

# ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Hodgkin και μη-Hodgkin



Θεόδωρος Π. Βασιλακόπουλος

Καθηγητής Αιματολογίας

Αιματολογική Κλινική

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

# ΑΔΡΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ WHO

- Λέμφωμα Hodgkin

- Νεοπλάσματα από Β-λεμφοκύτταρα

- Από Πρόδρομα Β-κύτταρα
- Από Όριμα Β-κύτταρα
- Β-λεμφοϋπερπλασίες δυνητικώς κακοήθεις

- Νεοπλάσματα από Τ-λεμφοκύτταρα

- Από Πρόδρομα Τ-κύτταρα
- Από Όριμα Τ-κύτταρα
- Τ-λεμφοϋπερπλασίες δυνητικώς κακοήθεις

85%

Μη Hodgkin Λεμφώματα

15%

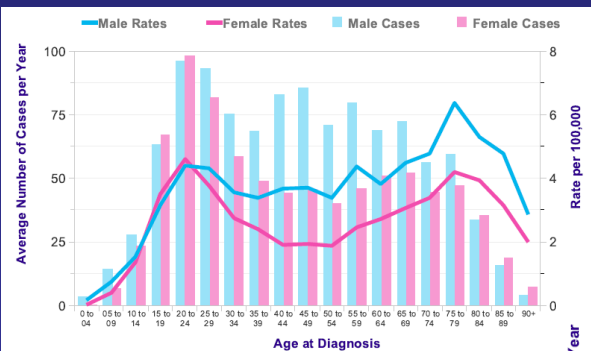
# ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Δημογραφικά Δεδομένα και Κυτταρική Προέλευση

### ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

#### Δημογραφικά Δεδομένα

- Επίπτωση  $\sim 3/100.000$  κατ' έτος
- Διάμεση ηλικία 30 έτη
- Κατανομή ηλικίας δικόρυφη (20-30 και  $>50$  ετών)
- Υπεροχή αρρένων 1.3:1
- Β-προέλευσης σε  $>97\%$  των περιπτώσεων



### ΜΗ-HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

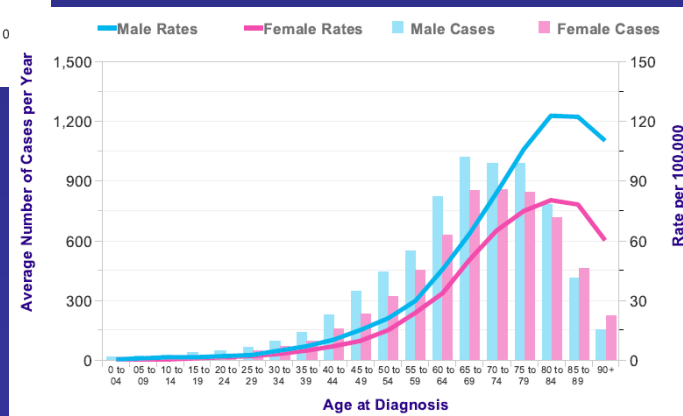
#### Δημογραφικά Δεδομένα

- Επίπτωση  $\sim 21/100.000$  κατ' έτος με αυξητικές τάσεις
- Life time risk  $\sim 2\%$
- Διάμεση ηλικία περίπου 60 έτη
- Εκθετική αύξηση με την αύξηση της ηλικίας
- Μικρή υπεροχή αρρένων
- Β-προέλευσης στο 85% έναντι Τ-προέλευσης στο 15%

#### Ταξινόμηση:

- Επίσημη: World Health Organization (WHO, 2008)
- Εμπειρική:

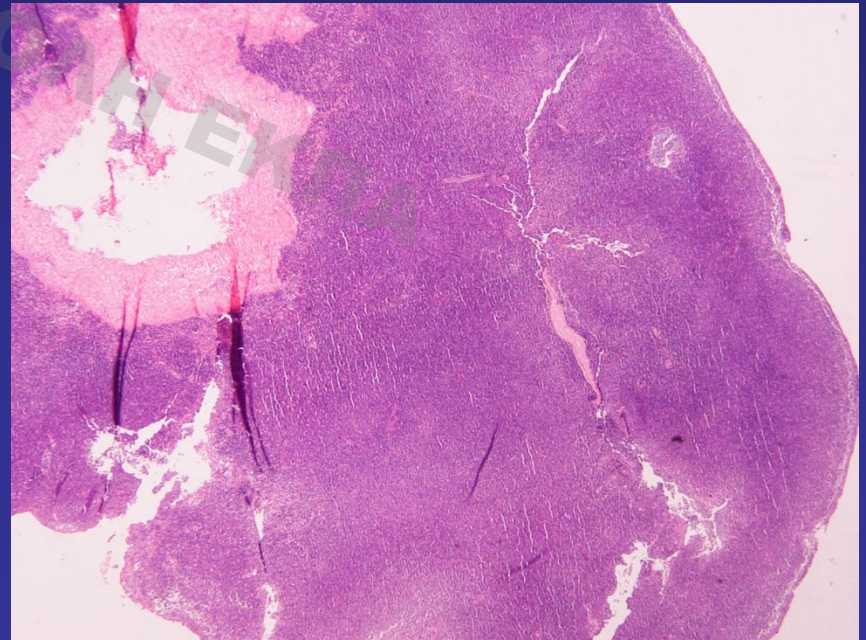
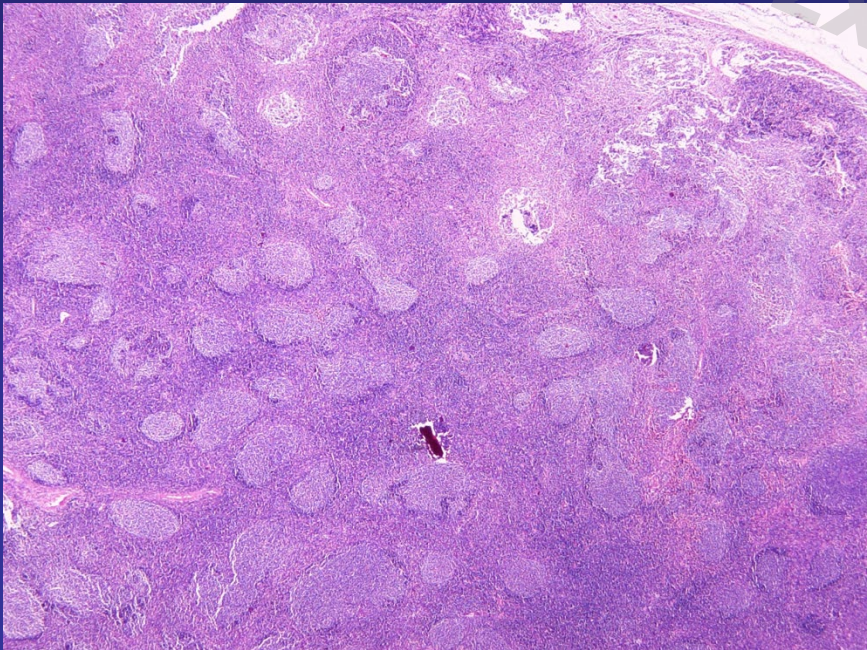
- Χαμηλής κακοηθείας (low grade - indolent)
- Υψηλής Κακοηθείας ή Επιθετικά (high grade – aggressive)
- Πολύ επιθετικά (λεμφοβλαστικό και Burkitt)



# ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Κύρια Ιστολογικά Χαρακτηριστικά

- Μέγεθος νεοπλασματικού κυττάρου (μικρό – μεγάλο – μεικτοί πληθυσμοί)
- Πρότυπο ανάπτυξης (οζώδες ή διάχυτο)



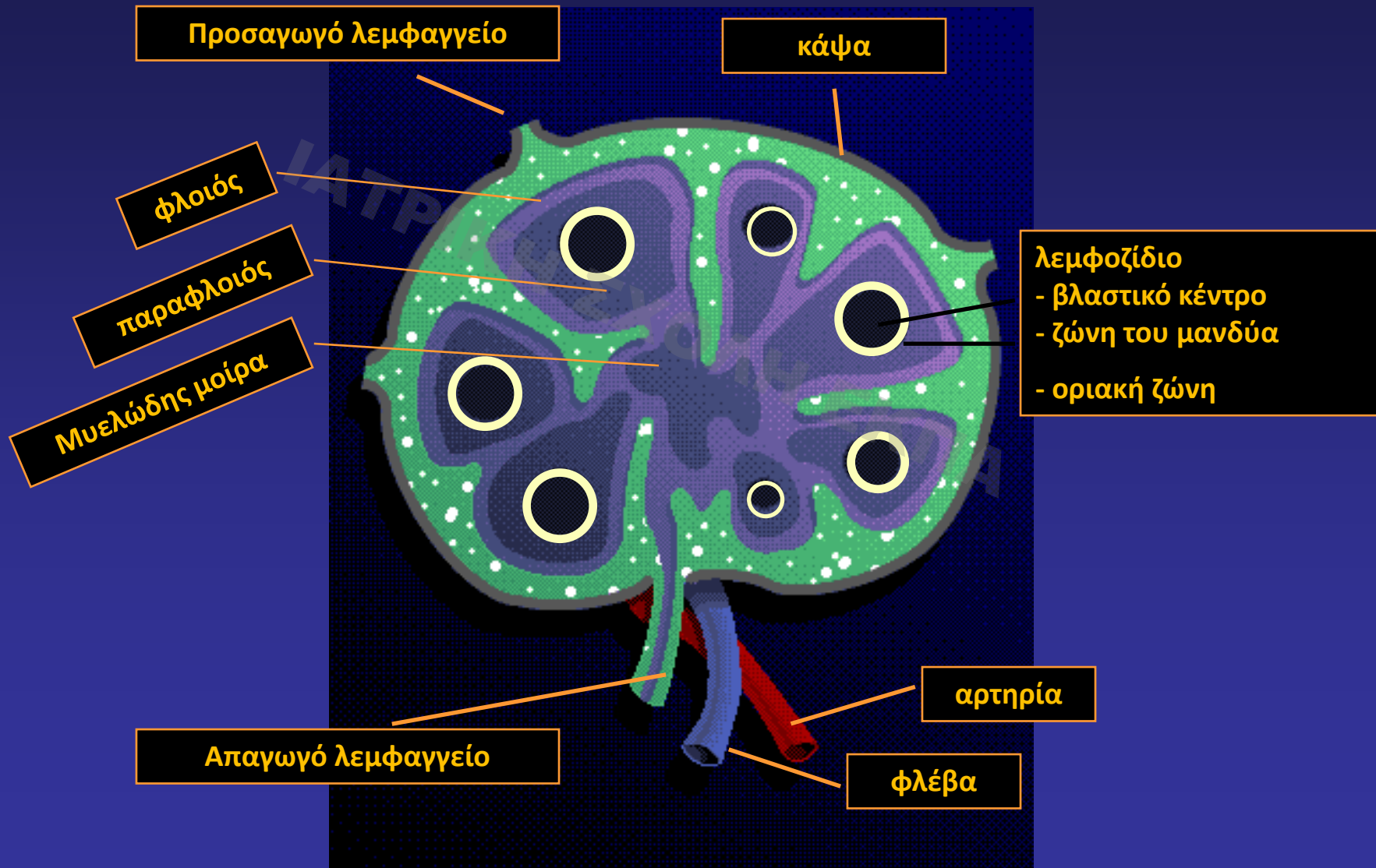


# ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Ιστολογικές Ταξινομήσεις

- Πολλαπλές ταξινομήσεις – συχνές μεταβολές
  - ❖ .....
  - ❖ Rapaport (1966)
  - ❖ Lukes-Collins (1974)
  - ❖ Κιέλου (1976)
  - ❖ Ταξινόμηση Εργασίας (Working Formulation – 1982)
  - ❖ REAL (1994)
  - ❖ WHO (1998/2001 - 2008 – 2016/2017)
- Ταξινόμηση ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΥΓΕΙΑΣ (WHO): 1998 - 2016
  - ✓ Κλινική Εικόνα
  - ✓ Ιστολογική Εικόνα
  - ✓ Ανοσοφαινότυπος
  - ✓ Μοριακά Ευρήματα
  - ✓ Πιθανολογούμενο Αντίστοιχο Φυσιολογικό Λεμφοκύτταρο

# Ιστολογία του Φυσιολογικού Λεμφαδένα



# Λεμφώματα



Λέμφωμα Hodgkin

Μη- Hodgkin Λεμφώματα

- Από Β-λεμφοκύτταρα
- Από Τ και ΝΚ-λεμφοκύτταρα
- Επιθετικά
- Χαμηλής / «ενδιάμεσης» κακοηθείας
- Λεμφαδενικά
- Εξωλεμφαδενικά (σπληνός, στομάχου, ρινός, δέρματος, βρόγχων, όρχεων κλπ)

# ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Ιστολογική Ταξινόμηση WHO 2017

### Λεμφώματα από Ύριμα Β-λεμφοκύτταρα

- Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία / Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα
- Β- Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία
- Λεμφοπλασματοκυτταρικό Λέμφωμα / Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
- Οζώδη Λεμφώματα
- Λέμφωμα από κύτταρα του Μανδύα
- Λευχαιμία από Τριχωτά Κύτταρα
- Σπληνικό Λέμφωμα Αταξινόμητο
- Σπληνικό Λέμφωμα Οριακής Ζώνης
- Εξωλεμφαδενικό Λέμφωμα Οριακής Ζώνης (MALT)
- Λεμφαδενικό Λέμφωμα Οριακής Ζώνης

Χαμηλής Κακοηθείας

- Διάχυτο Λέμφωμα από Μεγάλα Κύτταρα (DLBCL, NOS)
- ~13 διακριτοί σπάνιοι υπότυποι DLBCL
- Πρωτοπαθές Λέμφωμα Μεσοθωρακίου από Μεγάλα Β-Κύτταρα
- HHV-8-σχετιζόμενα νοσήματα (νόσος Castleman κλπ)
- Λέμφωμα Γκρίζας Ζώνης (μεταξύ Hodgkin και πρωτοπαθούς μεσοθωρακίου)
- High Grade B-cell Lymphomas (double/triple hit ή NOS)
- Λέμφωμα Burkitt

- Πολλαπλούν Μυέλωμα, MGUS και συγγενείς διαταραχές

Υψηλής και Πολύ  
Υψηλής Κακοηθείας

# ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Ιστολογική Ταξινόμηση WHO 2017

### Λεμφώματα από Ωριμα T- και NK-λεμφοκύτταρα

#### Λευχαιμικά/Διάχυτα

- T- Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία
- Λευχαιμία από μεγάλα T-κοκκιώδη λεμφοκύτταρα
- Λευχαιμία από NK-κύτταρα
- T-λευχαιμία/λέμφωμα ενηλίκων (HTLV-1+)

#### Δερματικά

- Σπογγοειδής Μυκητίαση
- Σύνδρομο Sezary
- Πρωτοπαθές Δερματικό Αναπλαστικό Λέμφωμα
- Λεμφωματοειδής Βλατίδωση

#### Άλλα

#### Εξωλεμφαδενικά

- Εξωλεμφαδενικό NK/T λέμφωμα ρινικού τύπου
- T- Λεμφώματα εντέρου (σχετιζόμενα με Εντεροπάθεια και άλλα)
- Ηπατοσπληνικό T-λέμφωμα
- T- Λέμφωμα τύπου Υποδοριίτιδος

#### Λεμφαδενικά

- Αγγειοανοσοβλαστικό T-Λέμφωμα (και άλλα TFH λεμφώματα)
- Περιφερικό T-Λέμφωμα, χωρίς περαιτέρω τυποποίηση
- Αναπλαστικό Λέμφωμα από Μεγάλα Κύτταρα (ALK+, ALK-)



# ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Ιστολογική Ταξινόμηση WHO 2017 Λεμφώματα από Πρόδρομα Λεμφοκύτταρα και Δυνητικώς Κακοήθεις Λεμφοϋπερπλασίες

- Λεμφώματα από Πρόδρομα Β-λεμφοκύτταρα

B-Λεμφοβλαστικό Λέμφωμα / B-Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

- Λεμφώματα από Πρόδρομα T-λεμφοκύτταρα

T-Λεμφοβλαστικό Λέμφωμα / T-Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

# Λεμφώματα - Παθογένεια

Άγνωστη στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ορισμένες όμως συσχετίσεις

<b>Ιοί</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• EBV</li></ul>	Ενδημικό λέμφωμα Burkitt
	ΝΚ/Τ-λέμφωμα ρινός
	Σπάνια λεμφώματα: επιθετικά Β-λεμφώματα των ηλικιωμένων / σε έδαφος χρόνιας φλεγμονής, πλασμαβλαστικό λέμφωμα
	Λέμφωμα Hodgkin, ειδικές μορφές DLBCL
<ul style="list-style-type: none"><li>• HHV-8</li></ul>	Λέμφωμα ορογόνων, DLBCL επί εδάφους v.Castleman
<ul style="list-style-type: none"><li>• HTLV-1</li></ul>	Τ-λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων
<b>Μικροβιακοί Παράγοντες</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Helicobacter pylori</li></ul>	MALT λέμφωμα στομάχου
<ul style="list-style-type: none"><li>• Campylobacter jejuni</li></ul>	MALT λέμφωμα λεπτού εντέρου (νόσος α-βαρειών αλύσεων)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Borellia burgdorferi</li></ul>	MALT λέμφωμα δέρματος
<ul style="list-style-type: none"><li>• Chlamydia psittaci</li></ul>	MALT λέμφωμα οφθαλμού
<b>Θυρεοειδίτιδα Hashimoto / σ. Sjogren</b>	MALT λέμφωμα θυρεοειδούς / σιελογόνων αδένων
<b>Κοιλιοκάκη</b>	Τ-λέμφωμα εντέρου σχετιζόμενο με εντεροπάθεια
<b>Ενθέματα μαστού</b>	Τ-αναπλαστικό λέμφωμα
<b>Ανοσοκατασταλτική θεραπεία</b>	Ηπατοσπληνικό λέμφωμα

# ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Παρουσίαση των Σημαντικότερων Υποτύπων

- Λέμφωμα Hodgkin
- Επιθετικά (Aggressive) μη Hodgkin Λεμφώματα
- Χαμηλής Κακοηθείας (Indolent) μη Hodgkin Λεμφώματα

