



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA 80 let
years



Slovensko
Zdravniško
Društvo

OBRAVNAVA BOLNIKOV Z MALIGNIMI LIMFOMI

Onkološki inštitut Ljubljana

25.oktober 2019

Strokovni odbor:

znan. svet. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr.med.

izr. prof. dr. Veronika Kloboves Prevodnik, dr. med.

Gorana Gašljevič, dr. med.

dr. Tanja Južnič Šetina, dr. med.

doc. dr. Lorna Zadavec Zaletel, dr. med.

Organizacijski odbor:

znan. svet. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr.med.

doc.dr. Erika Matos, dr.med.

Lidija Kristan

Uredniki zbornika

Jana Pahole, dr.med.

Marko Boc, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik)

Onkološki inštitut Ljubljana

Sekcija za internistično onkologijo

Katedra za onkologijo

Ljubljana, oktober 2019

PROGRAM SREČANJA

9:00 – 9:05 **Uvodni pozdrav** (znan. svet. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med.)

9:05 – 9:15 **Predstavitev postopka napotitve limfomskih bolnikov na Onkološki inštitut Ljubljana** (Jasna Ocvirk, SMS; znan. svet. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med.)

9:15 – 9:40 **Pomen tankoigelne aspiracijske biopsije pri bolniku z limfomom** (Izr. prof. dr. Veronika Kloboves Prevodnik, dr. med.)

9:40 – 10:05 **Pomen histopatološke preiskave pri bolniku z limfomom in osnove klasifikacije limfoidnih neoplazem SZO** (Gorana Gašljevič, dr. med.)

10:05 – 10:15 **Predstavitev hematopatološkega konzilija** (izr. prof. dr. Veronika Kloboves Prevodnik, dr. med.)

10:15 – 10:40 **Diagnostični postopek ob prvi prezentaciji bolnika z limfomom in ocena učinka zdravljenja** (Milica Miljković, dr. med.)

10:40 – 11:00 **Odmor**

11:00 – 11:25 **Difuzni velikocelični B limfom** (znan. svet. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med.)

11:25 – 11:50 **Limfom plaščnih celic** (dr. Monika Jagodic, dr. med.)

11:50 – 12:15 **Hodgkinov limfom** (Jana Pahole, dr. med.)

12:15 – 12:35 **Osnovni principi obsevalnega zdravljenja** (Marija Skoblar Vidmar, dr. med.)

12:35 – 12:55 **Odmor**

12:55 – 13:15 **Sledenje bolnikov** (Gregor Kos, dr. med.)

13:15 – 14:15 **Roche sponzorirano predavanje (telekonferenca) Folikularni limfom** (Prof. Christian Buske, dr.med.)

14:15 – 14:25 **Zaključek – povzetki/poudarki**

KAZALO

Jasna Ocvirk, SMS; znan. svet. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med.:	
Predstavitev postopka napotitve limfomskih bolnikov na Onkološki inštitut Ljubljana	5
Izr. prof. dr. Veronika Kloboves Prevodnik, dr. med.:	
Pomen tankoigelne aspiracijske biopsije pri bolniku z limfomom	8
Gorana Gašljevič, dr. med.:	
Pomen histopatološke preiskave pri bolniku z limfomom in osnove klasifikacije limfoidnih neoplazem SZO	20
Milica Miljković, dr. med.:	
Diagnostični postopek ob prvi prezentaciji bolnika z limfomom in ocena učinka zdravljenja	32
Znan. svet. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med.:	
Difuzni velikocelični B limfom	41
dr. Monika Jagodic, dr. med.:	
Limfom plaščnih celic	51
Jana Pahole, dr. med.:	
Hodgkinov limfom	55
Marija Skoblar Vidmar, dr. med.:	
Osnovni principi obsevalnega zdravljenja	65

PREDSTAVITEV POSTOPKA NAPOTITVE LIMFOMSKIH BOLNIKOV NA OIL

Jasna Ocvirk, SMS

Onkološki inštitut Ljubljana

25.10.2019

Obrazec

ONKOLOŠKI INŠTITUT

Zaloška 2

1105 Ljubljana

Limfomski konzilij

Datum:

Spoštovani kolega/-ica,

Na limfomski konzilij ste poslali dokumentacijo svojega bolnika/ce, vendar **je dokumentacija nepopolna**. Ponovno Vas obveščamo, da morajo biti za predstavitev bolnikove dokumentacije na konziliju izpolnjeni naslednji pogoji:

1. Natančen povzetek zdravljenja oziroma opravljenih preiskav, z opisom bolnikovega stanja zmožljivosti, sočasnimi boleznimi in zdravlili, ki jih bolnik prejema;
2. Priloženo potrdilo o izdani e-naprotnici ali klasični naprotnici za »limfomski konzilij«;
3. Priloženi celotni bolnikovi izvidi (v kolikor so le-ti bili opravljeni):
 - laboratorijski izvidi,
 - patohistološki izvidi,
 - citološki izvidi,
 - izvidi slikovnih preiskav (CT, MR, PET-CT);
4. Izzno razviden razlog napotitve na konzilij (novo odkrit limfom, konzultacija o nadaljnjih ukrepih, itd.);
5. Kontaktna številka zdravnika, ki pošilja dokumentacijo.

Ti pogoji so nujni za naše delo in kakovostno ter varno obravnavo bolnikov. Prosimo, da vso zgoraj navedeno dokumentacijo ponovno pošljete na triažo Onkološkega inštituta.

S spoštovanjem,

Vodja limfomskega konzilija ter tima za maligne limfome OI:

Prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr.med.

ONKOLOŠKI INŠTITUT

Zaloška 2

1105 Ljubljana

Ambulanta »limfom prvič«

Datum:

Spoštovani kolega/-ica,

V limfomsko ambulanto ste poslali dokumentacijo svojega bolnika/ce, vendar **je dokumentacija nepopolna**. Vljudno Vas naprošamo, da ob napotitvi izpolnite naslednje pogoje:

1. Priloženo potrdilo o izdani e-naprotnici ali klasična napotnica za »Onkološki inštitut-prvič«;
2. Priložena kopija **originalnega patohistološkega izvida** (z razvidno številko vzorca biopsije, ne le navedbo diagnoze v odpustnici);
3. Priloženi izvidi slikovnih preiskav, v kolikor so le-te bile opravljene (CT, MR, PET-CT) **skupaj s ploščki (CD)**;
4. Priložena kontaktna številka bolnika in ustanove oziroma oddelka, kjer je bil bolnik obravnavan, za morebitne dodatne informacije.

Ti pogoji so nujni za naše delo in kakovostno, hitro ter varno obravnavo bolnikov. Prosimo, da vso zgoraj navedeno dokumentacijo ponovno pošljete na triažo Onkološkega inštituta.

S spoštovanjem,

Vodja limfomskega konzilija ter tima za maligne limfome OI:

Prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr.med.

Popolna dokumentacija za limfomski konzilij

1. Natančen povzetek zdravljenja oziroma opravljenih preiskav, z opisom bolnikovega stanja zmogljivosti, sočasnimi boleznimi in zdravili, ki jih bolnik prejema;
2. Priloženo potrdilo o izdani e-napotnici ali klasični napotnici za »limfomski konzilij«;
3. Priloženi celotni bolnikovi izvidi (v kolikor so le-ti bili opravljeni):
 - laboratorijski izvidi,
 - patohistološki izvidi,
 - citološki izvidi,
 - izvidi slikovnih preiskav (CT, MR, PET-CT);
4. Jasno razviden razlog napotitve na konzilij (novo odkrit limfom, konzultacija o nadaljnjih ukrepih, itd);
5. Kontaktna številka zdravnika, ki pošilja dokumentacijo

Popolna dokumentacija za amb „limfom prvič“

1. Priloženo potrdilo o izdani e-napotnici ali klasična napotnica za »Onkološki inštitut-prvič«;
2. Priložena kopija **originalnega patohistološkega izvida** (z razvidno številko vzorca biopsije, ne le navedbo diagnoze v odpustnici);
3. Priloženi izvidi slikovnih preiskav, v kolikor so le-te bile opravljene (CT, MR, PET-CT) skupaj s ploščki (CD);
4. Priložena kontaktna številka bolnika in ustanove oziroma oddelka, kjer je bil bolnik obravnavan, za morebitne dodatne informacije.

PREMESTITEV bolnika z novoodkritim limfomom

POTREBEN JE OSEBNI/TELEFONSKI DOGOVOR Z ENO OD SPECIALISTK V LIMFOMSKEM TIMU

TI POGOJI SO NUJNI ZA NAŠE DELO IN KAKOVOSTNO, HITRO TER VARNO OBRAVNAVO BOLNIKOV.

PROSIMO, DA VSO ZGORAJ NAVEDENO DOKUMENTACIJO POŠLJETE NA TRIAŽO ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA.



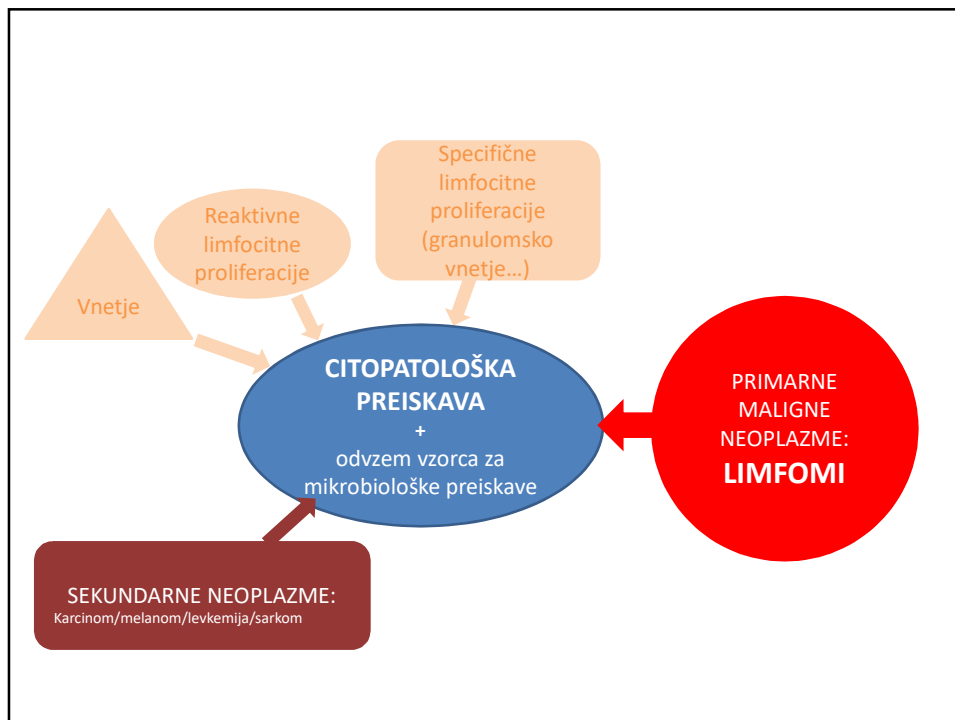
ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Citopatološka diagnostika limfomov

Veronika Kloboves Prevodnik

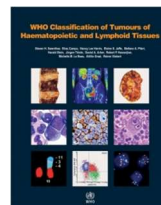
Oddelek za citopatologijo

Onkološki inštitut Ljubljana

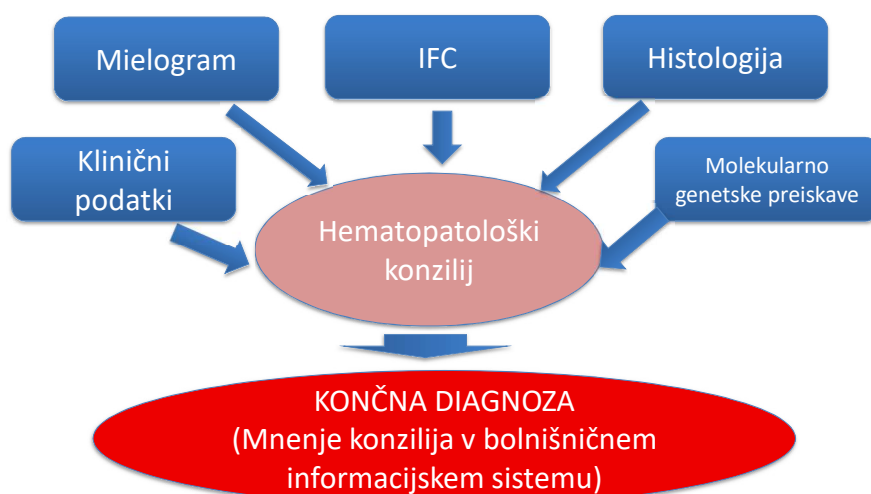


Diagnoza limfoma

- WHO klasifikacija limfoidnih neoplazem, 2016
 - Klinične značilnosti
 - Značilnosti limfomskih celic
 - Morfološke
 - Imunofenotipske
 - Molekularno genetske
- Postavimo jo s citopatološko in/ali histološko preiskavo



Multidisciplinarni pristop na OIL

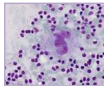
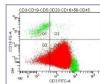





Vloga histološke in citopatološke preiskave v diagnostiki limfomov

Diagnostika limfomov	Histološka preiskava	Citološka preiskava
Presejalni test	NE	DA
Oprelitev vrste limfoma pred prvim zdravljenjem	DA, praviloma vedno	NE, le izjemoma (likvor, steklovina, intraokularni tumor, izlivi)
Zamejitev bolezni	DA (kostni mozeg)	DA
Ocena uspeha zdravljenje	DA (kostni mozeg)	DA
Transformacija limfoma	NE, le izjemoma	DA
Ponovitev bolezni	NE, le izjemoma	DA
Napovedni dejavniki	DA	DA

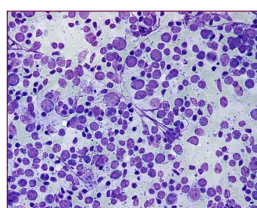
• Imunofenotip
• Izbor bezgavke za biopsijo

Citopatološka preiskava

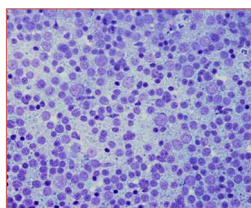
- **Kompleksna in zahtevna**
- Mikroskopski pregled 
- Imunofenotipske analize
 - Imunofenotipizacija s pretočnim citometrom 
 - Imunocitokemične reakcije 
- Molekularno gentske preiskave
 - Analiza klonalnosti limfocitnih populacij z metodo PCR 
 - FISH 

Zakaj uporabljamo dodatne metode?

