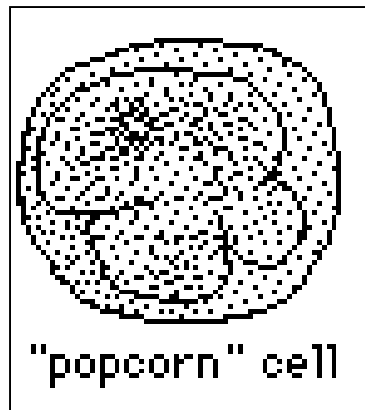
© 2018 JORGE MUNIZ



Komórka L-H



- limfocytowo-histiocytowy-kom.
"kukurydziana-popcorn"
- kom. duża, śr. obfita, b. jasna cytoplazma, poliploidalne jądro o "poskręcanym" obrzeżu, b. małe, niewidoczne jąderko



Komórki mikrośrodowiska

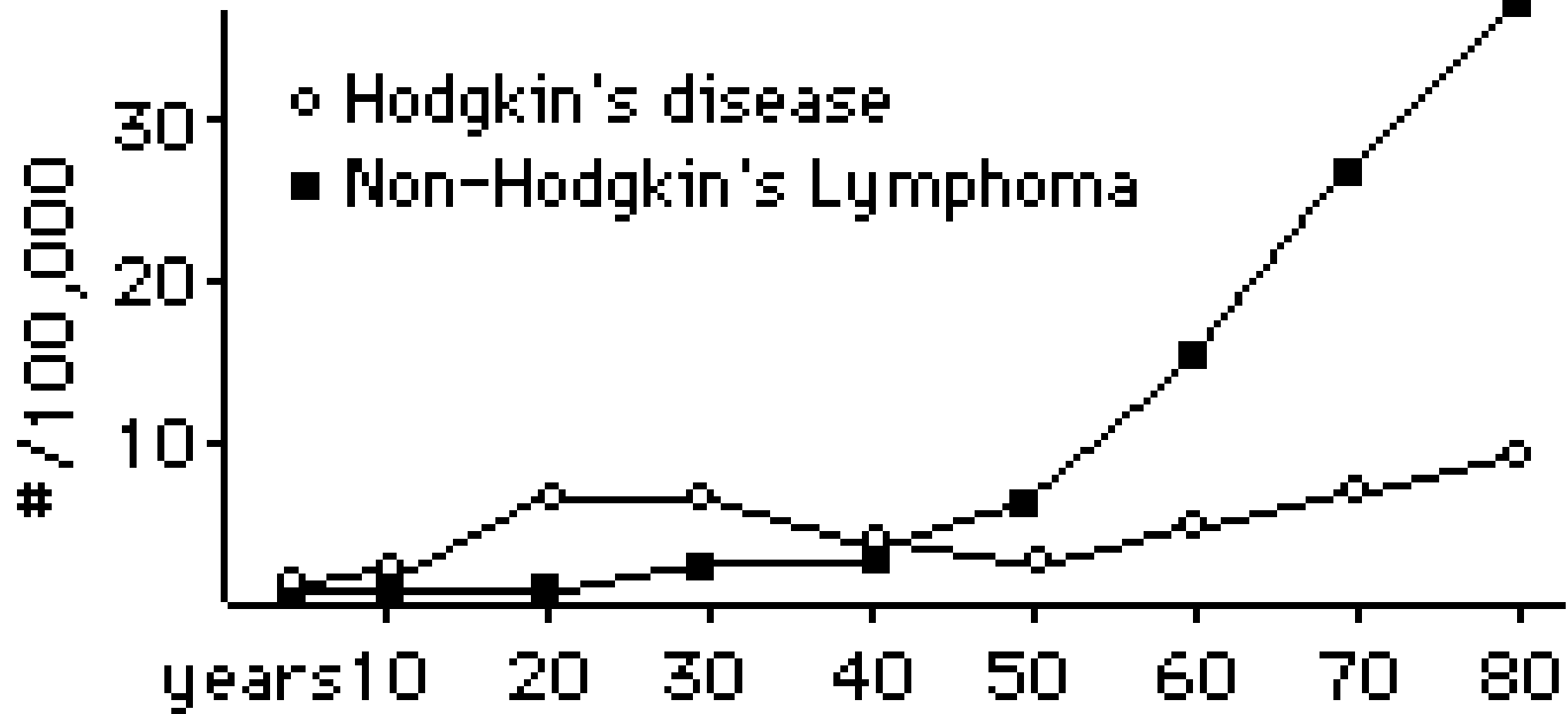
- W nacieku ziarnicznym – rozproszone komórki H/RS są otoczone przez komórki mikrośrodowiska: limfocyty B, T, plazmocyty, komórki zrębu, granulocyty, makrofagi, fibroblasty czy komórki dendrytyczne.

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,
- Przewaga rasy białej oraz mężczyzn (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 wystąpienia chłoniaka Hodgkina

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

Obraz kliniczny

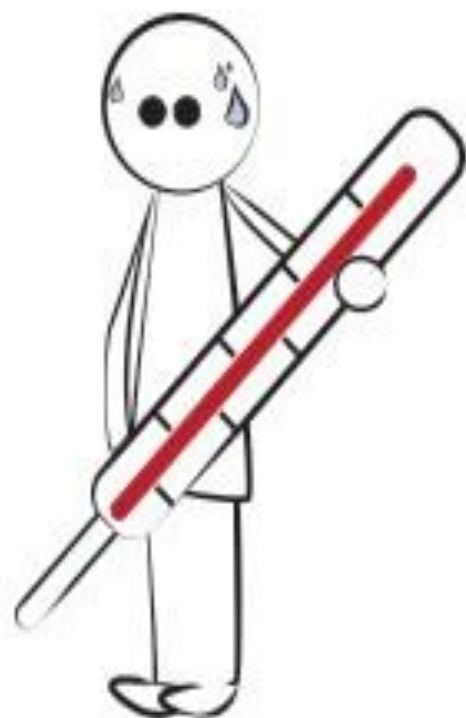
OBJAWY TYPOWE

- Objawy ogólne (systemowe):
 - gorączka
 - nocne poty
 - spadek masy ciała
- Świąd skóry
- Objawy miejscowe związane z występowaniem powiększonych węzłów,
- Objawy związane z zajęciem narządów pozawęzłowych

OBJAWY NIETYPOWE

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

OBJAWY OGÓLNE TOWARZYSZĄCE CHŁONIAKOWI



GORĄCZKA



ZLEWNE POTY



UTRATA WAGI

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:

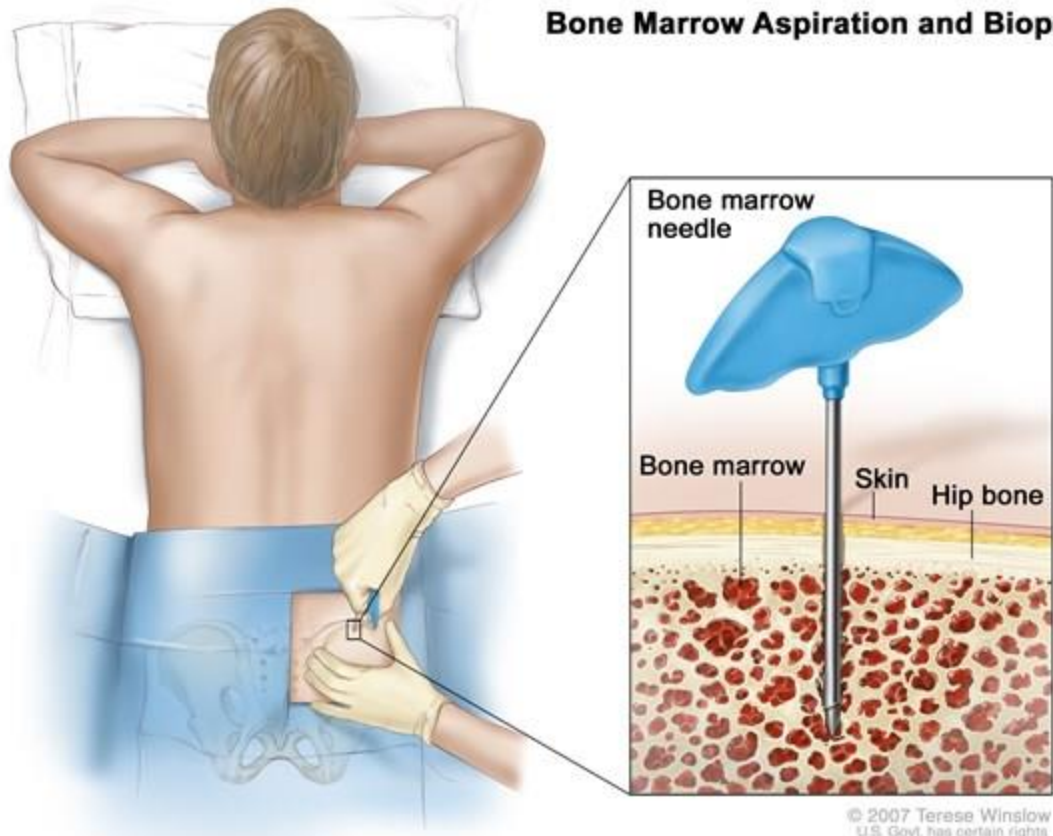
- **Wywiad**
- **Badanie fizykalne**

Ocena zaawansowania klinicznego

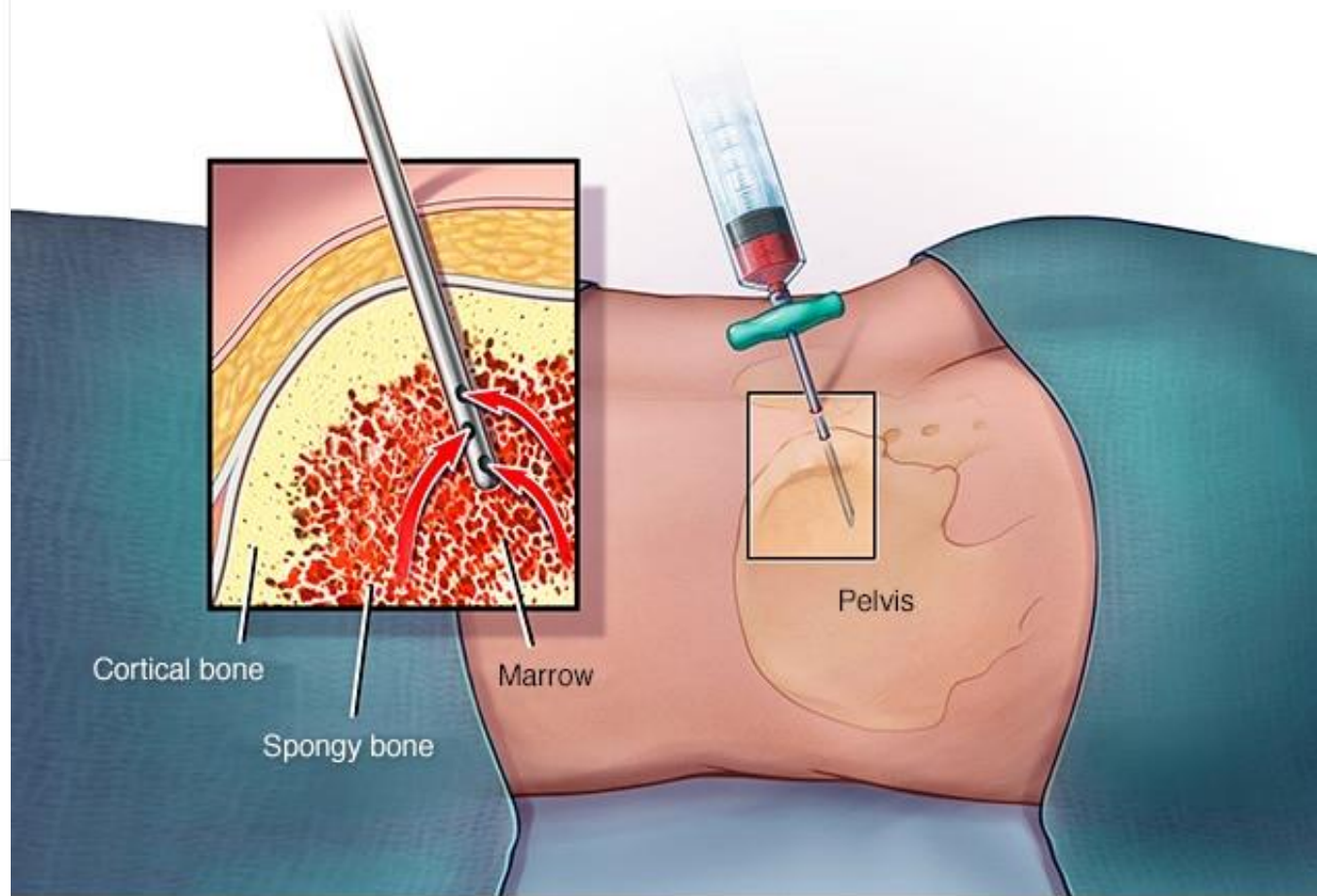
Obejmuje:

- Wywiad
- Badanie fizykalne
- **Badania laboratoryjne i pracowniane**

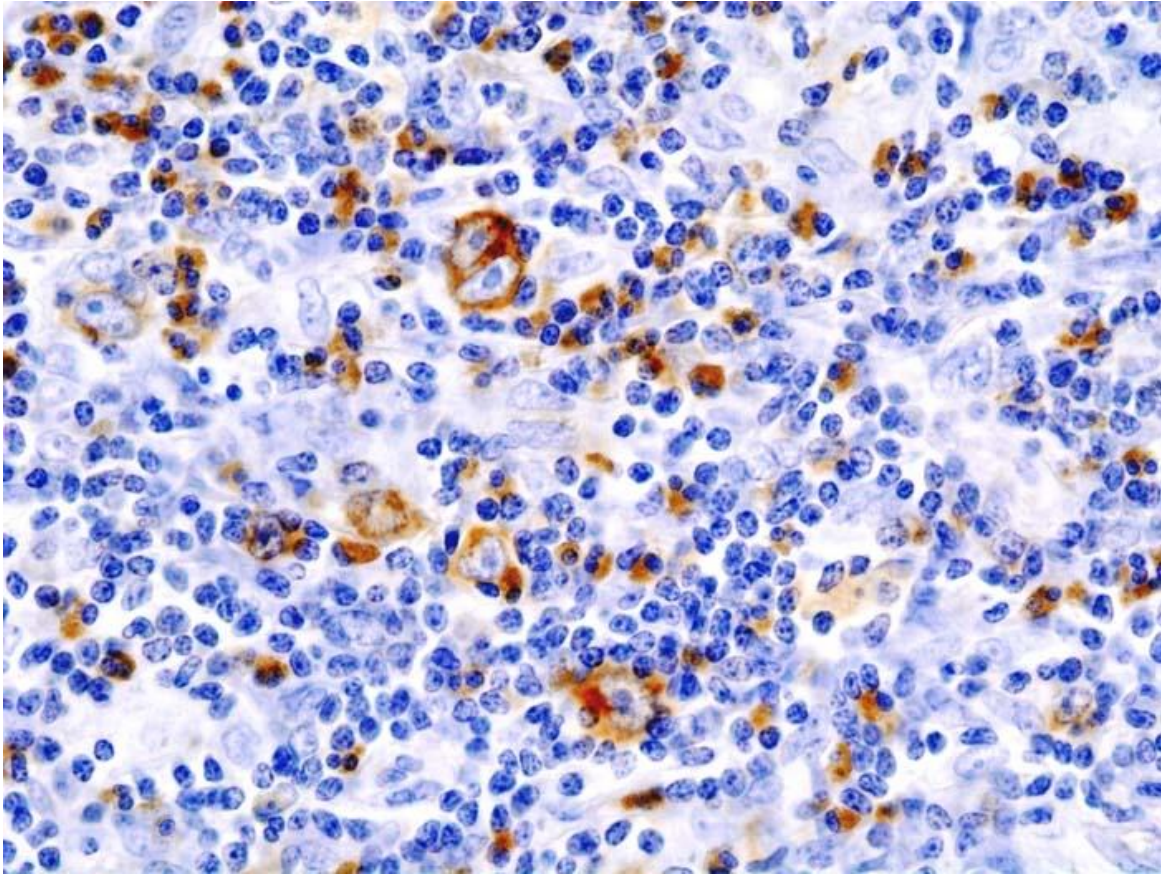
Bone Marrow Aspiration and Biopsy



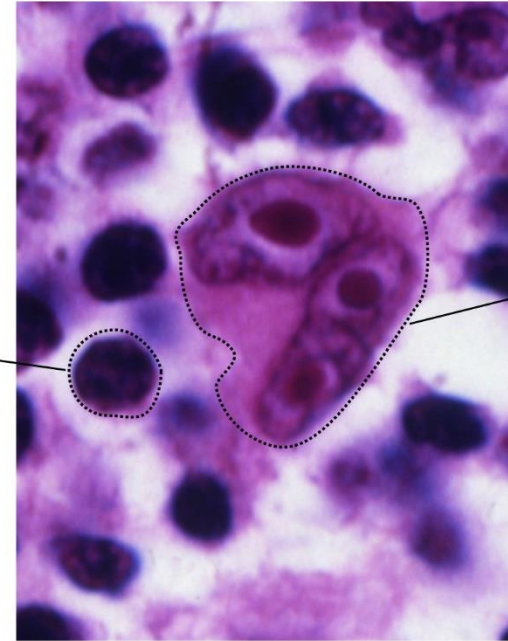
© 2007 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.