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

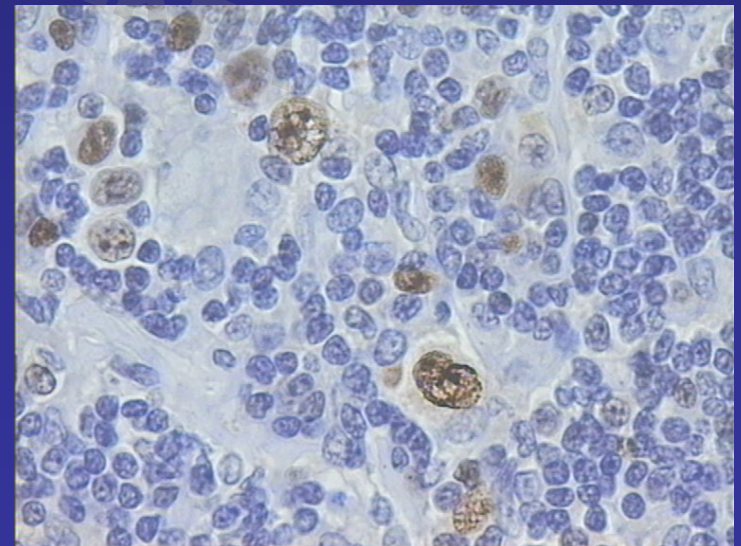
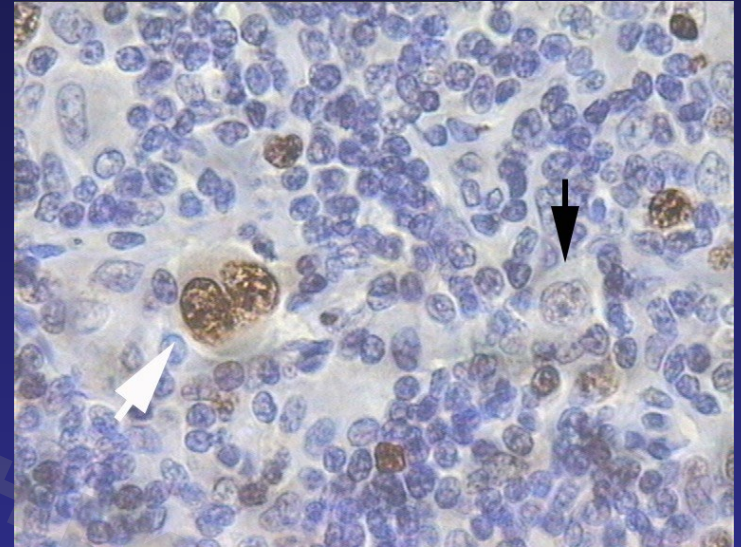
# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

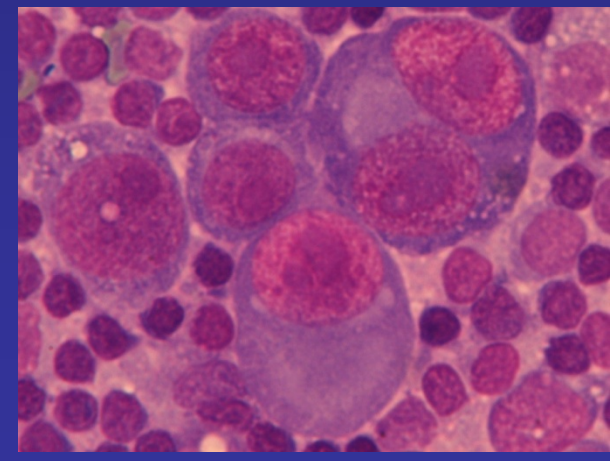
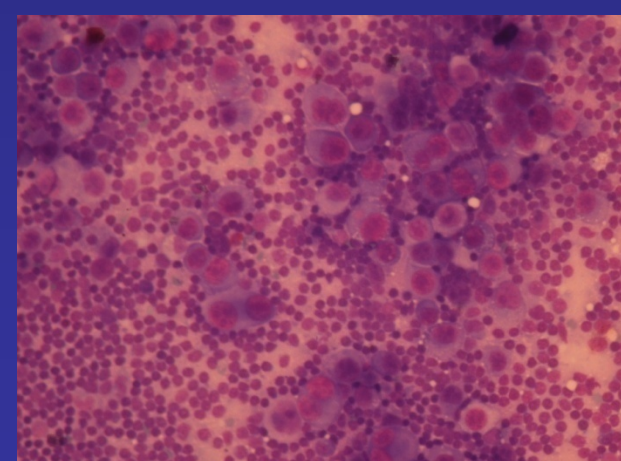
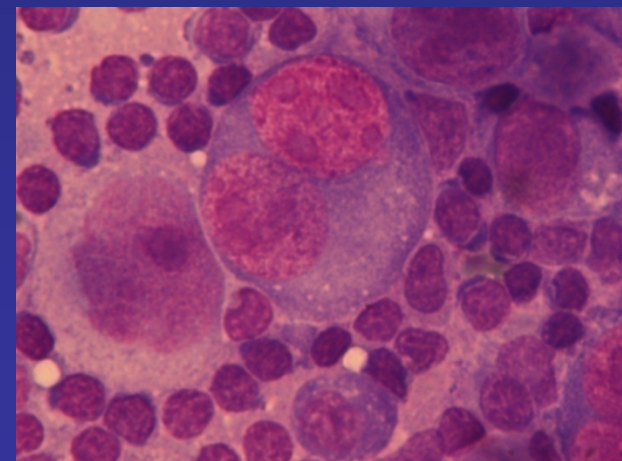
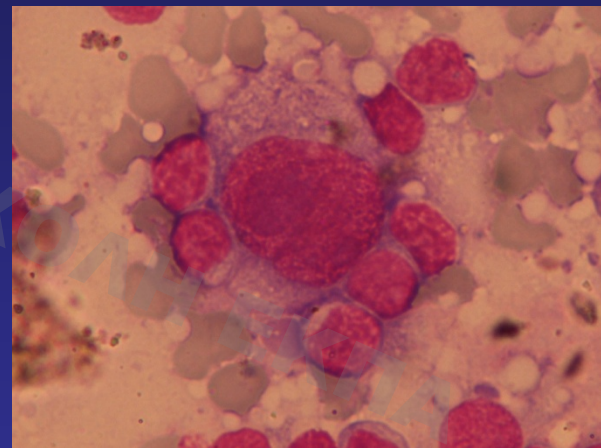
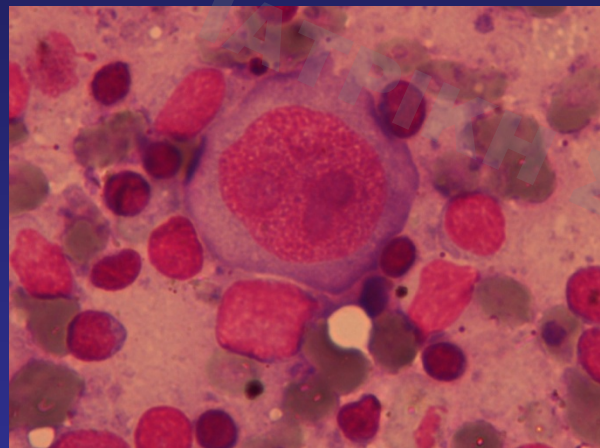
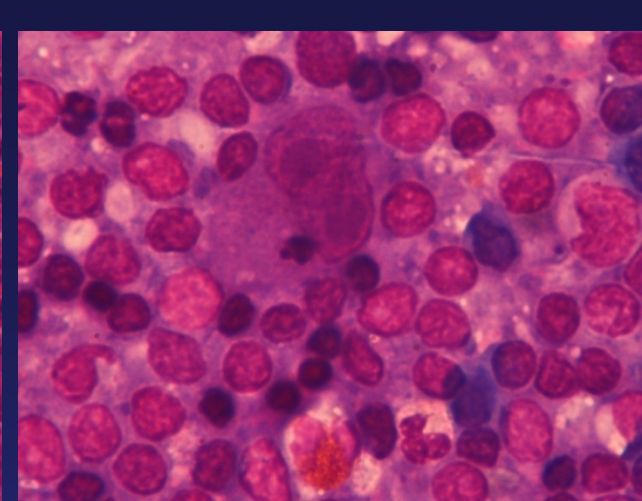
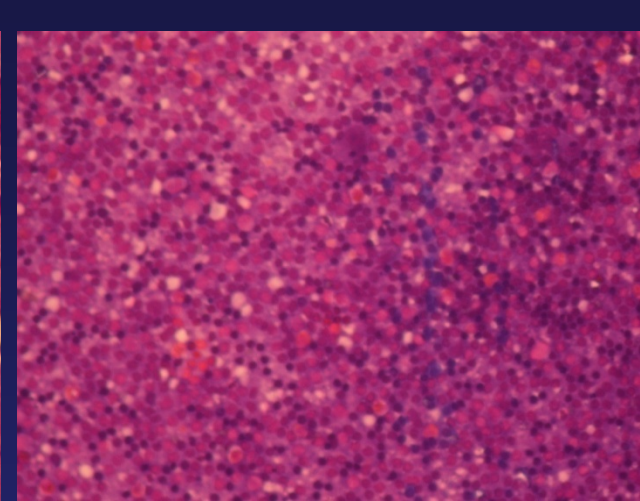
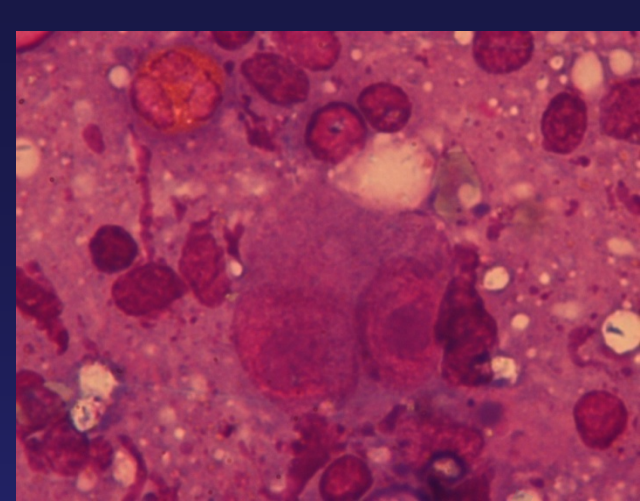
# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Κυτταρική Προέλευση

- Νεοπλασματικό κύτταρο: Διπύρηνο Reed-Sternberg ή μονοπύρηνο Hodgkin
- B-κυτταρική προέλευση
- Πολύμορφος αντιδραστικός κυτταρικός πληθυσμός, πιθανή ίνωση
- Πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ νεοπλασματικών και αντιδραστικών κυττάρων μέσω κυτταροκινών
- Ανίχνευση EBV στο 20-30% των ασθενών

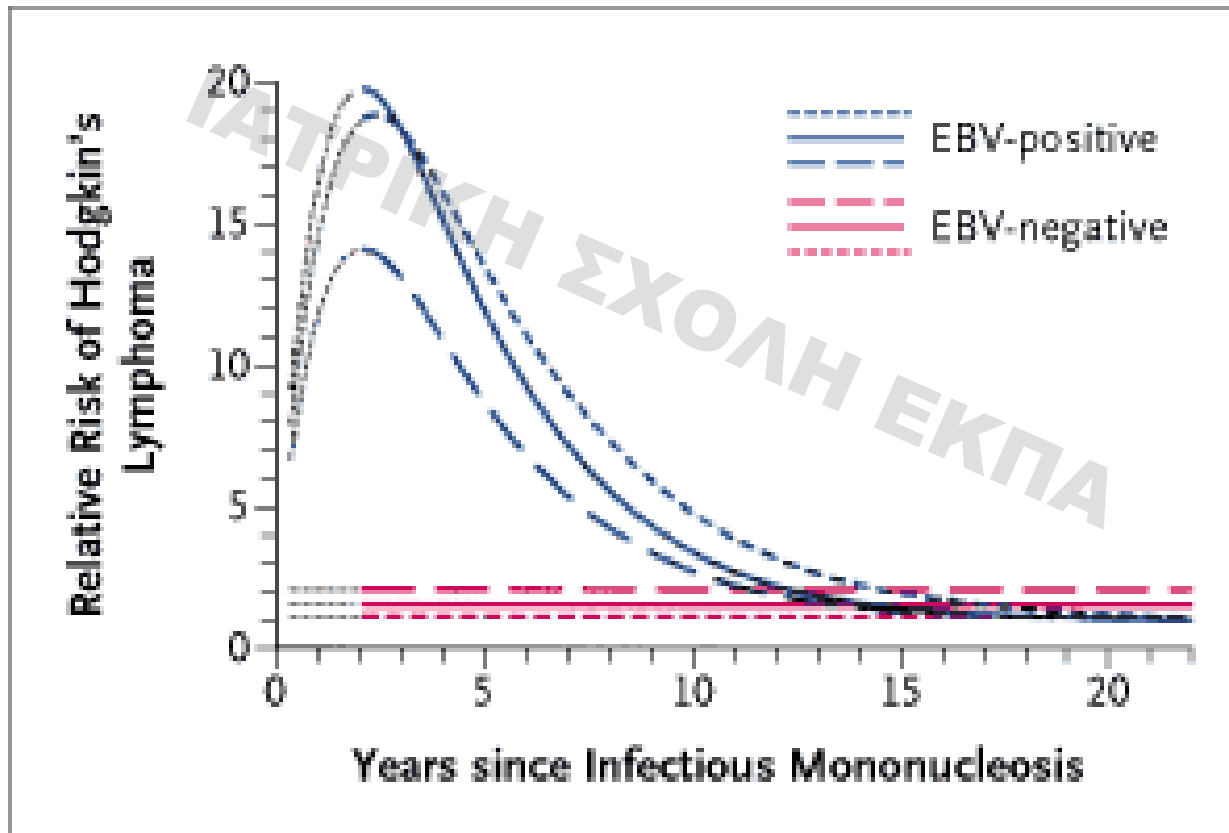






# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

Σχετικός Κίνδυνος μετά από  
Λοιμώδη Μονοπυρήνωση



# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Διάγνωση με Βιοψία Λεμφαδένος - Ιστολογική Ταξινόμηση

### Ταξινόμηση Lukes-Batler, 1966

- Λεμφοκυτταρική Επικράτηση (20%)
- Οζώδης Σκλήρυνση (35%)
- Μεικτή Κυτταροβρίθεια (30%)
- Λεμφοκυτταρική Απογύμνωση (15%)

### Ταξινόμηση WHO, 1998

*Οζώδης λεμφοκυτταρική επικράτηση (5%)*

*Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin (95%)*

- Πλούσιο σε λεμφοκύτταρα (5%)
- Οζώδης Σκλήρυνση (70%)
- Μεικτή Κυτταροβρίθεια (20%)
- Λεμφοκυτταρική Απογύμνωση (<1%)

Αναπλαστικό μη Hodgkin Λέμφωμα

# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Ανοσοϊστοχημικά Ευρήματα

Δείκτης	Κλασσικό Λέμφωμα Hodgkin	Οζώδης λεμφοκυττα- ρική επικράτηση
CD30	+	-
CD15	+/-	-
CD45 (LCA)	-	+
CD20	-/+	+
EBV	-/+	-

# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Τρόποι Εκδήλωσης

- Ασυμπτωματική διόγκωση επιπολής λεμφαδένων **60%**
- Διόγκωση επιπολής λεμφαδένων με B-συμπτώματα **35%**
- Παρατεινόμενο εμπύρετο ή άλλα B-συμπτώματα **3%**
- Βήχας, δύσπνοια στην κόπωση ή σύνδρομο άνω κοίλης **<2%**
- Διεύρυνση μεσοθωρακίου σε τυχαία ακτινογραφία θώρακος **<2%**



# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Άλλα Συμπτώματα

- Κνησμός στο 15-25% των ασθενών κατά τη διάγνωση
- Σπανιότερα συμπτώματα
  - προκλητό άλγος με τη λήψη αλκοόλ (στο θώρακα ή και την οσφύ)
  - οσφουαλγία ή άλγος νεφρικών χωρών
  - εντοπισμένο οστικό άλγος
  - συμπτωματολογία πίεσης νευρικών ριζών
  - παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις

# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Ανατομική Εντόπιση I

- Τραχηλικοί-υπερκλείδιοι **80-85%**
  - Μεσοθωράκιο **50-60%**
  - Μασχαλιαίοι **25%**
  - Παραορτικοί **25% (30-40)**
  - Λαγόνιοι **20%**
  - Βουβωνικοί **12%**
  - Μεσεντέριοι **1-4%**
  - Επιτροχίλιοι **<1%**
- 
- Αμιγώς υποδιαφραγματική νόσος σε εντοπισμένα στάδια **<10%**

*Αναπτύσσεται «κατ' επέκτασιν και αξονικώς», δεν υπερπηδά περιοχές*

# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Ανατομική Εντόπιση II

- Σπλην **9% (30-35\*)**
- Πνεύμων **7%**
- Μυελός των οστών **6%**
- Ηπαρ **5%**
- Οστά **2%**
- Δακτύλιος Waldeyer **1-2%**
- Θωρακικό τοίχωμα **<1%**

\* Μετά από χειρουργική σταδιοποίηση

# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Αιματολογικά Ευρήματα

- Αναιμία **35%**
- Λευκοκυττάρωση **45%** ( $\geq 15 \times 10^9/l$  σε 15%) (ουδετερόφιλη)
- Λεμφοπενία **35%**
- Ηωσινοφιλία **8%**
- Θρομβοκυττάρωση **25%**
- ΤΚΕ  $\geq 50$  **45%** ( $\geq 100$  σε 15%)

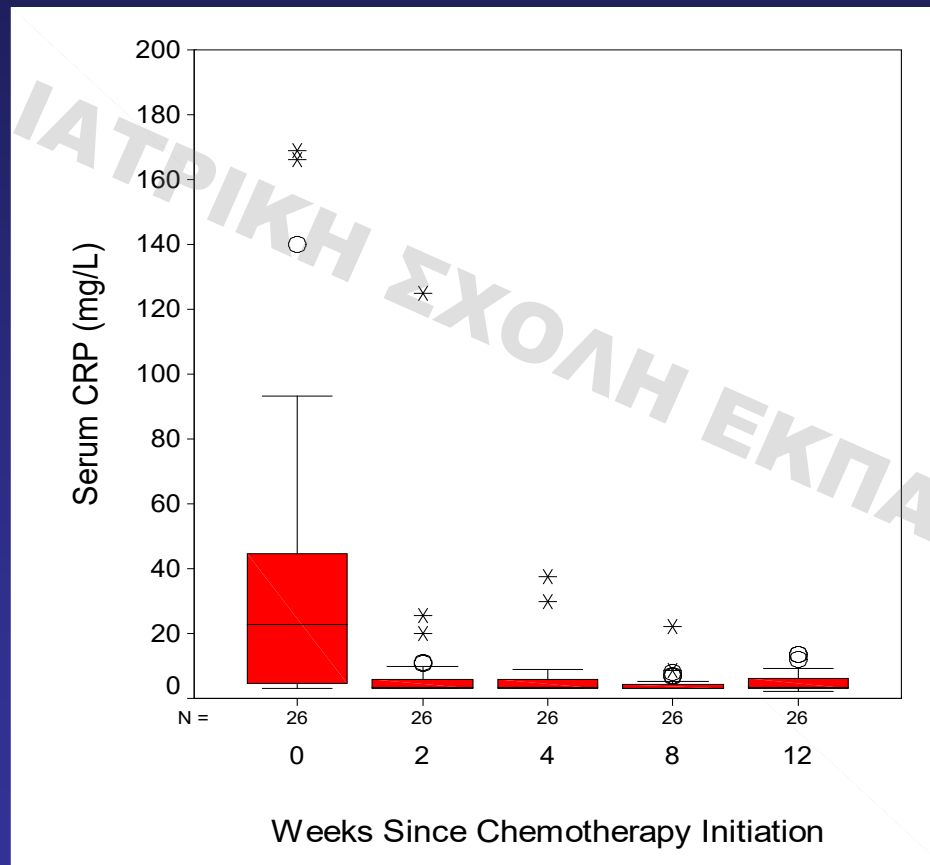
# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Βιοχημικά Ευρήματα

- ↑ CRP **75%**
  - ↑ LDH **30%**
  - ↑ Αλκαλική Φωσφατάση/γGT **20%**
  - ↑ β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνη **30%**
- 
- ↑ α<sub>2</sub>-σφαιρίνες
  - ↑ Ινωδογόνο
  - ↑ Φερριτίνη
  - ↑ Απποσφαιρίνες
- αντίδραση «οξείας φάσης»
-