- Morfološka slika reaktivnih in neoplastičnih limfocitnih proliferacij je lahko zelo podobna
- Morfološke značilnosti limfomskih celic ne zadoščajo za razlikovanje med različnimi histološkimi tipi limfomov



Reaktivni limfadenitis



Limfom

Bolnik s sumom na limfom

- Limfadenopatija
 - Palpatorno ali UZ sumljive bezgavke
- Tumor, izliv, likvor...
- B simptomi
 - Nočno potenje
 - Povečana telesna temperatura
 - Izguba telesne teže
- Hemogram in diferencialna krvna slika
 - Citopenije (prizadetost kostnega mozga)
 - Limfocitoza (levkemizacija)
- Povišana sedimentacija in CRP

ODVZEM
VZORCA
in
CITOPATOLOŠKA
PREISKAVA

Odvzem vzorca

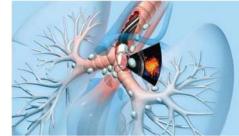
Prostorčna ABTI

- Tipne spremembe
 - Ocena ustreznosti vzorca s svetlobnim mikroskopom (ROSE)



UZ vodena ABTI /endoskopska ABTI/endoskopska (UZ) vodena ABTI

- Netipne spremembe

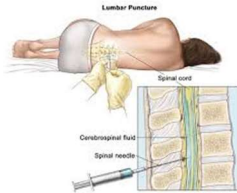


Odvzem vzorca

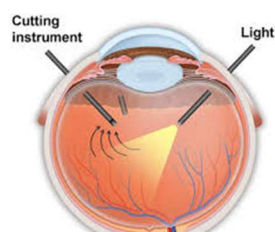
Plevralna punkcija



Lumbalna punkcija



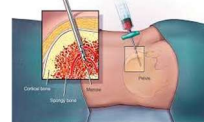
Vitrektomija



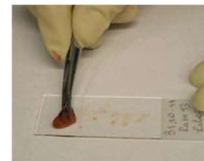
Odvzem krvi



Aspiracija kostnega mozga



Odtis tkiva bezgavke



Ravnanje s citološkim vzorcem

- ABTI bezgavk/solidnih sprememb, izlivi, likvor, steklovina...

Vzorec → 2-3razmaze

- May Grünwald Giemsa
- Papanicolaou
- Hemacolor (ROSE)

DODATNE METODE:

- Pretočna citometrija (IPC)
- Imunocitometrija
- PCR
- FISH

Spremni dokument (sum na limfom v dojki)

- **Napotnica:**

- podatki o bolniku in lečečem zdravniku
- klinična diagnoza in problem
- kratka anamneza, status in pomembni lab. izvidi
- onkološko zdravljenje
- prejšnje citološke in histološke diagnoze
- željena preiskava

ONKOLOŠKI INŠTITUT Ljubljana
 dr. Zdravščak
 Datum: 4.5.2020
 ABTI
 4.5.2020
 Datum onkološkega: 6.10.2020 do 8.10.2020
 1/1: 3ml mleka, rumena tekočina

Osebj

- **Odvzem vzorca-ABTI**
 - Citopatolog
 - Tipne spremembe
 - **Le, če je možen odvzem vzorca za dodatne preiskave!!!**
 - Radiolog
 - Netipne spremembe
 - UZ vodene ABTI
- **Citopatološka diagnostika**
 - Patolog
 - Z opravljenim programom citopatologije v okviru specializacije iz patologije
 - Opravljen specialistični izpit iz patologije in citopatologije



Napititve

- **TIPNE SPREMEMBE**
 - Oddelek za citopatologijo
 - Stopnja nujnosti:
 - **ZELO HITRO**
 - **NUJNO**
 - Sum na agresivni limfom (Burkitt)
 - Življenjska ogroženost
- **NETIPNE SPREMEMBE**
 - Oddelek za radiologijo
 - **NAROČANJE!**

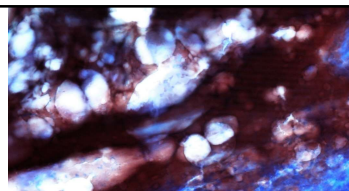
↓

OIL:
 AMB 6: ponedeljek-petek 11.30-15.00
 Naročanje : 01 5879 080
 (ponedeljek-petek: 10.00-12.00)
 Čakalna doba: do 3 delovne dni

Diagnostične kategorije

- Neuporabno – material ni diagnostičen
- Negativno
- Negativno z atipijo limfatičnih celic
- Suspektno za limfom
- Limfom

Neuporabno; material ni diagnostičen



Krvav, nepregleden vzorec

- malo celic
- degenerirane in mehansko poškodovane celice
- koaguli
- maščevje
- nerazpoznaven drobir



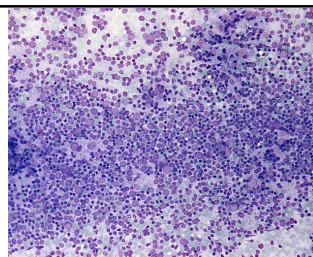
Delež nediagnostičnih vzorcev

- indikacije
- optimalne izvedbe ABTI (citopatolog ali radiolog!)
- pravilnega postopanja z materialom:
 - izdelava preparata za mikroskopsko analizo
 - priprava materiala za dodatne preiskave
 - IPC
 - ICK
 - MB



Negativno

- Nespecifični (reaktivni) limfadenitis
- Granulomatozni limfadenitis
- Virusni limfadenitis
 - EBV
 - Herpes
 - CMV
- Limfadenitis v sklopu toksoplazmoze
- Nekrozantni limfadenitis
- Gnojno/abscentno vnetje
- Kastelmanova bolezen
- Kikuchijeva bolezen
- Rossai-Dorfmanova bolezen
- Castelmanova bolezen
- Sistemski lupus eritematodus

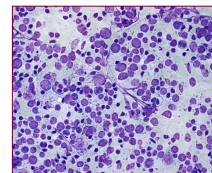


Nespecifični (reaktivni) limfadenitis

Specifično onkološko zdravljenje ni potrebno!

Negativno z atipijo limfatičnih celic (atipična limfocitna proliferacija)

- Atipija limfocitov, najverjetneje neneoplastična

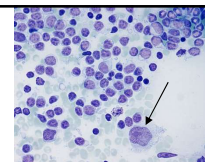


Atipična limfocitna proliferacija

Nadaljnja diagnostika:

- Izključiti infekcijski razlog
- UZ
- Ponovna ABTI čez 4-6 tednov
 - Hitra rast bezgavk, kontrola takoj

Suspektno za limfom

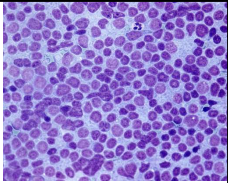


Suspektno za limfom

- Maloštevilne, najverjetneje limfomske celice
- Številne atipične limfatične celice, ki jih s pretočno citometričnimi, imunocitokemičnimi in molekularno genetskimi preiskavami nismo mogli opredeliti

kirurška biopsija!

Limfom



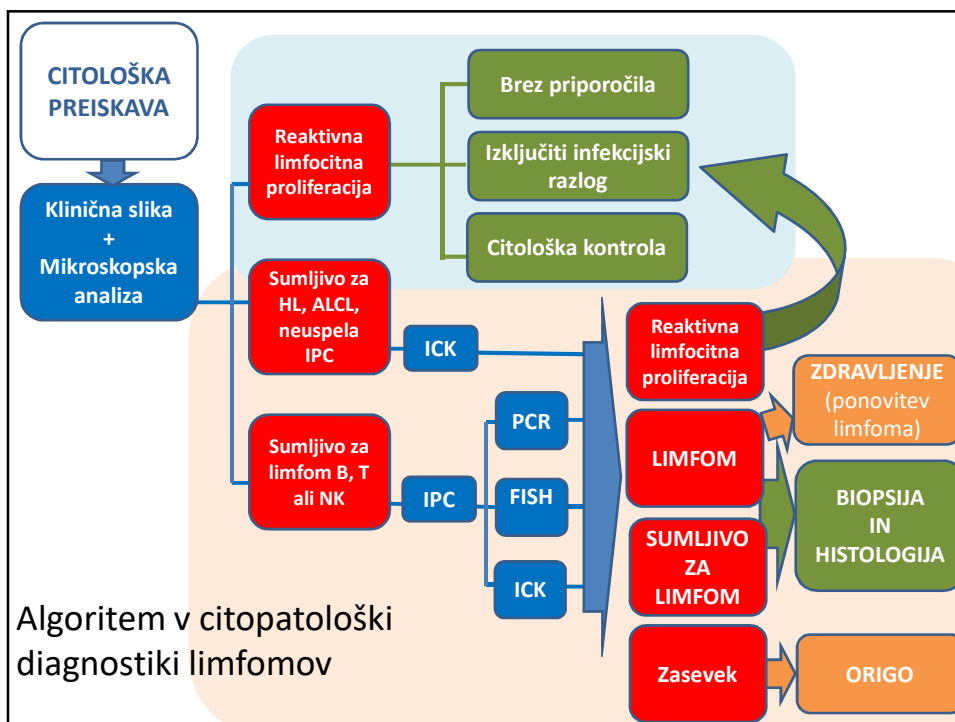
Limfom plaščnih limfocitov

- številne limfomske celice z značilnim imunofenotipom in molekularnimi lastnostmi

SEKUNDRANI LIMFOMI
Specifično onkološko zdravljenje!

➔

PRIMARNI LIMFOMI
Biopsija in histologija !



Citopatološka preiskava pri bolnikih s sumom na limfom

- V izkušenih rokah
 - zanesljiva
 - hitra
 - rezultat v 24 urah, lahko takoj ob bolniku
 - sorazmerno poceni
 - praktično neboleča
 - komplikacije redke
 - blage (krvavitev, vnetje, bolečina, kolaps)
 - hude (pneumotoraks)



POMEN HISTOPATOLOŠKE PREISKAVE PRI BOLNIKU Z LIMFOMOM IN OSNOVE KLASIFIKACIJE LIMFOIDNIH NEOPLAZEM SZO

GORANA GAŠLJEVIČ
ODDELEK ZA PATOLOGIJO
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

2016 WHO classification of Lymphoma

- **MATURING B-CELL NEOPLASMS**
 - **Chronic lymphocytic leukemia (small lymphocytic lymphoma)**
 - **Mantle cell lymphoma***
 - **B-cell prolymphocytic leukemia**
 - **Splenic marginal zone lymphoma**
 - **hairy cell leukemia**
 - **Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable**
 - **Splenic diffuse large B-cell lymphoma**
 - **Hairy cell leukemia variant**
 - **Lymphoplasmacytic lymphoma**
 - **Waldenström macroglobulinemia**
 - **Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM***
 - **IgM heavy chain disease**
 - **Gammapathic hypersplasia**
 - **Alpha heavy chain disease**
 - **Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/IgA***
 - **Plasma cell myeloma**
 - **Solitary plasmacytoma of bone**
 - **Extramedullary plasmacytoma**
 - **Monoclonal immunoglobulin deposits disease***
 - **Extra-nodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma**
 - **Nodal marginal zone lymphoma**
 - **Pediatric nodal marginal zone lymphoma**
 - **T-cell hairy cell lymphoma***
 - **Ductal lymphoepithelial 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**
 - **Splenic EBV-T-cell lymphoma of childhood***
 - **Hepatic necrotizing-like lymphoproliferative disorder***
 - **Adult T-cell leukemia/lymphoma**
 - **Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type**
 - **Enteropathy-associated T-cell lymphoma**
 - **Monomorphous epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma***
 - **Isolated T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract***
 - **Hepatoerythrocytic T-cell lymphoma**
 - **Subcutaneous panniculitis-like lymphoproliferative disorder**
 - **Mycosis fungoides**
 - **Sézary syndrome**
 - **Primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders**
 - **Lymphomatoid papulosis**
 - **Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma**
 - **Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma**
 - **Primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma**
 - **Primary cutaneous zonal CD8+ T-cell lymphoma***
- **Diffuse large B-cell lymphoma (DLCL), NOS**
- **Germinal center B-cell type***
- **Activated B-cell type***
- **T-cell, rich in CD4+ T-cells, large B-cell lymphoma**
- **Primary DLCL of the CNS**
- **Primary cutaneous DLCL, leg type**
- **DLCL, primary cutaneous, ALK***
- **DLCL, primary cutaneous, ALK***
- **DLCL, associated with chronic inflammation**
- **Lymphomatoid granulomatosis**
- **Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma**
- **Intravascular large B-cell lymphoma**
- **ALK-positive large B-cell lymphoma**
- **Plasmablast lymphoma**
- **Primary effusion lymphoma**
- **HHV8-positive DLCL, NOS***
- **Burkitt lymphoma**
- **Burkitt-like lymphoma with DLG1 mutation***
- **High-grade B-cell lymphoma, with MYD88, CD137 and BCL110 rearrangement***
- **High-grade B-cell lymphoma, NOS***
- **B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLCL and classical Hodgkin lymphoma**

Cca 95 entitet

„PREREQUISITES FOR THE CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL NEOPLASMS BY WHO CRITERIA“

„THERE IS NO SINGLE GOLD STANDARD BY WHICH DISEASES ARE DEFINED IN THE WHO CLASSIFICATION - INTEGRATED, MULTIMODAL APPROACH IS NEEDED FOR DEFINITION OF DISEASE“

- clinical
- morphological
- immunophenotypic
- genetic features

NAMEN HISTOLOŠKE PREISKAVE

- razlikovanje med reaktivnimi stanji in limfoproliferativnimi boleznimi
- ustrezna opredelitev limfoproliferativne bolezni
- razširjenost (stadij) bolezni (biopsija kostnega mozga)
- določanje prognostičnih in prediktivnih dejavnikov pomembnih za načrtovanje zdravljenja
- sledenje bolezni (follow-up):
 - odgovor tumorja na aplicirano terapijo
 - detekcija rezidualne bolezni
 - ugotavljanje recidivnih neoplazm
 - ugotavljanje novonastalih bolezni, ki so posledica prejšnjega zdravljenja

TKIVNI VZORCI

- bezgavke
 - rek „manj je več“ tukaj ne velja !!!
 - najbolj adekvaten vzorec predstavlja v celoti ekscidirana bezgavka
 - igelne biopsije bezgavke niso adekvatne!!!
- stebrički kostnega mozga iz črevnice
- vranica
- ekстранodalna tkiva in organi (koža, slinavke, sluznica prebavil, dihal, poredkem tudi ščitnica, dojka...)
- vzorec mora biti reprezentativen, odvzet s pravega mesta
 - ekscizija bezgavke, ki je patološko spremenjena ne pa tiste, ki je najlažje dostopna
 - biopsija odvzeta z roba razjede (želodec, koža...) ne pa dna, kjer je načeloma prisotna obsežna nekroza

OBDELAVA VZORCA I

- Najbolj idealno je, če vzorec (razen KM!!!) na oddelek za patologijo pride v nativnem stanju **TAKOJ** po odvzemu
- Patolog ga natančno pregleda in v odvisnosti od količine prisotnega materiala lahko material razdeli za dodatne preiskave, ki zahtevajo posebne načine obdelave:
 - 2 odtisa na stekla (MGG) za citološko analizo
 - v „celični medij“ za pretočno citometrijo
 - za molekularne preiskave
 - večino vzorca takoj na rezine debeline 3-4 mm za fiksacijo v formalinu (24 ur v 10% nevtralnem puferiranem formalinu)
- Dislociran oddelek za patologijo - takoj prerezati bezgavko po najdaljšem premeru (vsaj 1x, odvisno od velikosti lahko tudi večkrat) in jo takoj fiksirati v formalinu

OBDELAVA VZORCA II

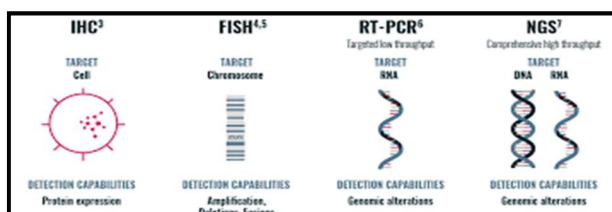
- Rezine debeline 2-3 μm po H&E - osnova patološke diagnoze
- Na osnovi sprememb prisotnih na H&E preparatih se določajo dodatne preiskave (imunohistokemija, FISH, PCR za določitev klonalnosti...)
- vzorci kostnih mozgov se takoj po odvzemu fiksirajo v Schafferjevem fiksativu (raztopina formalina in metanola)
- po sprejemu vzorec razpolovimo po daljši osi stebrička: polovica se dekalcinira za potrebe IHK preiskav, polovica se vklopi v glikometakrilatno smolo (za oceno morfolojije)

KAJ BI PATOLOG ŽELEL (MORAL) VEDETI O PACIENTU?