Normal lymphocyte

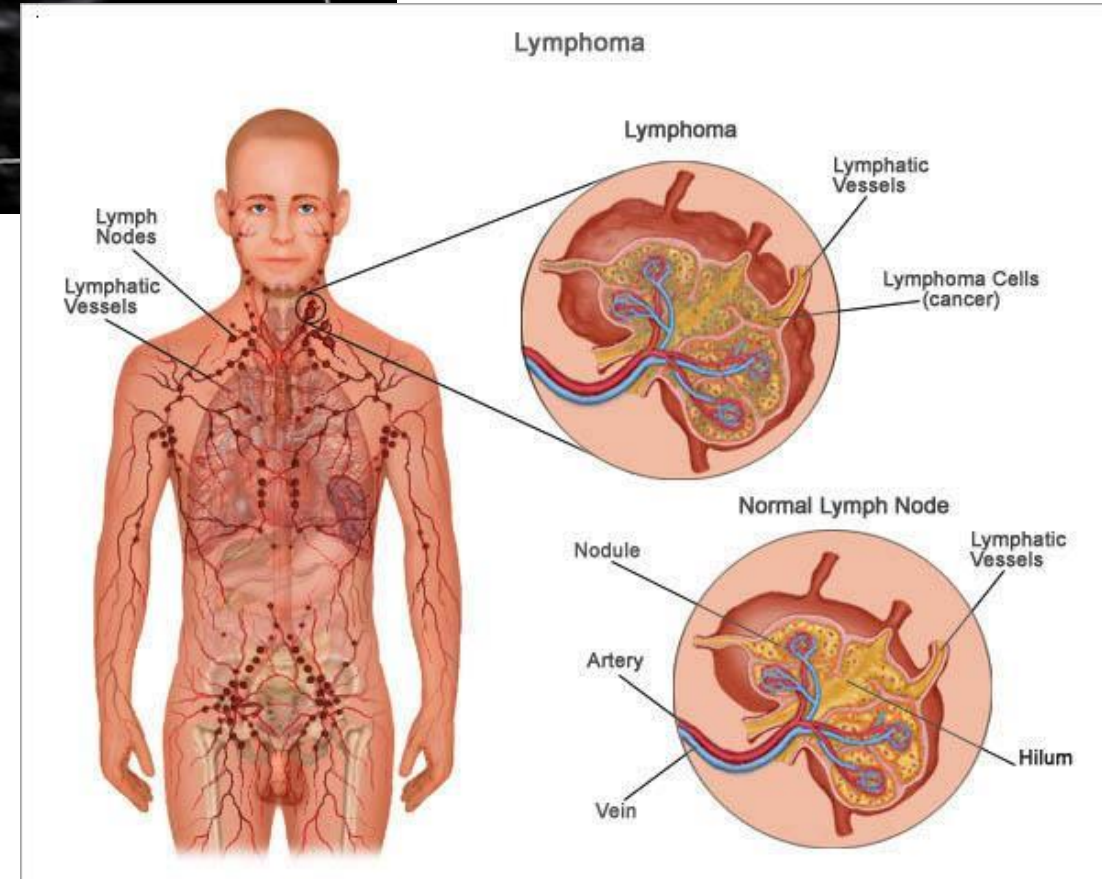
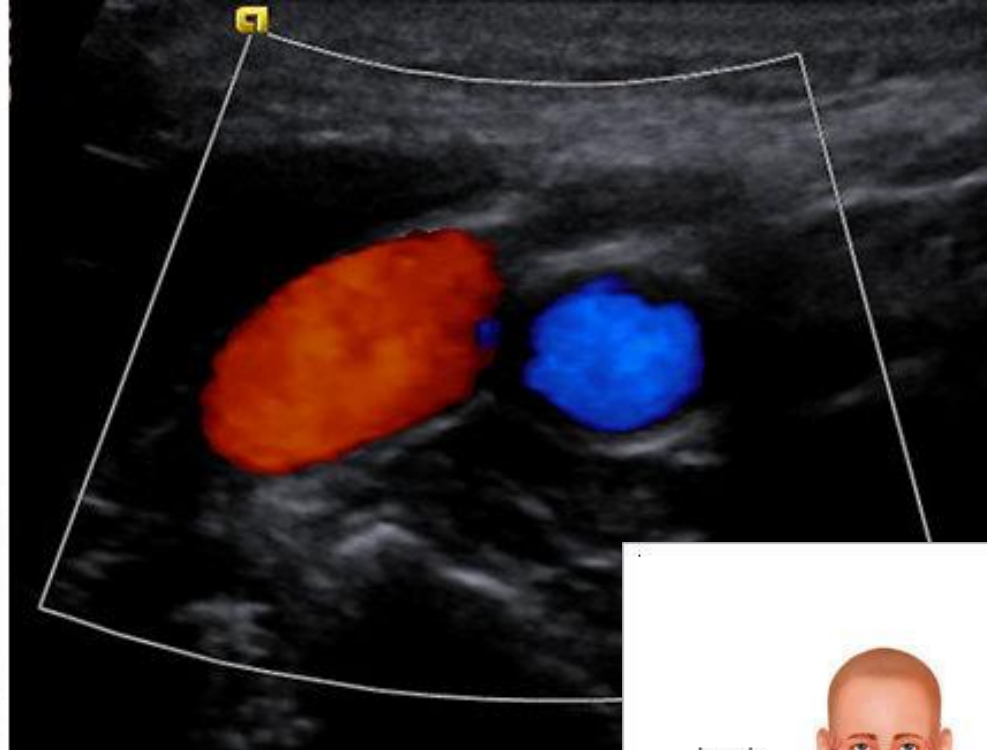
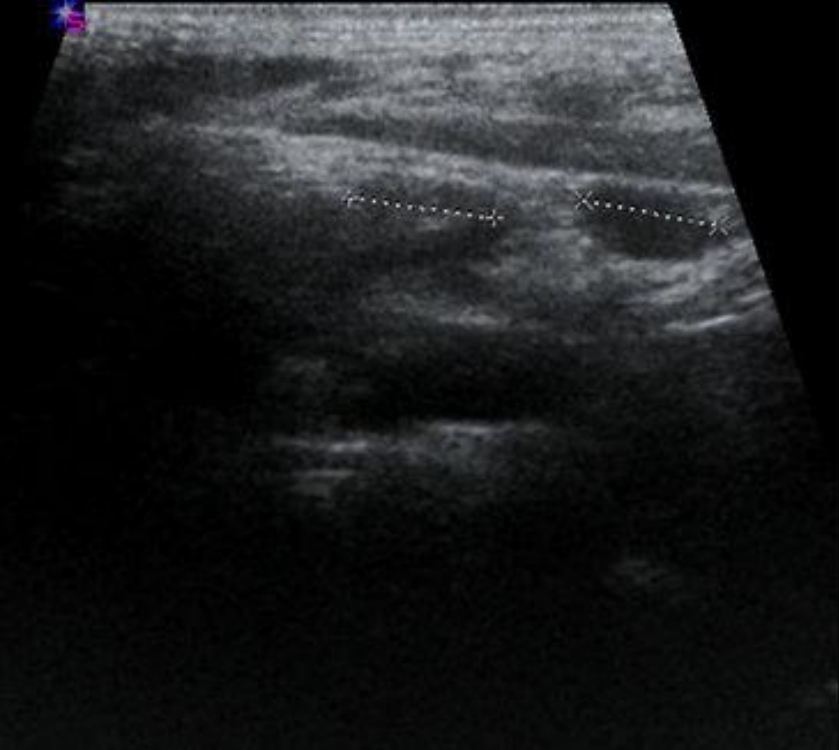


Reed-Sternberg Cell

Ocena zaawansowania klinicznego

Obejmuje:

- Wywiad
- Badanie fizykalne
- Badania laboratoryjne i pracowniane
- **Badania obrazowe**

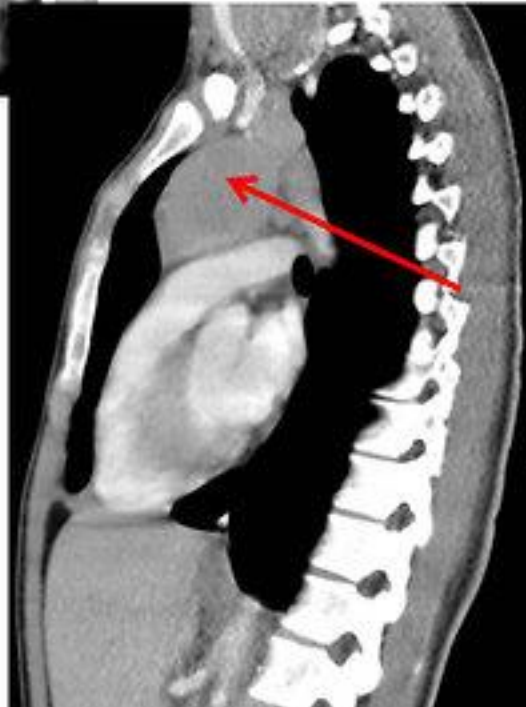
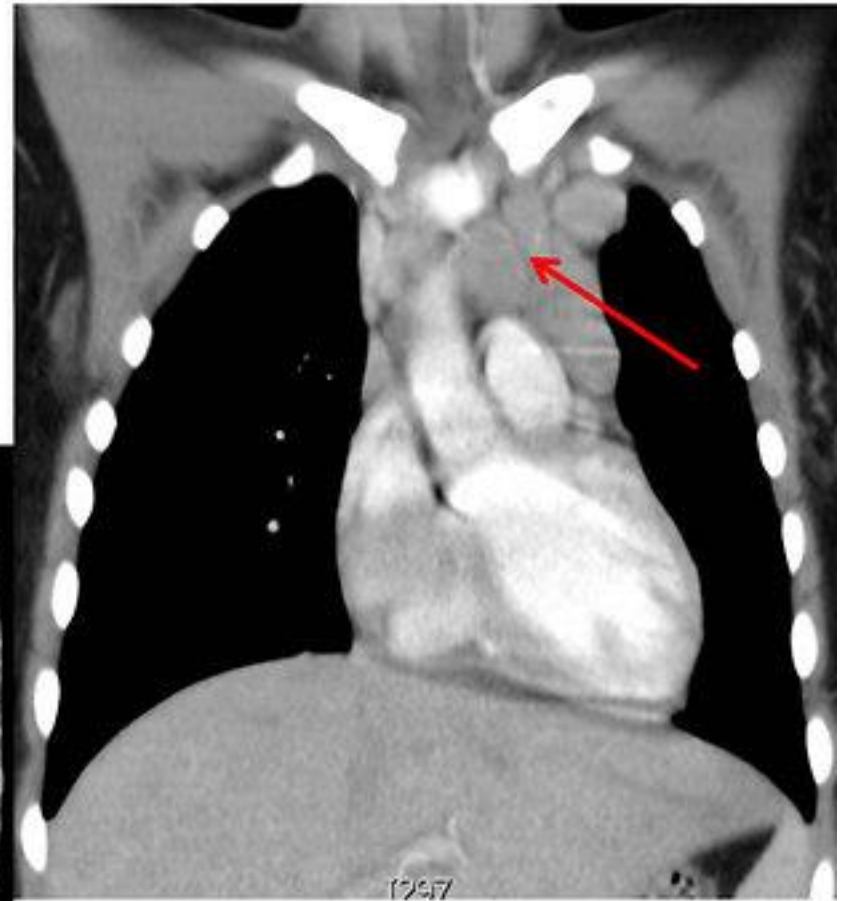


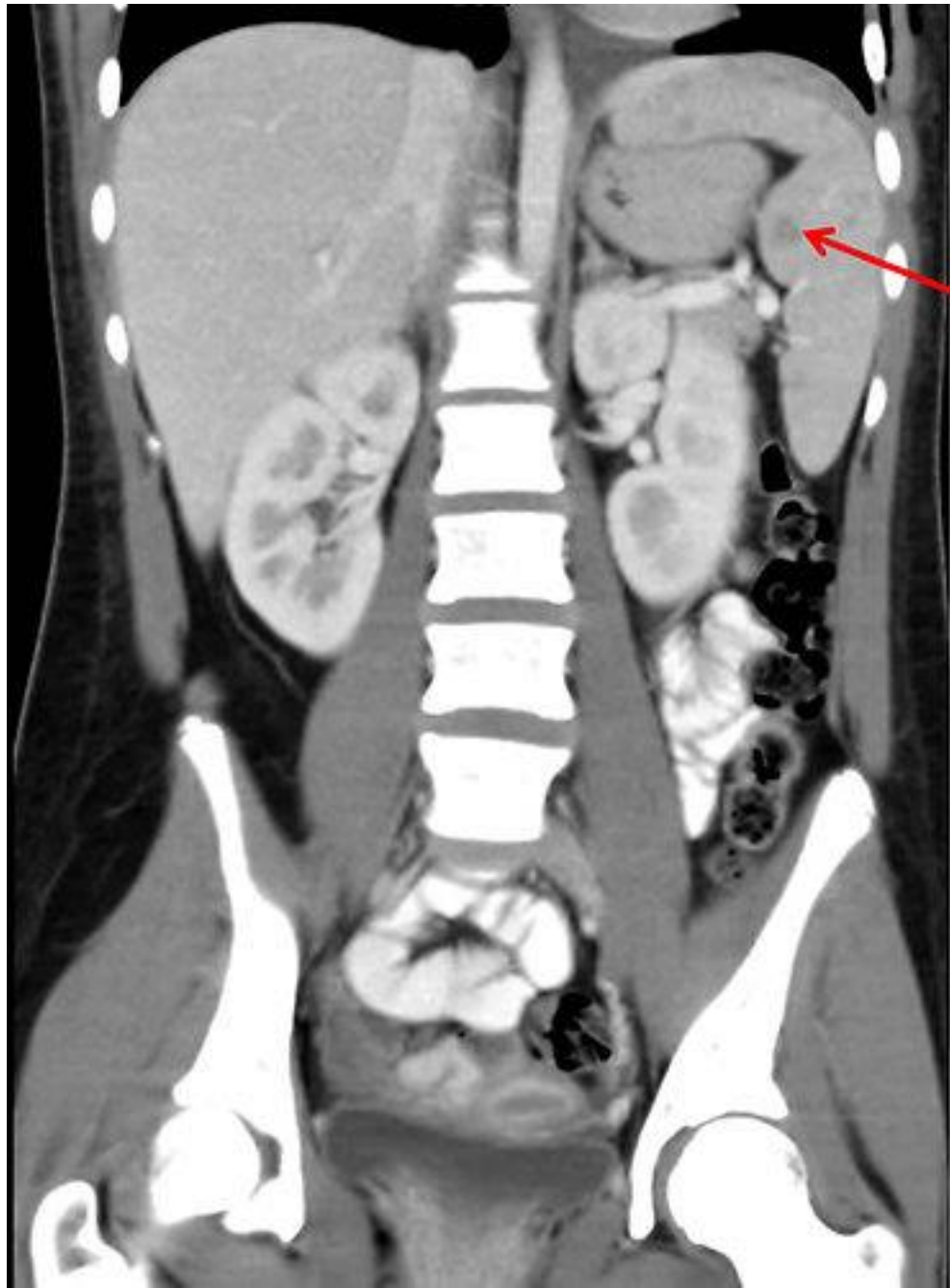


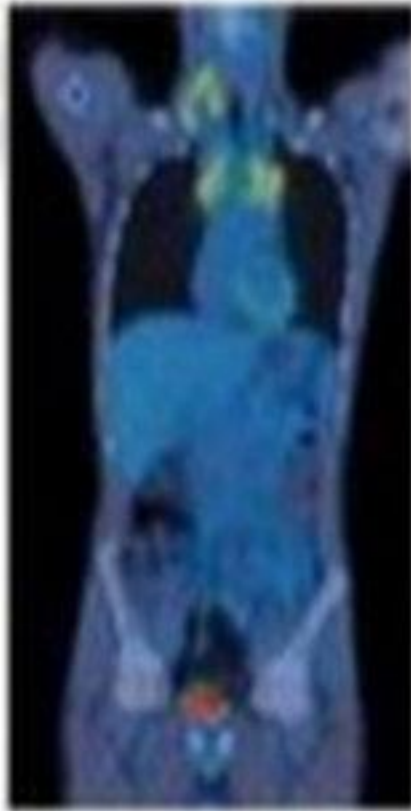
supraclavicular LN



chest





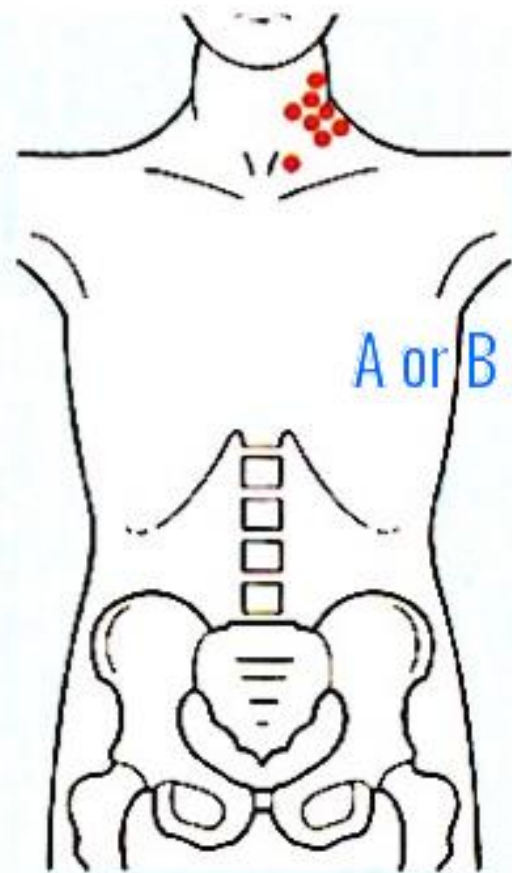


Klasyfikacja z Ann Arbor z modyfikacją z Cotswolds

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

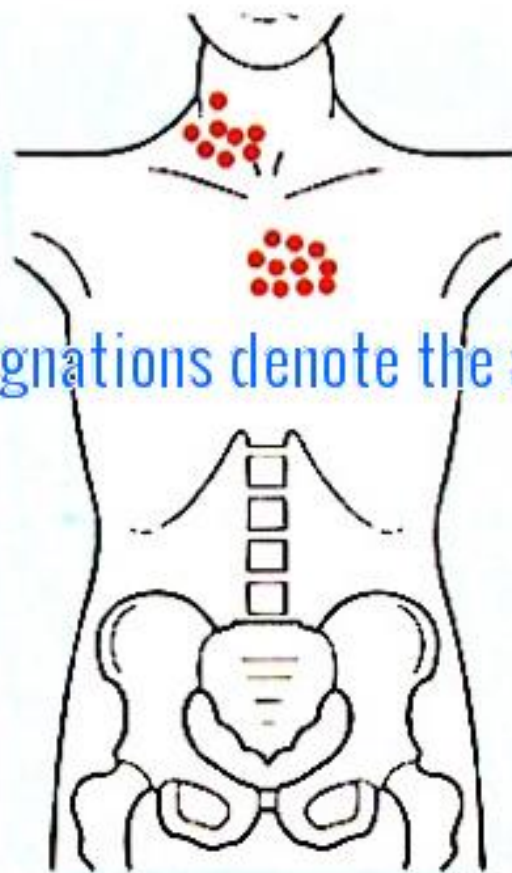
Klasyfikacja z Ann Arbor z modyfikacją z Cotswolds (c.d.)