## Μεταβολές της CRP κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με ABVD σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin



# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Σταδιοποίηση I

- Σύστημα Ann-Arbor
- Κλινική Σταδιοποίηση
- ~~Παθολογοανατομική (χειρουργική) Σταδιοποίηση~~
- B-συμπτώματα
  - Πυρετός  $>38^{\circ}\text{C}$  χωρίς λοίμωξη
  - Νυκτερινές εφιδρώσεις
  - Απώλεια βάρους  $>10\%$  σε 6 μήνες

# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Σταδιοποίηση II

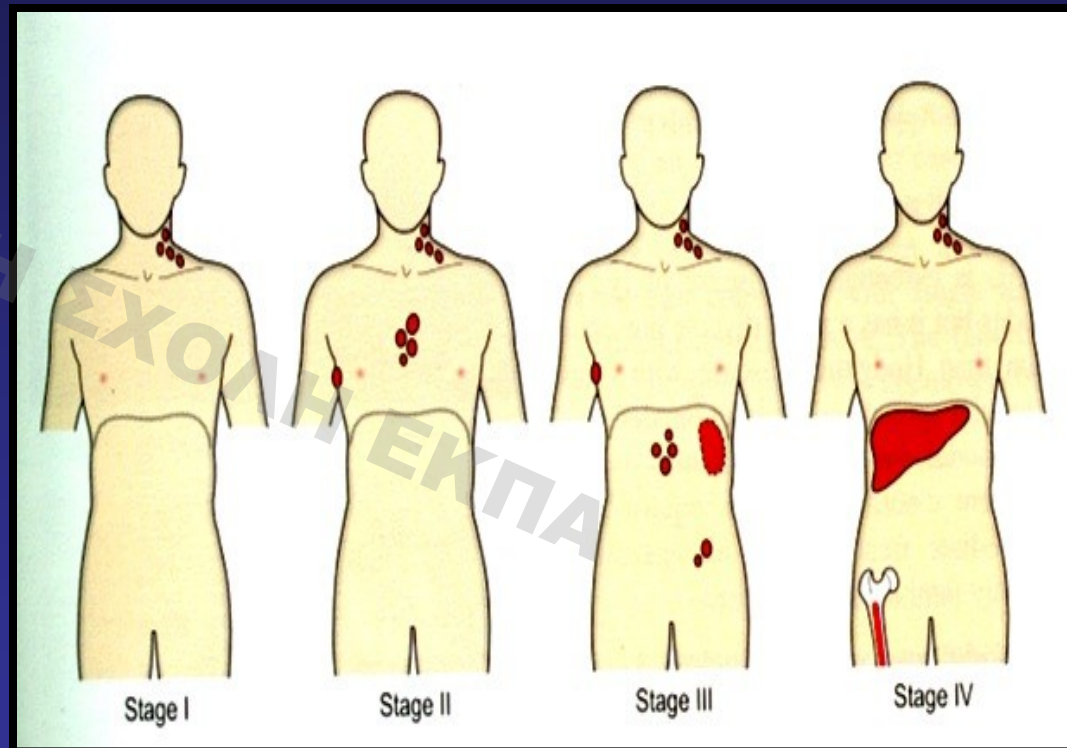
### Σύστημα Ann Arbor

**I** Προσβολή μίας λεμφαδενικής ομάδος

**II** Προσβολή  $\geq 2$  λεμφαδενικών ομάδων στην ίδια πλευρά του διαφράγματος

**III** Προσβολή  $\geq 2$  λεμφαδενικών ομάδων εκατέρωθεν του διαφράγματος

**IV** Διάχυτη προσβολή εξωλεμφαδενικού (ών) οργάνου (ων)



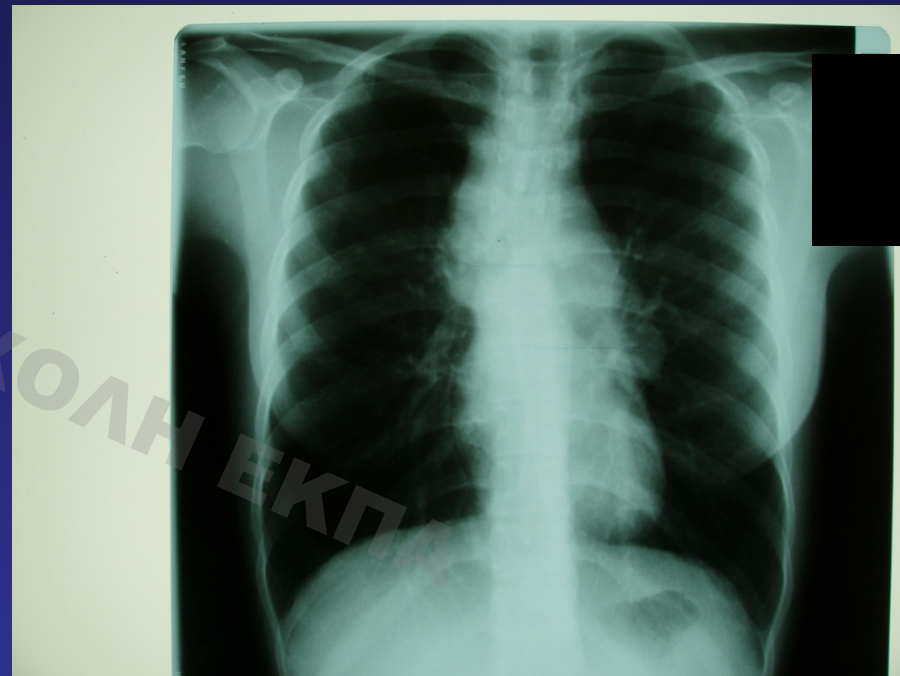
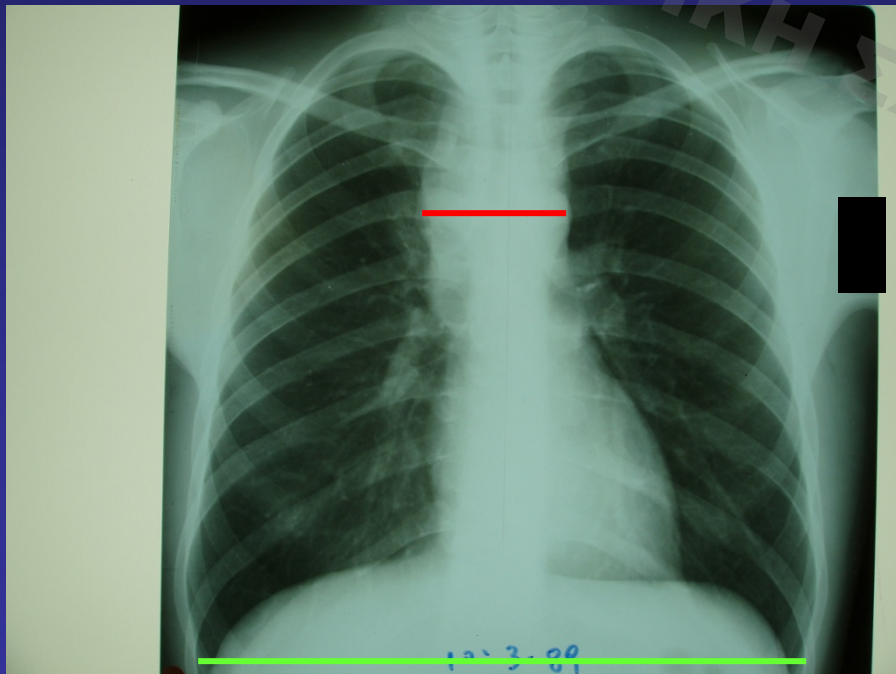
# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Σταδιοποίηση III

- Ιστορικό
- Αντικειμενική Εξέταση
- Α/α θώρακος
- Αξονική τομογραφία θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας
- Οστεομυελική βιοψία (παράλειψη εάν τελείται PET/CT)
- **PET / CT**
- Επί ενδείξεως (αποδυναμώνονται στην εποχή του PET/CT)
  - Σπινθηρογράφημα οστών, τοπικές α/ες
  - MRI οστών, ήπατος
  - Βιοψία ήπατος, U/S ήπατος

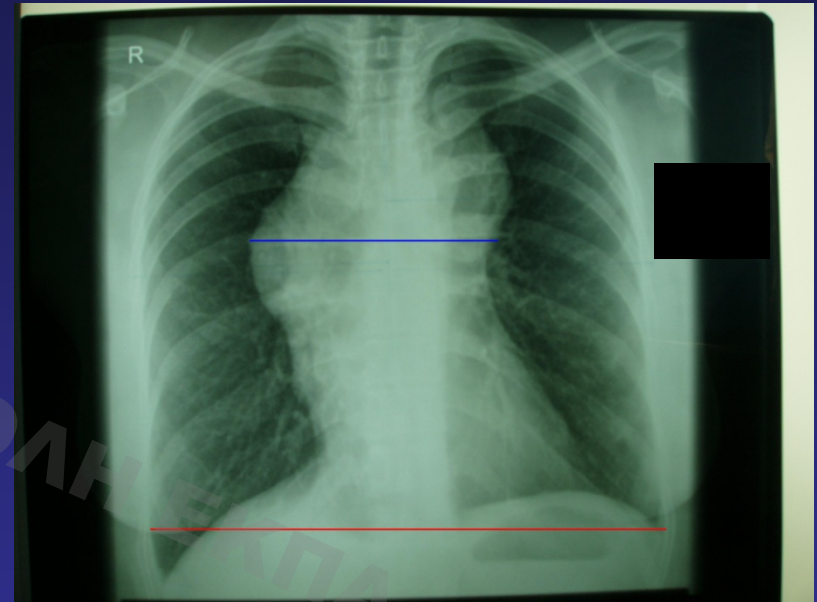
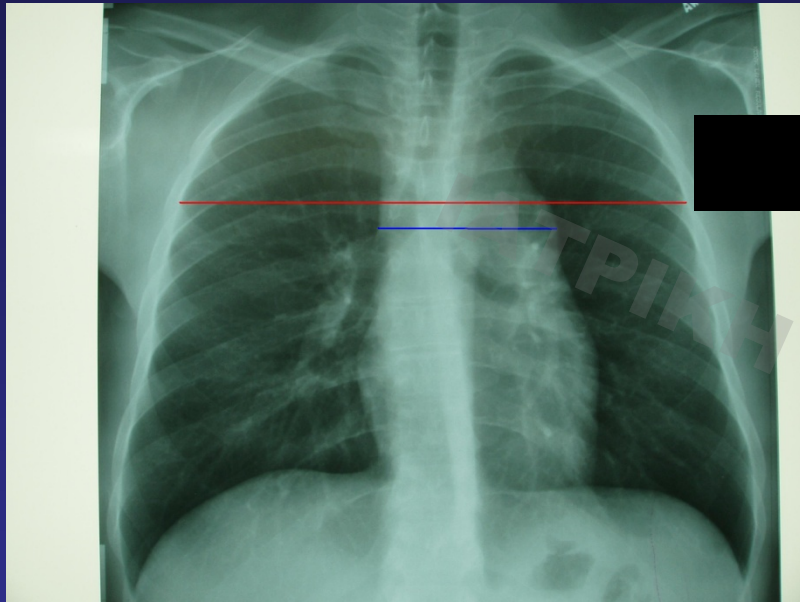
# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Προσβολή Μεσοθωρακίου



# ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ

## Προσβολή Μεσοθωρακίου στο Λέμφωμα Hodgkin

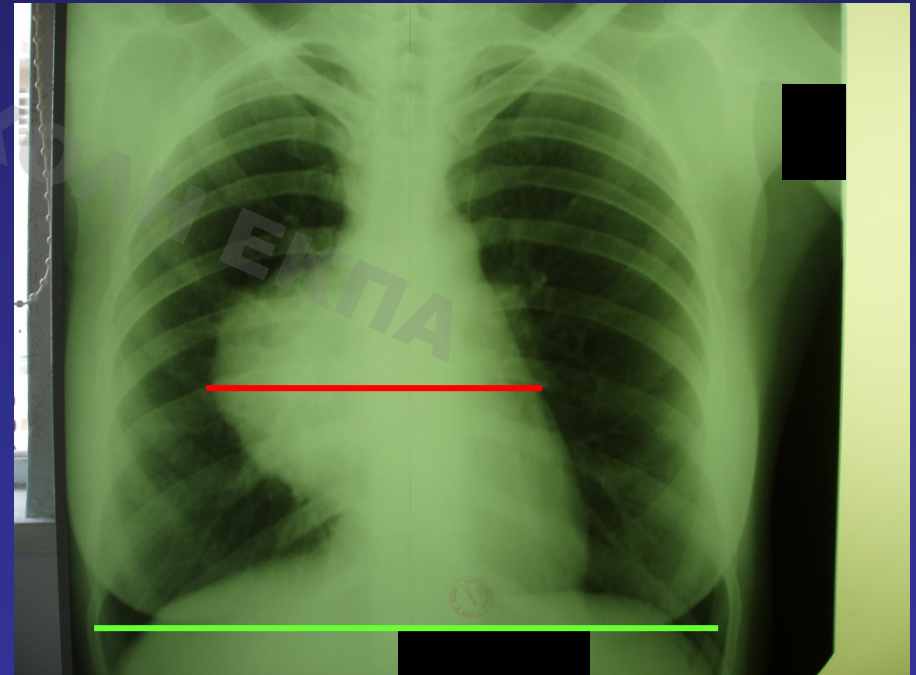
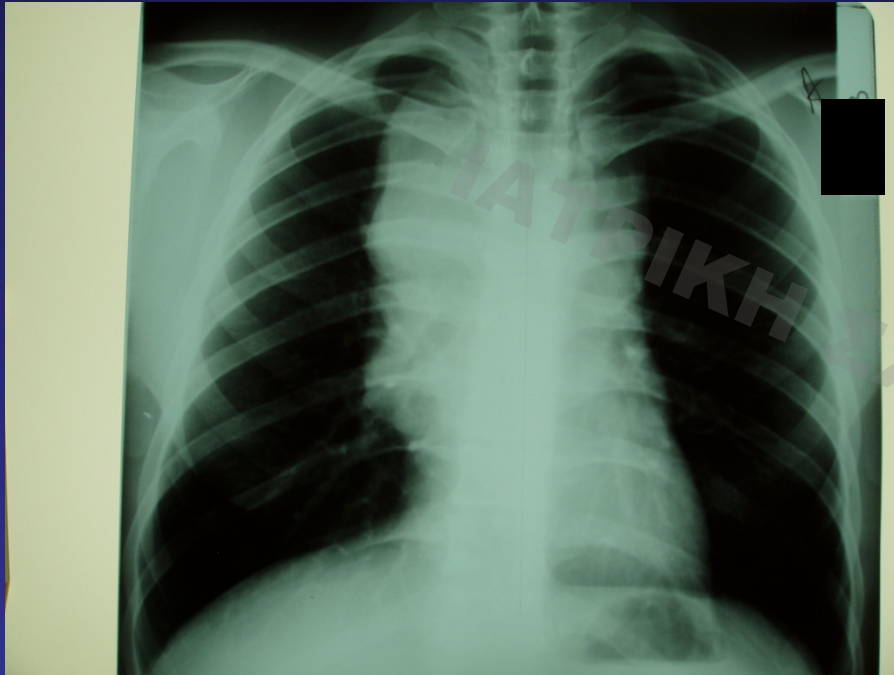


- **Ορισμός ογκώδους νόσου μεσοθωρακίου:** (Μέγιστη εγκάρσια διάμετρος μάζας μεσοθωρακίου) / (εσωτερική εγκάρσια διάμετρος θωρακικού κλωβού)  $\geq 1/3$
- Διίστανται οι απόψεις για το επίπεδο, όπου πρέπει να μετράται η εσωτερική εγκάρσια διάμετρος θωρακικού κλωβού (μέγιστη ή στο επίπεδο Θ5-Θ6 ;)
- Πτωχή η συσχέτιση με το μέγεθος της μάζας στην αξονική τομογραφία (συμφωνία περί ογκώδους ή μη της νόσου 60-80%, όταν αυτή ορίζεται ως μάζα  $\geq 7$  ή  $\geq 10$  εκ.)



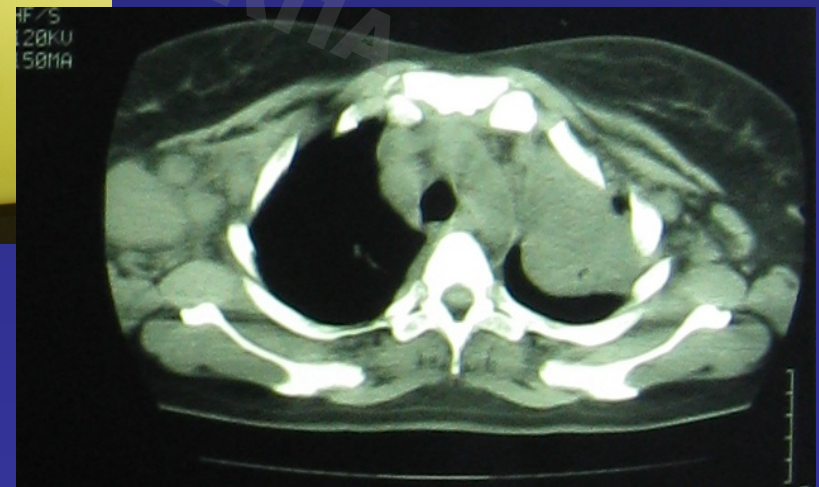
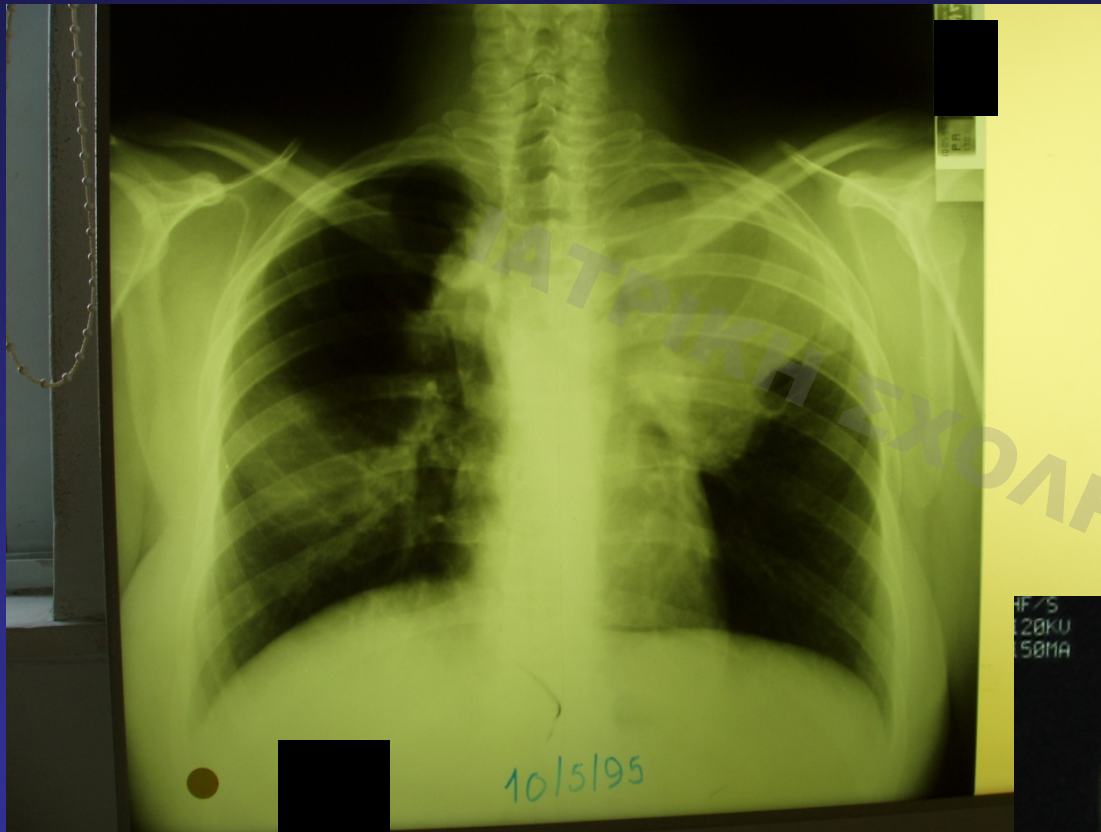
# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Προσβολή Μεσοθωρακίου



# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

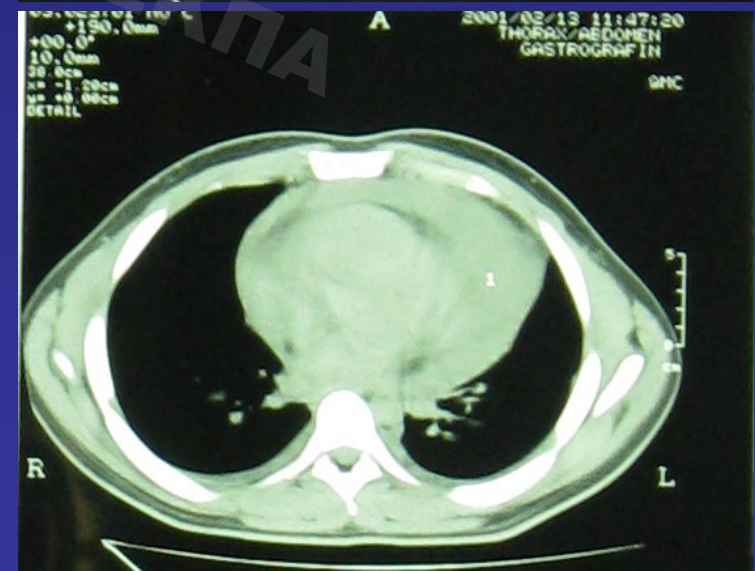
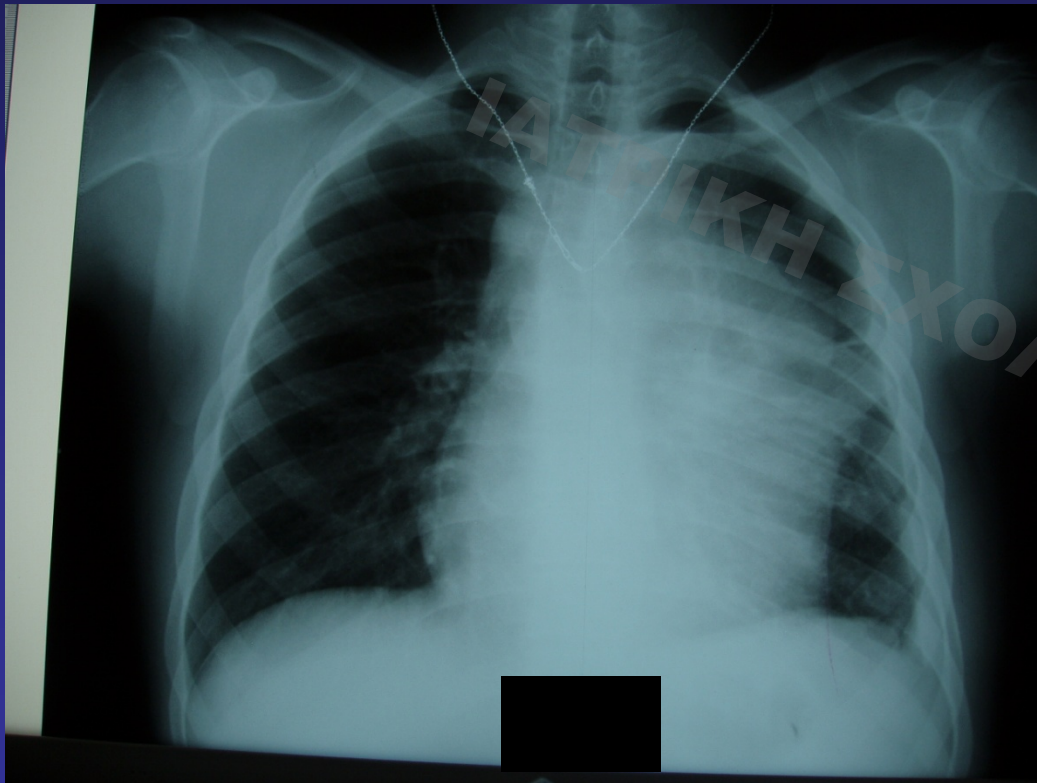
## Προσβολή Μεσοθωρακίου





# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

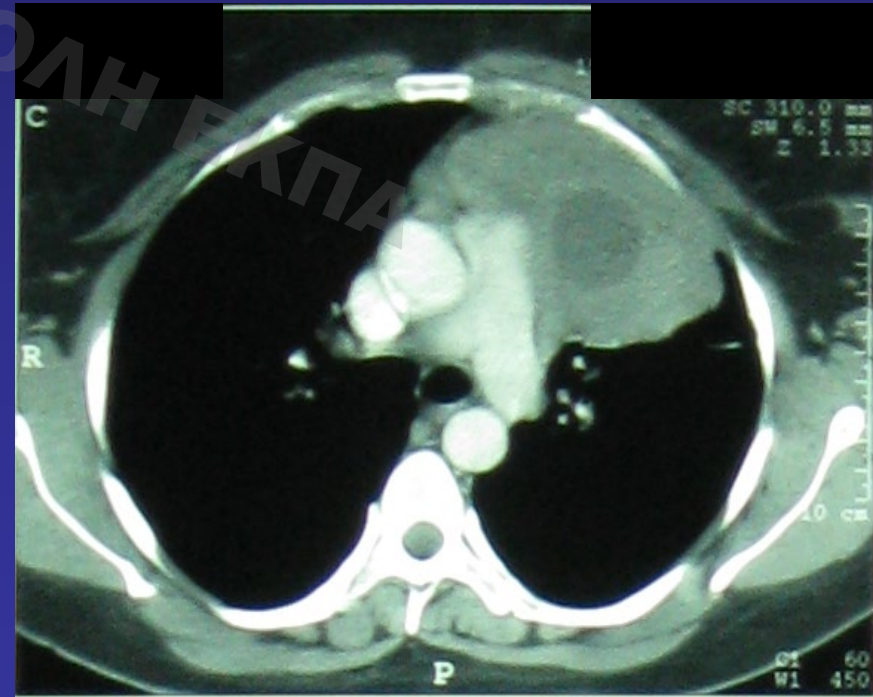
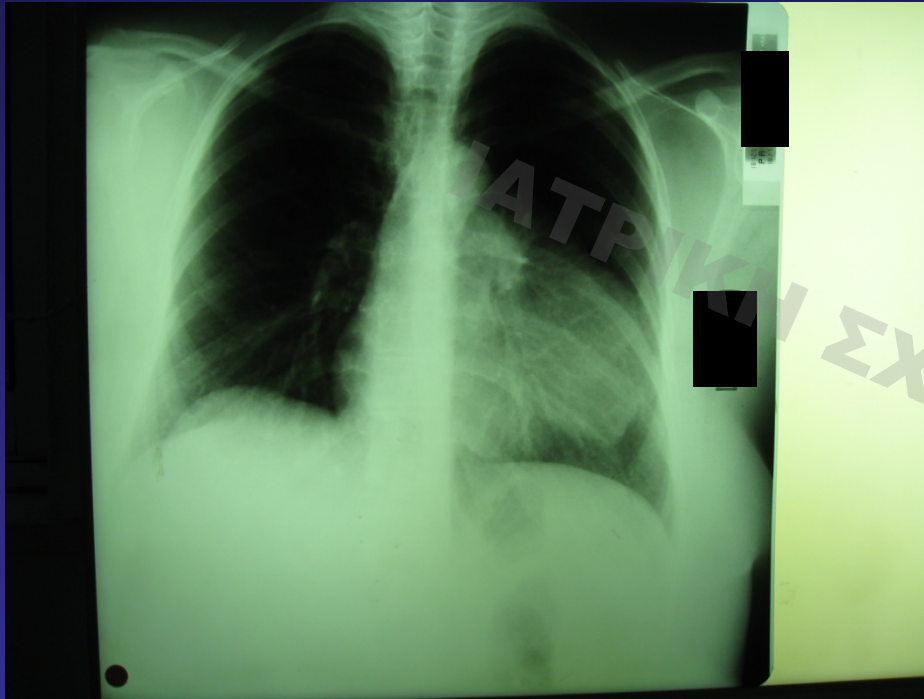
## Προσβολή Μεσοθωρακίου



Σπάνια περίπτωση με ογκώδη νόσο που προσήλθε με καρδιακό επιπωματισμό

# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

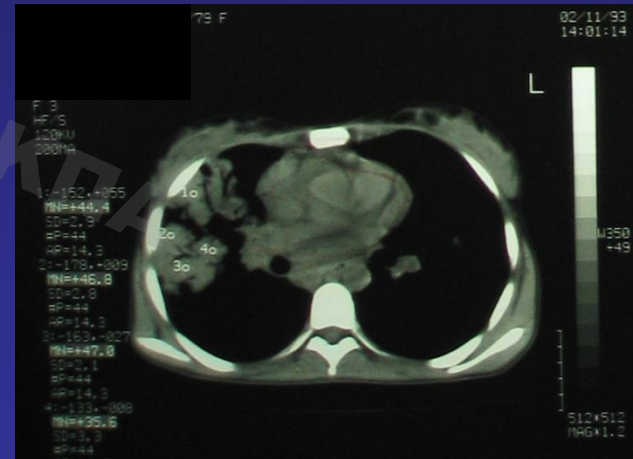
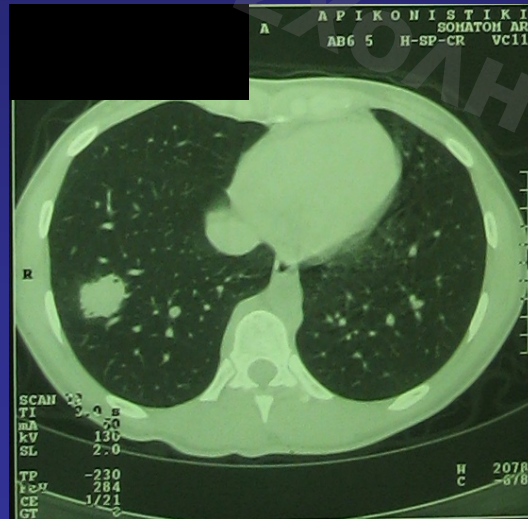
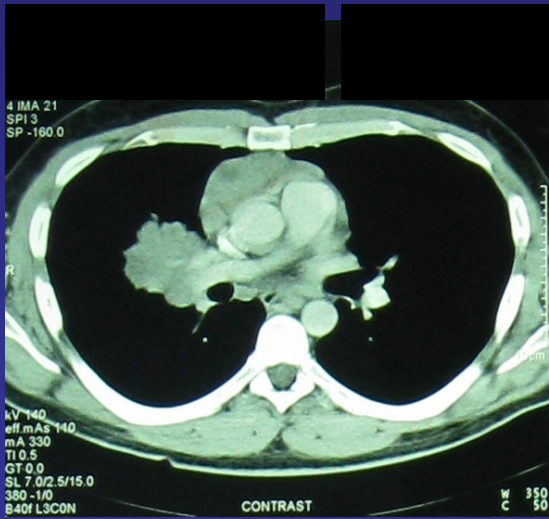
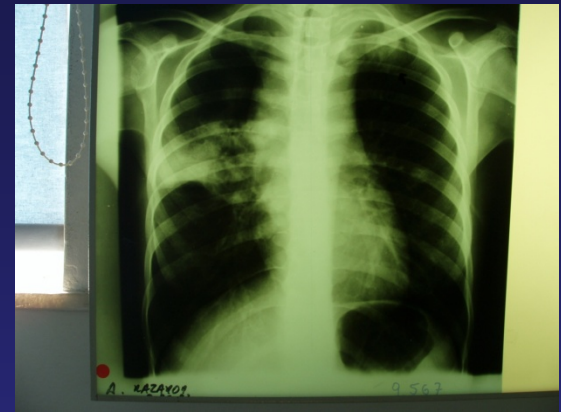
## Προσβολή Μεσοθωρακίου





# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Πνευμονική Εντόπιση



E or stage IV?

Does “E” stand for “Error” ?

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ HODGKIN

## Αδρή Προγνωστική ταξινόμηση

Risk Factors / Stage	IA/B	IIA	IIB	IIIA/B	IVA/B
None	Early Stages			Advanced Stages	
≥3 nodal areas	Intermediate Stages				
A+ESR≥50 or B+ESR ≥ 30					
E-disease					
Bulky mediastinal mass*					

A: German Hodgkin Study Group (GHSG) Classification Scheme

Risk Factors / Stage	IA/B	IIA	IIB	IIIA/B	IVA/B
None	Early Favorable Stages			Advanced Stages	
≥4 nodal areas	Early Unfavorable Stages				
A+ESR≥50 or B+ESR ≥ 30					
Age ≥ 50 years					
Bulky mediastinal mass**					

B: European Organization for the research and treatment of Cancer (EORTC) Classification Scheme

Broeckelman PJ, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP.

Semin Hematol, 53: 155-164, 2016

# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Ο Συνδυασμός ABVD

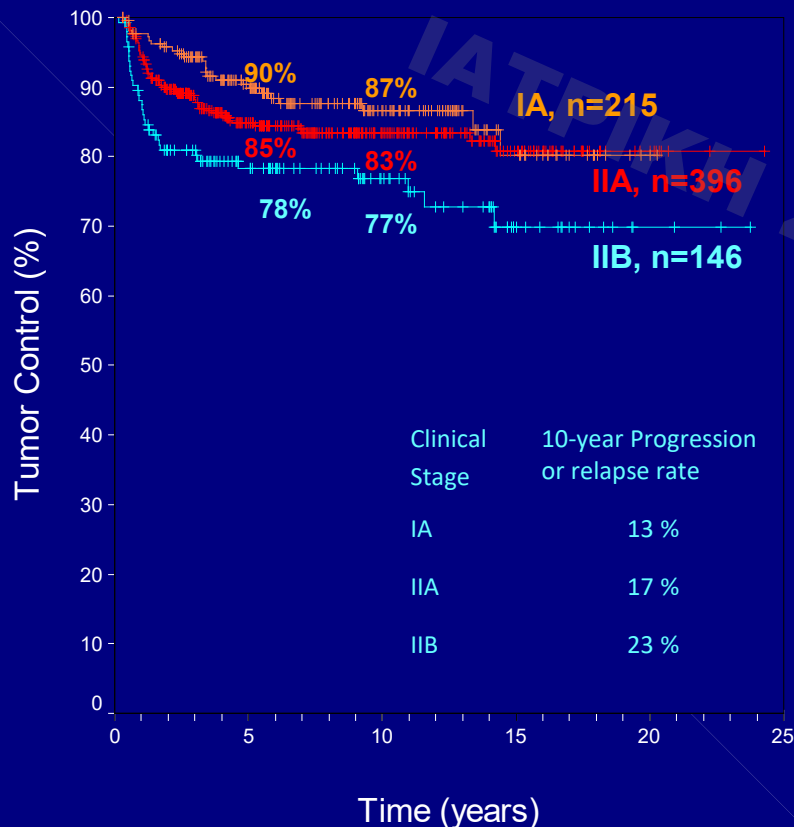
Φάρμακο	Οδός Χορήγησης	Ημέρα	Δόση (mg/m <sup>2</sup> )
<b>A</b> driamycin	i.v.	1 και 15	25
<b>B</b> leomycin	i.v.	1 και 15	10 (max 15 mg)
<b>V</b> inblastine	i.v.	1 και 15	6 (max 10 mg)
<b>D</b> acarbazine	i.v.	1 και 15	375

Επανάληψη κάθε 28 ημέρες για 2-8 κύκλους

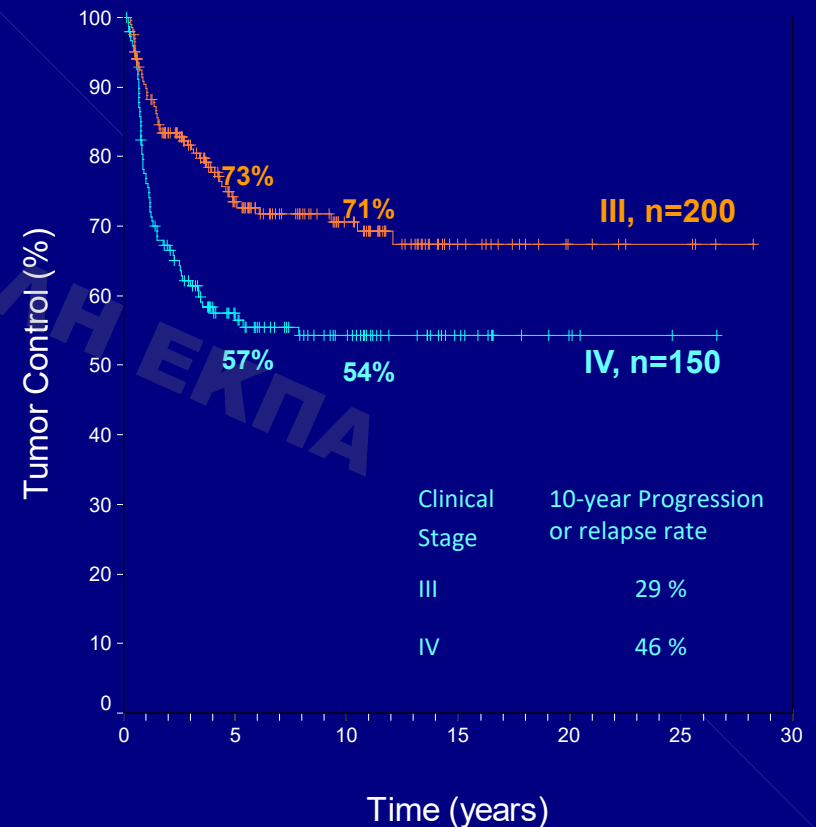
# STANDARD TREATMENT OF HODGKIN LYMPHOMA

Data from the Department of Haematology,  
University of Athens on 1127 patients (as of Nov 2013)

Localized Stages, 757 patients, ABVD+RT



Disseminated Stages, 350 patients, ABVD +/- RT



# TREATMENT OF HODGKIN'S LYMPHOMA

## BEACOPP baseline and escalated

Drug	Route	Day	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	
			Baseline	Escalated
Cyclophosphamide	i.v.	1	650	1250
Adriamycine	i.v.	1	25	35
Etoposide	i.v.	1-3	100	200
Procarbazine	p.o.	1-7	100	100
Vincristine	i.v.	8	2	2
Bleomycin	i.v.	8	10	10
Prednisone	p.o.	1-14	40	40
G-CSF	s.c.	8+	-	+