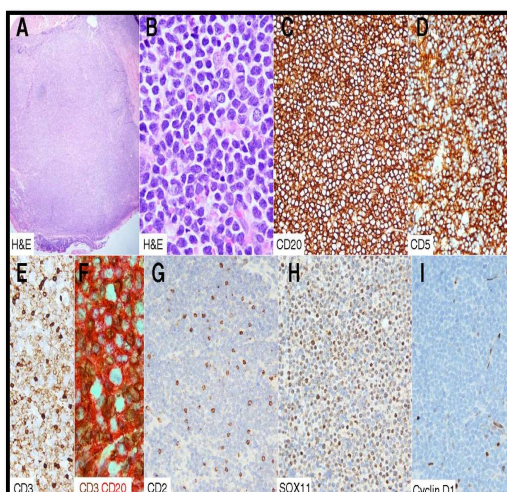
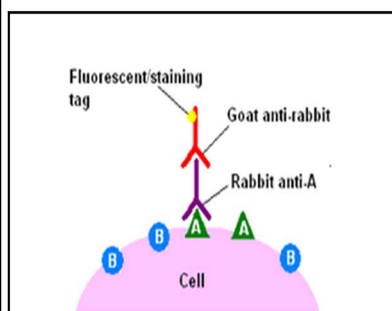
- **Spol in starost**
 - anamneza
 - zdravila, ki jih jemlje
 - morebitna predhodna zdravljenja in pridružene bolezni
 - obstoj B simptomov (nočno potenje, hujšanje, srbečica kože, vročina in tip vročine)
- **Status**
 - število povečanih bezgavk, veličina in lokacija
 - status vranice, jeter, spremembe drugih organov...
 - spremembe na koži
- **Laboratorijske preiskave**
 - DKS, KKS
 - vnetni parametri (SE, CRP, PC...)
 - LDH, jetrni testi
 - imunoelektroforeza serumskih proteinov
- **Radiološke preiskave**
 - CT toraksa/abdomna
 - UZV abdomna
 - PET CT

PATOMORFOLOŠKA PREISKAVA BEZGAVKE/EKSTRANODALNIH TKIV

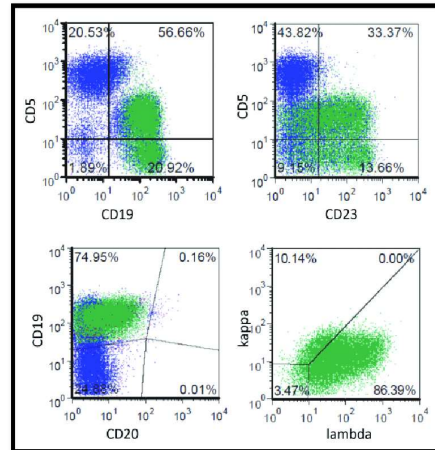
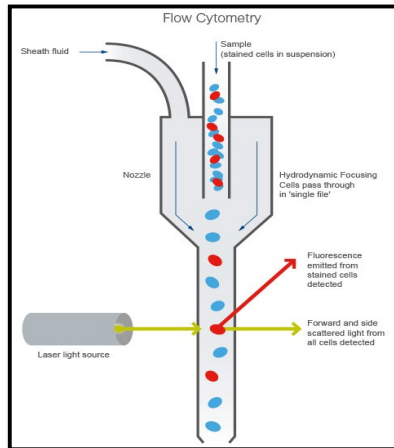
- analiza ARHITEKTURE!!!
- šele potem CITOLOŠKI DETAJLI
- interpretacija imunohistokemije - velikokrat sloni na primerjanju razlik in podobnosti v posameznih IHK barvanjih
- pretočna citometrija
- FISH
- PCR za klonalnost
- Druge molekularno genetske preiskave...



IMUNOHISTOKEMIJA

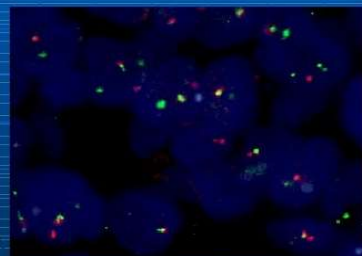


PRETOČNA CITOMETRIJA

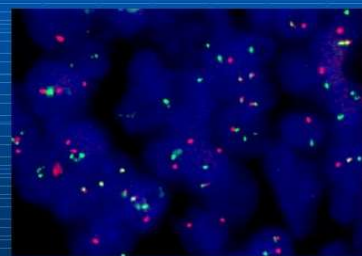


FISH

Cytogenetic Changes of Lymphoma Determined by FISH

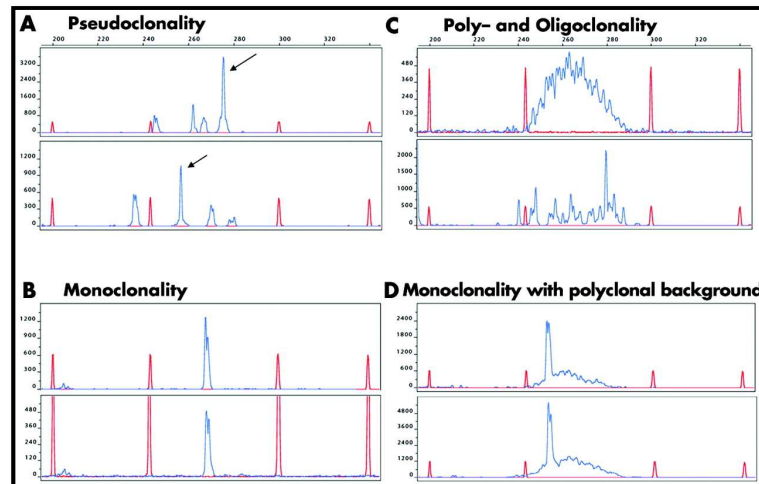


FL diagnosed by FISH:
IGH/BCL2 t(14;18)(q32;q21)

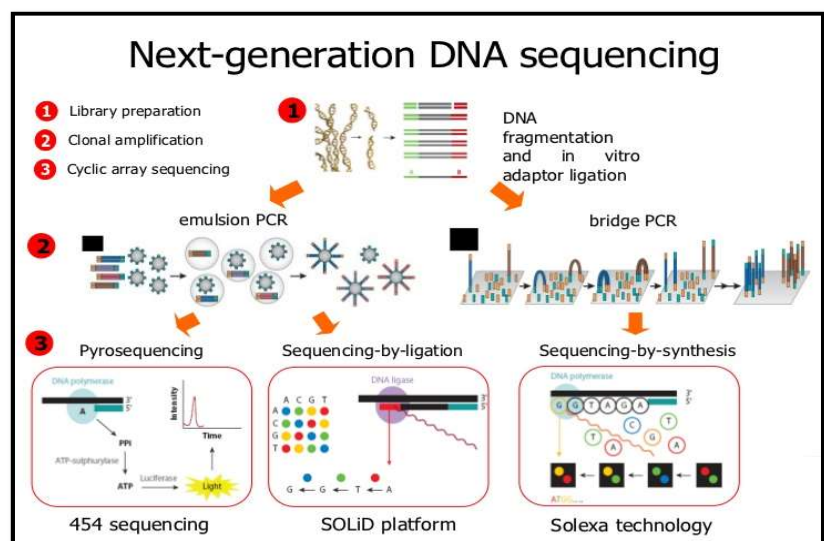


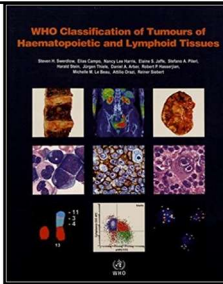
MCL diagnosed by FISH:
IGH/CCND1 t(11;14)(q13;q32)

KLONALNOST LIMFOIDNIH POPULACIJ



NGS



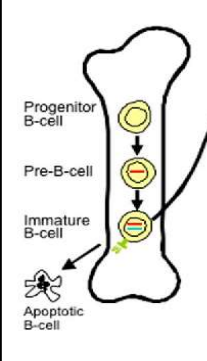
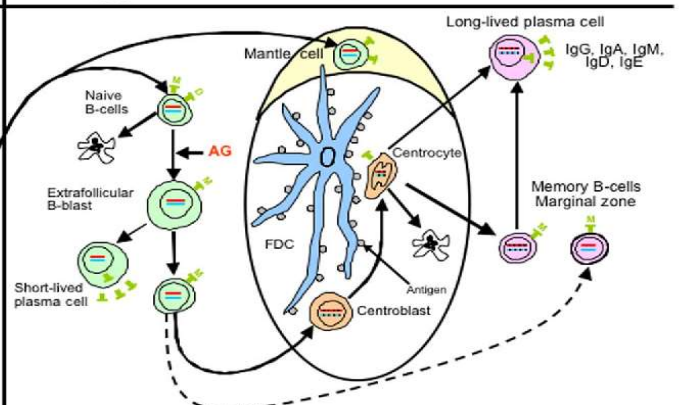


SZO KLASIFIKACIJA LIMFOPROLIFERATIVNIH BOLEZNI

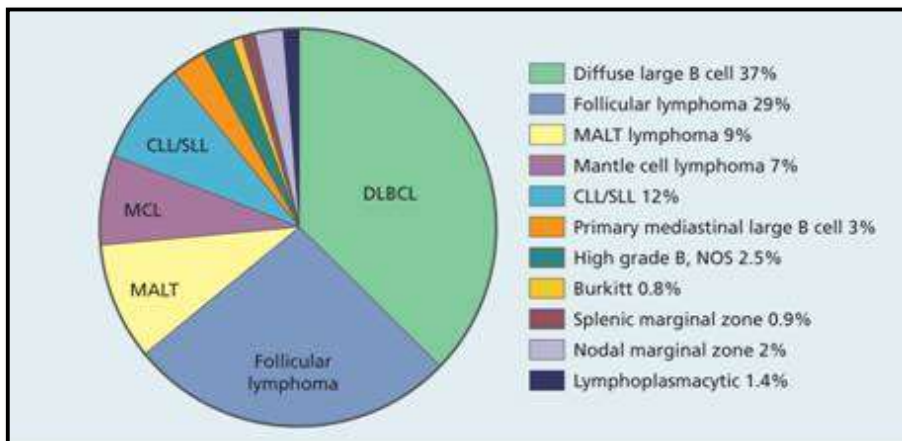
PREKURSORSKI B IN T LIMFOBLASTNI LIMFOM/LEVKEMIJA
LIMFOMI ZRELIH LIMFOCITOV:
DROBNOCELIČNI B-CELIČNI LIMFOMI
VISOKOMALIGNI B-LIMFOMI
T IN NK-CELIČNI LIMFOMI
HODGKINOV LIMFOM
LIMFOPROLIFERATIVNE BOLEZNI POVEZANE Z
IMUNODEFICIENCAMI
HISTIOCITNE IN NEOPLAZME DENDRITIČNIH CELIC

KLASIFIKACIJA B-CELIČNIH LIMFOMOV

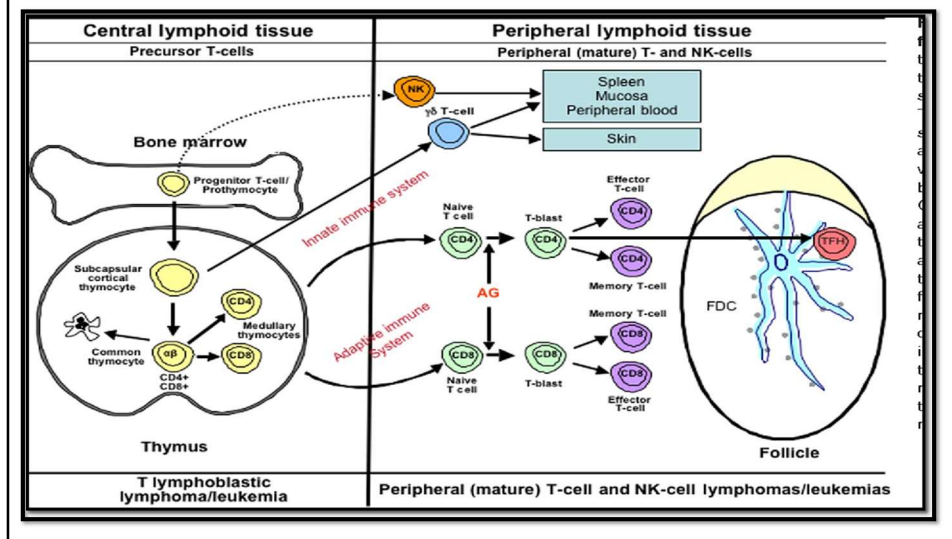
B-celični limfomi „posnemajo“ različne stadije razvoja normalnih B limfocitov

Central lymphoid tissue	Peripheral lymphoid tissue		
Precursor B-cells	Peripheral (mature) B-cells		
Bone marrow	Interfollicular area	Follicular area	Perifollicular area
			
Precursor B-cell neoplasm B lymphoblastic leukemia/lymphoma	Pre-GC neoplasms Mantle cell lymphoma	GC neoplasms Follicular lymphoma Burkitt lymphoma DLBCL (some) Hodgkin lymphomas	Post-GC neoplasms Marginal zone (MALT) lymphoma Lymphoplasmacytic lymphoma CLL/SLL, DLBCL (some) Plasmacytoma