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



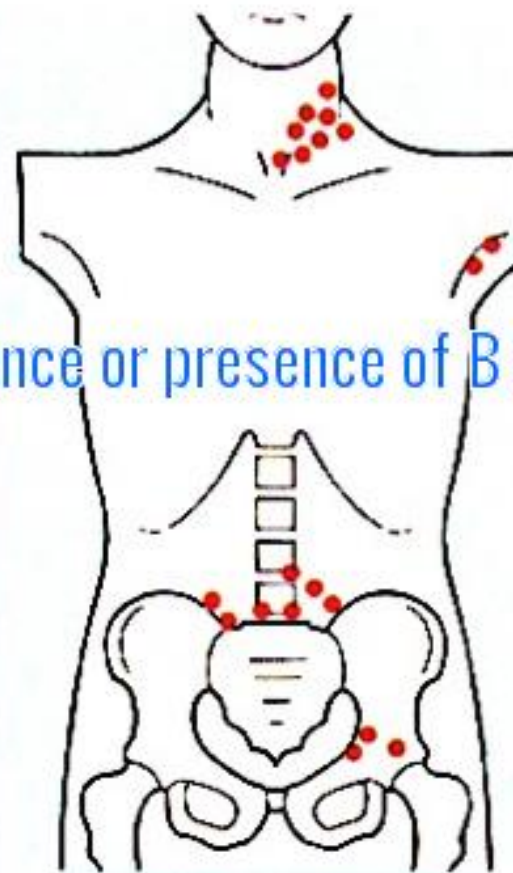
Stage I:

involvement of single lymph node region or single extralymphatic site (I_E)



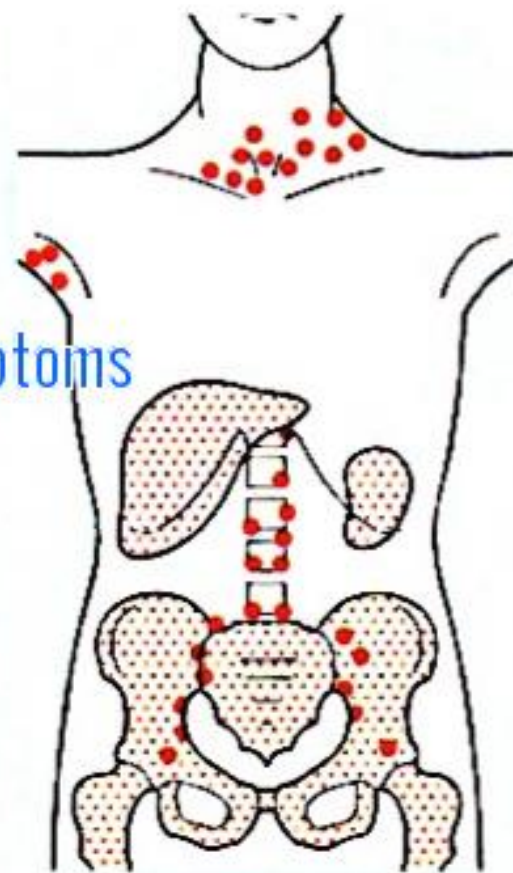
Stage II:

involvement of two or more lymph node regions on same side of diaphragm; may include localized extralymphatic



Stage III:

involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm; may include spleen (III_S) or localized



Stage IV:

diffuse extralymphatic disease (e.g. in liver, bone marrow, lung, skin)

A or B designations denote the absence or presence of B symptoms

Grupy prognostyczne chorych na chłoniaka Hodgkina

Grupa chorych	GHSB	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

TABLE 1. Unfavorable Risk Factors in Early-Stage Hodgkin Lymphoma by Study Group

Risk Factor	NCCN	EORTC	GHSg
Age	—	≥ 50 years	—
ESR, B symptoms	> 50 mm/hour or any B symptoms	> 50 if A, > 30 if B	> 50 if A, > 30 if B
Bulky disease	MMR > 0.33 or any site ≥ 10 cm	MTR > 0.35	MMR > 0.33
Nodal sites	> 3	> 3	> 2
Extranodal disease	—	—	Any extranodal lesion

Abbreviations: NCCN, National Comprehensive Cancer Network; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; GHSg, German Hodgkin Study Group; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MMR, mediastinal mass ratio; MTR, mediastinal thoracic ratio.

Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (IPS)

IPS jest stosowany u chorych w stadium zaawansowanym.

Czynniki ryzyka:

- płeć męska,
- wiek ≥ 45 lat,
- IV stopień zaawansowania klinicznego,
- stężenie Hb $< 10,5$ g/dl,
- liczba leukocytów $\geq 15\ 000/\mu\text{l}$,
- liczba limfocytów $< 600/\mu\text{l}$ lub $< 8\%$,
- stężenie albuminy w osoczu $< 4,0$ g/dl.

Grupy rokownicze:

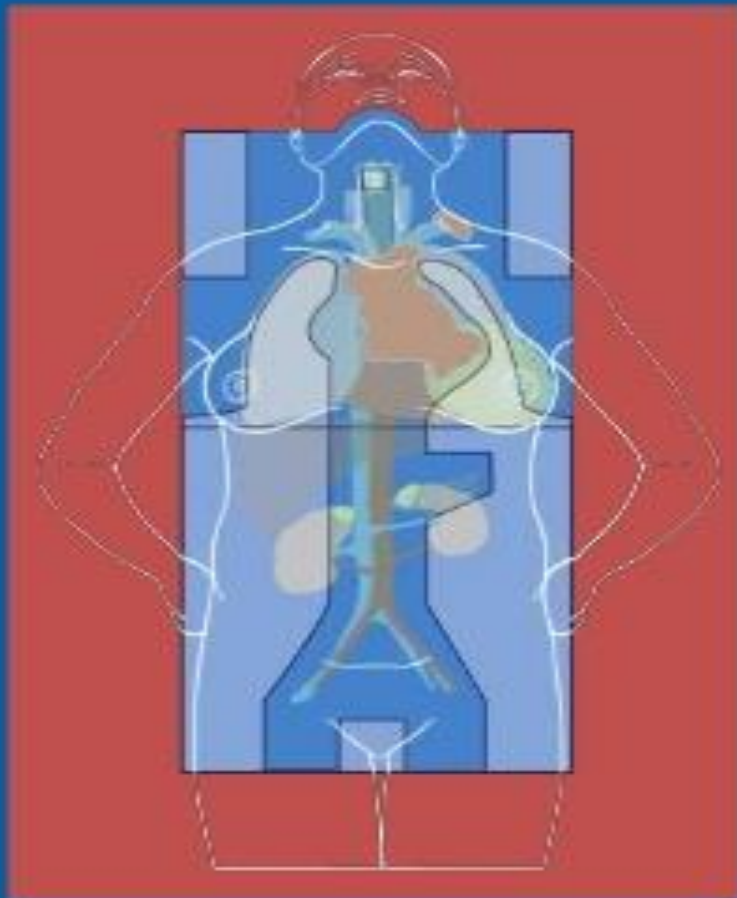
korzystne rokowanie \Rightarrow 0-3 czynników;

niekorzystne rokowanie \Rightarrow 4-7 czynników.

Leczenie

- Chemioterapia:
 - ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna)
 - BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizonon)
- Radioterapia - IFRT: napromienianie okolic pierwotnie zajętych
 - INRT: napromieniowanie węzłów pierwotnie zajętych
- Immunoterapia (Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów)
- Leczenie skojarzone

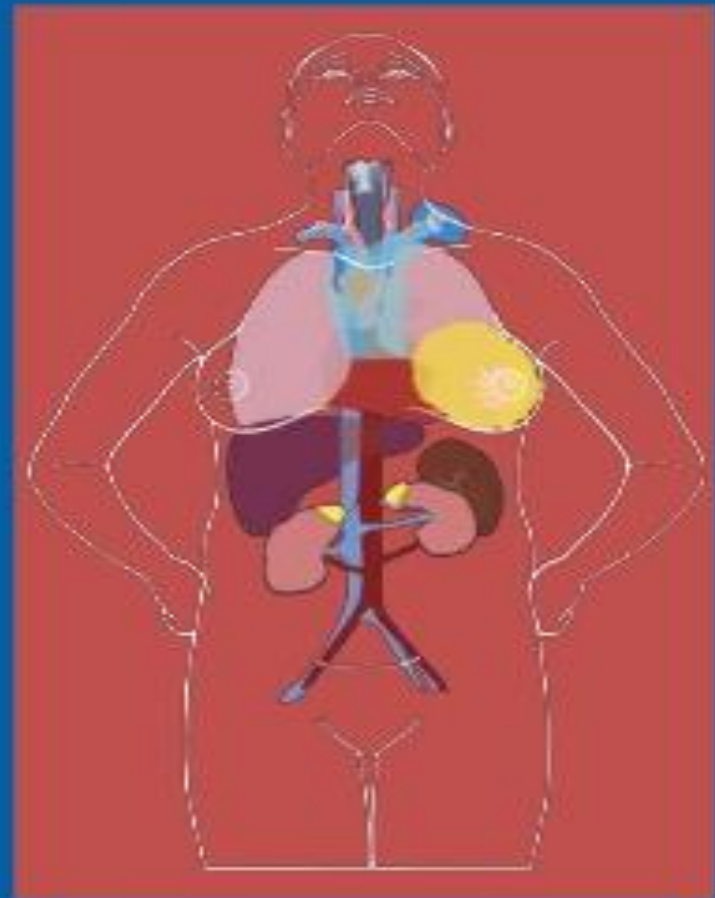
Hodgkin Lymphoma: Fields



**1970 – Total
Lymphoid Irradiation
(TLI)**



**1995 – Involved-
Field Radiotherapy
(IFRT)**



**2008 – Involved
Node Radiotherapy
(INRT)**



Wybór schematu leczenia

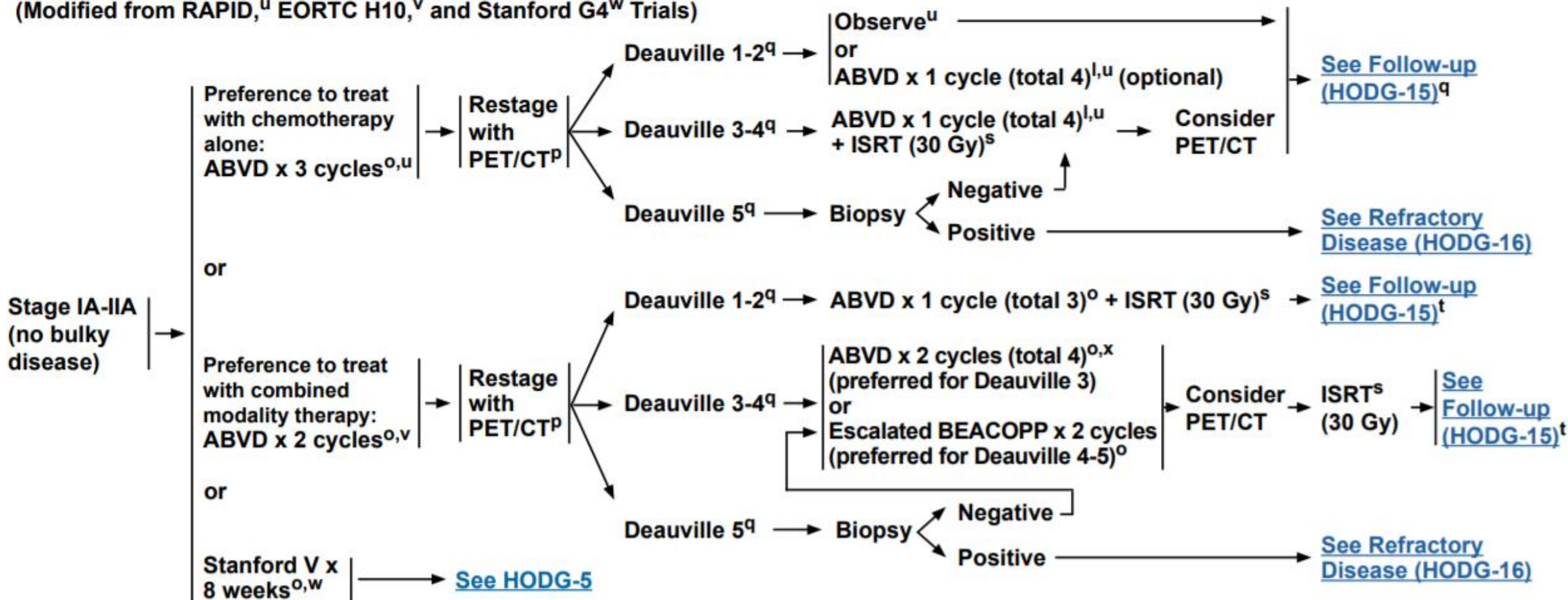
Rekomendacje standardowego leczenia chłoniaka Hodgkina na podstawie zaleceń ESMO

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

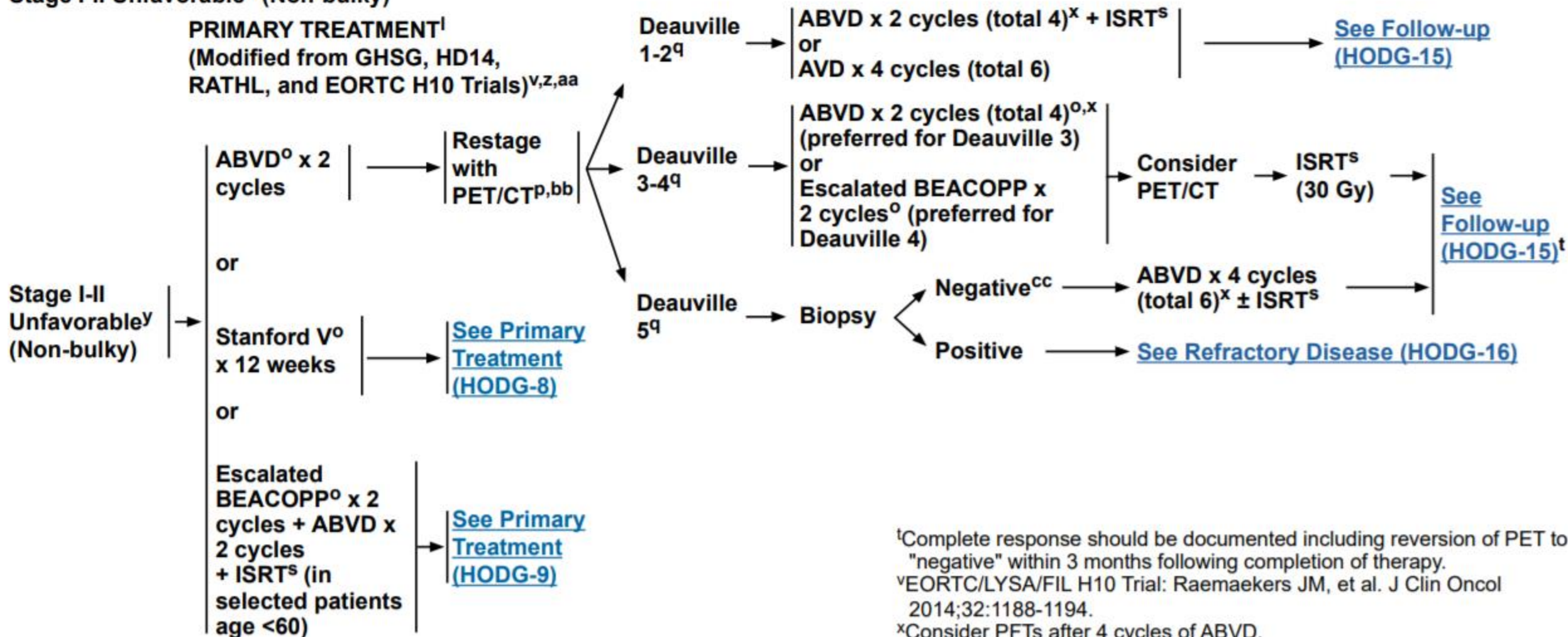
CLINICAL PRESENTATION:
Classic Hodgkin Lymphoma^h
Stage IA, IIA Favorable

PRIMARY TREATMENT^l

(Modified from RAPID,^u EORTC H10,^v and Stanford G4^w Trials)



^hCHL includes nodular sclerosis (NSHL), mixed cellularity (MCHL), lymphocyte-depleted (LDHL),

CLINICAL PRESENTATION:
Classic Hodgkin Lymphoma^h
Stage I-II Unfavorable^y (Non-bulky)**PRIMARY TREATMENTⁱ**
(Modified from GHSG, HD14,
RATHL, and EORTC H10 Trials)^{v,z,aa}^tComplete response should be documented including reversion of PET to "negative" within 3 months following completion of therapy.^vEORTC/LYSA/FIL H10 Trial: Raemaekers JM, et al. J Clin Oncol 2014;32:1188-1194.^xConsider PFTs after 4 cycles of ABVD.