***Repeated every 21 days***

***Consolidative RT to bulk ( $\geq 5$ cm) or residual***

# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

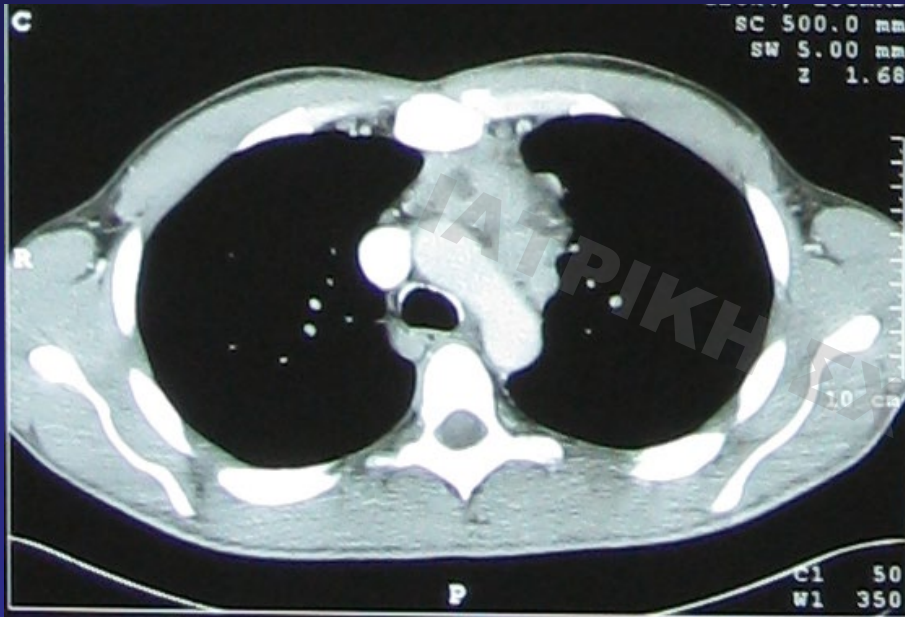
## Το Πρόβλημα των Υπολειμματικών Μαζών

- Μεγάλη αναλογία ασθενών, έως και τα 2/3, εμφανίζουν υπολειμματικά ακτινολογικά ευρήματα μετά το πέρας της θεραπείας 1ης γραμμής, που ενίοτε έχουν διαστάσεις αρκετών εκατοστών
- Στην μεγαλύτερη αναλογία τους τα ευρήματα αυτά οφείλονται στην ανάπτυξη ουλώδους ιστού ή την παραμονή ίνωσης και όχι στην παραμονή ενεργού νόσου
- «Χρυσούς Κανών» για την αξιολόγησή τους η διενέργεια ιστολογικής εξέτασης, συνήθως όμως δεν είναι βολική
- Απαιτούνται αξιόπιστες μέθοδοι λειτουργικής απεικόνισης (**PET-SCAN**)



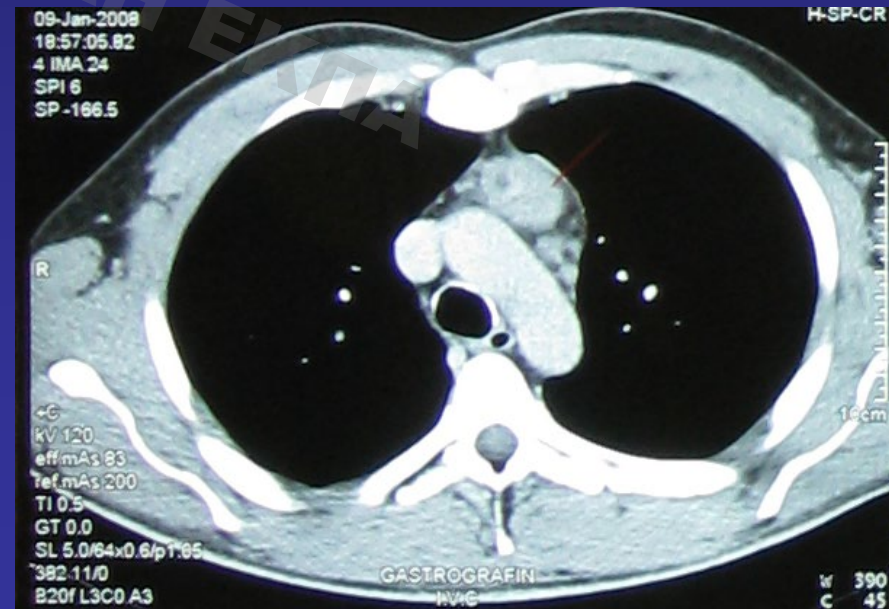
# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Το Πρόβλημα των Υπολειμματικών Μαζών



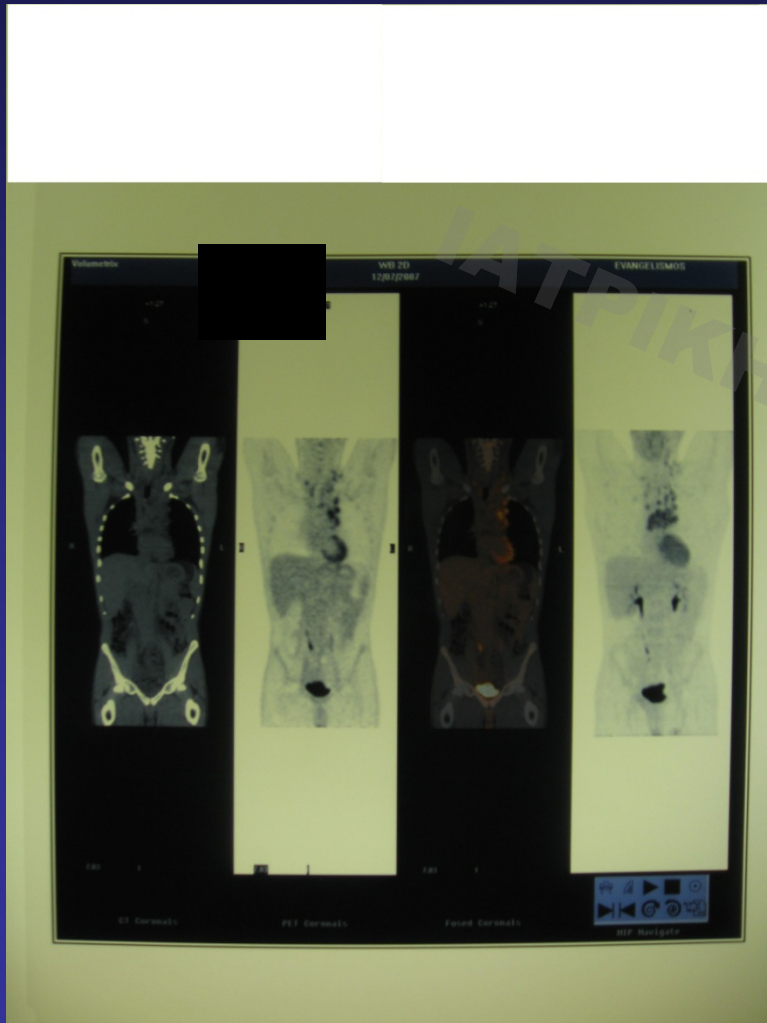
Προ Χημειοθεραπείας με ABVDx6

Μετά Χημειοθεραπεία με ABVDx6



# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Το Πρόβλημα των Υπολειμματικών Μαζών



Προ Χημειοθεραπείας με ABVDx6



Μετά Χημειοθεραπεία με ABVDx6

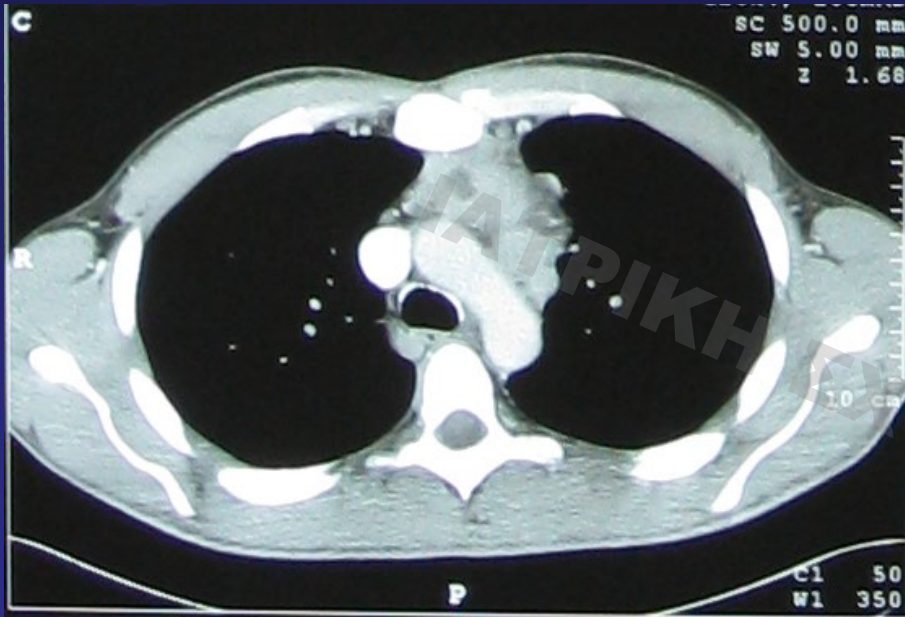
# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Το Πρόβλημα των Υπολειμματικών Μαζών

- Μεγάλη αναλογία ασθενών, έως και τα 2/3, εμφανίζουν υπολειμματικά ακτινολογικά ευρήματα μετά το πέρας της θεραπείας 1ης γραμμής, που ενίοτε έχουν διαστάσεις αρκετών εκατοστών
- Στην μεγαλύτερη αναλογία τους τα ευρήματα αυτά οφείλονται στην ανάπτυξη ουλώδους ιστού ή την παραμονή ίνωσης και όχι στην παραμονή ενεργού νόσου
- «Χρυσούς Κανών» για την αξιολόγησή τους η διενέργεια ιστολογικής εξέτασης, συνήθως όμως δεν είναι βολική
- Απαιτούνται αξιόπιστες μέθοδοι λειτουργικής απεικόνισης (**PET-SCAN**)

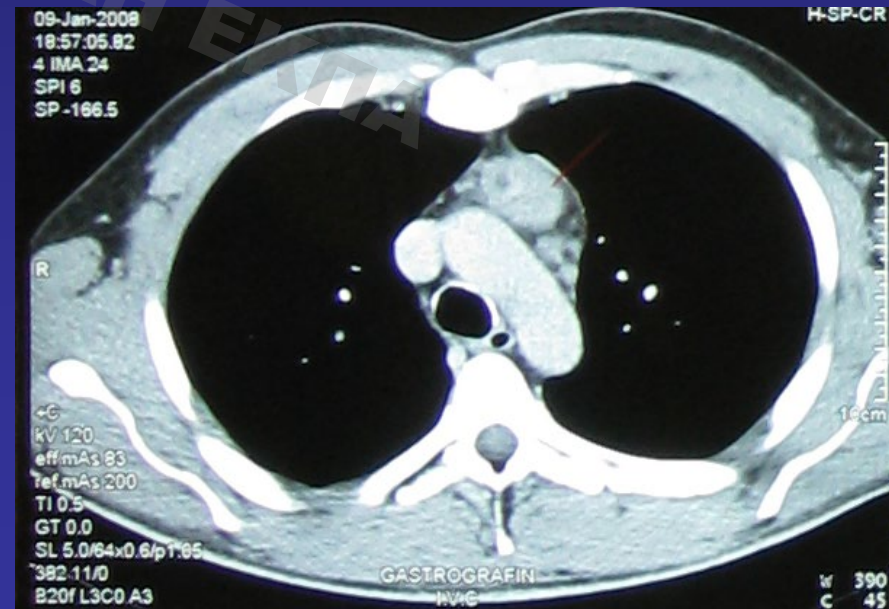
# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Το Πρόβλημα των Υπολειμματικών Μαζών



Προ Χημειοθεραπείας με ABVDx6

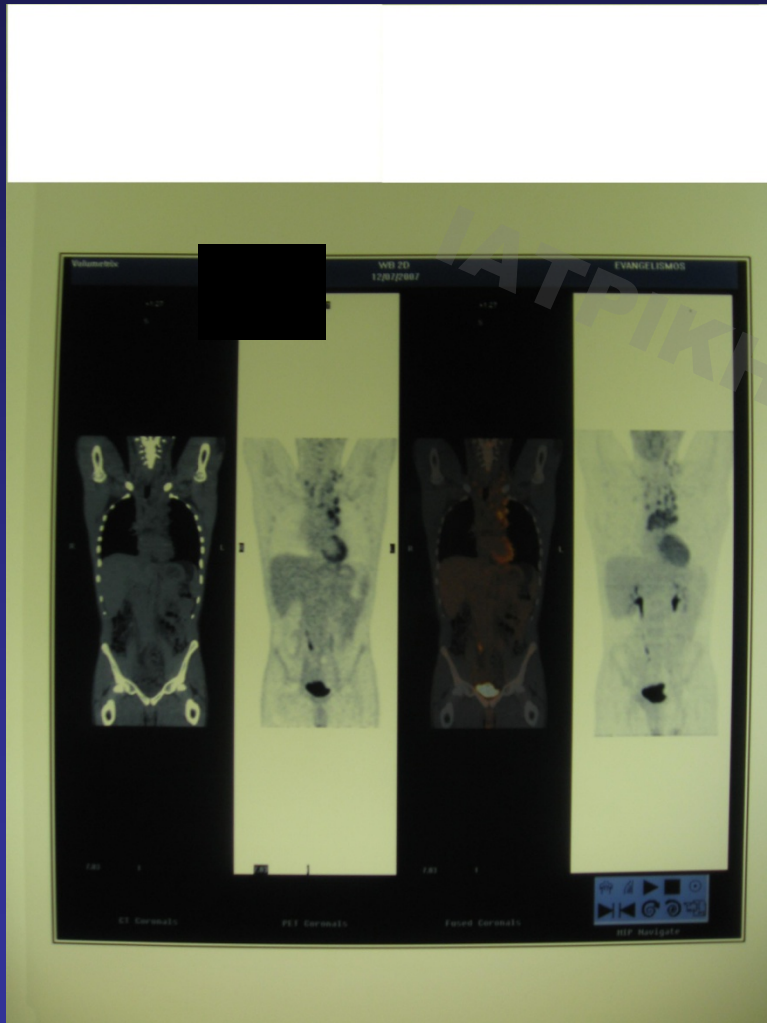
Μετά Χημειοθεραπεία με ABVDx6





# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Το Πρόβλημα των Υπολειμματικών Μαζών



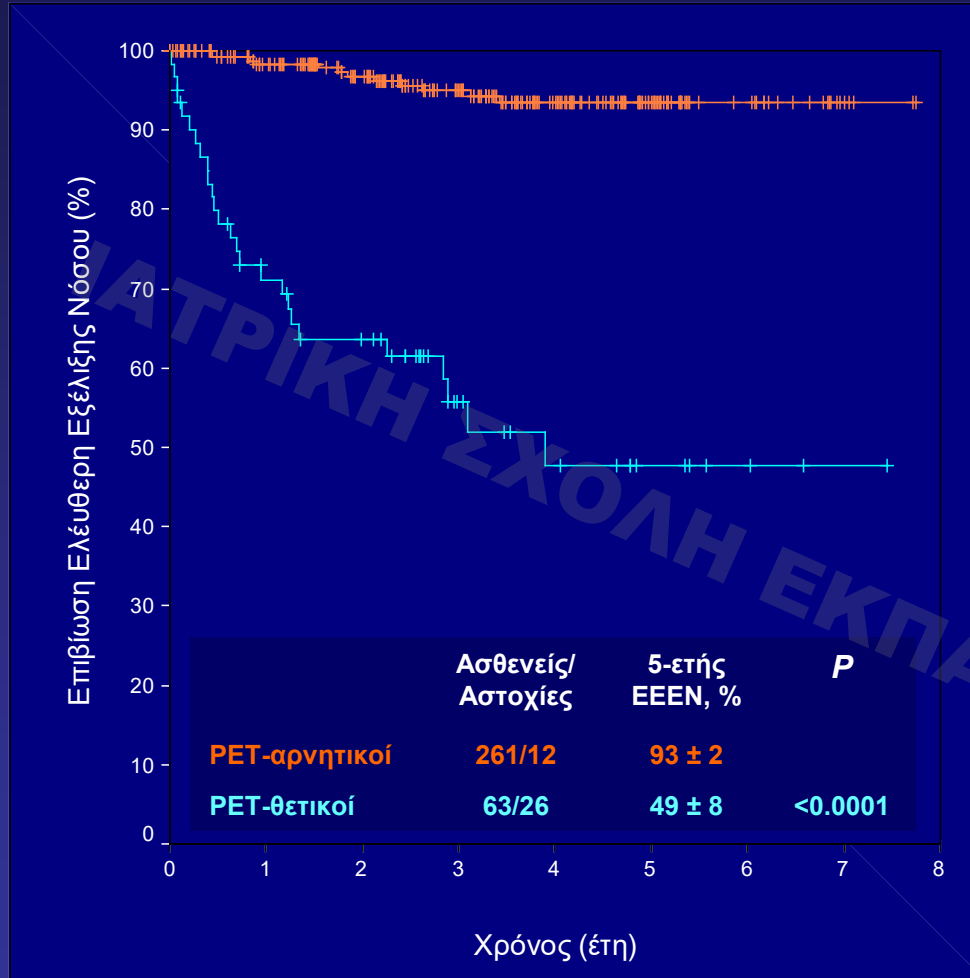
Προ Χημειοθεραπείας με ABVDx6



Μετά Χημειοθεραπεία με ABVDx6

# PET-SCAN ΣΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

Έκβαση σε Συνάρτηση με τα Ευρήματα PET/CT μετά το ABVD



Δεδομένα Αιματολογικής Κλινικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Vassilakopoulos TP et al., 13<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, June 12-15, 2008

Haematologica/The Hematology J 93 (Suppl.1): 247, 2008 (UPDATED Nov 2013)

# MANAGEMENT OF ADVANCED HODGKIN'S LYMPHOMA

## Interim PET after 2 cycles of chemo (PET2)

- The most important prognostic factor for **early treatment failure\*** in advanced Hodgkin's lymphoma?
- Overcomes the significance of the IPS\*\*?
- BUT, probably not predictive for **late relapses**