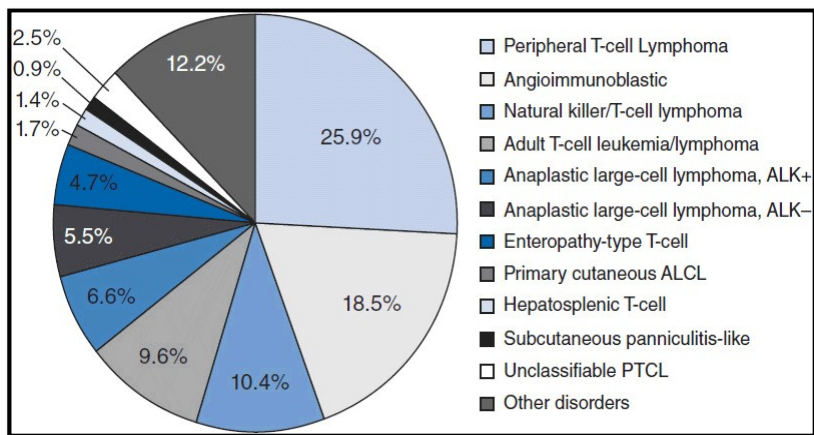
POGOSTOST POSAMEZNIH B-NHL PRI ODRASLIH



T-CELIČNI LIMFOMI



POGOSTOST POSAMEZNIH T-NHL PRI ODRASLIH

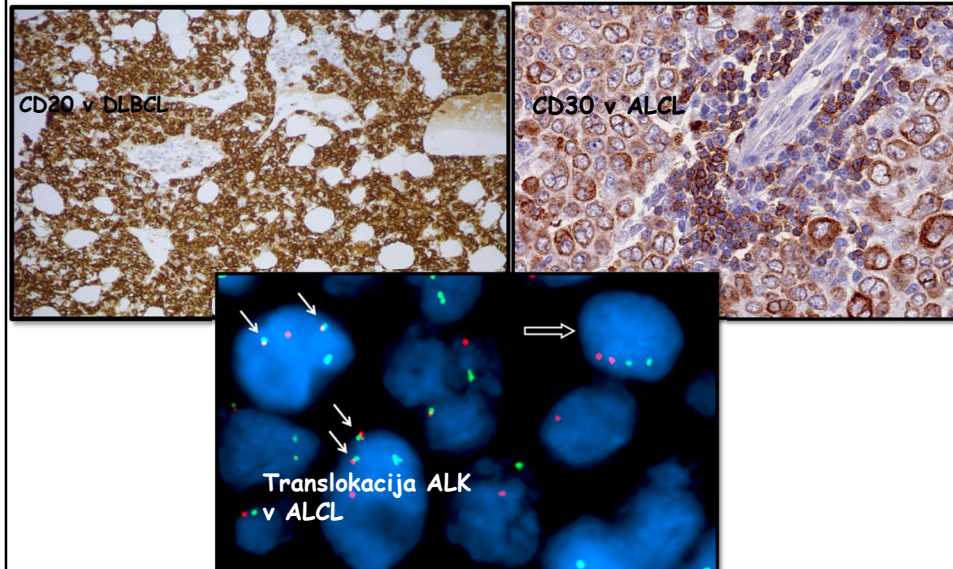


A practical way to think of lymphoma

Category		Survival of untreated patients	Curability	To treat or not to treat
Non-Hodgkin lymphoma	Indolent	Years	Generally not curable	Generally defer Rx if asymptomatic
	Aggressive	Months	Curable in some	Treat
	Very aggressive	Weeks	Curable in some	Treat
Hodgkin lymphoma	All types	Variable – months to years	Curable in most	Treat

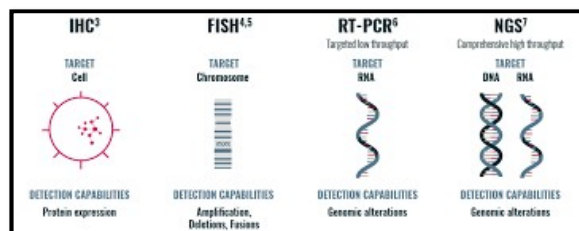


Določanje potencialnih tarč pomembnih za načrtovanje zdravljenja



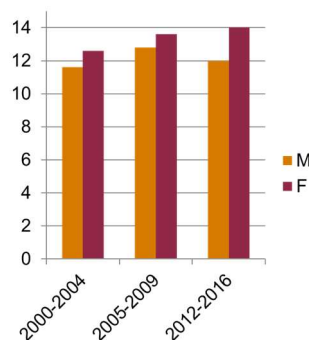
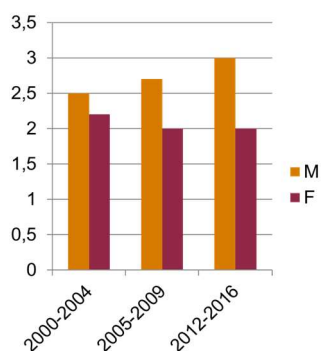
METODE

- **IMUNOHISTOKEMIJA**
 - povezuje imunologijo, histologijo in kemijo
 - metoda detekcije antigenov (proteinov) v tkivih s pomočjo protiteles
 - prednost - lahko točno lociramo reakcijo v tkivih oz. v celicah
- **FISH**
 - Fluorescenčne probe označujejo točno določene - ciljne DNK sekvence
 - Položaj in pomnožitev
- **DOLOČANJE TARČNIH FUZIJSKIH PROTEINOV**



INCIDENCA LIMFOMOV V SLOVENIJI

- 2,5-3% vseh malignomov
- groba incidenčna stopnja blago narašča za HL in NHL
- 2-3/100 000 za HL
- 12-13/100 000 za NHLs



ZAKLJUČKI

- Veliko je različnih vrst limfomov
- Klasifikacija je nujna (za klinično prakso in klinične študije)
- Klasifikacija se bo zagotovo razvijala in spreminjala v povezavi z novimi dognanji o biologiji limfomov
- Diagnoza zahteva ustrezno biopsijo
 - Imunohistokemija
 - Pretočna citometrija
 - Genetske in molekularne preiskave
- Naloga patologa:
 - razlikovanje med reaktivnimi in neoplastičnimi stanji
 - natančna opredelitev limfoproliferativnih bolezni
 - zanesljiva določitev markerjev pomembnih za zdravljenje
 - kostni mozgi v proceduri „staginga“
 - ugotavljanje in diagnostika sekundarnih malignomov

Diagnostični postopek ob prvi prezentaciji bolnika z limfomom in ocena učinka zdravljenja

Milica Miljković, dr.med

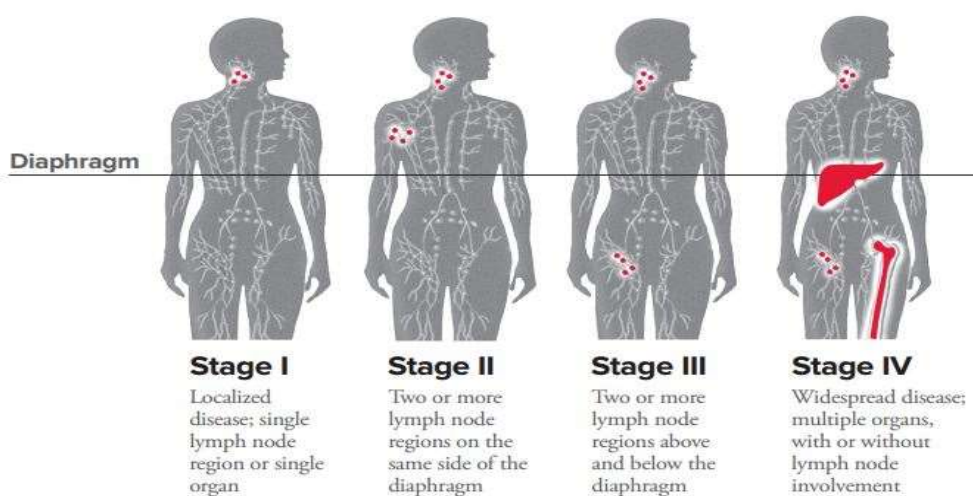
Potrditev bolezni

- Histološka diagnoza (bezgavka, kostni mozeg, črevesje, želodec, pljuča, vranica, jetra, koža, CŽS)

Zamejitev bolezni

- RTG PC v dveh projekcijah
- UZ trebuha
- Diagnostični PET/CT ali nediagnostični PET/CT
- CT vratu, toraksa in abdomna s kontrastom
- Punkcija in biopsija kostnega mozga

Določitev kliničnega stadija bolezni



Določitev kliničnega stadija bolezni

- **Stadij I:** prizadeto **eno področje bezgavk** (I) ali omejeno prizadet **en nelimfatičen organ ali tkivo** (I.E);
- **Stadij II:** prizadeti sta **dve ali več skupin bezgavk** na isti strani prepone (II) ali omejeno prizadet **en nelimfatičen organ ali tkivo in ena ali več skupin bezgavk** na isti strani prepone (II.E);
- **Stadij III:** obolele so bezgavke **nad in pod prepono** (III), lahko je sočasno omejeno prizadet en nelimfatičen organ ali tkivo (III.E) ali vranica (III.S) ali oboje (III.E.S);
- **Stadij IV:** difuzno ali diseminirano prizadet **eden ali več nelimfatičnih organov** samostojno ali skupaj z bezgavkami.

Dodatne oznake: A – brez splošnih (B) simptomov B – prisotni splošni (B) simptomi X – velika tumorska masa S – infiltracija vranice

Dodatna diagnostika pred pričetkom systemskega zdravljenja

- Krvne preiskave: hemogram, diferencialna krvna slika, biokemija, proBNP
- Elektroforeza proteinov v serumu
- Serologija za hepatitis B,C in HIV
- Določitev kvantiferonskega testa
- Ultrazvok srca ali ventrikolografija
- Pljučne funkcije
- EKG
- Endoskopske preiskave; ORL pregled; MR; scintigrafija ledvic

Zgodovina ocene učinka zdravljenja pri limfomih

- Leta 1999: The National Cancer Institute Working Group
- Leta 2007: International Working Group
- Leta 2013: Lugano klasifikacija
 - 1) modifikacija Ann Arbor klasifikacije
 - 2) uvedba Deauville točkovnika pri interpretaciji PET/CT-a
 - 3) 6 tarčnih lezij

Deauvillov točkovnik

- 1: brez kopičenja FDG
- 2: kopičenje manjše od kopičenja v mediastinumu
- 3: kopičenje večje kot v mediastinumu in manjše kot v jetrih
- 4: kopičenje večje kot v jetrih
- 5: kopičenje večje kot v jetrih in/ali nove lezije

Lugano klasifikacija

VOLUME 32 · NUMBER 27 · SEPTEMBER 20 2014

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

SPECIAL ARTICLE

Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification

Bruce D. Cheson, Richard I. Fisher, Sally F. Barrington, Franco Cavalli, Lawrence H. Schwartz, Emanuele Zucca, and T. Andrew Lister

See accompanying article on page 3048

Bruce D. Cheson, Georgetown University Hospital, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Washington, DC, Richard I. Fisher, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA, Sally F. Barrington, St Thomas' Hospital, T. Andrew Lister, St Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom, Franco Cavalli and Emanuele Zucca, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland, and Lawrence H. Schwartz, Columbia University, New York, NY
Published online ahead of print at www.jco.org on August 11, 2014.

Processed as a Rapid Communication manuscript.

Written on behalf of the following groups: Alliance, Australian Leukemia and Lymphoma Group, Eastern Cooperative Oncology Group, European Mantle Cell Lymphoma Consortium, Italian Lymphoma Foundation, European Organization for Research and Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group, Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Músculo Oso, German High-Grade Lymphoma Study Group, German Hodgkin's Study Group, Japanese Lymphoma Study Group, Lymphoma Study Association, NCI Clinical Trials Group, Nordic Lymphoma Study Group, Southwest Oncology Group, and United Kingdom

ABSTRACT

The purpose of this work was to modernize recommendations for evaluation, staging, and response assessment of patients with Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL). A workshop was held at the 11th International Conference on Malignant Lymphoma in Lugano, Switzerland, in June 2011, that included leading hematologists, oncologists, radiation oncologists, pathologists, radiologists, and nuclear medicine physicians, representing major international lymphoma clinical trials groups and cancer centers. Clinical and imaging subcommittees presented their conclusions at a subsequent workshop at the 12th International Conference on Malignant Lymphoma, leading to revised criteria for staging and of the International Working Group Guidelines of 2007 for response. As a result, fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)-computed tomography (CT) was formally incorporated into standard staging for FDG-avid lymphomas. A modification of the Ann Arbor descriptive terminology will be used for anatomic distribution of disease extent, but the suffixes A or B for symptoms will only be included for HL. A bone marrow biopsy is no longer indicated for the routine staging of HL and most diffuse large B-cell lymphomas. However, regardless of stage, general practice is to treat patients based on limited (stages I and II, nonbulky) or advanced (stage III or IV) disease, with stage II bulky disease considered as limited or advanced disease based on histology and a number of prognostic factors. PET-CT will be used to assess response in FDG-avid histologies using the 5-point scale. The product of the perpendicular diameters of a single node can be used to identify progressive disease. Routine surveillance scans are discouraged. These recommendations should improve evaluation of patients with lymphoma and enhance the ability to compare outcomes of clinical trials.

J Clin Oncol 32:3059-3067. © 2014 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

subdivided HL patients into four stages and subclass-

Ocena učinka na PET in CT preiskavi (Lugano 2014)

CR	<ul style="list-style-type: none"> • Deauville score 1-3 • Brez nemerljivih lezij • Brez hepatosplenomegalije • Brez novih lezij • Kostni mozeg negativen 	<ul style="list-style-type: none"> • Popolni regres tarčnih lezij • Regres bezgavk pod 1,5 cm
PR	<ul style="list-style-type: none"> • Deauville score 4-5 • Brez nemerljivih lezij • Brez hepatosplenomegalije • Brez novih lezij • Difuzno kopičenje ali fokalno kopičenje 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 50% manjše vse tarčne lezije vključno z vranico • Nemerljive lezije ne smejo zrast
ST	<ul style="list-style-type: none"> • Deauville score 4-5 	<ul style="list-style-type: none"> • < 50% manjše vse tarčne lezije
PD	<ul style="list-style-type: none"> • Deauville score 4-5 z večjim kopičenjem • Nova kopičenja 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 lezija > 1,5 cm in da je zrasla za ≥ 50% • Lezije ≤ 2 cm zrasle za 0,5 cm • Lezije > 2 cm zrasle za 1 cm • Nove lezije ≥ 1 cm

Ocena učinka zdravljenja na polovici sistemskega zdravljenja

- UZ trebuha
- RTG PC v dveh projekcijah
- CT vratu, toraksa ali abdomna s kontrastom
- Interim PET/CT

Kdaj narediti evalvacijo po zaključenem sistemskem zdravljenju?

- Približno štiri tedne po sistemskem zdravljenju
- Zakaj?