CLINICAL PRESENTATION:

Classic Hodgkin Lymphoma^h

Stage I-II Unfavorable^{dd} (Bulky mediastinal disease or >10 cm adenopathy)

Planned Combined Modality Therapy

PRIMARY TREATMENT^l

(Modified from GHSG-HD14, EORTC H10, RATHL, ECOG-2496 Trials)^{v,z,aa,ee}

Stage I-II
Unfavorable^{dd}
(Bulky
mediastinal
disease
or >10 cm
adenopathy)

ABVD^o x 2
cycles
(category 1)

or

Stanford V^o x
12 weeks

or

Escalated
BEACOPP^{o,ff,gg} x
2 cycles + ABVD
x 2 cycles + ISRT^s

Restage
with
PET/CT^{n,bb}

[See Primary
Treatment
\(HODG-8\)](#)

[See Primary
Treatment
\(HODG-9\)](#)

Deauville
1-2^q

ABVD x 2 cycles (total 4)^x + ISRT^s
or
AVD x 4 cycles (total 6) ± ISRT^s

[See Follow-up
\(HODG-15\)^t](#)

Deauville
3-4^q

ABVD x 2 cycles (total 4)^x
(preferred for Deauville 3)
or
Escalated BEACOPP x
2 cycles^o (preferred for
Deauville 4)

Consider
PET/CT

ISRT^s
(30 Gy)

[See
Follow-up
\(HODG-15\)^t](#)

or
Escalated BEACOPP
x 3 cycles

PET/CT

Escalated
BEACOPP
x 1 cycle

Deauville
5^q

Biopsy

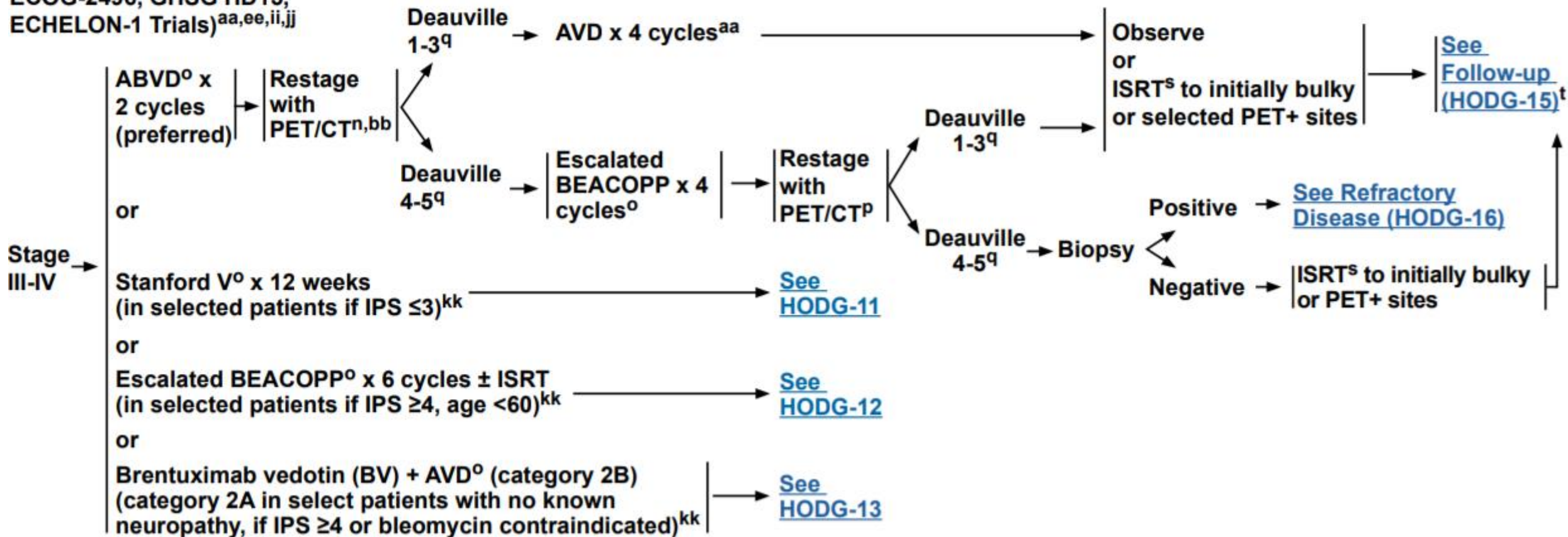
Negative

Positive

[See Refractory Disease \(HODG-16\)](#)

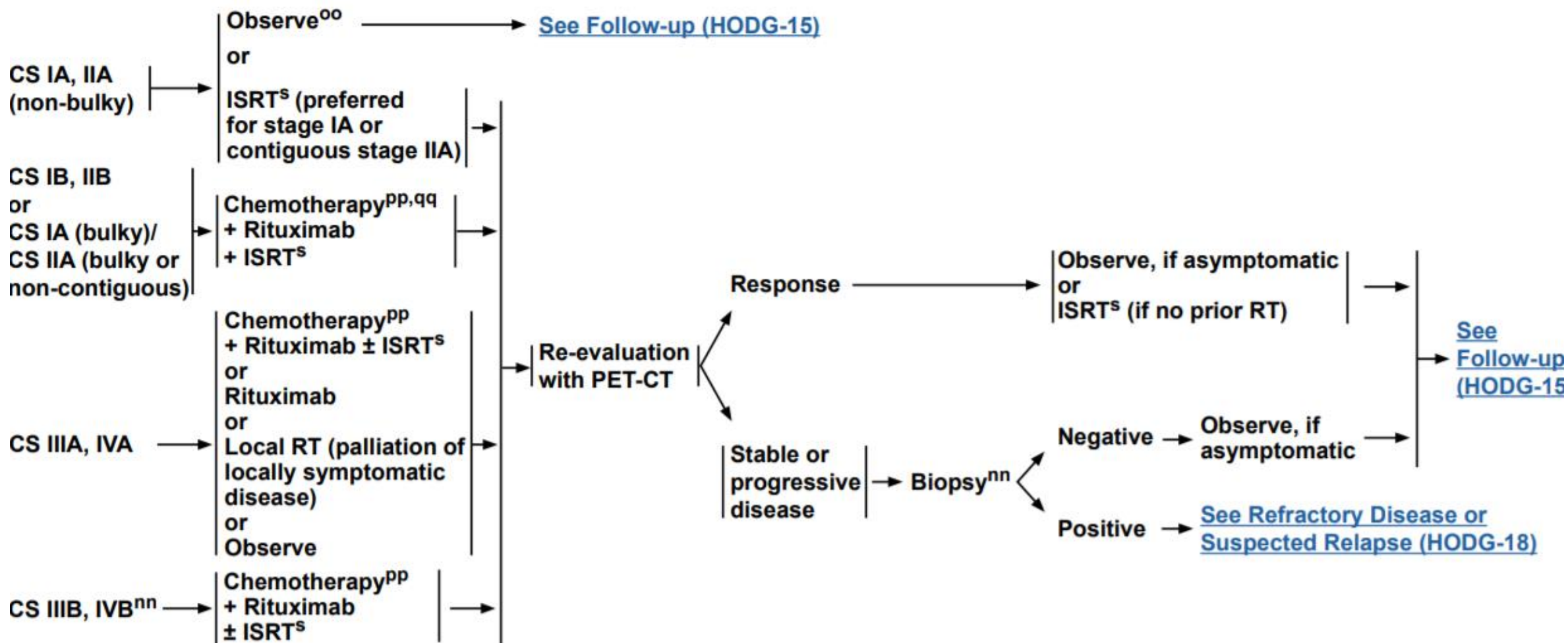
CLINICAL PRESENTATION:
Classic Hodgkin Lymphoma^h
Stage III-IV

PRIMARY TREATMENT^l
(Modified from RATHL,
ECOG-2496, GHSG HD15,
ECHELON-1 Trials)^{aa,ee,ii,jj}



CLINICAL PRESENTATION:
**Nodular Lymphocyte-Predominant
Hodgkin Lymphomaⁱ**

PRIMARY TREATMENT



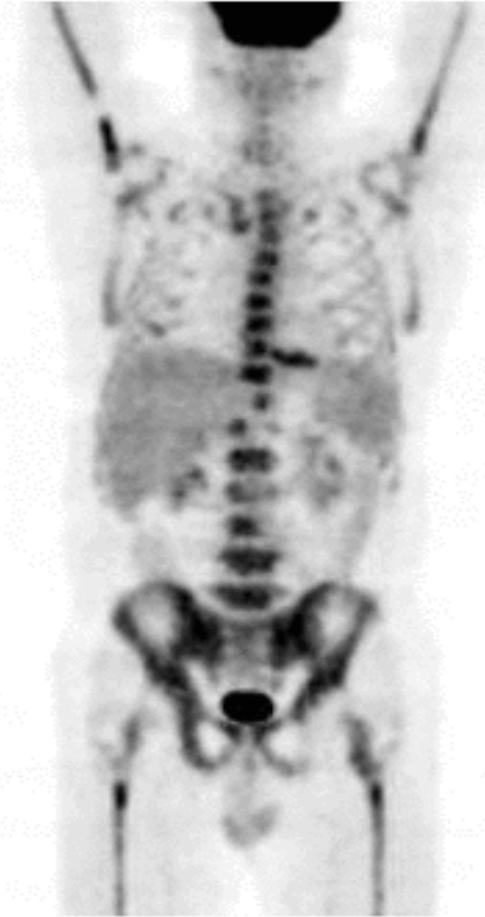
Ocena wyników leczenia

- 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

Initial Diagnosis



After 2 cycles
ABVD chemotherapy



Hodgkin's Disease - PET Scan

(a)

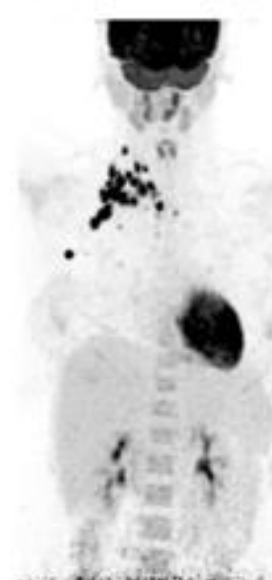


Before therapy



After therapy

(b)



Before therapy



After therapy

(c)



Before therapy



After therapy

(d)



Before therapy



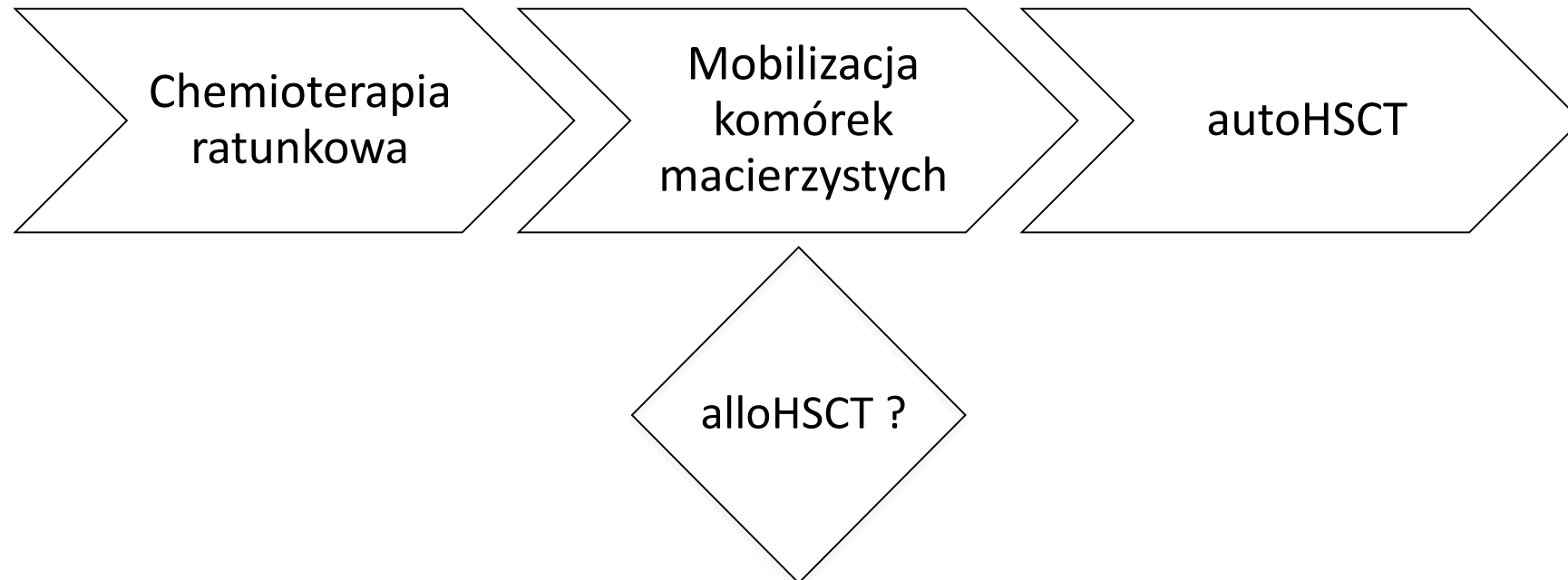
After therapy

TABLE 6. Prognostic Impact of Interim PET Scan for Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma Treated With ABVD

Interim PET	N (%)	3-Year FFS, %	Treatment Failed, n (%)	Reference
Negative	215 (83)	95		Biggi et al ⁴⁶
Positive	45 (17)	28		
Negative	210 (81)		11 (5)	Gallamini et al ⁴⁹
Positive	50 (19)		43 (86)	
Negative	61 (79)		3 (5)	Hutchings et al ²⁶
Positive	16 (21)		11 (18)	

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, cisplatyna
- **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 powiązany 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)

Aktywacja limfocytów T

Przywrócenie odpowiedzi układu immunologicznego i zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych

TABLE 4. Trials Incorporating Novel Agents Into Frontline Therapy for Early-Stage Hodgkin Lymphoma

Trial	Patient Population	Treatment
NCT01868451	Unfavorable risk	BV-AVD + CVRT (30 Gy)
NCT03004833	Unfavorable risk	Nivolumab-AVD + IFRT (30 Gy)
NCT03226249	Favorable or unfavorable	Pembrolizumab-AVD
NCT03233347	Stage I to II nonbulky	BV-AVD + nivolumab consolidation
NCT02758717	Age > 60	BV + nivolumab
NCT01716806	Age > 60	BV + nivolumab, bendamustine, or dacarbazine
NCT02191930	Age > 60, stage II bulky	BV + cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone
NCT02298283	PET-positive after 2 ABVD	BEACOPP + IFRT (30 Gy) + BV consolidation

Abbreviation: CVRT, conformational volume radiotherapy.

OTHER NOVEL THERAPIES IN HL

AFM13 is a bispecific anti-CD16A, anti-CD30 antibody that binds CD16A on natural killer cells and CD30 on HL tumor cells, resulting in natural killer cell activation and tumor cell lysis.


Chimeric antigen receptor (CAR) T cells are autologous T cells primed to target malignant cells and have shown encouraging antitumor activity in leukemia and non-HL. In data extrapolated from mice models, a CD123 antigen was identified for use as a target for CAR T cells and showed high therapeutic activity in a preclinical in vivo model of HL.

Immunomodulatory drug (lenalidomide)

mTOR inhibitor (everolimus)

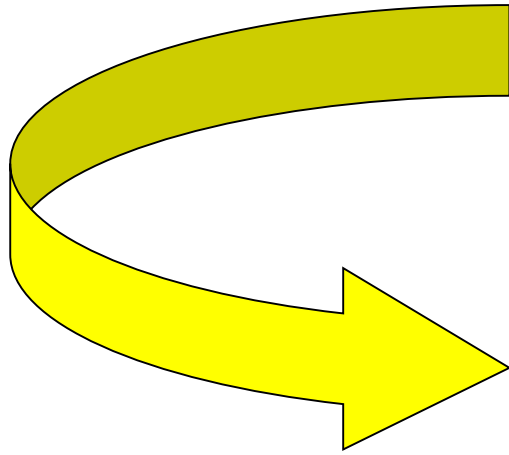
Histone deacetylase inhibitors

Pan-deacetylase inhibitor (panobinostat)

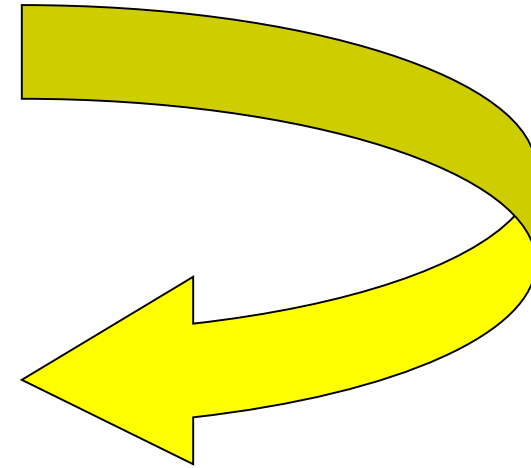


czy oni muszą tak chrapać?