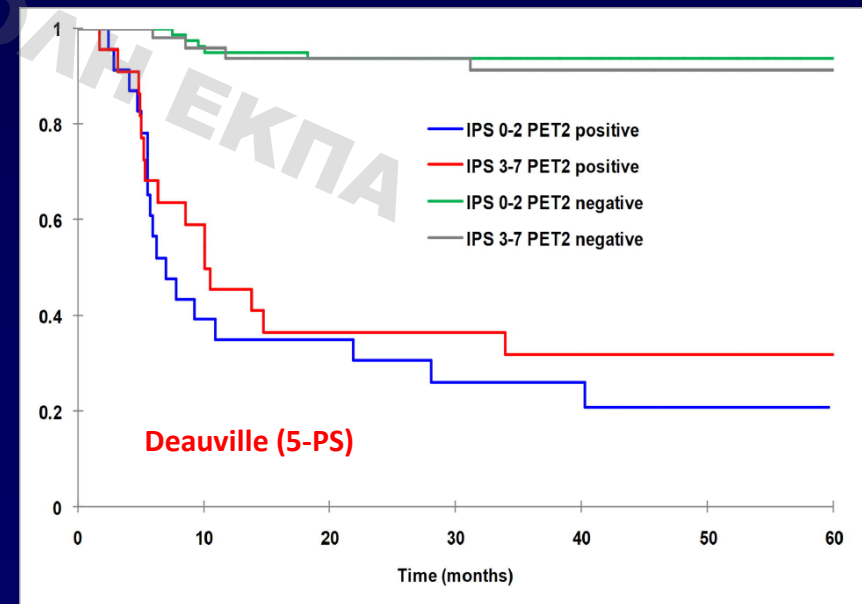
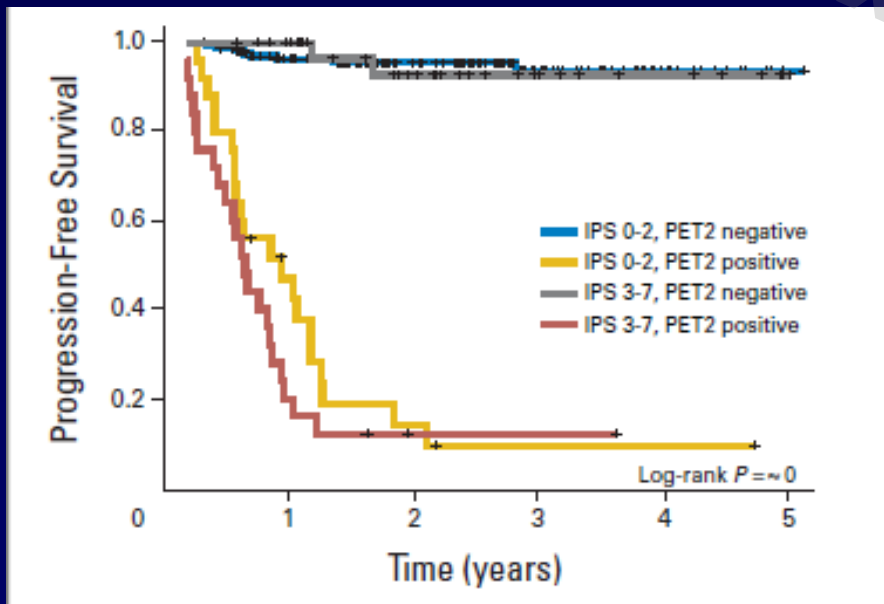
\* *Hutchings M et al. Blood 2006; 107: 52-59*

\* *Gallamini A et al. Haematologica/The Hematology J 2006; 91: 475-81*

\*\**Gallamini A et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3746-52*

# PET-2 στο Προχωρημένο Λέμφωμα Hodgkin

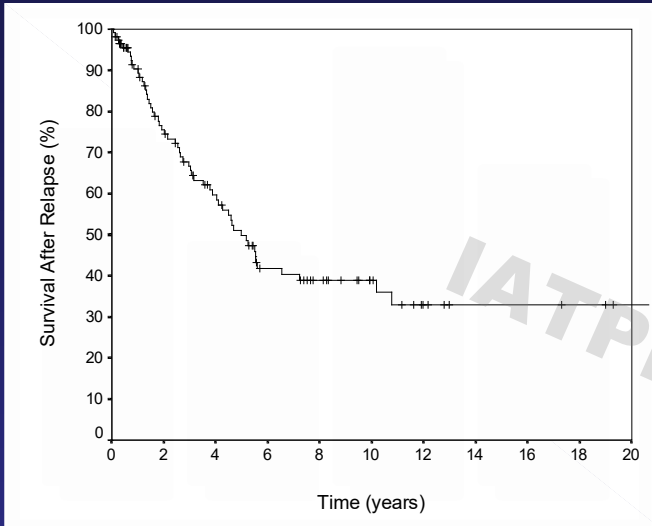
- Τα εντυπωσιακά αρχικά δεδομένα προέκυψαν κατόπιν αξιολόγησης του PET-2 με βάση διαφορετικά κατά περίπτωση κριτήρια
- Τα τελευταία χρόνια έχουν υιοθετηθεί τα Κριτήρια Deauville για την ενιαία και αναπαραγώγιμη αξιολόγηση του PET-2
- Με την εφαρμογή των Κριτηρίων Deauville, η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου για τους PET-2 θετικούς ασθενείς αναβιβάστηκε από 10-15% σε 30-35%, παραμένει όμως ιδιαίτερως πτωχή



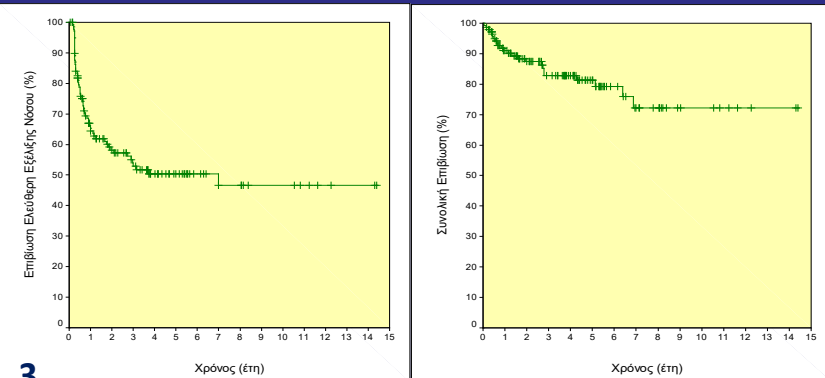


# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

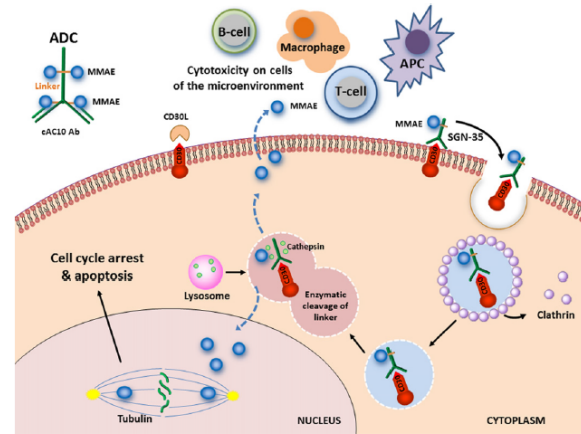
## Επιβίωση μετά την Υποτροπή



Vassilakopoulos TP et al, Eur J Haematol 68: 289-98, 2002  
(Χωρίς Αυτόλογη Μεταμόσχευση)

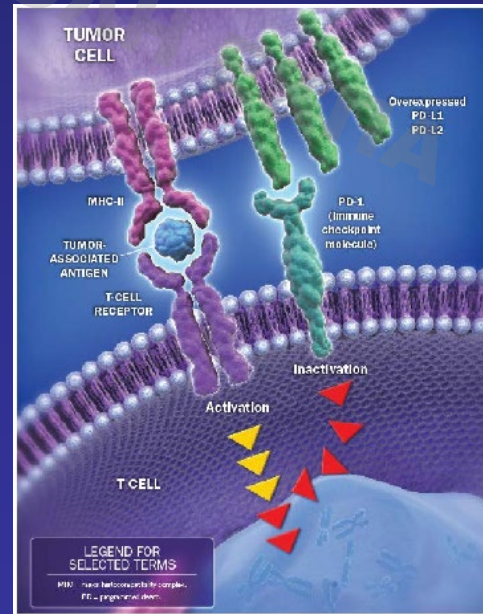


3 Angelopoulou MK, et al. Poster presented at EHA, Barcelona, Spain, 2010: P106. (Με Αυτόλογη Μεταμόσχευση)



**Figure 1.** Mechanism of action of SGN-35. The antibody–drug-conjugate binds to CD30 molecules on the surface of the HRS cells. The complex is then internalized through endocytosis mediated by clathrin. A clathrin-coated vesicle containing SGN-35 is formed within the cytoplasm, where it is uncoated and clathrine recirculates to the cell surface. The uncoated vesicle is then fused with a lysosome and MMAE is released after cleavage of the dipeptide linker by cathepsin, a lysosomal protein. Free MMAE inhibits tubulin polymerization, thus inducing G2M cell cycle arrest and apoptotic cell death. A small fraction of free MMAE is diffused out of the neoplastic cells, being released into their microenvironment, where it can exert further cytotoxicity in non-neoplastic cells, which are crucial for HRS cell survival.

**BRENTUXIMAB VEDOTIN: anti-CD30 (SGN 35)**  
Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK. Semin Hematol 2013;50:4–14.  
(Designed by Assist. Prof. GZ Rassidakis).



## NIVOLUMAB, PEMBROLIZUMAB: PD-1 inhibitors

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma

Robert Chen, Pei-Ling Zhang, Shihua A. Fan, Philippe Armand, Nicholas A. Johnson, Pauline Brice, John Brubaker, Vincent Bruneau, Daniel Muller, Theodoros P. Vassilakopoulos, Miklos Tomba, Steven van Doornik, Margaret A. Shih, Tinghan Zhang, Alexandre D. Rioux, Aron Balkmanian, Clasp DE Medicines for the PD-1/PD-L1 Inhibitors

Abstract

**Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial**

John Hains, Amanda Searles, Margaret Shih, Pei-Ling Zhang, John M. Tomkinson, Stephen Arndt, Philippe Armand, Michelle Franklin, Richard Marshall, Miklos Tomba, John Hains, Shihua A. Fan, Vincent Bruneau, Daniel Muller, Theodoros P. Vassilakopoulos, Miklos Tomba, Steven van Doornik, Margaret A. Shih, Tinghan Zhang, Alexandre D. Rioux, Aron Balkmanian, Clasp DE Medicines for the PD-1/PD-L1 Inhibitors

Summary

Background: Malignant cells of classical Hodgkin's lymphoma are characterized by genetic alterations at the PD-1

**ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ**

**ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

# Επιθετικά Β-Λεμφώματα

- Ο συνηθέστερος τύπος: **Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα**
- Συχνότερες Ειδικές Νοσολογικές οντότητες:
  - **Πρωτοπαθές Λέμφωμα Μεσοθωρακίου**
    - Θήλεα
    - Ογκώδες μεσοθωράκιο, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας
  - **Πρωτοπαθές Λέμφωμα ΚΝΣ**
    - Ειδική θεραπεία
  - **Λέμφωμα Burkitt (πολύ επιθετικό Β-Λέμφωμα, Ki-67 ~100%)**
    - εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις: έντερο, μαστός
    - Η ταχύτερα πολλαπλασιαζόμενη νεοπλασία
    - Εξαιρετικά επιθετική κλινική πορεία
    - Ειδική θεραπεία

# Επιθετικά Τ-Λεμφώματα

- **Λεμφαδενικά:**
  - **Συστηματικό Αναπλαστικό Λέμφωμα από Μεγάλα Κύτταρα (ALK+ ή ALK-)**
    - Νεαρή ηλικία, άρρενες (ALK+)
  - **Περιφερικό Τ-Λέμφωμα**
  - **Αγγειοανοσοβλαστικό Λέμφωμα**
    - Συνοδεύεται από αυτοάνοσα φαινόμενα, Β-συμπτώματα
- **Εξωλεμφαδενικά:**
  - **ΝΚ-Τ Λέμφωμα ρινός/ρινικού τύπου (σπάνιο στο Δυτικό κόσμο)**
    - Τυπική εντόπιση στη ρινική κοιλότητα (lethal midline granuloma)
    - Epstein-Barr +
  - **Ηπατοσπληνικό Λέμφωμα (σπανιότατο)**
    - Νέοι άνδρες
    - Εντόπιση: ήπαρ, σπλην
  - **Τ-Λέμφωμα σχετιζόμενο με εντεροπάθεια (σπανιότατο)**
    - Συχνά σε έδαφος κοιλιοκάκης

# ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Εντόπιση

- **Λεμφαδενικά με ή χωρίς εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις**  
Προσβολή ασυνήθων λεμφαδενικών ομάδων συχνότερα από το λέμφωμα Hodgkin
- **Πρωτοπαθή Εξωλεμφαδενικά**
  - Στόμαχος, έντερο, οστά, δακτύλιος Waldeyer/κεφαλή-τράχηλος, όρχις, δέρμα, ΚΝΣ, μαστός, νεφροί, επινεφρίδια, ήπαρ κλπ

# ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Τρόποι Εκδήλωσης (ενδεικτικοί)

- Ασυμπτωματική διόγκωση επιπολής λεμφαδένων
- Διόγκωση επιπολής λεμφαδένων με B-συμπτώματα
- Παρατεινόμενο εμπύρετο
- Συμπτώματα ως επί νεοπλασμάτων συμπαγών οργάνων (εξωλεμφαδενικά)
- Πιεστικά φαινόμενα
- Αμιγής σπληνομεγαλία (σπανιότατα, τυπικά απαντάται επί χαμηλής κακοηθείας λεμφωμάτων)
- Νευρολογική συνδρομή

# ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Αιματολογικά Ευρήματα

- Αναιμία
- Λευκοκυττάρωση
  - ✓ ουδετερόφιλη
  - ✓ *σπανιότατη η λευχαιμική εικόνα*
- Ηωσινοφιλία (T-λεμφώματα)
- Θρομβοκυττάρωση (σπάνια θρομβοπενία)
- Αυξημένη ΤΚΕ

# ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Βιοχημικά Ευρήματα

- ↑ LDH (αρκετά συνήθεις οι μεγάλες αυξήσεις, >2x, ενίοτε έως και 40-50x)
  - ↑ Αλκαλική Φωσφατάση/γGT
  - ↑ β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνη
  - Υπερουριχαιμία
- 
- ↑ α<sub>2</sub>-σφαιρίνες
  - ↑ Ινωδογόνο
  - ↑ CRP



# ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Σταδιοποίηση

- Σύστημα Ann-Arbor:

- Ευρεία κλινική εφαρμογή, αλλά είναι σχεδιασμένο για το λέμφωμα Hodgkin
- Μικρότερη διακριτική ικανότητα όσον αφορά την πρόγνωση στα μη-Hodgkin λεμφώματα

- Ειδικά Συστήματα Σταδιοποίησης

- ✓ Πρωτοπαθή Λεμφώματα ΚΝΣ
- ✓ Λέμφωμα Burkitt
  
- ✓ Δερματικά T-λεμφώματα (χαμηλής κακοηθείας)
- ✓ Λεμφώματα στομάχου (χαμηλής κακοηθείας)

# ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Ειδικές Εξετάσεις Περαιτέρω Μελέτης και Σταδιοποίησης

- Ανοσοφαινότυπος αίματος-μυελού-υγρών
- Μοριακή μελέτη αίματος-μυελού-υγρών
  - ✓ Αναδιάταξη βαρειών αλύσων ανοσοσφαιρινών (IgVH)
  - ✓ Αναδιάταξη T-κυτταρικού υποδοχέα (TCR)
- Οσφυονωτιαία παρακέντηση
- Ενδοσκόπηση πεπτικού
- Μαγνητική τομογραφία

# ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Συνοπτική Παρουσίαση  
των Συχνότερων Υποτύπων

# ΔΙΑΧΥΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ

Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)

Ο συχνότερος υπότυπος μη-Hodgkin λεμφώματος:  
31% του συνόλου

# ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Διάχυτο Λέμφωμα από Μεγάλα Β-Κύτταρα

- Ιάσιμο νόσημα
- Επανάσταση στην θεραπευτική στρατηγική η προσθήκη του αντι-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος Rituximab στην χημειοθεραπεία
- Θεραπεία εκλογής: 6-8 κύκλοι Rituximab-CHOP

# ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ ΜΗ ΗΟΔΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Ο Συνδυασμός Rituximab - CHOP

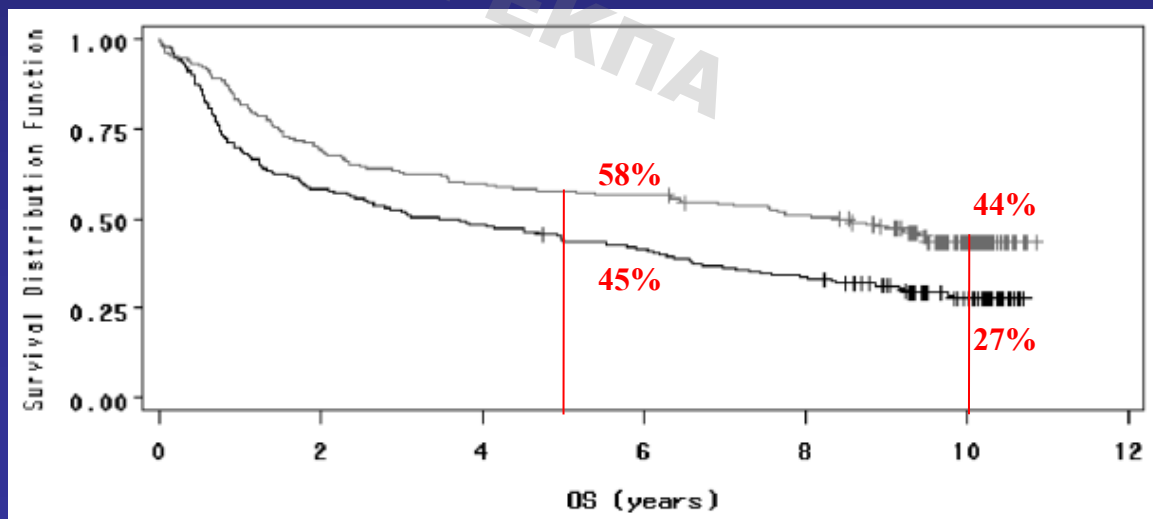
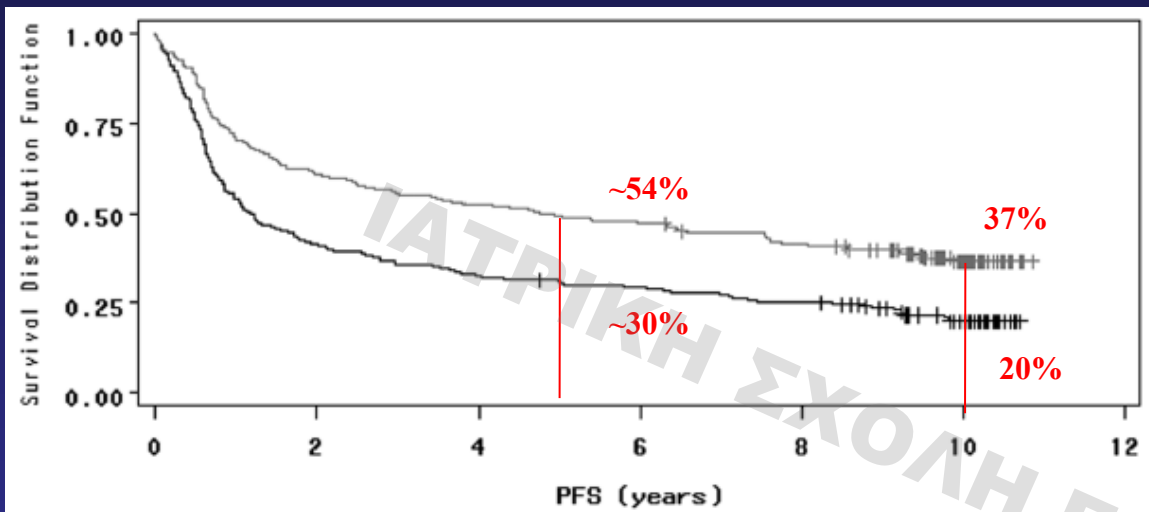
Φάρμακο	Οδός Χορήγησης	Ημέρα	Δόση (mg/m <sup>2</sup> )
<b>R</b> ituximab	i.v.	0 ή 1	375
<b>C</b> yclophosphamide	i.v.	1	750
<b>H</b> ydroxyAdriamycin	i.v.	1	50
<b>O</b> ncovin (Vincristine)	i.v.	1	1.4 (max 2 mg)
<b>P</b> rednisone	p.o.	1-5	100 (συνολική δόση)