Ocena učinka zdravljenja na koncu systemskega zdravljenja

- Hodgkinov limfom in primarni mediastinalni limfom: PET/CT + CT
- Difuzni velikocelični B limfom, limfom plaščnih celic, folikularni limfom, T celični limfom: dgPET/CT
- Indolentni limfomi: CT
- Ponovna punkcija in biopsija kostnega mozga v kolikor je bila infiltracija z visoko malignim limfomom

RECIL kriteriji za oceno učinka zdravljenja

ESMO
European Society for Medical Oncology
 Article of Oncology 28, 1536-1542, 2017
 doi:10.1093/annonca/28/15/1536
 Published online 3 April 2017

REVIEW

International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017)

A. Younes^{1*}, P. Hilden², B. Coiffier³, A. Hagemeek⁴, C. Sallie⁵, W. Wilson⁶, J. F. Seymour⁷, K. Kelly⁸, J. Gribben⁹, M. Pfreundschuh¹⁰, F. Morschhauser¹¹, H. Schoder¹², A. D. Zelenetz¹³, J. Bademaker¹⁴, R. Advani¹⁵, N. Valente¹⁶, C. Fontana¹⁷, T. E. Witzig¹⁸, L. H. Sehn¹⁹, A. Engert²⁰, R. L. Fisher²¹, P. L. Zinzin²², M. Federico²³, M. Hutchings²⁴, C. Ballard²⁵, M. Trnky²⁶, V. A. Esmer²⁷, K. Tobin²⁸, J. S. Abramson²⁹, N. Fowler³⁰, A. Goy³¹, M. Smith³², S. Ansell³³, J. Kuruvilla³⁴, M. Dreyling³⁵, C. Thieblemont³⁶, R. F. Little³⁷, J. Auner³⁸, M. H. J. Van Oers³⁹, K. Takekoshi⁴⁰, A. Coppi⁴¹, S. Rieck⁴², S. de Vos⁴³, J. Hoois⁴⁴, M. S. Karim⁴⁵, M. Meignan⁴⁶, L. H. Schwartz⁴⁷, J. P. Leonard⁴⁸, S. J. Schuster⁴⁹ & V. E. Seshan⁵⁰

¹Lymphoma Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA; ²Hematology, University of Colorado Denver, Aurora, Colorado, USA; ³Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ⁴Tumor and Hematology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA; ⁵Department of Hematology, University of Melbourne, Melbourne, Australia; ⁶Department of Hematology, University of Toronto, Toronto, Canada; ⁷Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ⁸Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ⁹Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ¹⁰Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ¹¹Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ¹²Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ¹³Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ¹⁴Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ¹⁵Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ¹⁶Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ¹⁷Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ¹⁸Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ¹⁹Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ²⁰Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ²¹Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ²²Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ²³Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ²⁴Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ²⁵Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ²⁶Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ²⁷Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ²⁸Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ²⁹Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ³⁰Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ³¹Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ³²Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ³³Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ³⁴Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ³⁵Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ³⁶Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ³⁷Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ³⁸Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ³⁹Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ⁴⁰Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ⁴¹Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ⁴²Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ⁴³Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ⁴⁴Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ⁴⁵Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ⁴⁶Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ⁴⁷Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ⁴⁸Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ⁴⁹Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia; ⁵⁰Department of Hematology, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia

*Correspondence to: Dr Anas Younes, Lymphoma Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, New York, USA. Tel: +1 609 232-639-7715; E-mail: 15021@mskcc.org

In recent years, the number of approved and investigational agents that can be safely administered for the treatment of lymphoma patients for a prolonged period of time has substantially increased. Many of these novel agents are evaluated in early phase clinical trials in patients with a wide range of malignancies, including solid tumors and lymphomas. Furthermore, with the advances in genome sequencing, new 'basket' clinical trial designs have emerged that select patients based on the presence of specific genetic alterations across different types of solid tumors and lymphomas. The standard response criteria currently in use for lymphoma are the Lugano Criteria which are based on ¹⁸F-FDG PET/CT (positron emission tomography) or bidimensional tumor measurements on computerized tomography scans. These differ from the RECIST criteria used in solid tumors, which use unidimensional measurements. The RECIL group hypothesized that single-dimension measurement could be used to assess response to therapy in lymphoma patients, producing results similar to the standard criteria. We tested

RECIL

	CR	PR	MR	SD	PD
% spremembal	<ul style="list-style-type: none"> Brez izhodiščno vidnih tarčnih lezij ≥30% manjše tarčne lezije brez kopičenja na PET/CT 	<ul style="list-style-type: none"> ≥30 manjše tarčne lezije 	<ul style="list-style-type: none"> ≥10% manjše tarčne lezije ampak NE PR (<30%) 	<ul style="list-style-type: none"> <10% manjše ali ≤ 20% večje tarčne lezije 	<ul style="list-style-type: none"> >20% večje lezije Nove lezije
FDG-PET	<ul style="list-style-type: none"> Deauville score 1-3 	<ul style="list-style-type: none"> Deauville score 4-5 	<ul style="list-style-type: none"> +/- 	<ul style="list-style-type: none"> +/- 	<ul style="list-style-type: none"> +/-
Prizadetost kostnega mozga	<ul style="list-style-type: none"> Ni infiltracije 	<ul style="list-style-type: none"> +/- 	<ul style="list-style-type: none"> +/- 	<ul style="list-style-type: none"> +/- 	<ul style="list-style-type: none"> +/-
Nove lezije	<ul style="list-style-type: none"> 0 	<ul style="list-style-type: none"> 0 	<ul style="list-style-type: none"> 0 	<ul style="list-style-type: none"> 0 	<ul style="list-style-type: none"> +/-

RECIL

- Spremljanje treh lezij z največjim premerom
- Mešan odgovor = stagnacija
- Relaps bolezni
- Refraktarna bolezn

Hvala za pozornost!

Obravnavna bolnikov z difuznim velikoceličnim limfomom B

Barbara Jezeršek Novakovič
Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod

Agresivni zreli limfomi B so heterogena skupina bolezni z različnimi kliničnimi in biološkimi značilnostmi. Raznolikost teh tumorjev izhaja iz različnih patogenetskih mehanizmov, ki so vpleteni v njihov nastanek.

Najpogostejši podtip je difuzni velikocelični limfom B brez drugih oznak – DVCLB BDO (pribl. 80%).

Klasifikacija velikoceličnih limfomov B

- 1) Difuzni velikocelični limfom B brez drugih oznak (DVCLB, BDO): GCB in ABC tip
- 2) Podtipi difuznega velikoceličnega limfoma B
 - Primarni DVCLB osrednjega živčevja
 - Primarni kožni DVCLB, „leg type“
 - EBV-pozitiven DVCLB, BDO
 - HHV8-pozitiven DVCLB, BDO
 - DVCLB povezan s kroničnim vnetjem
- 3) Ostali limfomi velikih celic B
 - Primarni mediastinalni velikocelični limfom B
 - Intravaskularni velikocelični limfom B
 - Limfomatoidna granulomatoza
 - ALK-pozitiven velikocelični limfom B
 - Plazmablastni limfom
 - Primarni efuzijski limfom
 - S T-limfociti/histiociti bogat velikocelični limfom B
- 4) Limfomi "sive cone"
 - Visokomaligni limfom B z MYC in BCL2 in/ali BCL 6 preureditvami
 - Visokomaligni limfom B, BDO
 - Limfom B, neklasificiran, z vmesnimi značilnostmi med DVCLB in klasičnim Hodgkinovim limfomom

Epidemiologija

V letu 2013 je za VCLB zbolelo 139 bolnikov (605 vseh bolnikov z NHL) – 23.0%

V letu 2014 je za VCLB zbolelo 165 bolnikov (617 vseh bolnikov z NHL) – 26.7%

V letu 2015 je za VCLB zbolelo 189 bolnikov (653 vseh bolnikov z NHL) – 28.9%

Razmerje med moškimi in ženskami v 2014 je bilo 1.26 : 1

Diagnostika

Za dokončno potrditev diagnoze in opredelitev tipa limfoma je nujna histološka preiskava v celoti odstranjene bezgavke oz. reprezentativnega vzorca obolelega organa, ki jo mora opraviti izkušen hematopatolog.

Pri vseh bolnikih z DVCLB BDO določimo molekularni podtip (GCB ali ABC podtip) zaenkrat z imunohistokemičnim algoritmom (Hansov, Choijev), kasneje z določanjem ekspresije genov.

Diagnostika

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo z diagnostično PET-CT preiskavo - pozitronsko emisijsko tomografijo kombinirano z računalniško tomografijo.

Zdravljenje

Pri izbiri prvega zdravljenja upoštevamo IPI, starost in stanje zmogljivosti bolnika.

Kot bolnike z večjim tveganjem štejemo tudi tiste z ABC podtipom.

mednarodni prognostični indeks (IPI)

- **klinični stadij bolezni** (stadij I ali II / stadij III ali IV)
- **bolnikovo splošno stanje** (0 ali 1 / ≥ 2)
- **vrednost serumske laktatne dehidrogenaze** (normalna vrednost / povišana vrednost)
- **število ekстранodalnih lezij** (0 ali 1 / > 1)
- **starost** (pod 60 / nad 60 let)

Rizične skupine glede na IPI in njihovo 5-letno preživetje:

Nizek IPI (0,1)	73%
Nizek srednji IPI (2)	51%
Visok srednji IPI (3)	43%
Visok IPI (4,5)	26%

Shipp MA. A predictive model for aggressive NHL: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993; 329: 987.

mednarodni prognostični indeks v dobi R

- **klinični stadij bolezni** (stadij I ali II/ stadij III ali IV)
- **bolnikovo splošno stanje** (0 ali 1 / ≥ 2)
- **vrednost serumske laktatne dehidrogenaze** (normalna vrednost / povišana vrednost)
- **število ekстранodalnih lezij** (0 ali 1 / > 1)
- **starost** (pod 60 / nad 60 let)

Rizične skupine glede na (R-)IPI in njihovo 3-letno preživetje:

Nizek IPI (0,1)	91%
Nizek srednji IPI (2)	81%
Visok srednji IPI (3)	65%
Visok IPI (4,5)	59%

Ziepert M. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010; 28: 2373.

Zdravljenje

- Mlajši od 60 let, IPI nizko tveganje brez X bolezni: **6 x R-CHOP21, brez RT**
- Mlajši od 60 let, IPI nizko tveganje z X boleznijo ali IPI nizko intermediarno tveganje: **6 x R-CHOP21 in RT na mesta X bolezni ali 4 x R-ACVBP in RT ostanka**
- Mlajši od 60 let, IPI visoko intermediarno ali visoko tveganje: **8 x R-CHOP21**; v izbranih primerih z visokim tveganjem **8 x R-CHOEP** ali **6 x R-ACVBP** (!doza antraciklinov) ali **6 x R-EPOCH** in individualen razmislek o visokodoznem zdravljenju in avtologni PKMC

Zdravljenje

- 60 do 80 let, v dobrem stanju zmogljivosti za vse IPI kategorije: **6 do 8 x R-CHOP21** (6 x samo za IPI nizko tveganje)
- Starejši od 80 let brez obolenja srca ne glede na IPI kategorijo: **6** (izjemoma **8) x R-miniCHOP21**
- Krhki nad 60 let ali z oslabiljeno funkcijo srca ne glede na IPI kategorijo: **6 do 8 x R-C(X)OP21** (X pomeni etopozid ali gemcitabin ali liposomalni doksorubicin) ali **paliativna obravnava**

Zdravljenje

- Stadij I - če je po 3. ciklusu R-CHOP dosežena popolna remisija - le **3 x R-CHOP in RT prizadete regije**
- Stadij I po popolni odstranitvi edine lezije - adjuvantno **3 x CHOP**

Zdravljenje

Profilaktična intratekalna kemoterapija (MTX 12mg, AraC 30 mg, Dexa 4 mg) se doda pri bolnikih z visokim tveganjem za razsoj v osrednji živčni sistem ne glede na starost (infiltracija kostnega mozga, kosti, testisov, ovarijev, dojk, epifaringosa, jeter, masivna bolezen v retroperitoneju ali zadnjem mediastinumu,..) ob prvih ciklikih terapije.

Pomen relativne dozne intenzivnosti – RDI \geq 80% povezana s signifikantno boljšim celokupnim preživetjem in preživetjem brez ponovitve bolezni.

Zdravljenje

V primeru kombiniranega agresivnega in indolentnega folikularnega CD20 pozitivnega limfoma po doseženi popolni remisiji agresivnega limfoma sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom kot velja za folikularni limfom.

Ekstranodalne difuzne velikocelične limfome B zdravimo v skladu z ESMO priporočili 2016.

Zdravljenje

Primarna mesta	Zdravljenje	Konsolidacija	CŽS profilaksa
Primarni limfom testisa	R-CHOP21X6-8	RT kontralateralnega testisa (25–30 Gy)	IT MTX ali i.v. sistemski MTX
Primarni limfom CŽS	HD-MTX (MTX \geq 3 g/m ²) plus HD-Ara-C HD-MTX (prilagojene doze na ECOG PS, ledvič. funkcijo) pri starejših	RT glave ni rutinsko priporočen HDCT/ASCT priporočena pri mladih (študije)	N/A
Primarni mediastin. limfom	R-CHOP ali R-V/MACOP-B ali R-CHOP14 ali DA-EPOCH-R	RT mediastinuma (30 Gy) pri odzivnih bolnikih Brez RT samo pri CMR po DA-EPOCH-R HDCT/ASCT ni priporočena v CR1	Ni priporočena
Primarni limfom dojke	R-CHOP21X6	RT celotne dojke (30–36 Gy) RT dela dojke v izbranih primerih	Pretehtati pri vseh bolnicah Obvezno pri visokem tveganju
Primarni limfom kosti	R-CHOP21X6-8	RT pred KT ni priporočena RT prizadete kosti (30–40 Gy)	Samo pri prizadetosti lobanje in/ali hrbtenice

Indikacije za visokodozno zdravljenje

Difuzni velikocelični B celični limfom in variante

- Izjemoma utrditev prvega popolnega ali delnega odgovora pri velikem tveganju za ponovitev – dva ali več neugodnih napovednih dejavnikov (aaIPI)
- Prvi ali drugi kemosenzitivni relaps
- Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen

Indikacije za visokodozno zdravljenje

Predpogoji za visokodozno terapijo so: starost do 60 let, po salvage terapiji ne sme biti velikega ostanka (definicija za X), relaps mora biti kemosenzitiven (delna ali popolna remisija po salvage terapiji).

Izbira salvage terapije mora biti individualna glede na dosedanje zdravljenje, obsežnost relapsa in bolnikovo splošno stanje.

Zdravljenje ponovitev

Bolniki primerni za visokodozno zdravljenje in PKMC:

-salvage kemoterapija (R-DHAP, R-ICE ali R-GDP) sledi visokodozno zdravljenje (BEAM ali CBV) in avtologna PKMC pri kemosenzitivnih ponovitvah;

-če gre za ponovitev po avtologni PKMC ali bolnika s slabimi napovednimi dejavniki ob relapsu - pretehtati alogenično PKMC.

Zdravljenje ponovitev

Bolniki, ki niso primerni za visokodozno zdravljenje in PKMC:

-salvage kemoterapija na osnovi platine in/ali gemcitabina ali CBVPP ali VIM ali izjemoma bendamustin;

-v primeru ABC podtipa pri bolnikih s slabimi napovednimi dejavniki ob relapsu pretehtati dodatek lenalidomida, ibrutiniba ali bortezomiba h kemoterapiji;

-rituksimab priključimo, če je limfom še CD20+ in če je remisija po predhodni kemoimunoterapiji trajala več kot eno leto.

Zdravljenje ponovitev

Piksantron v monoterapiji (ali shema P(R)EBEN) za zdravljenje večkrat ponovljenih in refraktarnih agresivnih limfomov (tretja linija zdravljenja).

Če bolniki niso primerni za ponovno sistemsko zdravljenje – **paliativna obravnava**.

V primeru poznih relapsov več kot 3 leta po primarnem zdravljenju postopamo, kot da gre za nov primarni limfom.

LIMFOM PLAŠČNIH CELIC

Jagodica Monika

LIMFOM PLAŠČNIH CELIC

- 5-7% malignih limfomov
- M : Ž 3:1
- ob odkritju večinoma razširjena bolezen (stadij III ali IV)
- pogosta prizadetost prebavil (večinoma asimptomatska)
- lahko zajame tudi CŽS
- večinoma agresiven klinični potek

MIPI STRATIFIKACIJA RIZIČNIH SKUPIN BOLNIKOV

TOČKE	STAROST (leta)	ECOG (stanje zmogljivostl)	LDH (x zgornja meja normale)	ŠTEVILO LEVKOCITOV
0	<50	0-1	<0.67	<6700
1	50-59	-	0.67-0.99	6700-9999
2	60-69	2-4	1.00-1.49	10000-14999
3	>=70	-	>=1.5	>=15000

0-3 točke=**NIZEK** riziko

4-5 točk=**INTERMEDIARNI** riziko

6-11 točk=**VISOK** riziko

MIPI-C prognostični indeks upošteva tudi **celično proliferacijo** z vključitvijo **Ki-67** antigena (<30%, >=30 %): nizek riziko (0 točk), nizek-intermediarni riziko (1), visok-intermediarni riziko (2 točki), visok riziko (3 točke).