Chłoniaki



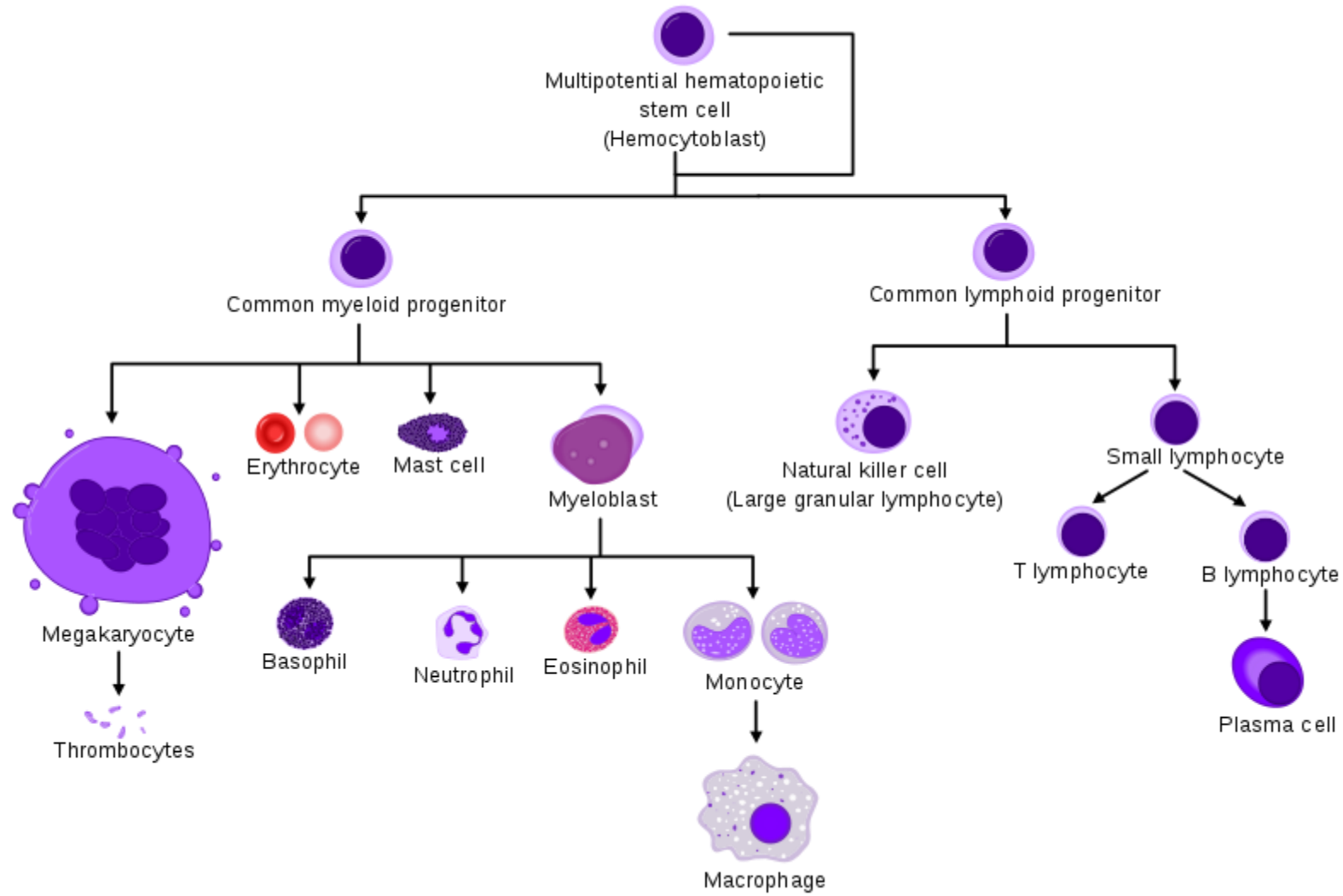
HODGKINA



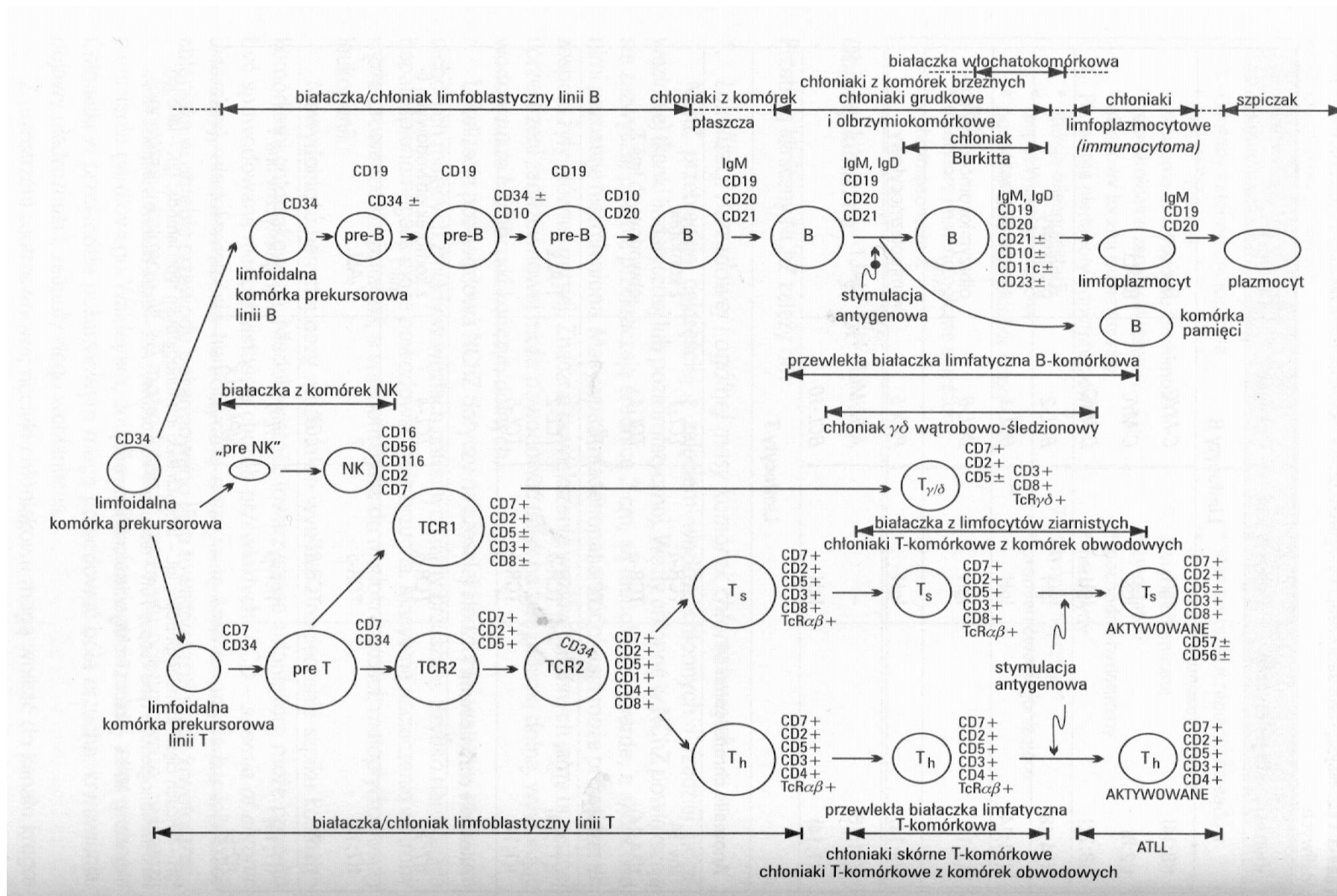
NIE-HODGKINA

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)

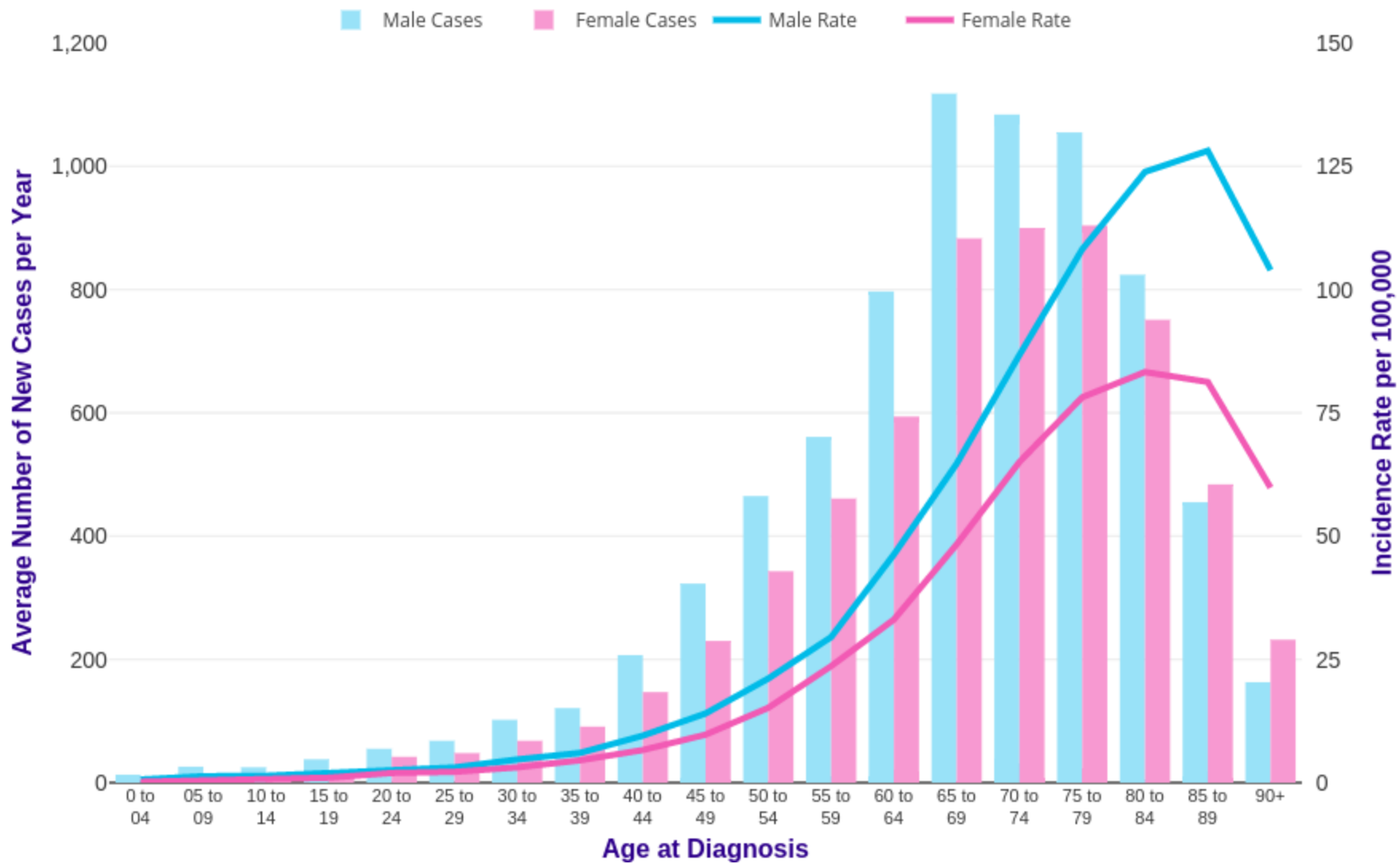


Prawidłowa limfopoeza oraz odpowiadające chłoniaki wg REAL/WHO



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) i jest 3-5 razy większa niż chłoniaków Hodgkina



Chłoniaki nie-Hodgkina - etiologia

- ◆ Niestabilność genetyczna prawidłowych komórek limfoidalnych zaburzona działaniem czynników zewnętrznych
- ◆ Predyspozycja rodzinna
- ◆ Wirusy EBV, HTLV1, HHV8, HIV
- ◆ Bakterie (H.pylori)

Udział czynników infekcyjnych w etiopatogenezie nowotworów układu chłonnego

Czynnik infekcyjny	Uwagi
Wirusy limfotropowe	
EBV	BL (zwłaszcza przypadki endemiczne), cHL, DLBCL, chłoniak z komórek NK typu nosowe
HHV-8	Choroba Castelmanna, PEL
HTLV-1	ATLL
Czynniki infekcyjne powodujące immunosupresję	
HIV	BL, DLBCL, PEL, PBL
Czynniki infekcyjne powodujące przewlekłą stymulację układu odpornościowego	
HCV	SMZL
<i>Helicobacter pylori</i>	Chłoniak typu MALT żołądka
<i>Chlamydia psittaci</i>	Chłoniak typu MALT przydatków oka, przewodu pokarmowego i układu oddechowego, chł
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Chłoniaki skórne typu MALT, FL i DLBCL
<i>Campylobacter jejuni</i>	Immunoproliferacyjna choroba jelit
<i>Plasmodium falciparum</i>	Endemiczna postać BL

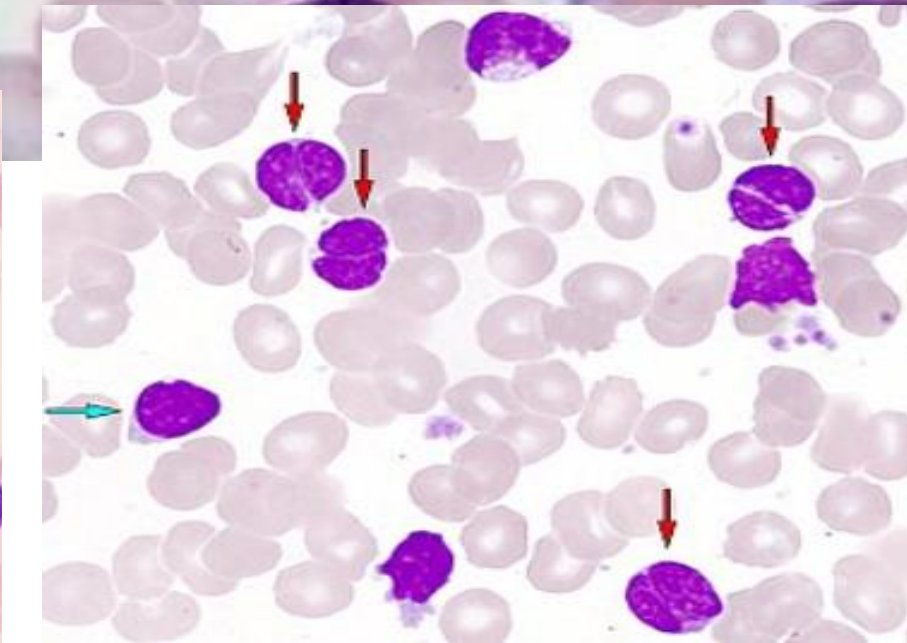
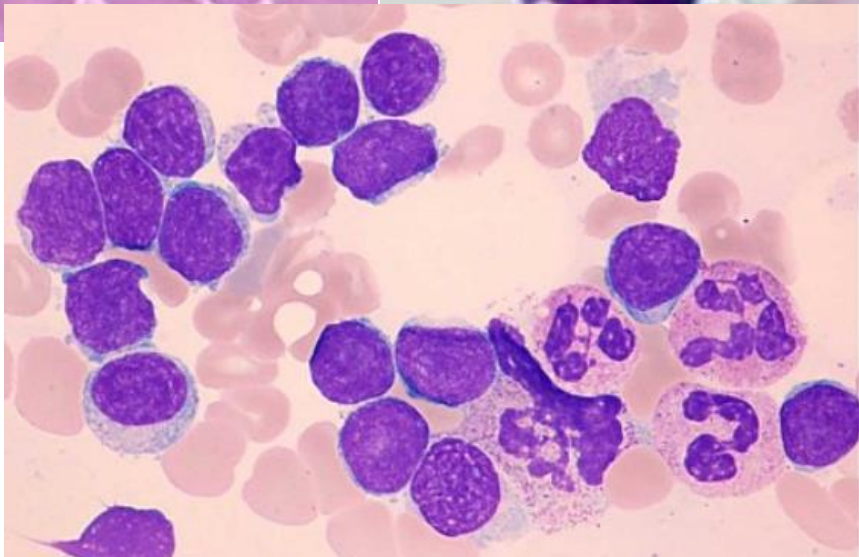
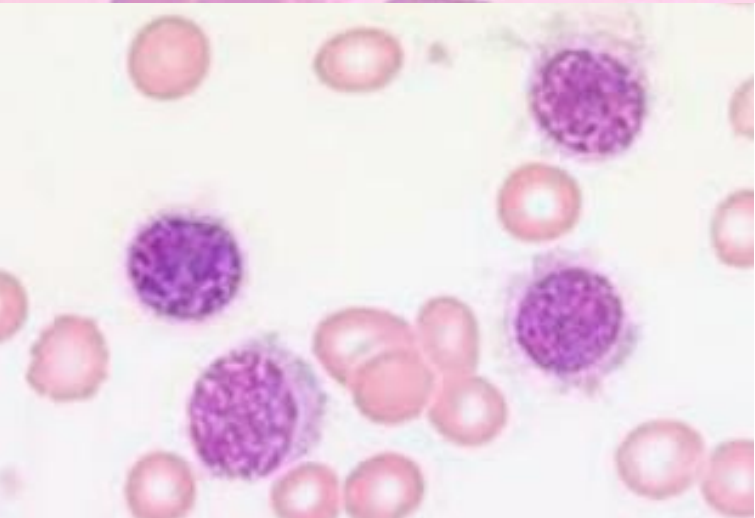
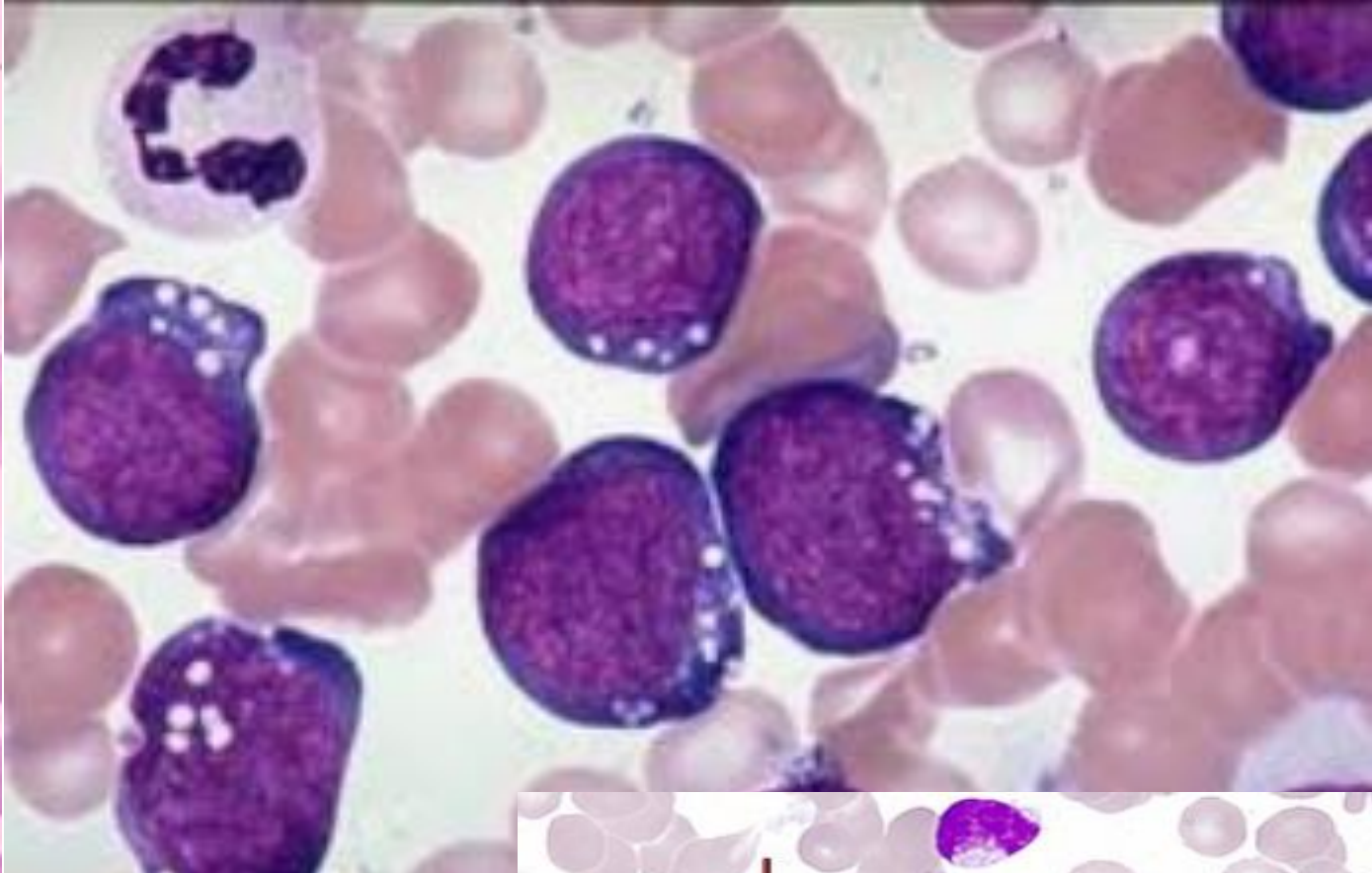
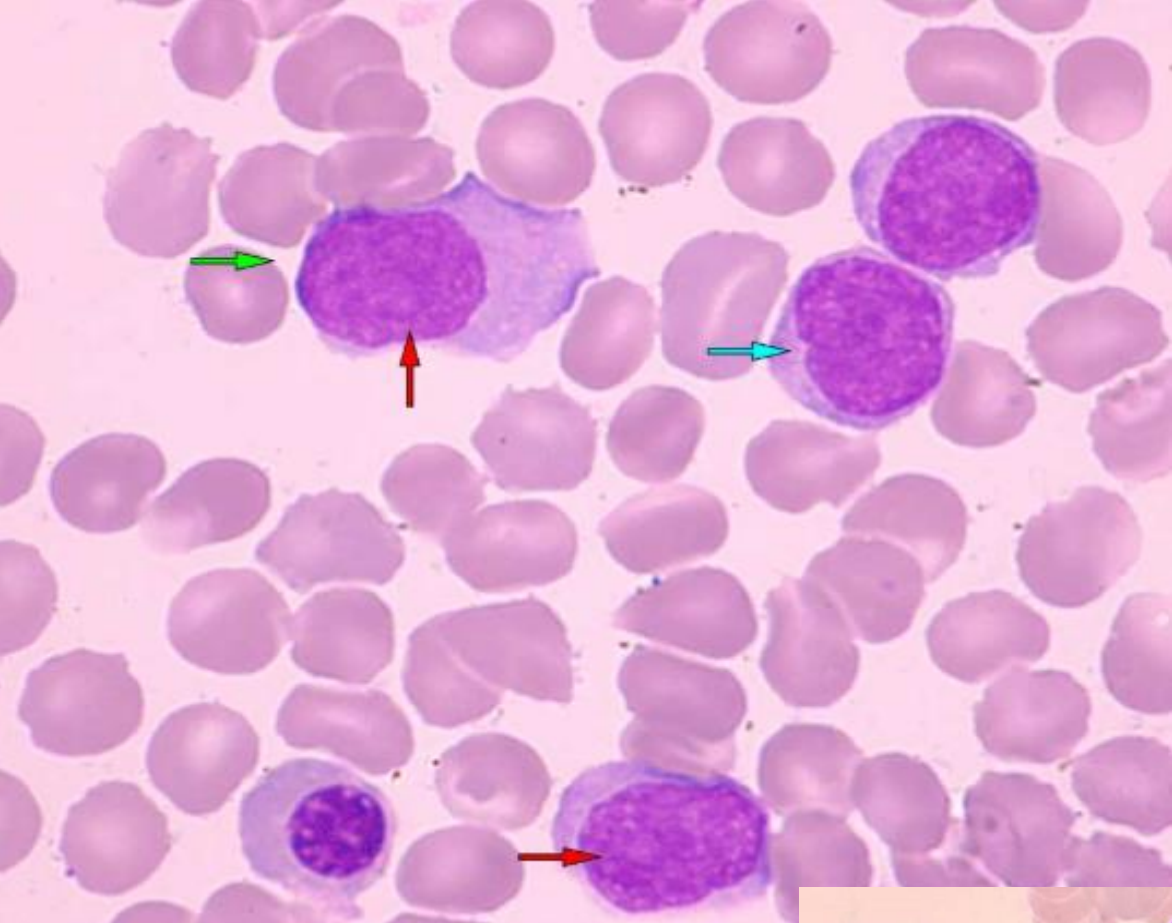
EBV (*Epstein-Barr virus*) — wirus Epstein-Barr; BL (*Burkitt lymphoma*) — chłoniak Burkitta; cHL (*classical Hodgkin lymphoma*) — klasyczny chłoniak Hodgkina; DLBCL (*diffuse large B-cell lymphoma*) — chłoniak rozlany z dużych komórek B; komórka NK — komórka naturalnej cytotoksyczności; HHV-8 (*human herpes virus type 8*) — ludzki wirus *herpes* 8; PEL (*primary effusion lymphoma*) — chłoniak wysiękowy; HTLV-1 — *human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1*; ATLL (*adult T-cell leukemia/lymphoma*) — białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus upośledzenia odporności; PBL (*plasmablastic lymphoma*) — chłoniak plazmablastyczny; HCV (*hepatitis C virus*) — wątroba typu C; SMZL (*splenic marginal zone lymphoma*) — śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej; MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma*) — pozawezłowy chłoniak strefy brzeżnej; FL (*follicular lymphoma*) — chłoniak grudkowy