Επανάληψη κάθε 21 ημέρες για 6-8 κύκλους

# ΔΙΑΧΥΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ (DLBCL)

## R-CHOP vs. CHOP

- 399 ασθενείς με DLBCL
- 60-80 ετών
- Στάδια II-IV



Coiffier, B. et al.  
*N Engl J Med*; 346:235-242, 2002

Feugier, P. et al.  
*J Clin Oncol*; 23:4117-4126, 2005

Coiffier, B. et al.  
*Blood*; 116:2040-2045, 2010

blood

JOURNAL OF  
THE AMERICAN  
SOCIETY OF  
HEMATOLOGY



# ΔΙΑΧΥΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ

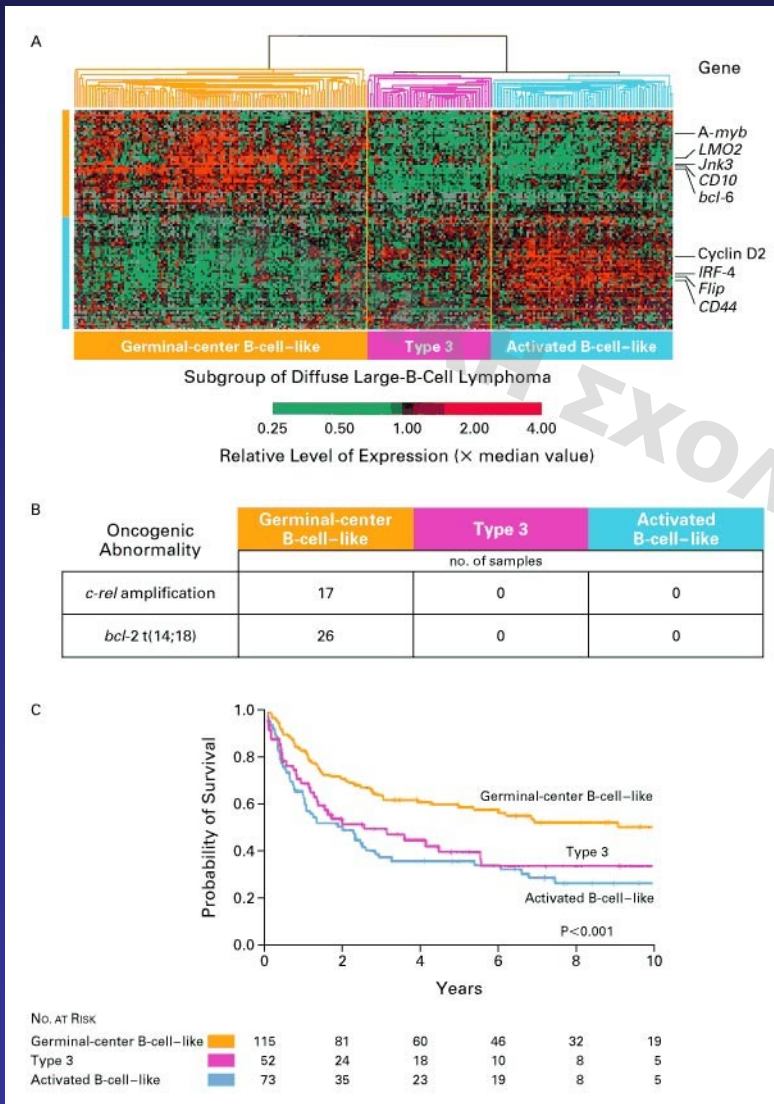
## Προγνωστική Ταξινόμηση

### Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης (Τιμές 0-5)

- Ηλικία >60 ετών
- Στάδιο III/IV\*
- LDH αυξημένη\*
- Κατάσταση Ικανότητας  $\geq 2$ \*
- Εξωλεμφαδενικές θέσεις  $\geq 2$

\* Περιλαμβάνονται στον *age-adjusted IPI (aaIPI)*, ο οποίος λαμβάνει τιμές 0-3

# ΔΙΑΧΥΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ (DLBCL)



Ίσως η πρώτη προγνωστική ταξινόμηση με βάση την γενετική υπογραφή

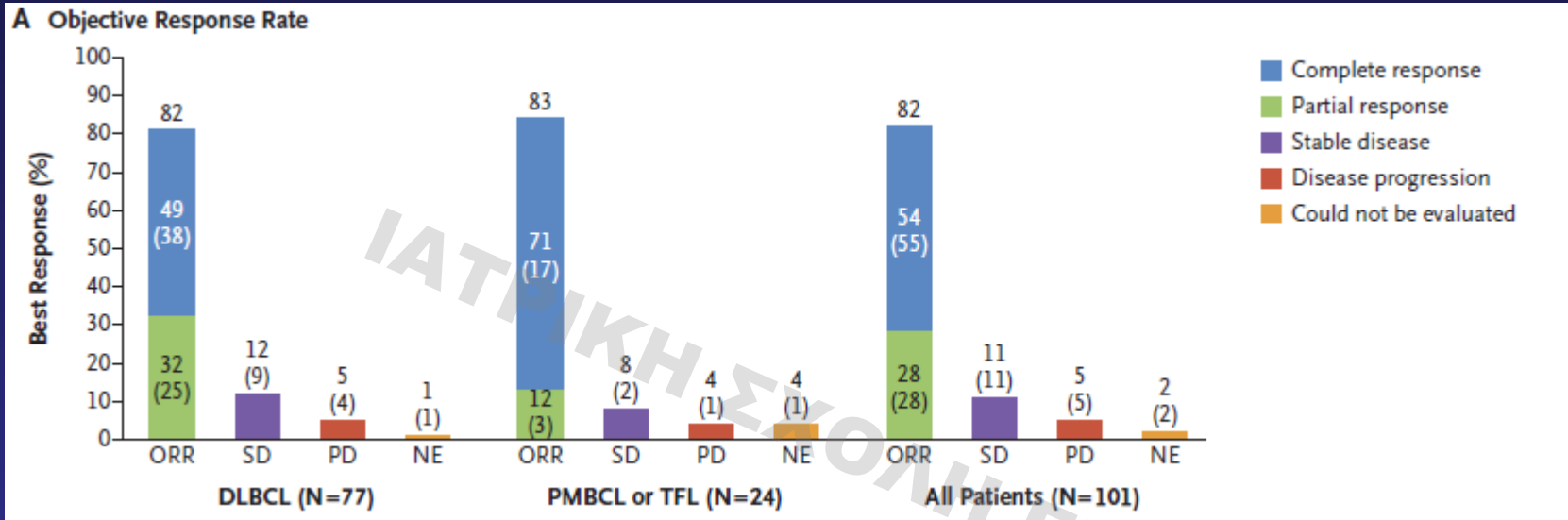
(Gene Expression Profiling)

Rosenwald, A. et al.  
N Engl J Med 2002;346:1937-1947



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# ΔΙΑΧΥΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ (DLBCL) CAR-T Cells σε Ασθενείς με Εξελισσόμενη/Υποτροπιάζουσα Νόσο



**Table 1. Treatment Disposition and Baseline Characteristics of the Patients.\***

Variable	Patients with DLBCL	Patients with PMBCL or TFL	All Patients
<b>Treatment disposition</b>			
No. of patients enrolled	81	30	111
Treatment with axi-cel — no. (%)			
Yes	77 (95)	24 (80)	101 (91)
No	4 (5)	6 (20)	10 (9)
Death before treatment†	1 (1)	2 (7)	3 (3)
Adverse event‡	3 (4)	2 (7)	5 (5)
Other§	0	2 (7)	2 (2)
<b>Prior therapies — no. (%)</b>			
≥Three prior lines of therapy	49 (64)	21 (88)	70 (69)
History of primary refractory disease**	23 (30)	3 (12)	26 (26)
History of resistance to two consecutive lines	39 (51)	15 (62)	54 (53)

Η πρώτη πολλά υποσχόμενη θεραπεία για ασθενείς που δεν έχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές

Neelapu SS et al.

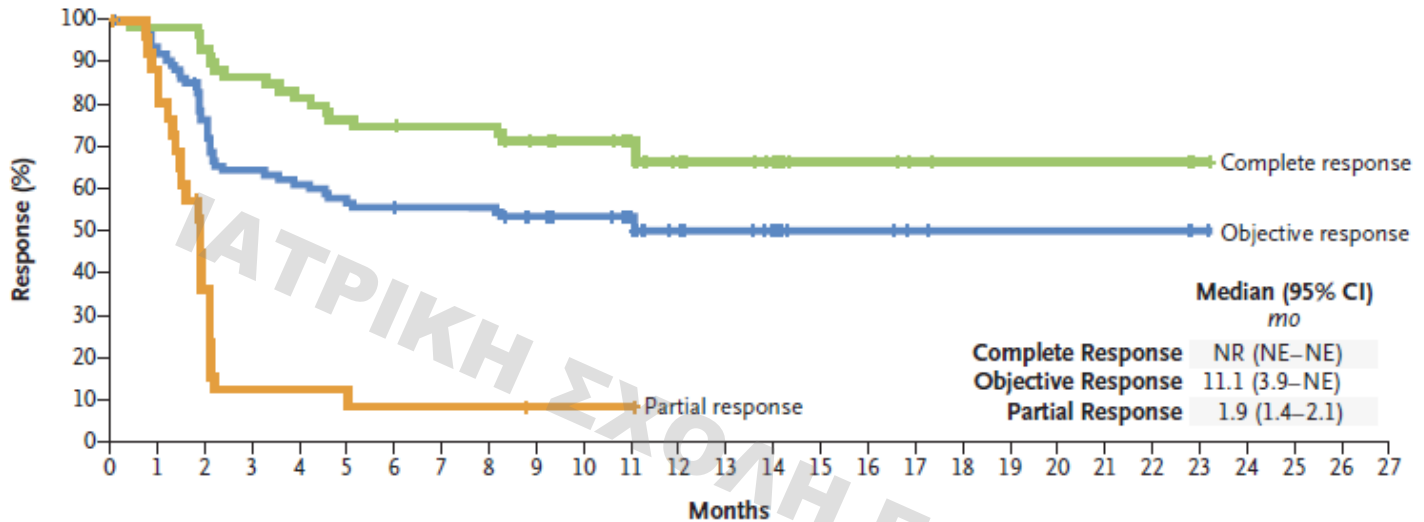
N Engl J Med 2017; 377: 2531-2544



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# ΔΙΑΧΥΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ (DLBCL) CAR-T Cells σε Ασθενείς με Εξελισσόμενη/Υποτροπιάζουσα Νόσο

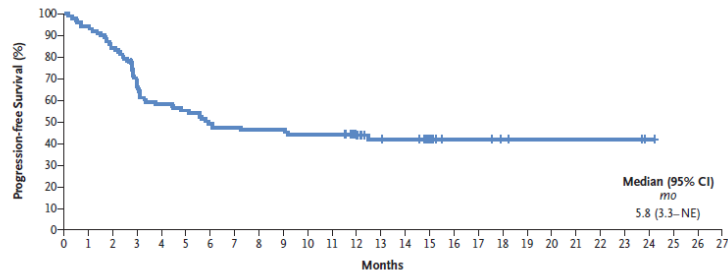
**A Duration of Response**



**No. at Risk**

Complete response	63	61	58	53	50	47	46	45	45	41	37	30	19	16	12	6	6	4	3	3	3	3	3	1	0	
Objective response	89	82	67	56	53	49	48	47	47	42	38	31	19	16	12	6	6	4	3	3	3	3	3	3	1	0
Partial response	26	21	9	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0													

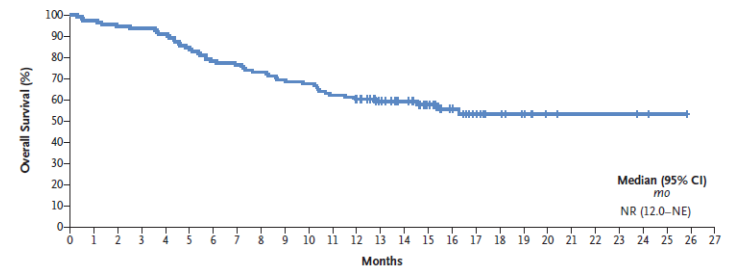
**B Progression-free Survival**



No. at Risk

108	101	90	71	61	58	52	50	49	47	47	34	21	20	12	6	6	4	3	3	3	3	3	3	1	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**C Overall Survival**



No. at Risk

108	105	102	101	98	91	84	82	78	74	72	66	63	51	40	30	23	16	11	8	4	3	3	3	2	1	0
-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---

# ΔΙΑΧΥΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ (DLBCL)

## Νέες Θεραπευτικές Προσεγγίσεις σε Ασθενείς με Εξελισσόμενη/Υποτροπιάζουσα Νόσο

- **Μικρομοριακοί αναστολείς**
  - Selinexor
- **Μονοκλωνικά αντισώματα συζευγμένα με κυτταροστατικό**
  - Polatuzumab Vedotin (με Rituximab-Bendamustine)
- **Μονοκλωνικά αντισώματα**
  - Tafasitamab με λεναλιδομίδη (αντι-CD19)
- **Αμφιειδικά μονοκλωνικά αντισώματα**
  - Glofitamab (αντι-CD20/αντι-CD3)
  - Mosunetuzumab (αντι-CD20/αντι-CD3)

# Πρωτοπαθές Λέμφωμα Μεσοθωρακίου (Θυμικό) από Μεγάλα Β-Κύτταρα

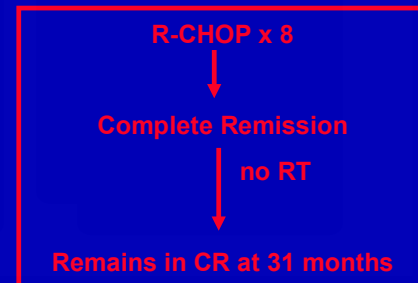
Σπάνιος υπότυπος, ~2.5% του συνόλου των λεμφωμάτων

# ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΑΠΟ Β-ΜΕΓΑΛΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

## Case Presentation



Female, 20 years old  
Stage: IVB  
Performance Status: 2  
Serum LDH: 2478 U/L (5.2x)  
Extranodal sites: 2  
IPI and aalPI: High Risk





# ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΑΠΟ Β-ΜΕΓΑΛΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Ασυνήθεις Εξωλαμφαδενικές Εντοπίσεις κατά τη Διάγνωση

## Case Presentation

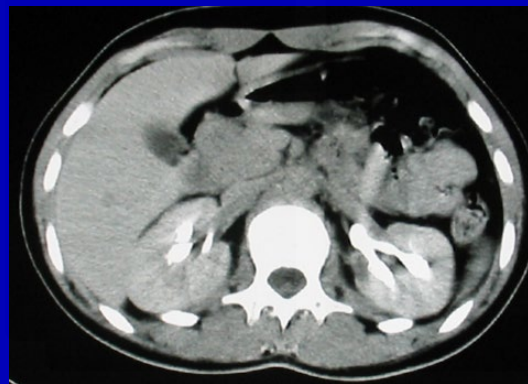
---



July 2003

Prior to Treatment

Liver and Bilateral Renal Disease



October 2004

After R-CHOP x 8

# ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΑΠΟ Β-ΜΕΓΑΛΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

## Κυτταρική Προέλευση

- 2.5% του συνόλου των μη-Hodgkin λεμφωμάτων
- Υπότυπος των DLBCL έως το 1998. Διακριτή νοσολογική οντότητα στην ταξινόμηση WHO 1998
- Πιθανολογείται η προέλευσή του από Β-λεμφοκύτταρα που εδράζονται στην μυελώδη μοίρα του θύμου
- Γενετική υπογραφή (gene expression profile) που διαφέρει από το DLBCL, ενώ ομοιάζει με το λέμφωμα Hodgkin (υπότυπος οζώδους σκλήρυνσης)

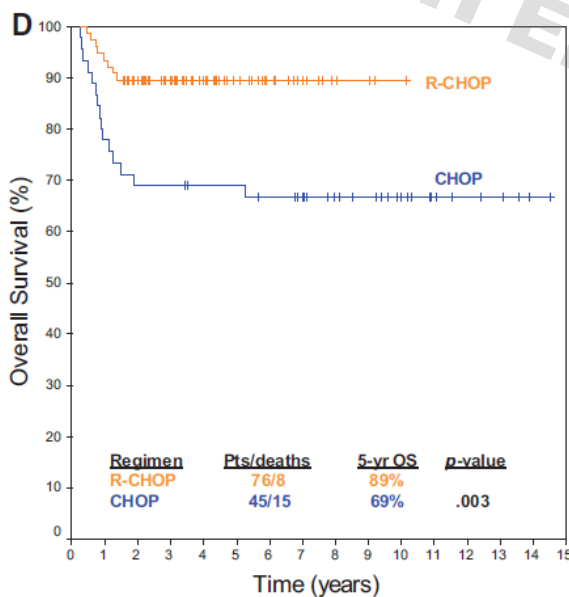
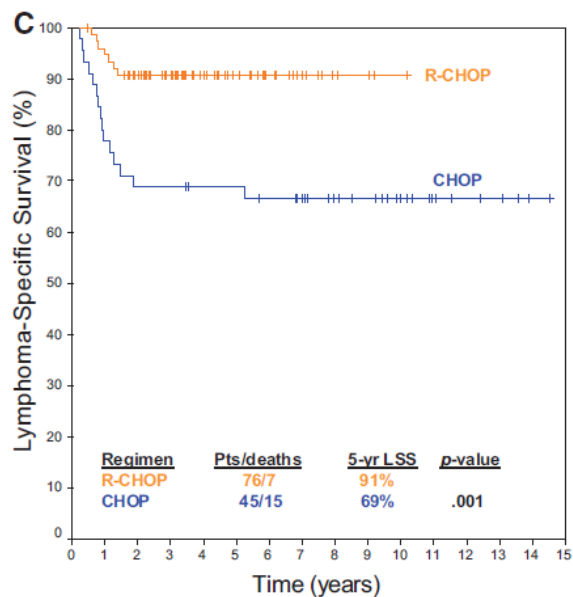
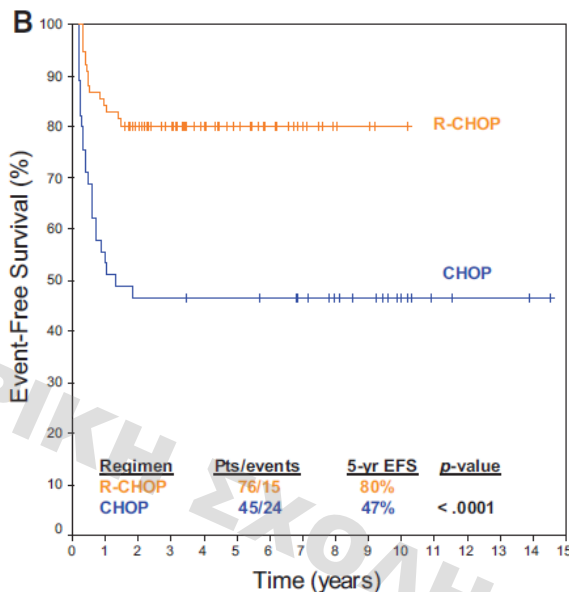
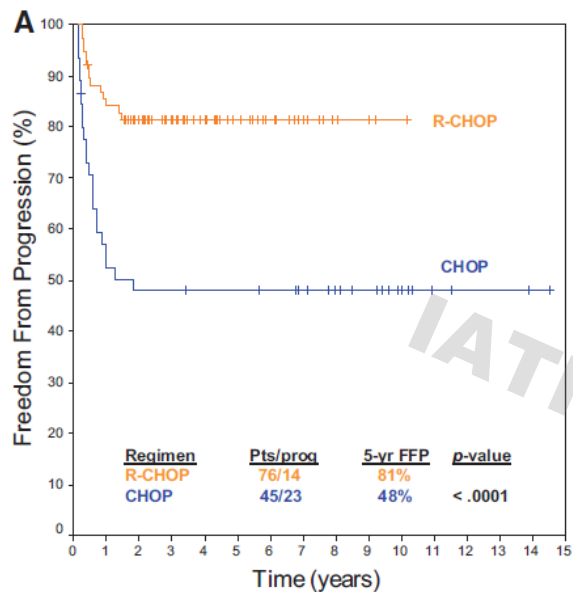
# ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΑΠΟ Β-ΜΕΓΑΛΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