ZDRAVLJENJE LIMFOMA PLAŠČNIH CELIC

- **stadij I ali II-operacija in/ali kemoimunoterapija in/ali obsevanje** (na odločitev vplivajo velikost tumorske mase, prognostične značilnosti-rizična skupina in klinična simptomatika)
- **stadij III ali IV-začetno opazovanje** (zlasti pri manjši tumorski masi, odsotnih simptomih in starejših bolnikih s spremljajočimi boleznimi), uvedba **sistemske terapije** ob **simptomatskem progresu** bolezni
- **stadij III ali IV-sistemska kemoimunoterapija** (velika tumorska masa, slaba prognostična skupina, simptomatska bolezen, mlajši bolniki)

ZDRAVLJENJE LIMFOMA PLAŠČNIH CELIC-1. RED SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

- **6X-8X R-CHOP v alternaciji z R-DHAP** (mlajši bolniki-večinoma <65 let, dobra kondicija, normalna ledvična funkcija, brez hujših drugih bolezni): **KANDIDATI za VISOKODOZNO terapijo**
- **8x R-CHOP ali 6x-8x R-bendamustin ali VR-CAP ali R-BAC** (starejši bolniki-večinoma >65 let, oslABLJENA ledvična funkcija, upoštevati tudi stanje zmogljivosti, srčno funkcijo in druge hujše bolezni): **NISO KANDIDATI za visoko dozno terapijo**
- nizko-intenzivne sheme **PALIATIVNE** kemoterapije za **KRHKE** bolnike: **R- klorambucil ali R-COP ali R-bendamustin** (reducirani odmerki)
- **obsevanje** ostanka bolezni in **vzdrževalna** terapija z **R** (vsakih 8 tednov, 2 leti) po koncu sistemske terapije 1. reda pri tistih, ki **NISO KANDIDATI za transplantacijo**
- **visokodozni ciklofosfamid + TBI + „purging“ z R + vzdrževalna** terapija z **R** pri **KANDIDATIH za VISOKODOZNO terapijo** (AVTOLOGNA transplantacija kostnega mozga), ki so dosegli **KOMPLETNO** ali dobro **PARCIALNO** remisijo

ZDRAVLJENJE RECIDIVANTNEGA LIMFOMA PLAŠČNIH CELIC-2. ALI VIŠJI RED SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

Izbor terapije je odvisen od vrste že prejetega 1. reda zdravljenja, starosti bolnika, stanja zmogljivosti in spremljajočih bolezni.

<65 let (dobra kondicija, brez drugih bolezni):

- **R-bendamustin ali R-BAC**
(R=rituksimab le ob ponovitvi bolezni >pol leta po predhodni terapiji, sicer pa le kemoterapija brez R)
- **visokodozna terapija + alogena transplantacija** (ob dobrem odgovoru na kemoimunoterapijo 2. reda), izjemoma avtologna transplantacija (če ni bila izvedena po 1. redu kemoimunoterapije v 1. letu zdravljenja)
- **vzdrževalno zdravljenje z R** (vsakih 12 tednov največ 2 leti oz. do progressa), če je dosežena **kompletna/parcialna** remisija po kemoimunoterapiji 2. reda in ni izpolnjenih kriterijev za transplantacijo
- **zgodnji relapsi** po terapiji 1. reda ali **kemorefraktorna bolezen**: **ibrutinib** ali **R-lenalidomid**, izjemoma tudi **temsrolimus** ali **bortezomib** v kombinaciji s kemoterapijo

**ZDRAVLJENJE RECIDIVANTNEGA LIMFOMA PLAŠČNIH CELIC-2.
ALI VIŠJI RED SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA**

>65 let (dobra kondicija, brez drugih bolezni):

- **R-BAC** ali **R-bendamustin**
- **vzdrževalno zdravljenje z R** (če je dosežena kompletna/parcialna remisija)
- **radioimunoterapija** (Zevalin)
- **zgodnji relapsi** po terapiji 1. reda ali **kemorefraktorna bolezen: ibrutinib** ali **R-lenalidomid**, izjemoma tudi **temsirolimus** ali **bortezomib** v kombinaciji s kemoterapijo
- **krhki bolniki: R-bendamustin** (v reduciranih odmerkih), **R-COP**, izjemoma **ibrutinib**

OBRAVNAVA BOLNIKOV S HODGKINOVIM LIMFOMOM

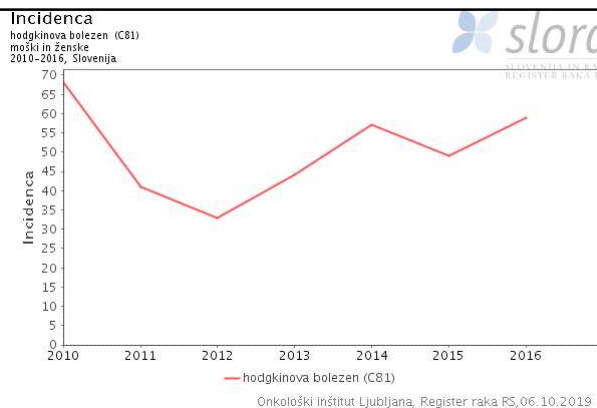
Jana Pahole
Onkološki inštitut Ljubljana
Oktober 2019

HODGKINOV LIMFOM

- Skupina limfatičnih neoplazem
- Histološko 95% klasični HL, 5% NLPHL
- Prvič ga je opisal leta 1832 Thomas Hodgkin
- Dorothy Reed in Carl Sternberg (ok.1900) sta prva opisala maligne celice Hodgkinovega limfoma – Reed Sternbergove celice
- HL je bil prvi rak, ki so ga uspešno pozdravili z obsevanjem in tudi kemoterapijo

EPIDEMIOLOGIJA

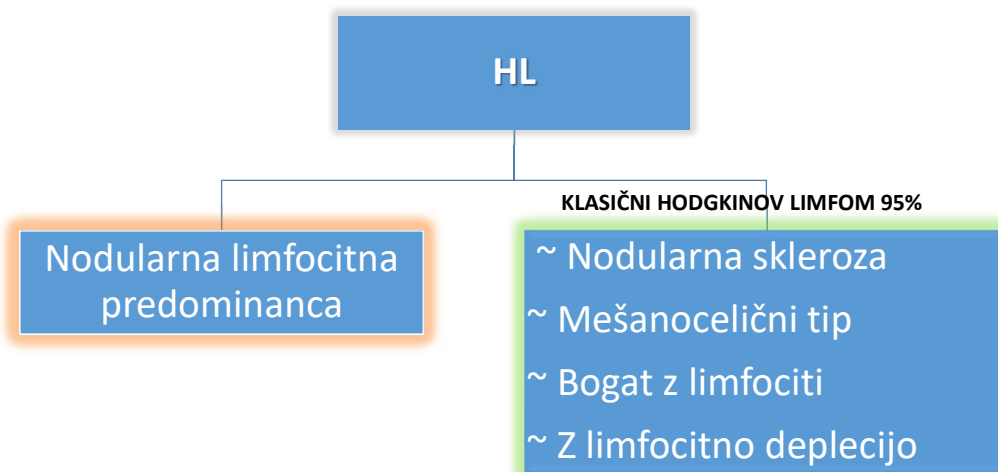
- 5 letno preživetje 88-90%
- 2,4 na 100.000 prebivalcev
- Povprečno 50 novih bolnikov na leto
- 2016: 30 moških, 29 žensk
- Največ med 20 in 40 letom, po 50.letu incidenca ponovno naraste
- 75% bolnikov ozdravljenih s prvo linijo th
- Pozna toksičnost th!



ETIOLOGIJA

- Ni jasnih povzročiteljev
- Večja povezava z okužbami HIV, EBV
- Najbližji sorodniki imajo 5x večjo verjetnost, da zbolijo
- Višji socio-ekonomski status
- Višja prevalenca pri moških
- belci > črnci > Azijci

DELITEV



KLINIČNA SLIKA

- Neboleče in povečane bezgavke
- 80% na vratu
- 50% v mediastinumu (suh kašelj, dispneja, bolečina)
- Srbečica, bolečina po vnosu alkohola
- B-simptomi (30%; samo pribl.15% stadijev I-III)

Prognoza in dejavniki tveganja

Dejavnik tveganja	GHSG	EORTC
Starost	--	> 50 let
SR (mm/h) in B simptomi	SR >50 če A, >30 če B	SR >50 če A, >30 če B
Mediastinalna masa	MMR > 0,33	MMR > 0,35
Število nodalnih regij	≥ 3	≥ 4
Ekstranodalne regije	Katerakoli	--
Histologija	--	Mešanocelični/limfocitna deplecija

Mednarodni prognostični indeks (International Prognostic Score - IPS)

- Moški spol
- Hemoglobin < 105 g/l
- Albumin < 4 g/l
- Starost nad 45 let
- Stadij IV
- levkocitoza > 15
- Limfopenija < 8% / <600 ul

Good risk (0-1)
Fair risk (2-3)
Poor risk (4-7)

ZDRAVLJENJE

Glede na klinični stadij

- Zgodnji stadij (**I-II.A**) **brez** neugodnih napovednih dejavnikov
- Intermediarni stadij (**I-II.A**) **z** neugodnimi napovednimi dejavniki
- Napredovali stadij (**II.B z** neugodnimi napovednimi dejavniki, **III, IV**)

Zgodnji stadij (I-II.A) brez neugodnih napovednih dejavnikov

- Doktrina: 2x ABVD + involved site RT (20 Gy) [level I A]

Intermediarni stadij (I-II.A) z neugodnimi napovednimi dejavniki

- Doktrina: 4x ABVD + IFRT
- INTERIM-PET: če je bil **PET +** (DS 3 ali več), **2x eBEACOPP** in obsevanjem prizadetih mest; če je bil **PET –** (DS 1 ali 2), **2x ABVD** in obsevanjem prizadetih mest [level I B-C]
- CR: 20 Gy, ostanek: 30-36 Gy
- Če so bolniki starejši od 60 let, se po dveh ciklikih izpusti bleomicin iz ABVD in nadaljujejo z AVD

Napredovali stadij (II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki, III, IV)

- Doktrina: 4-6x **eBEACOPP** (<60 let) ali 6-8x **ABVD** (>60 let), RT če PET + ostanek (30 Gy)
- INTERIM PET: če **poz** še **4x** eBEACOPP, če **neg** še **2x** eBEACOPP
- Obsevamo le ostanke bolezni ≥ 1.5 cm po ABVD ali ≥ 2.5 cm po eBEACOPP [level I A]
- Študija 6x A-AVD (brentuximab) boljše PFS kot ABVD, a več nevro- in hematotoksičnosti*

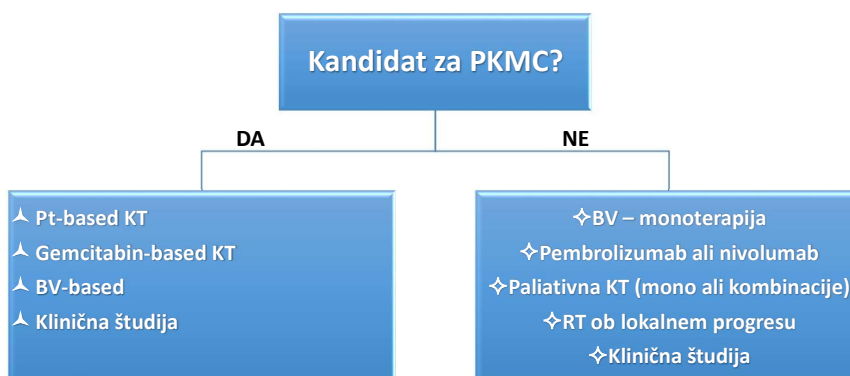
Zdravljenje HL nodularne limfocitne predominance

- **Stadij I (izjemoma II) brez neugodnih dejavnikov**
OP ali radikalna RT
- **Stadij I z neugodnimi dejavniki, II, III in IV**
4-8x rituksimab + ABVD/CHOP

PONOVITEV HL

- Zgodnji stadij: 10%
- Napredovali stadij: 10% jih ne doseže CR, pri 20-30% ponovitev
- Pri 50% se doseže CR
- Primarno rezistenten: progres/relaps med/neposredno po zaključku KT (90 dni)

ALGORITEM ODLOČANJA PRI PONOVLJENEM HL



Prognoza ponovljene bolezni

- Intenzivnost KT 1.reda
 - Čas do ponovitve: (5-letni OS)
 - primarno refraktaren: 26%
 - Zgodnji relaps (<12 mes): 46%
 - Pozni relaps (>12 mes): 71%
 - Ekstranodalne lokalizacije
 - B simptomi
 - PS
- PET po salvage KT
- Najpomembnejši prognostični dejavnik izhoda zdravljenja*
- PET –** po salvage 3-5l OS 71%
 - PET +** po salvage 3-5l OS 25-30%
 - PET –** po 2.liniji salvage – EFS 80%

Katera KT?

Table 1. Salvage regimens for relapsed classical Hodgkin lymphoma.

Regimen	Number of patients	Median age (range) years	Number of prior lines of therapy	Number of patients with prior ASCT	ORR (%)	CR (%)
Chemotherapy-based regimens						
ICE	65	27 (12-59)	1-6	NA	88	26
ICE	6	52 (30-65)	1-2	NA	100	67
DHAP	102	34 (21-64)	1	NA	89	21
ESHAP	22	34 (18-66)	1	2	73	40
GVD	91	33 (19-83)	1	36	70	19
IGEV	91	30 (17-59)	1-4	NA	81	54
GDP	23	36 (19-57)	1	NA	70	17
GemOx	24	27 (14-76)	1-6	10	71	38
BeGEV	59	33 (18-68)	1	NA	83	73
Novel agent-based therapy						
Sequential BV-chemo	37	34 (11-67)	1	NA	68	35
Sequential BV-chemo (ICE)	44	31 (13-65)	1	NA	NR	27 (BV alone) 76 (overall)
BV-ESHAP	66	36 (18-66)	1	NA	96	70
BV-ICE	16	32 (23-60)	1	NA	94	69
BV-DHAP	12	30.5 (NR)	1	NA	100	100
BV-bendamustine	55	36 (19-79)	1	NA	93	74
BV-nivolumab	29	32 (18-69)	1	NA	90	62

Izbira KT glede na to, s katero KT ima center največ izkušenj

→ Po 2 ciklih PET

BRENTUXIMAB VEDOTIN

- Post avtoSCT ob relapsu (OR 75%, CR 34%) ali po 2 linijah predhodne KT, če bolnik ni kandidat za ASCT
- Vzdrževalna terapija po avtoSCT ob velikem tveganju za ponovitev bolezni (signifikantno podaljša čas do progressa)
- V 1.liniji BV+AVD pri bolnikih z novoodkritim stadijem III. ali IV.