Chłoniaki nie-Hodgkina - etiologia

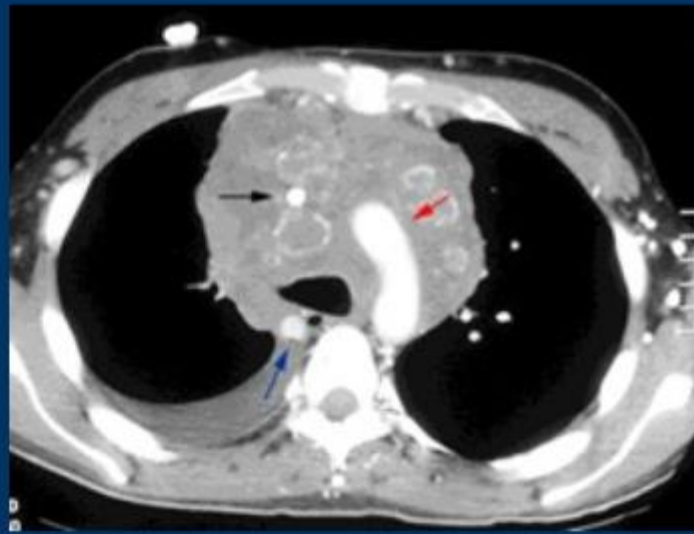
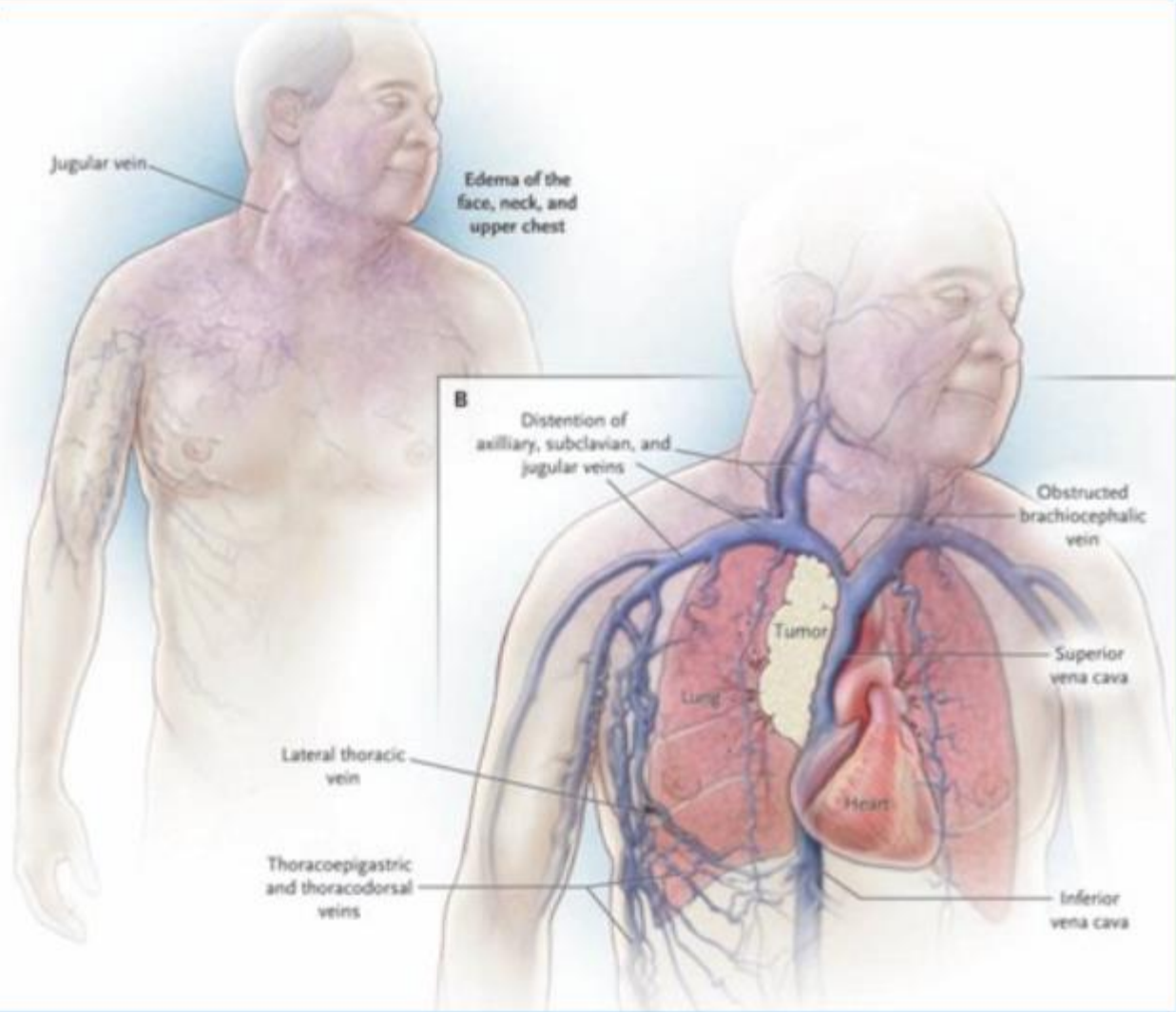
- ◆ Choroby autoimmunologiczne (z. Sjogrena, rzs, le)
- ◆ Pierwotne i wtórne niedobory immunologiczne (z. Wiskotta-Aldricha, zab. odporności związane z chromosomem X oraz AIDS, stan po BMT, leki immunosupresyjne)
- ◆ Cytostatyki
- ◆ Promieniowanie jonizujące

Chłoniaki nie-Hodgkina - diagnostyka

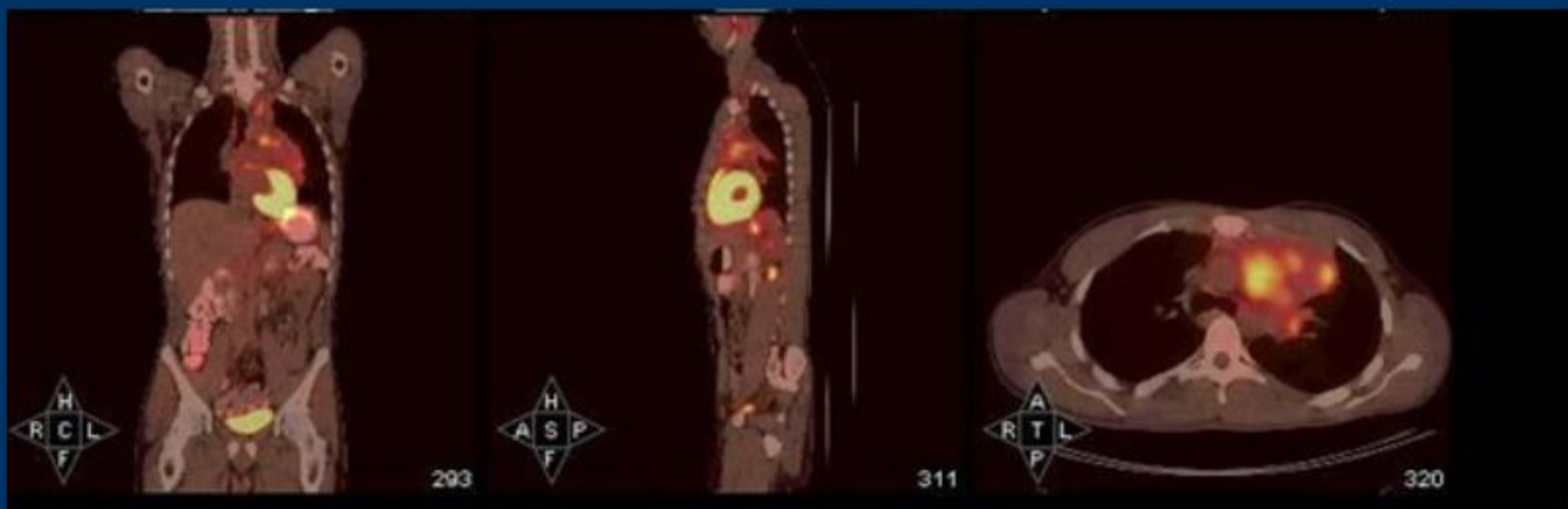
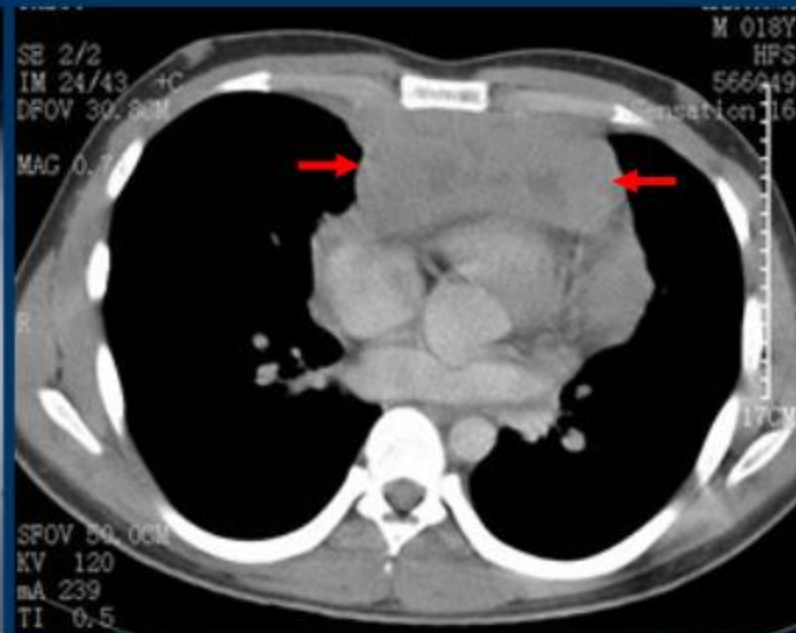
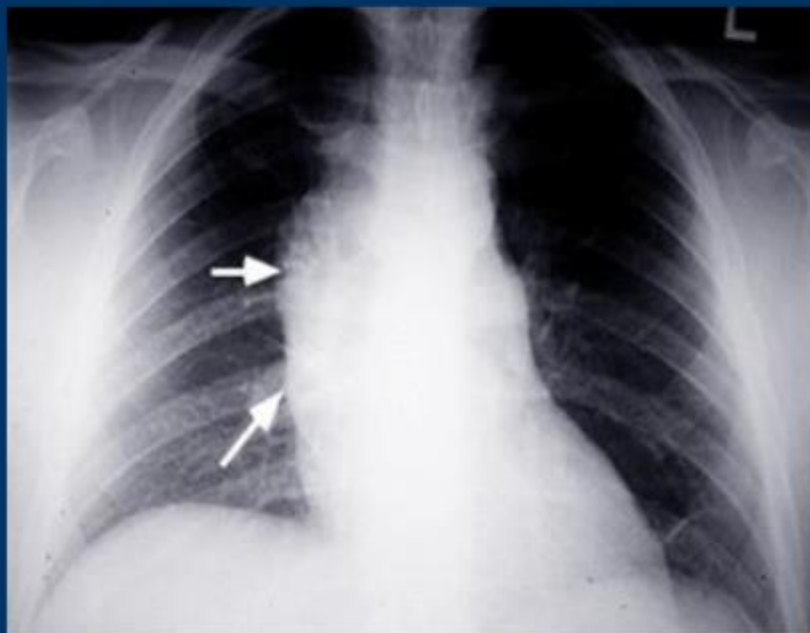
- ◆ Badanie podmiotowe (skargi zależne od lokalizacji zmian węzłowych oraz obecność objawów ogólnych – gorączka, spadek masy ciała, poty nocne)
- ◆ Badanie przedmiotowe
- ◆ Badania dodatkowe
 - Morfologia
 - Badania biochemiczne (LDH, β 2mikroglobulina)
 - Badania wirusologiczne (HIV, CMV, EBV)
 - Badania 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