Check point inhibitorji (pembrolizumab, nivolumab)

- Indikacija: ponovitev HL po BV in hkrati avtoSCT oz. po BV, če bolnik ni kandidat za avtoSCT

Učinkovina	ORR (%)	CR (%)	PFS	Follow up	Referenca
Nivolumab (N=243)	69 (63-75)	16 (NR)	mPFS 14,7m (11.3-18.3)	18mes	Armand JCO 2018 CheckMate 205
Pembrolizumab (N=210)	69 (62-75)	22 (17-29)	PFS ob 9m 63%	Ob 12mes	Chen JCO 2017 KEYNOTE 087

Odlična single-agent aktivnost z ugodnim profilom stranskih učinkov

PRIHODNOST

- Veliko študij s kombinacijami
- Trajanje odgovorov in toksičnost
- ? Je to res bolje kot sekvenčna terapija?
- BV+Nivolumab (*Herrara, ASH 2018*)
- BV+Nivolumab+Ipilimumab (*Diefenbach, ASH 2018*)
- CAR-T (*Wang, JCO 2017; Ramos JCI 2017; Ramos, ASH 2018*)

Osnovni principi obsevalnega zdravljenja

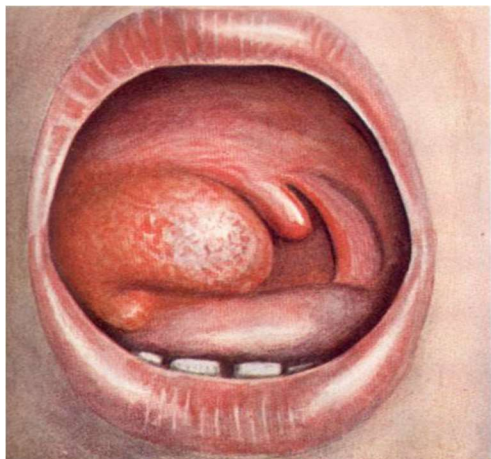
dr. Marija Skoblar Vidmar, dr.med.
25. oktober 2019

Obsevanje – prva oblika zdravljenja limfomov

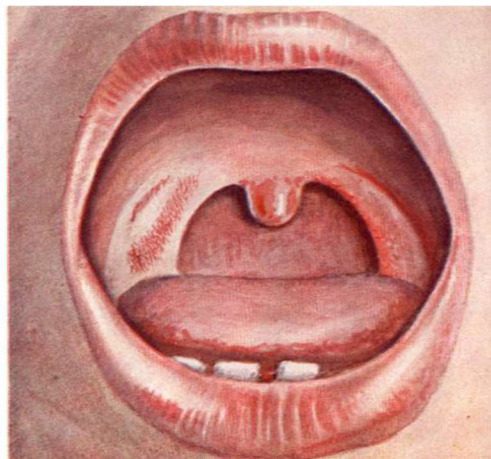


Limfomi – radiosenzitivna bolezen

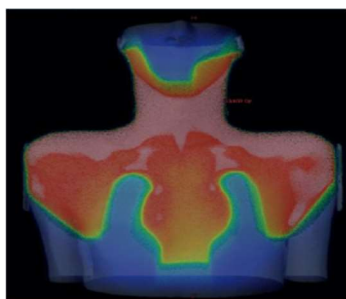
November; 1916



April; 1930



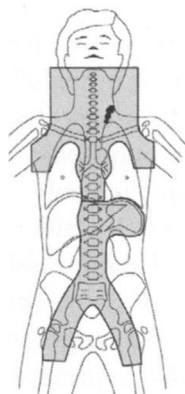
Profilaktično obsevanje klinično neprizadetih regij – extend field radiotherapy



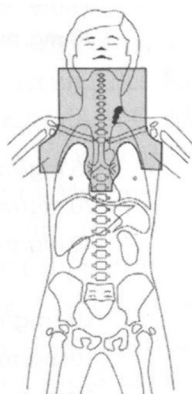
- 2 D planiranje
- Limfomske regije
- Kostne omejitve – kostni markerji
- Fiksni robovi

Transformacija obsevalnih volumnov

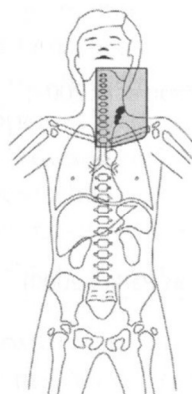
Total nodal



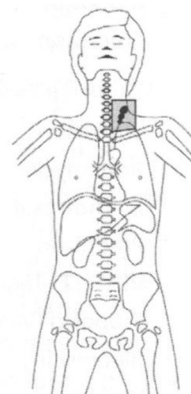
Regional nodal



Involved field



Involved site



L. Specht et al IJORB 2014

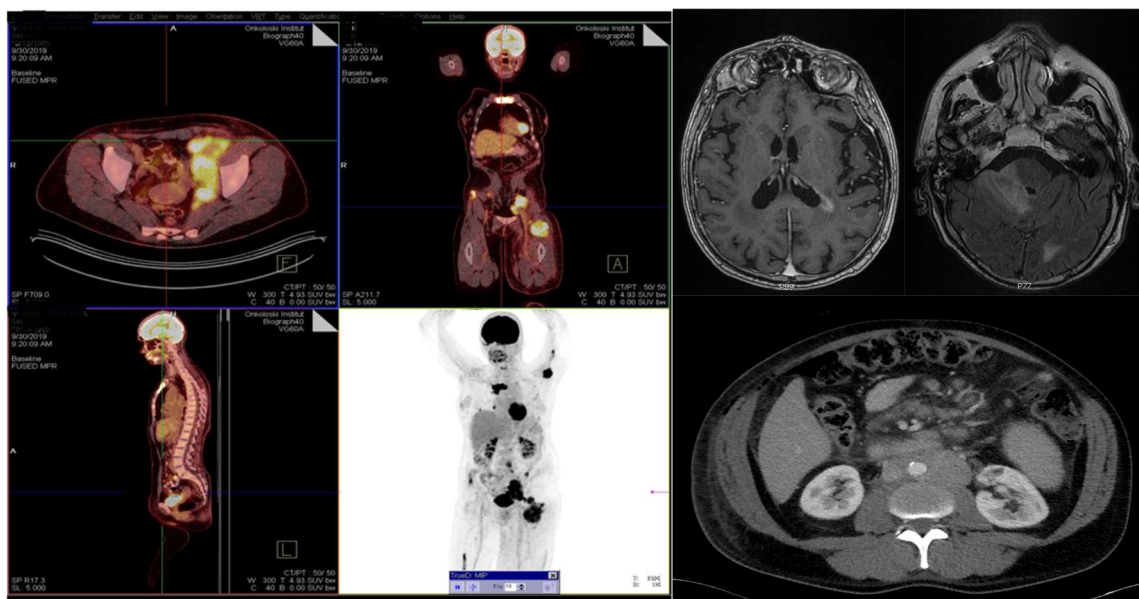
Vloga moderne radioterapije

- Primarna terapija stadija I in II indolentnih limfomov
- Konsolidacijska terapija stadija I agresivnih limfomov (I in II pri HL)
- Terapija ostanka bolezni v sklopu zdravljenja agresivnih limfomov
- Terapija recidivnih / refraktornih limfomov
- Paliativna terapija

Sodobne smernice zdravljenja z obsevanjem

- Nekdanja velika polja (extend field; involved field) so nadomestili manjši obsevalni volumni bazirani na detektabilni bolezni
- ICRU koncept (GTV, CTV, PTV)
- ISRT
- Nižji odmerki (30 Gy – 45 Gy → 20 Gy – 30 Gy)

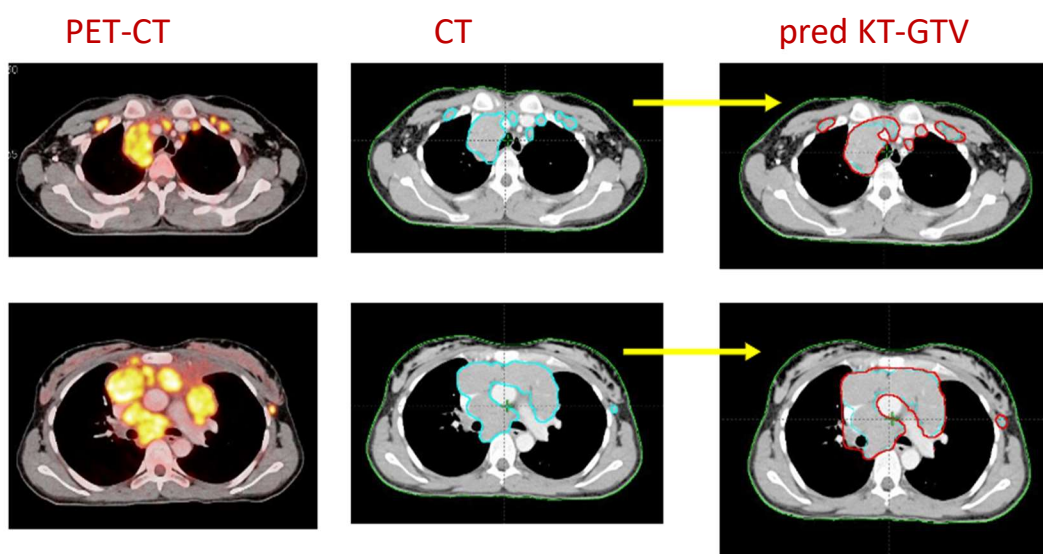
Slikovna diagnostika



Gross tumor volume - GTV

- Obseg in lokalizacija tumorja – limfoma
- Pred – KT GTV: na CT ali na FDG–PET–CT
- Post – KT GTV: rezidualni GTV

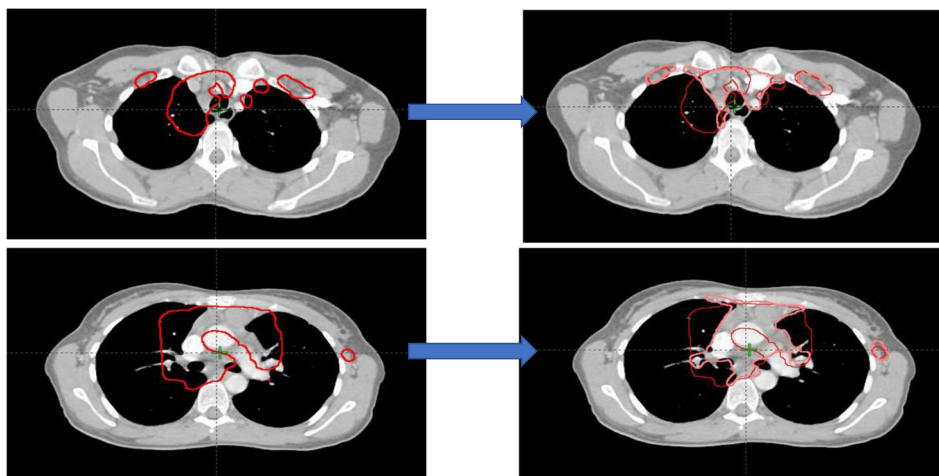
ISRT – pred-KT slikovna diagnostika



ISRT – post-KT CTV

Pred KT GTV

Post KT CTV

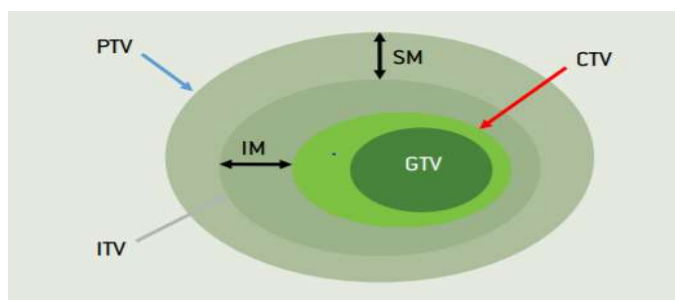


Clinical target volume - CTV

- Vsebuje GTV in volumen tkiva, ki je prizadet z malignimi celicami, subklinična bolezen
- Zajema pred KT GTV vendar se upoštevajo spremembe po kemoterapiji
- Zajema post KT GTV oz. rezidualni limfom
- Potrebno je izključiti normalne strukture in upoštevati anatomske bariere (pljuča, ledvice, mišice...)

Planning target volume - PTV

- Geometrični koncept
- Internal margin – ITV (zaradi premikov CTV, ki so posledica dihanja, požiranja slin, bitja srca...)
- Set up margin – zaradi odstopanja v nastavitvi bolnika, sodelovanja bolnika, mehanske nenatančnosti obsevalnega aparata



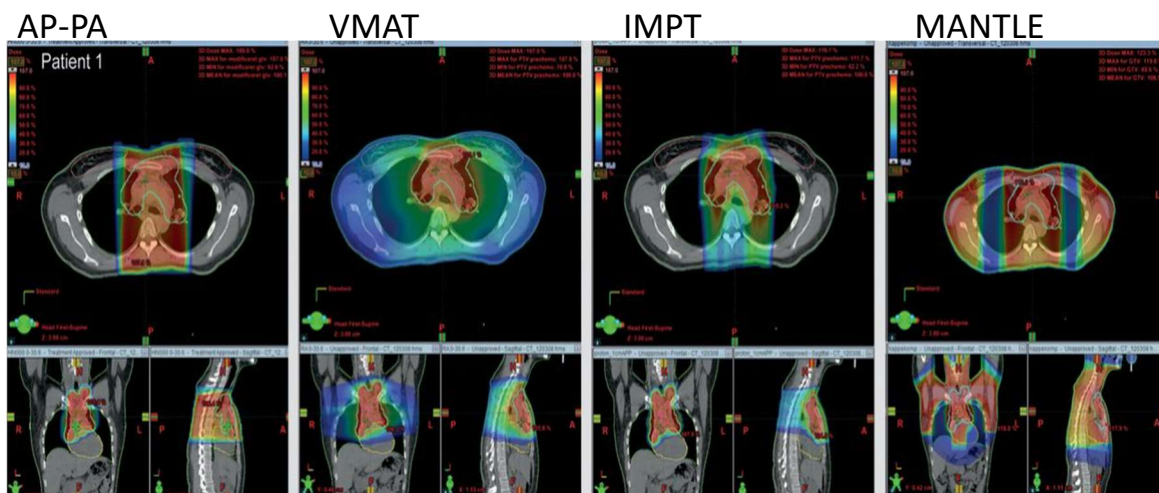
Katero tehniko obsevanja izbrati?

- Lokacija limfoma
- Odločitev o sprejemljivi toksičnosti odvisno od starosti, spola, komorbiditete, drugih rizičnih dejavnikov
- Doza na zdrave organe mora biti najnižja mogoča, določeni organi imajo prednost pred drugimi

Dozne omejitve – restrikcije: zakaj jih je tako težko določiti pri limfomih?

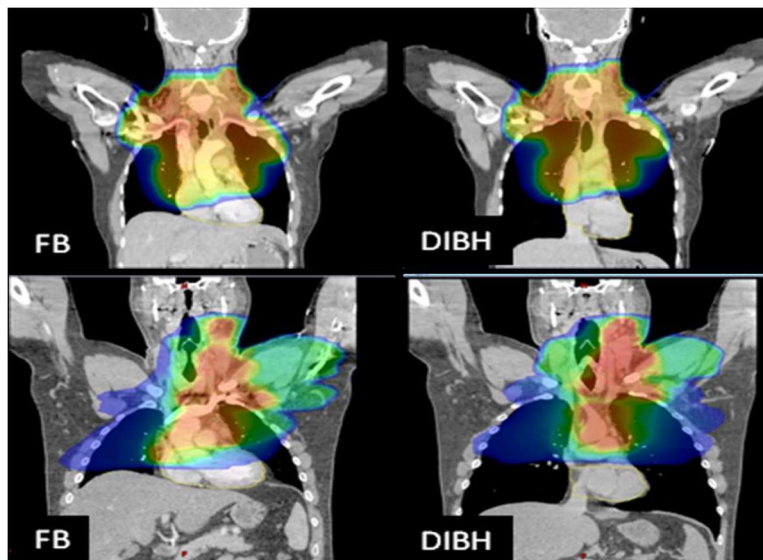
- Različne lokacije, kjerkoli v telesu
- Obsevalni odmerki so bistveno nižji kot pri solidnih tumorjih
- Akutna toksičnost je nizke stopnje
- Pozni toksični učinki zelo pomembni
- Ni varne dozne omejitve

Različne tehnike obsevanja



MaraldoM et al. Ann Oncol2013; 24: 2113-8

Obsevanje v zadržanem globokem vdihu (DIBH)



Petersen PM et al. Acta Oncol2015; 54: 60-6

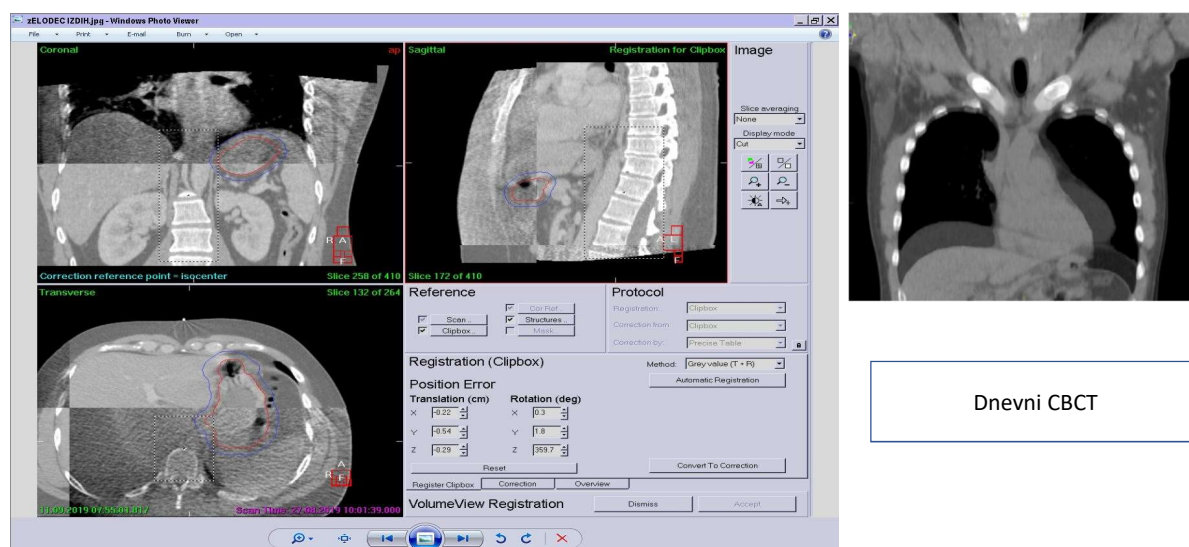
Redukcija pljučne doze in doze na srce

Table II. Dose characteristics with free breathing (FB) and deep inspiration breath-hold (DIBH).

	FB (median, range)		DIBH (median, range)		Difference (median, range)		p-Value*
Target							
PTV volume (cm ³)	1198	(132, 1877)	945	(131, 1949)	62	(-361, 634)	0.07
CTV volume (cm ³)	213	(21, 511)	198	(14, 561)	3	(-126, 209)	0.60
PTV V _{95%} (%)	94	(61, 98)	93	(78-97)	1	(-18, 7.4)	0.12
Lung							
Lung volume (cm ³)	2924	(1908, 5228)	4936	(3391, 8776)	-2300	(-5272, -1093)	< 0.01
Mean lung dose (Gy)	8.5	(0.95, 18.9)	7.2	(1.0, 12.5)	2.0	(-0.08, 6.4)	< 0.01
Lung V _{20Gy} (%)	14	(0, 46)	11	(0, 32)	5.3	(-1, 17)	< 0.01
Heart							
Mean heart dose (Gy)	6.0	(0.12, 23)	3.9	(0.10, 17)	1.4	(0, 8.6)	< 0.01
Heart V _{20Gy} (%)	15	(0.00, 76)	4.1	(0.00, 66)	6.3	(-2.7, 32)	< 0.01
Heart V _{30Gy} (%)	2.0	(0.00, 35)	0.00	(0.00, 27)	0.8	(-7, 16)	0.01
Mean aortic valves dose (Gy)	26	(0.23, 31)	16	(0.20, 31)	1.9	(-1.8, 14)	< 0.01
Mean mitral valve dose (Gy)	7.1	(0.12, 30)	1.9	(0.10, 29)	0.58	(-1.3, 16)	< 0.01
Mean tricuspid valves dose (Gy)	2.6	(0.11, 30)	1.7	(0.10, 30)	0.43	(-4.6, 20)	0.01
Mean pulmonic valves dose (Gy)	26	(0.26, 32)	15	(0.23, 32)	1.4	(-1.9, 21)	< 0.01
Mean LAD dose (Gy)	8.9	(0.10, 29)	5.0	(0.09, 27)	0.80	(-1.8, 14)	< 0.01
Mean LMA dose (Gy)	25	(0.25, 32)	18	(0.20, 32)	3.0	(-11, 21)	< 0.01
Mean LC dose (Gy)	11	(0.18, 31)	7.7	(0.15, 31)	0.40	(-4.0, 25)	0.02
Mean RCA dose (Gy)	27	(0.16, 31)	17	(0.01, 32)	0.29	(-17, 24)	0.06
Breast							
Mean dose right breast (Gy)	5.0	(0.11, 15)	6.4	(0.074, 13)	0.00	(-4.8, 2.2)	0.47
Mean dose left breast (Gy)	3.7	(0.11, 15)	3.2	(0.090, 13)	0.01	(-3.6, 6.8)	0.22

CTV, clinical target volume; LAD, left anterior descending coronary artery; LC, left circumflex coronary artery; LMA, left main coronary artery; PTV, planning target volume; PTV V_{95%}, percentage of PTV receiving at least 95% of the specified radiation dose; RCA, right coronary artery; V_{20Gy}, percentage of organ receiving ≥ 20 Gy; V_{30Gy}, percentage of organ receiving ≥ 30 Gy.*Wilcoxon's signed rank test.

Obsevanje v izdihu (EEBH) + IGRT CBCT



Dnevni CBCT

Različne tumorske doze

- Frakcionacija je večinoma standardna (1.8 Gy – 2 Gy)
- 12 x 1.8 Gy = 21.6 Gy
- 12 x 1.85 Gy = 24 Gy
- 17 x 1.8 Gy = 30.6 Gy
- 20 x 1.8 Gy = 36 Gy
- 25 x 1,8 Gy = 45 Gy
- 2 x 2 Gy
- 3 x 3 Gy
- 1 x 8 Gy

ILROG INTERNATIONAL LYMPHOMA RADIATION ONCOLOGY GROUP

Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma—Target Definition and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group

Tim Illidge, MD, PhD,* Lena Specht, MD,[†] Joachim Yahalom, MD,[‡] Berthe Aleman, MD, PhD,[§] Anne Kiil Berthelsen, MD,^{||} Louis Constine, MD,[¶] Bouthaina Dabaja, MD,[‡] Kavita Dharmarajan, MD,[¶] Andrea Ng, MD,** Umberto Ricardi, MD,^{||} and Andrew Wirth, MD,^{||}, on behalf of the International Lymphoma Radiation Oncology Group

Modern Radiation Therapy for Primary Cutaneous Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group

Lena Specht, MD, PhD,* Bouthaina Dabaja, MD,[‡] Tim Illidge, MD, PhD,[‡] Lynn D. Wilson, MD,[¶] and Richard T. Hoppe, MD,[¶], on behalf of the International Lymphoma Radiation Oncology Group

Implementation of contemporary radiation therapy planning concepts for pediatric Hodgkin lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group

David C. Hodgson MD^{a, b, *}, Karin Dieckmann MD^c, Stephanie Terezakis MD^d, Louis Constine MD,^e for the International Lymphoma Radiation Oncology Group

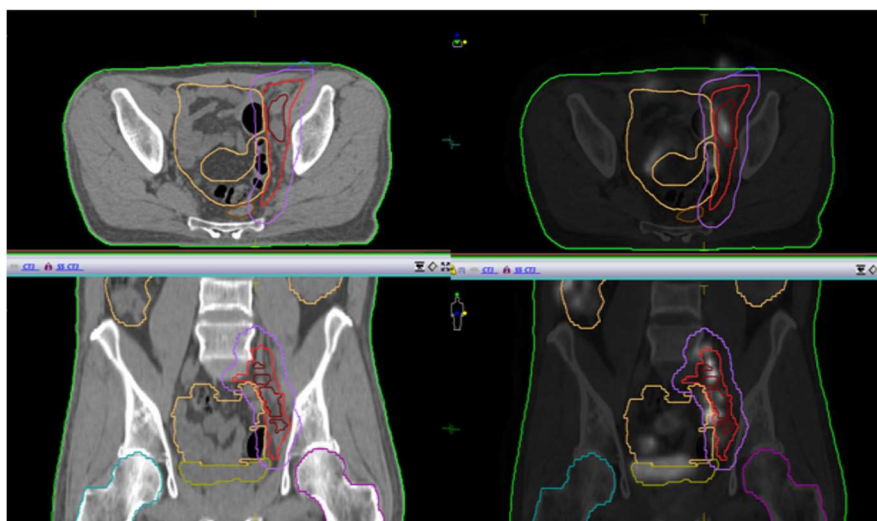
Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG)

Lena Specht, MD, PhD,* Joachim Yahalom, MD,[‡] Tim Illidge, MD, PhD,[‡] Anne Kiil Berthelsen, MD,[§] Louis S. Constine, MD,^{||} Hans Theodor Eich, MD, PhD,[¶] Theodore Girinsky, MD,[‡] Richard T. Hoppe, MD,** Peter Mauch, MD,^{||} N. George Mikhaeel, MD,^{||} and Andrea Ng, MD, MPH^{||}, on behalf of ILROG

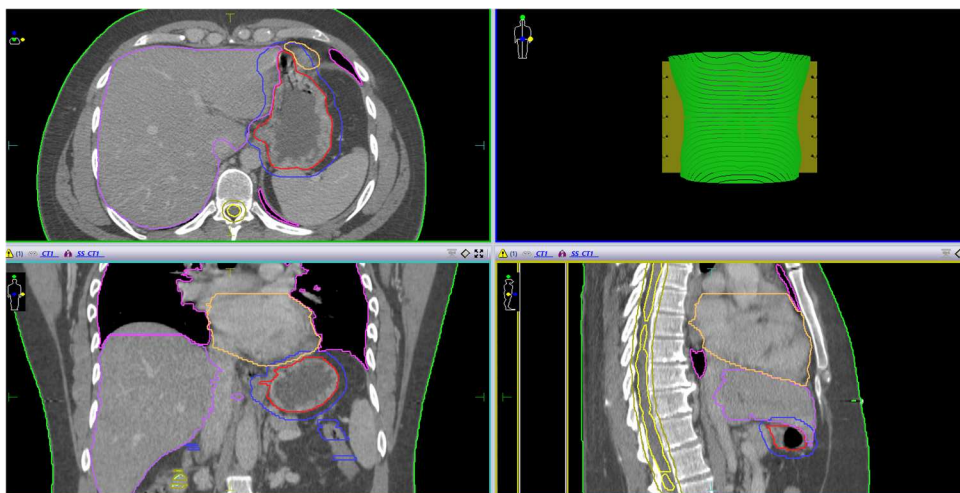
Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group

Joachim Yahalom, MD,* Tim Illidge, MD, PhD,[‡] Lena Specht, MD, PhD,[‡] Richard T. Hoppe, MD,[¶] Ye-Xiong Li, MD,^{||} Richard Tsang, MD,[¶] and Andrew Wirth, MD[¶], on behalf of the International Lymphoma Radiation Oncology Group

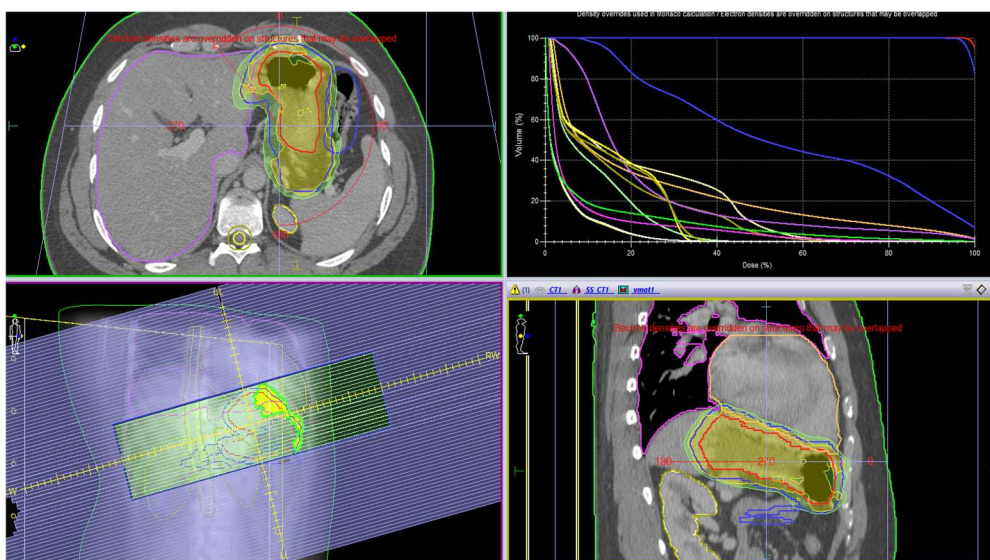
Fuzija CT ob pripravi z FDG-PET-CT



MALTOM želodca



VMAT načrtovanje



Obsevanje v globokem zadržanem vdihu



Leading the way in experimental and clinical research in hematology

search

[Advanced Search](#)

Advertisement

#	About	Authors	Submit	Subscriptions	Classifieds	Blood Journals ▼	f	t	in
Current Issue	First Edition	Collections	All Issues	Abstracts	Article Types	Video Library			

PROTON THERAPY FOR ADULTS WITH MEDIASTINAL LYMPHOMAS: THE INTERNATIONAL LYMPHOMA RADIATION ONCOLOGY GROUP (ILROG) GUIDELINES

Bouthaina Shbib Dabaja, Bradford S. Hoppe, John P. Plataras, Wayne Newhauser, Katerina Rosolova, Stella Flampour, Radhe Mohan, N. George Mikhael, Youlia Kirova, Lena Specht, and Joachim Yahalom

Blood 2018 :blood-2018-03-837633; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-837633>

Zaključki

- Vloga obsevanja se je skozi čas spremenila in je danes večinoma del kombiniranega multimodalitetnega zdravljenja
- Limfomi so lahko lokalizirani ali razširjeni, nodalni ali ektranodalni, zaradi česar je izjemno pomembna dostopnost slikovne diagnostike
- Moderne tehnike obsevanja omogočajo boljšo zaščito okolnega tkiva
- Manjša verjetnost za nastanek kardiotsičnosti, nefrotoksičnosti, pneumonitisa in sekundarnih tumorjev

**SREČANJE SO PODPRLE NASLEDNJE
DRUŽBE**

JANSSEN

LEK

MSD

OPH OKTAL PHARMA

ROCHE

SERVIER