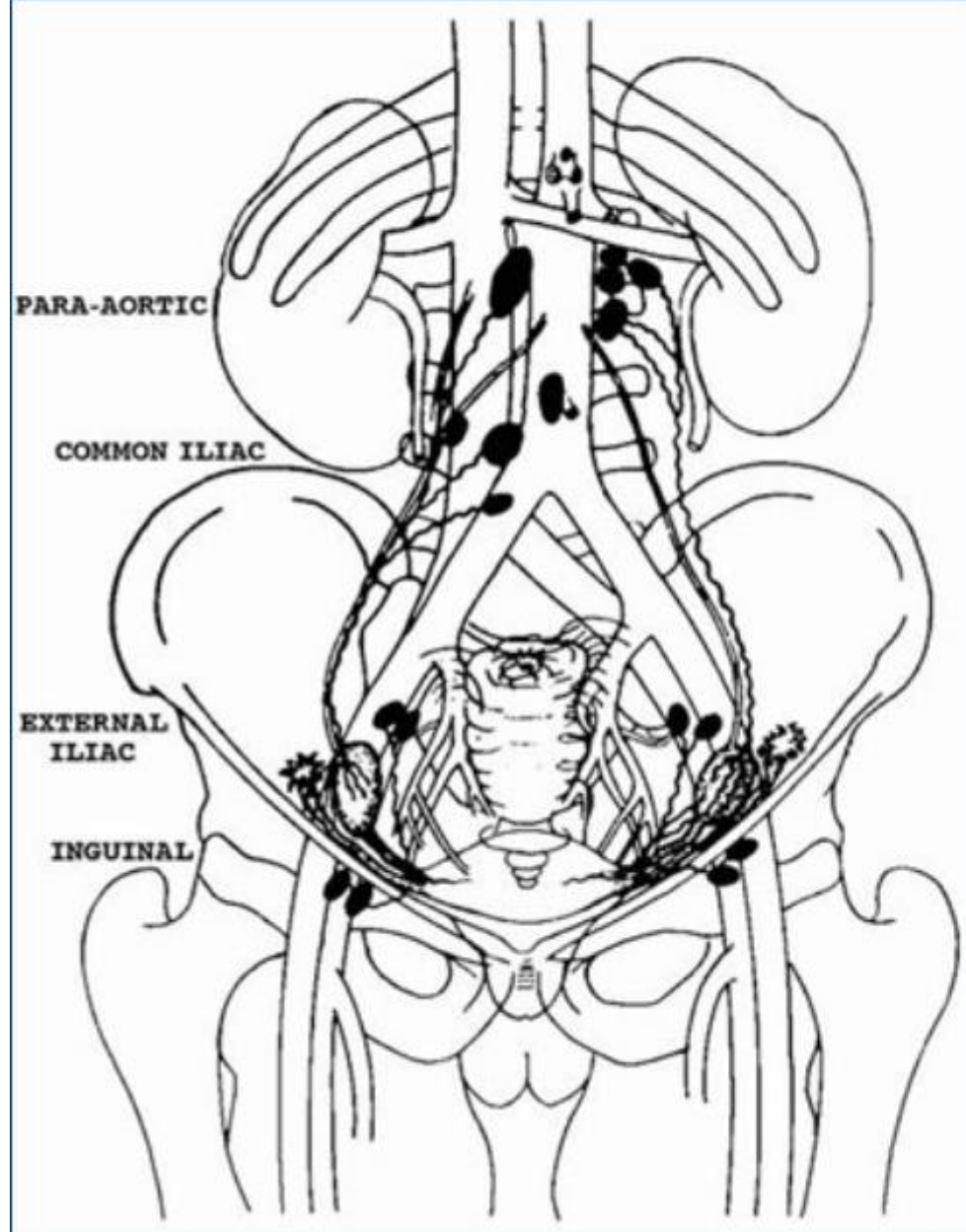
A



Mediastinal lymphoma



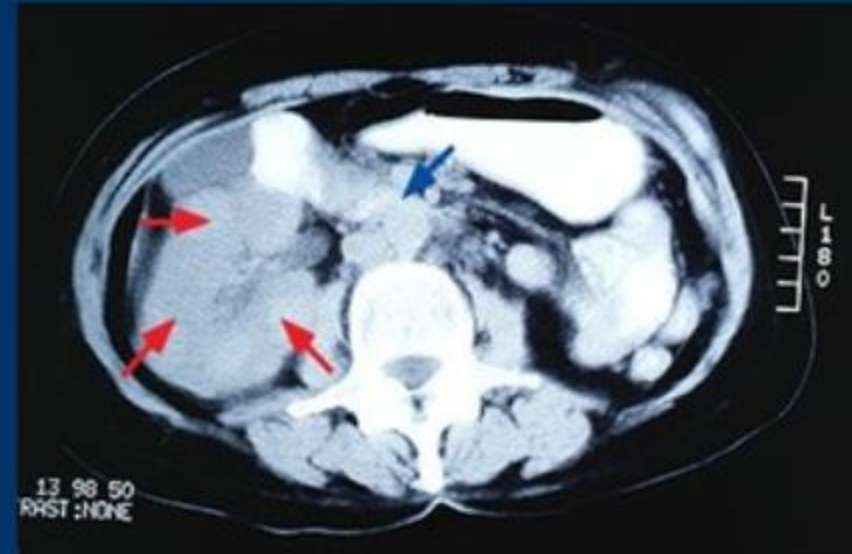
Retroperitoneal lymphadenopathy



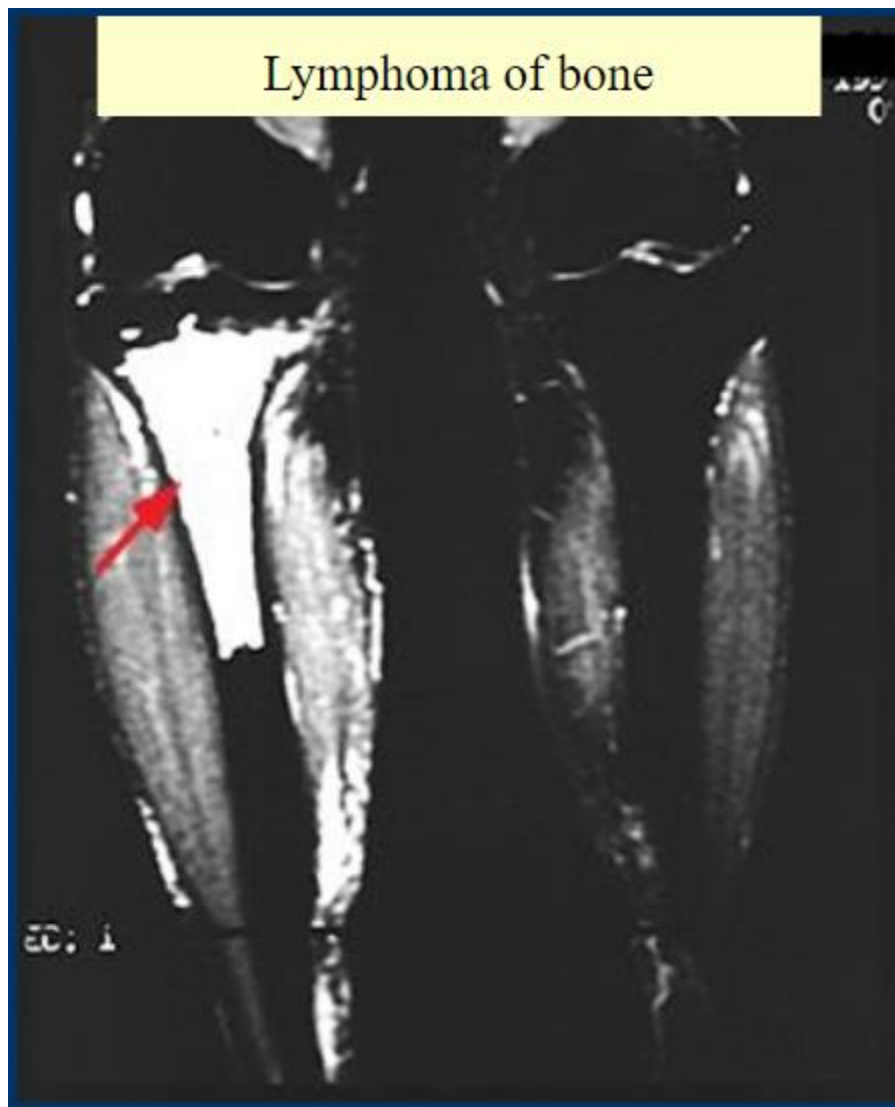
Colonic involvement with lymphoma



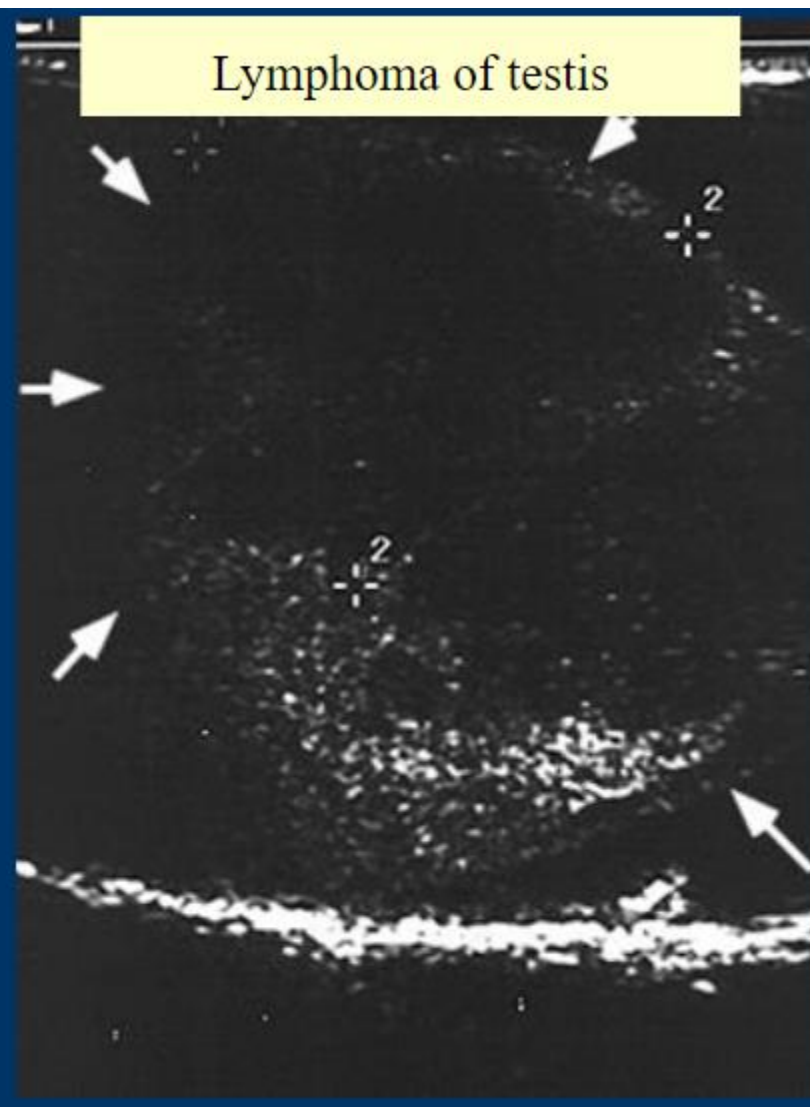
Lymphoma affecting the kidney



Lymphoma of bone



Lymphoma of testis





Stadium naciekowe ziarniniaka grzybiastego, (b) stadium guzowate, (c) ziarniniak grzybiasty z erytrodemią



Zespół Sezary'ego

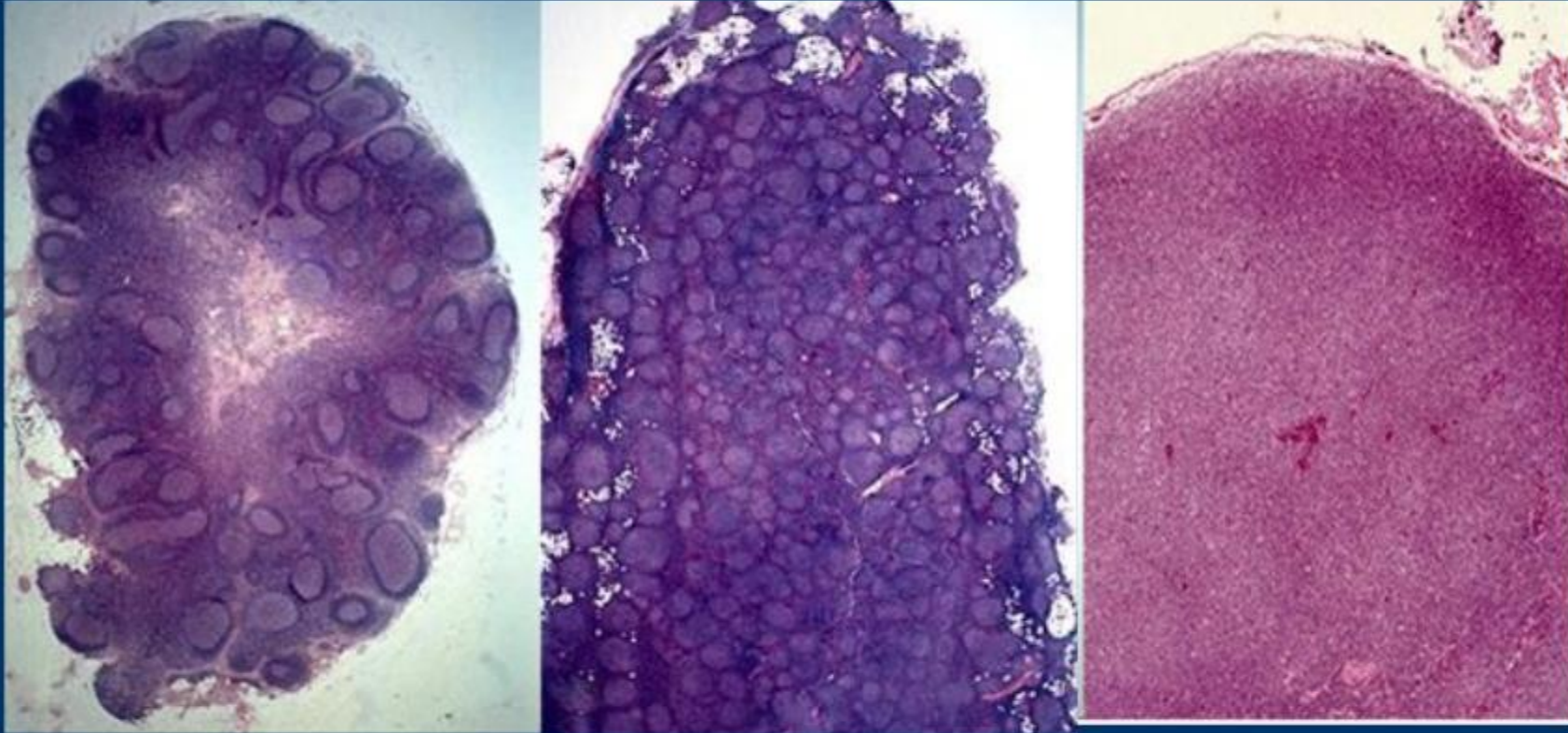
Jest to zaawansowane stadium chłoniaka skórno T-komórkowego. Duże obszary skóry są zajęte, pokryte czerwonymi, łuszczącymi się zmianami. Skóra może bardzo swędzieć oraz sprawiać wrażenie pogrubionej. Węzły chłonne są powiększone; a we krwi pojawiają się atypowe limfocyty.



Rozpoznanie

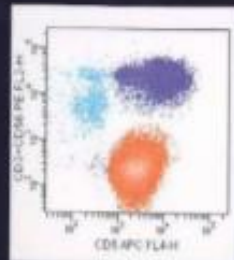
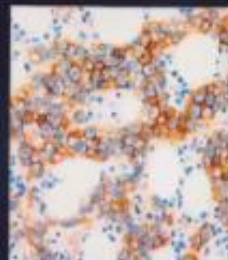
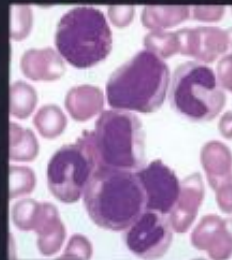
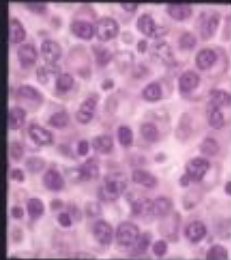
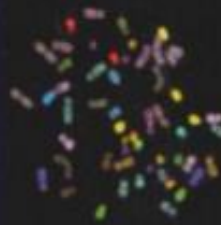
- Badanie hist-pat węzła chłonnego lub wycinka zajętego narządu!
- **Badanie immunofenotypowe – przynależność liniowa chłoniaka**
- **Badania cytogenetyczne i molekularne**

Reactive lymph node versus follicular lymphoma, and versus diffuse lymphoma



WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe,
Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Vardiman



WHO

Klasyfikacja chłoniaków WHO 2016

Native 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

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

Plasma cell myeloma

Solitary plasmacytoma of bone

Extrasosseous 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

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*

*EBV⁺ mucocutaneous ulcer**

DLBCL associated with chronic inflammation

Lymphomatoid granulomatosis

Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma

Intravascular large B-cell lymphoma

ALK⁺ large B-cell lymphoma

Plasmablastic lymphoma

Klasyfikacja chłoniaków WHO 2016

Primary effusion lymphoma

HHV8⁺ DLBCL, NOS^{}*

Burkitt lymphoma

Burkitt-like lymphoma with 11q aberration^{}*

High-grade B-cell lymphoma, with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements^{*}

High-grade B-cell lymphoma, NOS^{*}

B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

Mature T and NK 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 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^{*}

Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract^{}*

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 acral CD8⁺ T-cell lymphoma^{}*

Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder^{}*

Klasyfikacja chłoniaków WHO 2016

Peripheral T-cell lymphoma, NOS

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Follicular T-cell lymphoma^{*}

Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype^{*}

Anaplastic large-cell lymphoma, ALK⁺

Anaplastic large-cell lymphoma, ALK^{-*}

Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma^{*}

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

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

Histiocytic and dendritic cell neoplasms

Histiocytic sarcoma

Langerhans cell histiocytosis

Langerhans cell sarcoma

Indeterminate dendritic cell tumor

Interdigitating dendritic cell sarcoma

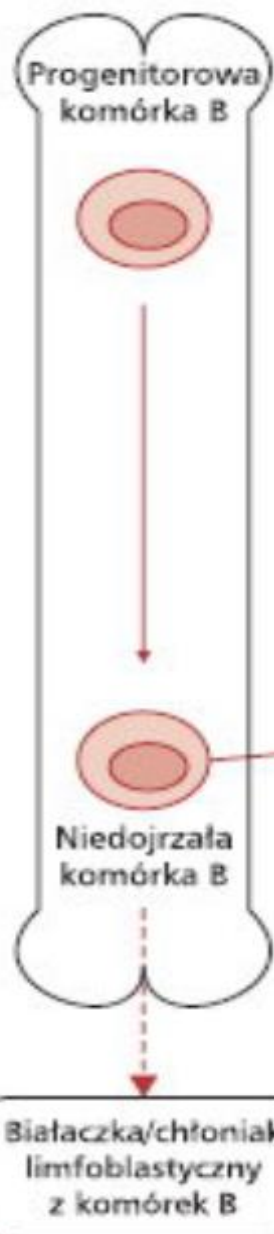
Follicular dendritic cell sarcoma

Fibroblastic reticular cell tumor

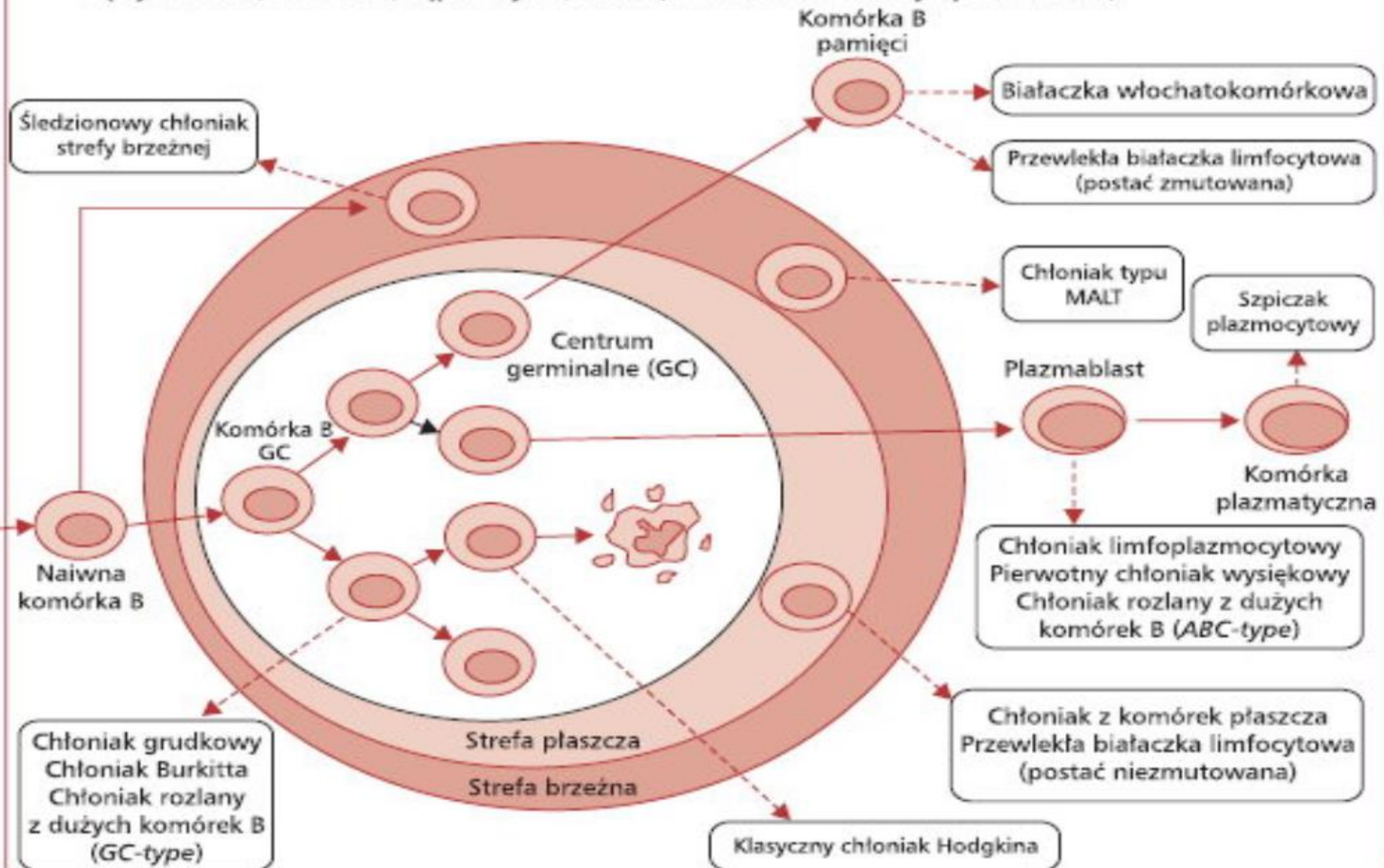
Disseminated juvenile xanthogranuloma

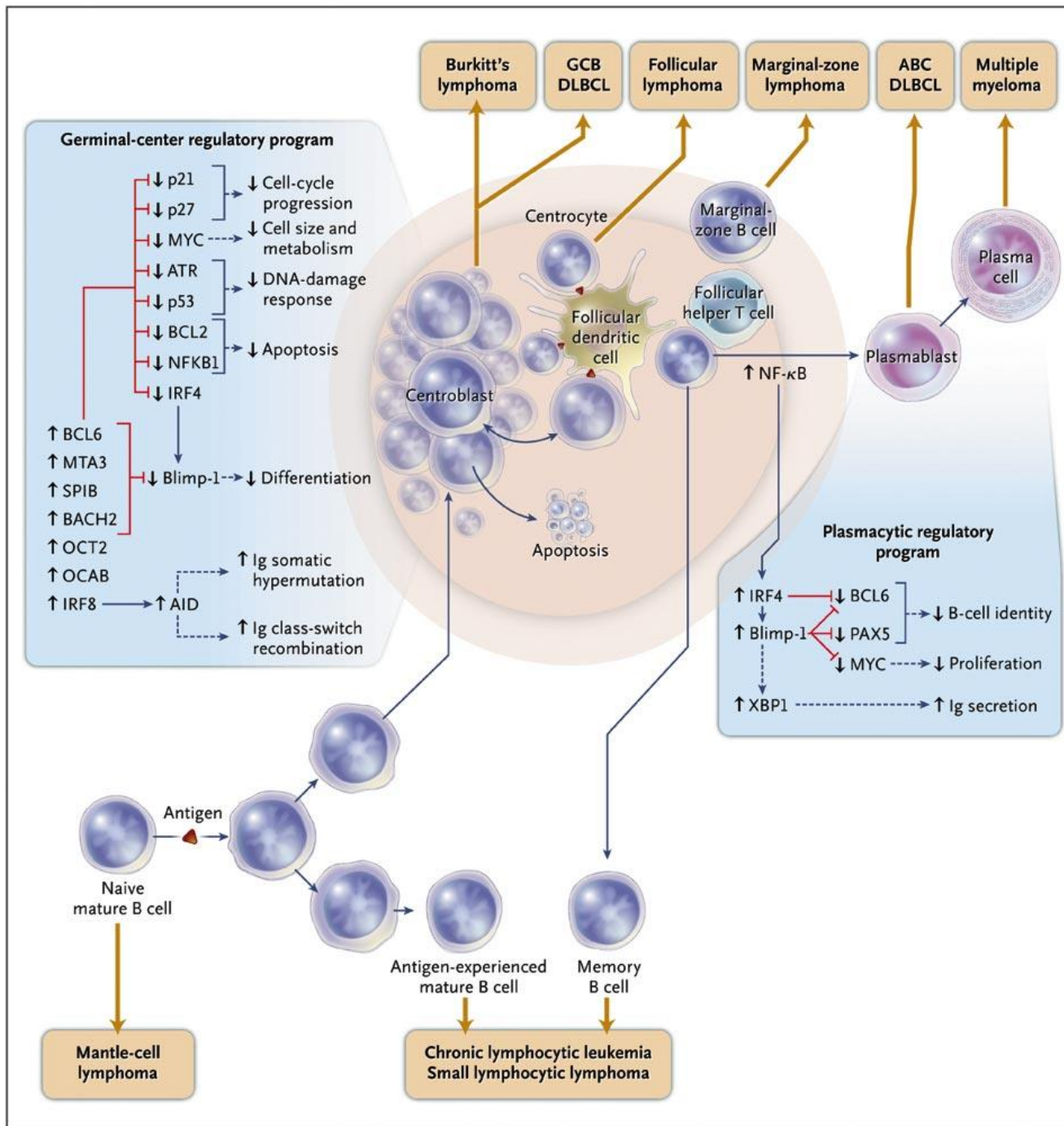
Erdheim-Chester disease^{*}

Szypik kostny

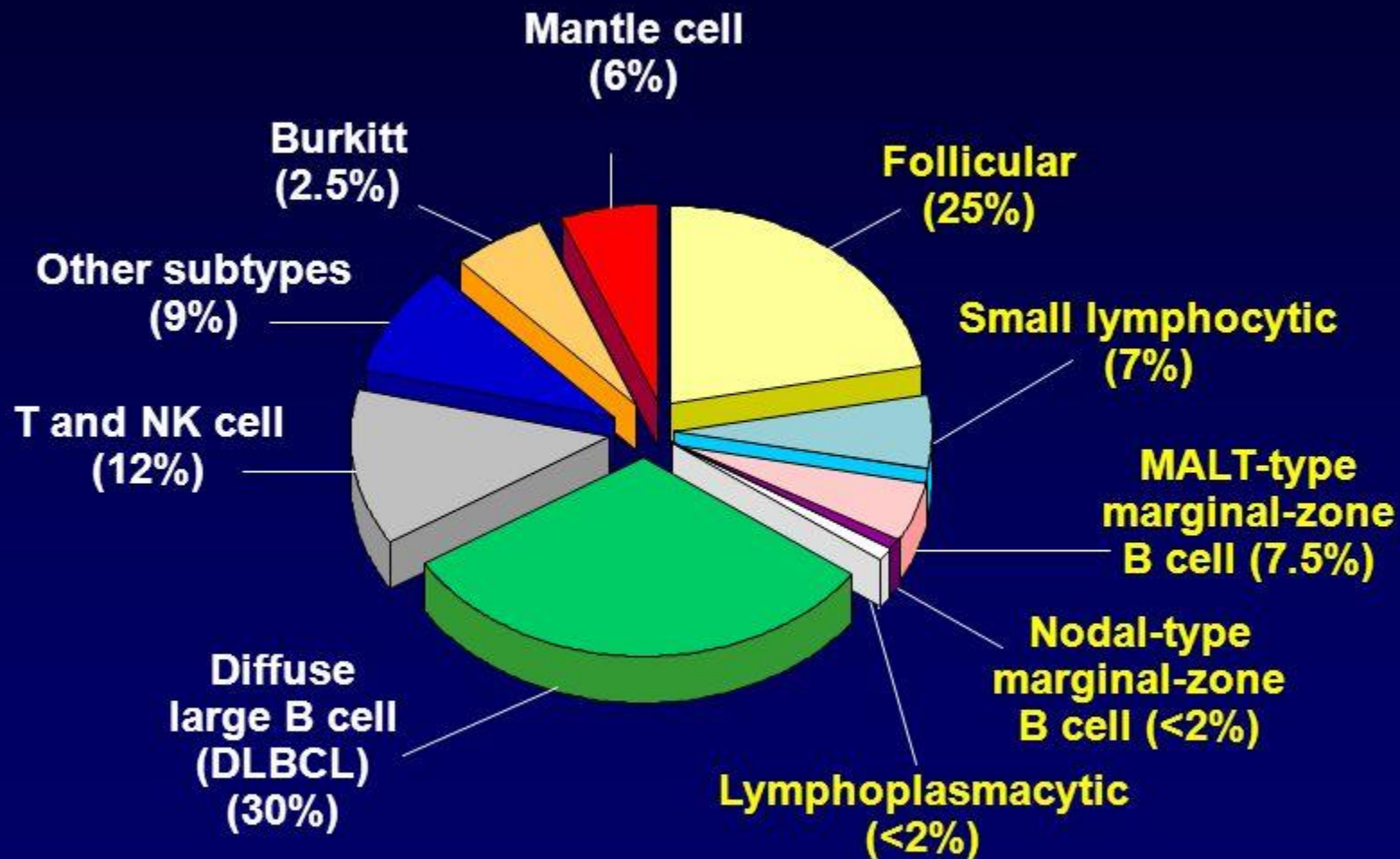


Węzły chłonne, śledziona, kępkki Peyera, MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*)





NHL Subtypes



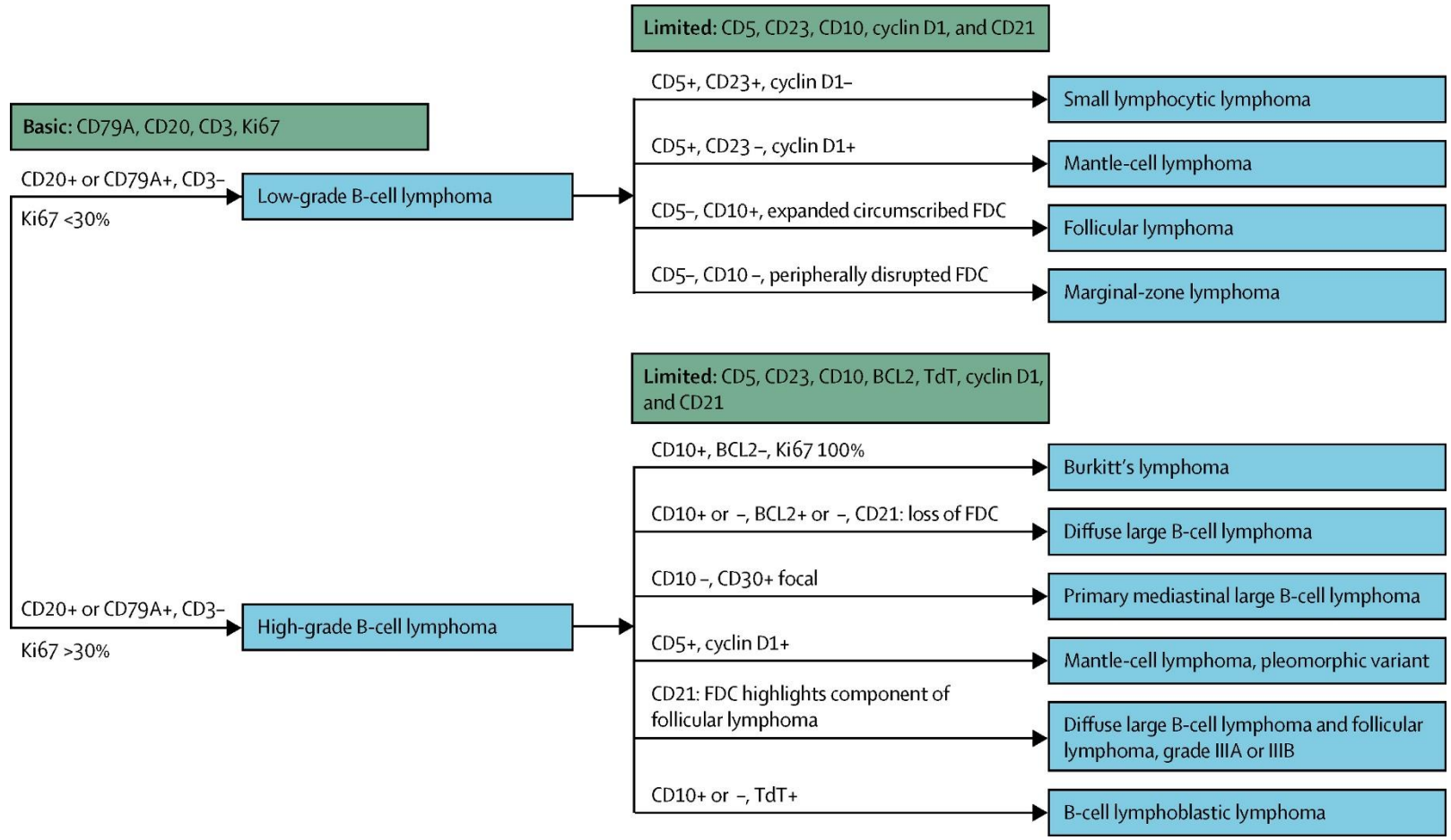
Percentages of all NHLs

MALT=mucosa-associated lymphoid tissue; NHL=non-Hodgkin's lymphoma

NK=natural killer

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 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

copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.

Chłoniaki złośliwe –klasyfikacja Ann Arbor

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.		

Klasyfikacje rokownicze

FLIPI (Follicular Lymphoma)		IPI (Large Cell Lymphoma)	
Age >60 yr Ann Arbor stage (III or IV) Hemoglobin level <12 g/dL (120 g/L) Number of nodal* areas >4 Serum LDH level above normal		Age >60 yr Stage I or II Performance status 0 or 1 Extranodal involvement >1 site Serum LDH level >1x normal	
Risk Categories (Factors)	5-/10-yr Overall Survival (%)	Risk Categories (Factors)	5-yr Overall Survival
Low (0-1)	90/70	Low (0-1)	73
Intermediate (2)	77/50	Low Intermediate (2)	51
High (>3)	52/35	High Intermediate (3)	43
		High (4-5)	26

FLIPI = Follicular Lymphoma International Prognostic Index; IPI = International Prognostic Index; LDH = lactate dehydrogenase

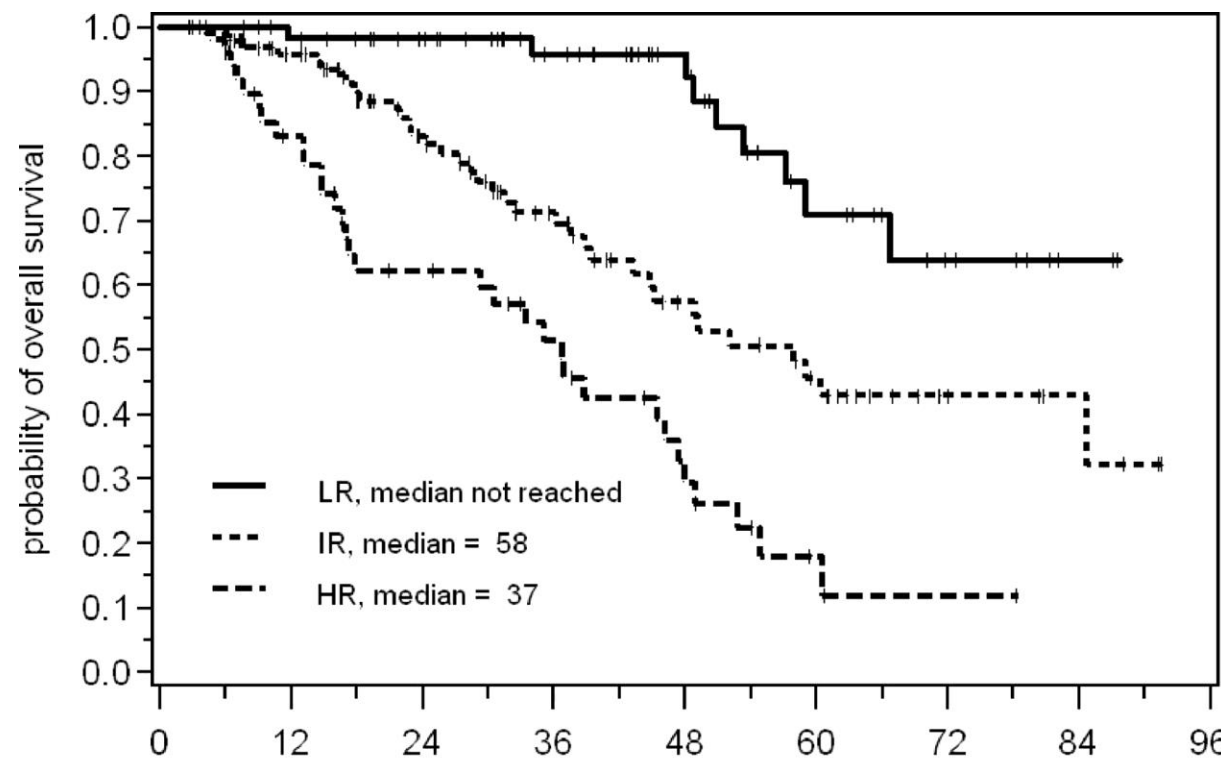
*The nodal categories are cervical, mediastinal, axillary, mesenteric, para-aortic, inguinal, epitrochlear, and poplit

Simplified MIPI

Points	Age, Yrs	ECOG PS	LDH, x ULN	WBC, 10 ⁹ /L
0	< 50	0-1	< 0.67	< 6.7
1	50-59	--	0.67-0.99	6.7 ≤ 10
2	60-69	2-4	1.0-1.49	10 ≤ 15
3	≥ 70	--	> 1.5	≥ 15

- Risk groups
 - Low risk: 0-3 points
 - Intermediate risk: 4-5 points
 - High risk: 6-11 points
- This model provides good curve separation in the dataset without calculation

Vose JM. Am J Hematol. 2012;87:604-609. Hoster E, et al. Blood. 2008;111:558-565.



	months since registration							
numbers of patients at risk	0	12	24	36	48	60	72	84
LR	62	57	50	38	27	14	7	2
IR	103	85	60	41	25	17	7	4
HR	55	37	25	18	9	3	1	0

Leczenie chłoniaków nie-Hodgkina

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

Leczenie chłoniaków nie-Hodgkina

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

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)

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)
 - Zwykle 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)
- ◆ Allograftację rozważyć przy powtarzanej 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



**Bardzo dziękuję
za uwagę**

**Czas i zdrowie to najważniejsze
rzeczy**

których nie doceniamy dopóki się nie skończą