## Κλινικά Στοιχεία

- Νέα άτομα, σχεδόν πάντοτε <60 ετών, υπεροχή θηλέων
- Ταχέως εξελισσόμενη ενδοθωρακική νόσος
- Ογκώδης νόσος μεσοθωρακίου
- Συχνή επέκταση σε παρακείμενα μέρη του θώρακα, πλευρίτις ή περικαρδιακή συλλογή (ενίοτε επιπωματισμός)
- Συχνά τα συμπτώματα του συνδρόμου άνω κοίλης, βήχας, δύσπνοια κλπ
- Εν γένει βαρεία κλινική εικόνα σε πολλούς ασθενείς
- Σπανιότατη η προσβολή μυελού ή λεμφαδένων υπό το διάφραγμα
- «Περίεργες» εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις, ιδίως επί υποτροπής της νόσου (νεφροί, έντερο, ΚΝΣ κ.α.)
- Ταχείες υποτροπές, εντός του 1ου έτους από τη διάγνωση. Σπανιότατες οι υποτροπές μετά το 2ο έτος

# R-CHOP-21 ΣΤΟ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ

## Αναδρομική Μελέτη σε 10 Ελληνικά Κέντρα



Vassilakopoulos TP et al.

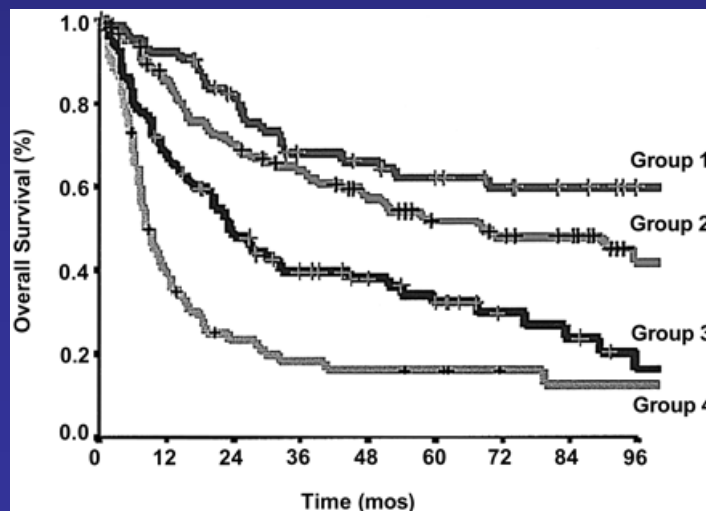
The Oncologist; 17: 239-249, 2012

# Προγνωστικό Σύστημα για τα επιθετικά Τ-λεμφώματα

## Prognostic Index for T-cell Lymphomas (PIT)

- Ηλικία
- Κατάσταση Ικανότητας
- LDH
- Διήθηση μυελού

Ομάδα	Παράγοντες Κινδύνου	5-ετής ΣΕ (%)	10-ετής ΣΕ (%)
1	0	62	55
2	1	53	39
3	2	33	18
4	3-4	18	13



**Λεμφοβλαστικό Λέμφωμα**

**και**

**Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία**

# ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ / ΟΛΛ

## Κυτταρική Προέλευση

- Περίπου 2% του συνόλου των μη-Hodgkin λεμφωμάτων (εξαιρουμένης της ΟΛΛ)
- ΟΛΛ Β / Τ: 75 / 25. Αντίθετα στο λεμφοβλαστικό λέμφωμα Β / Τ: 10 / 90
- Αυθαίρετα τα όρια μεταξύ των δύο νοσολογικών οντοτήτων. Ο ορισμός του λεμφοβλαστικού λεμφώματος απαιτεί:
  - παρουσίαση με ογκόμορφη νόσο
  - απουσία διήθησης μυελού ή διήθηση <25%
- Πιθανή η ανεύρεση βλαστών στο αίμα (σε μικρό ποσοστό) και επί λεμφοβλαστικού λεμφώματος: **Καίρια η προσεκτική εξέταση του επιχρίσματος και ο ανοσοφαινότυπος επί ασθενών με μάζα μεσοθωρακίου**



# ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ

## Κλινικά Στοιχεία I

- Νέα άτομα με διάμεση ηλικία 25-30 ετών
- Υπεροχή αρρένων 3:1
- Ταχέως εξελισσόμενη νόσος
- Μάζα μεσοθωρακίου στο 70% των ασθενών, ιδίως επί T-προέλευσης (90%)
- Συχνή επέκταση σε παρακείμενα μόρια του θώρακα, πλευρίτις (30-40%) ή περικαρδιακή συλλογή (10%, ενίοτε επιπωματισμός)
- Συχνά τα συμπτώματα του συνδρόμου άνω κοίλης, βήχας, δύσπνοια κλπ
- B-συμπτώματα στο 30% των ασθενών

*Sweetenham J, J Clin Oncol, 19: 2927-36, 2001*

*Hoelzer D, Blood, 99: 4379-85, 2002*

*Thomas DA, Blood, 104, 1624-30, 2004*

# ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ

## Κλινικά Στοιχεία II

- Επιπολής λεμφαδενοπάθεια στο 40%
- Ηπατοσπληνομεγαλία στο 15%
- Στάδιο III/IV στο 70%
- Διήθηση μυελού (περιορισμένη, <25%) στο 25% των ασθενών
- Προσβολή ΚΝΣ σπανιότερη από T-ΟΛΛ (όπου 8% στη διάγνωση)
- LDH αυξημένη στο 80% (άνω του 2x στο 25%)

*Sweetenham J, J Clin Oncol, 19: 2927-36, 2001*

*Hoelzer D, Blood, 99: 4379-85, 2002*

*Thomas DA, Blood, 104, 1624-30, 2004*

# ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ

## Κλινικά Στοιχεία III

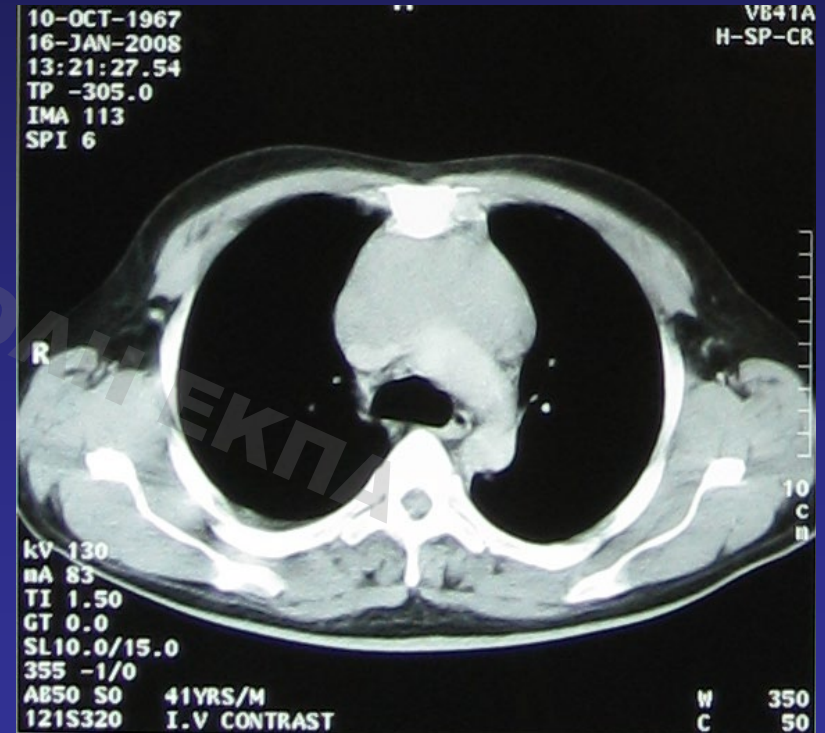
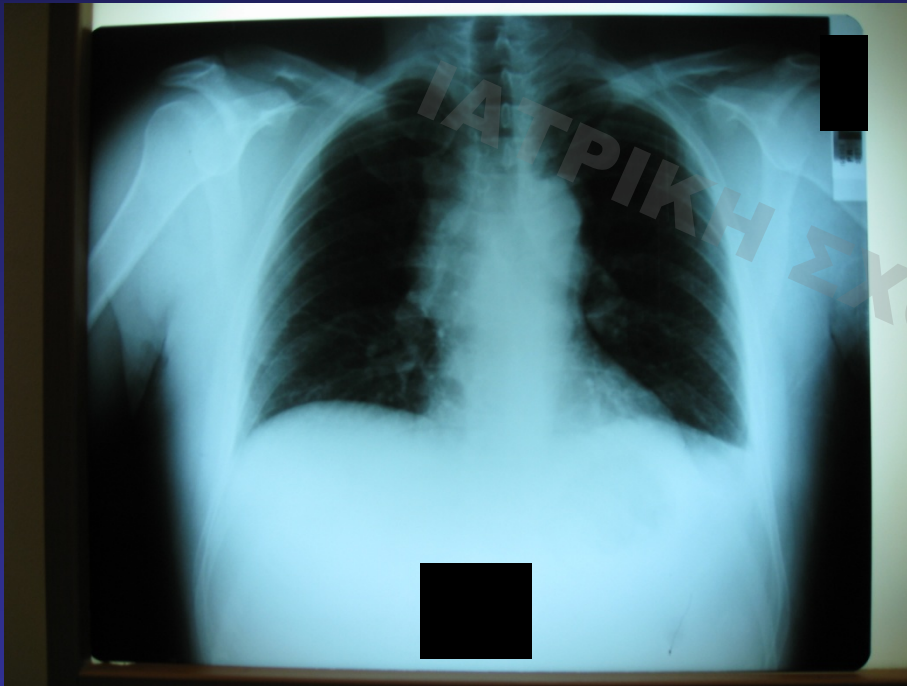


15 JAN 2011  
Προ Θεραπείας



20 JAN 2011  
Μετά από 4 ημέρες δεξαμεθαζόνης 40 mg/ημ.

# T – ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ



# ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ

## Θεραπεία

- Απαιτείται θεραπεία τύπου οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας
  - Εντατική ΧΜΘ
  - Ακτινοβολήση μεσοθωρακίου
  - Προφύλαξη ΚΝΣ
  - Δεν απαιτείται πιθανώς θεραπεία συντήρησης
- 3-ετής επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου ~60% με επιπέδωση της καμπύλης
- Ανάλογη 3-ετής συνολική επιβίωση (60-70%)

*Sweetenham J, J Clin Oncol, 19: 2927-36, 2001*

*Hoelzer D, Blood, 99: 4379-85, 2002*

*Thomas DA, Blood, 104, 1624-30, 2004*

**ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ**

**ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

# Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα

- Τα συχνότερα Β-λεμφώματα
- Μικρό καθ' υπεροχήν μέγεθος κυττάρου, χαμηλός ρυθμός πολλαπλασιασμού
- Διάφοροι ιστολογικοί τύποι

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ



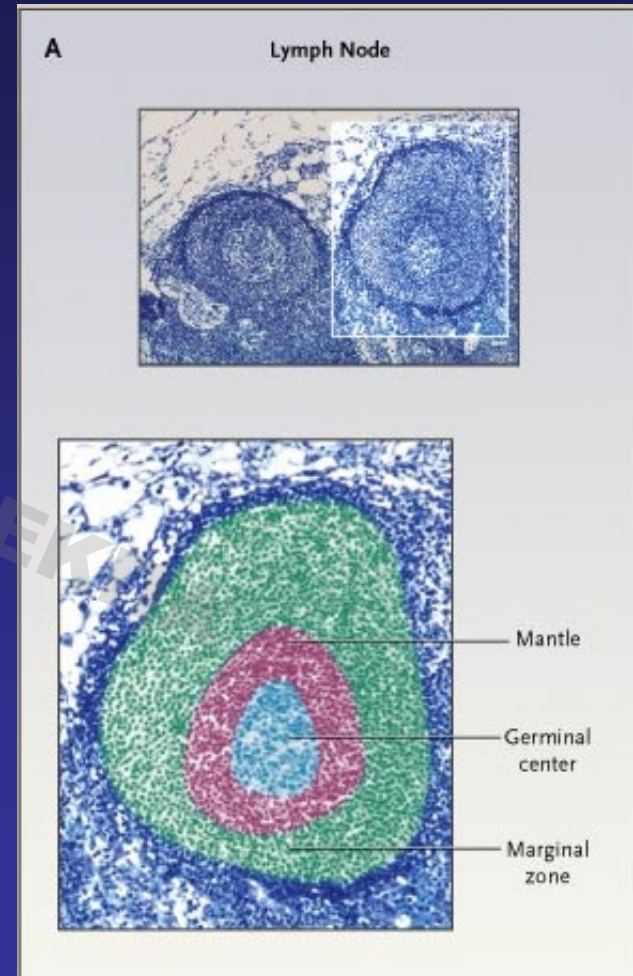
## Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα:

- Κατά κανόνα γενικευμένα νοσήματα από τη διάγνωση, συνηθέστατα σταδίων III/IV
  - Λεμφαδενικές διογκώσεις
  - Σπληνομεγαλία
  - *Λευχαιμική εικόνα* συχνή
  - *Διήθηση μυελού* συχνή
- Ήπια κλινική εικόνα, σπάνια τα γενικά συμπτώματα στη διάγνωση
- Χρόνια κλινική πορεία αλλά ANIATA, εκτός από τις σπάνιες περιπτώσεις εντοπισμένης νόσου (κυρίως σε οζώδη λεμφώματα)
- *Δεν χρειάζονται πάντα θεραπεία κατά το χρόνο της διάγνωσης*

# Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα

## Ιστολογικοί Υπότυποι Β-Λεμφωμάτων

- Οζώδες Λέμφωμα (FL)
- Λεμφώματα Οριακής Ζώνης
  - Σπληνικό Λέμφωμα Οριακής Ζώνης (SMZL)
  - Λεμφώματα MALT
  - Λεμφαδενικό Λέμφωμα Οριακής Ζώνης
- Λεμφοπλασματοκυτταρικό Λέμφωμα (Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom - LPL)
- Λέμφωμα από Κύτταρα του Μανδύα (MCL)



# Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα

## Ιστολογικοί Υπότυποι Τ-Λεμφωμάτων

- Σπογγοειδής Μυκητίαση
- Δερματικό Αναπλαστικό Λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα
- Λέμφωμα του τύπου της υποδοριίτιδος

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ

# Χαμηλής Κακοηθείας Β-Λεμφώματα

## Χαρακτηριστικά Εργαστηριακά Ευρήματα

	Αναιμία	ΑΜΠ <100 x 10 <sup>9</sup> /L	Αυτοάνοση Αιμόλυση	Μονοκλωνική Ig	↓ Ig
Β-ΧΛΛ	+	±	++	±	++
ΟΛ	±	±	±	±	±
ΜW	+++	±	+	Πάντοτε	+
ΛΠΛ	+	±	+	±	+
ΣΛΟΖ	+	+	+	±	±
ΛΚΜ	+	±	+	±	±
ΛΛΟΖ	±	±	±	±	±

±, <5%; +, 5-15%; ++, 16-30%; +++, 31-60%; Π: Εξ'ορισμού

# Χαμηλής Κακοηθείας Β-Λεμφώματα

## Βασικές Αρχές Θεραπείας

- ✓ Δεν χρήζουν όλοι οι ασθενείς θεραπείας
- ✓ Πολλοί ασθενείς κατ' αρχήν απλώς παρακολουθούνται (watch and wait)
- ✓ Θεραπεία εφαρμόζεται όταν πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια έναρξης, όπως π.χ.
  - ✓ η νόσος γίνεται συμπτωματική
  - ✓ η νόσος γίνεται ογκώδης
  - ✓ προκληθεί μυελική ανεπάρκεια (αναιμία, θρομβοπενία)
- ✓ Εξαίρεση στον κανόνα:
  - ✓ Οζώδες Λέμφωμα αρχικού σταδίου
  - ✓ Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα

# Χαμηλής Κακοηθείας Β-Λεμφώματα

## Βασικές Αρχές Θεραπείας

- **Ανοσοχημειοθεραπεία (Rituximab + Χημειοθεραπεία)**

- **Rituximab:** anti-CD20= μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD20 που εκφράζεται στην επιφάνεια των Β - κυττάρων
- **Χημειοθεραπεία:**
  - *Αλκυλιούντες παράγοντες*
    - χλωραμβουκίλη, κυκλοφωσφαμίδη
  - *Ανάλογα πουρινών*
    - φλουνταραμπίνη
  - *Συνδυασμός αλκυλιούντων παραγόντων+αναλόγων πουρινών ± ανθρακυκλίνης*
    - CHOP, FCR, μπενδαμουστίνη (συνδυασμός στο ίδιο φάρμακο)

# Χαμηλής Κακοηθείας Β-Λεμφώματα

## Βασικές Αρχές Θεραπείας

### Χαμηλής κακοηθείας Β-λεμφώματα

- MALT λέμφωμα στομάχου:
  - Αντιβιοτικά
  - Ανοσοχημειοθεραπεία
- Σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης
  - Ανοσοθεραπεία (Rituximab)
  - Σπληνεκτομή
- Άλλα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα
  - Ακτινοθεραπεία
  - Ανοσοθεραπεία (Rituximab)

### Χαμηλής Κακοηθείας Τ-Λεμφώματα

- Σπογγοειδής μυκητίαση:
  - Ιντερφερόνη-α
  - Ακτινοθεραπεία
- Αναπλαστικό δερματικό λέμφωμα
  - Ακτινοθεραπεία

# ΟΣΩΔΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Follicular Lymphomas

Ο 2ος συχνότερος υπότυπος μη-Hodgkin λεμφώματος:  
22% του συνόλου



# ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

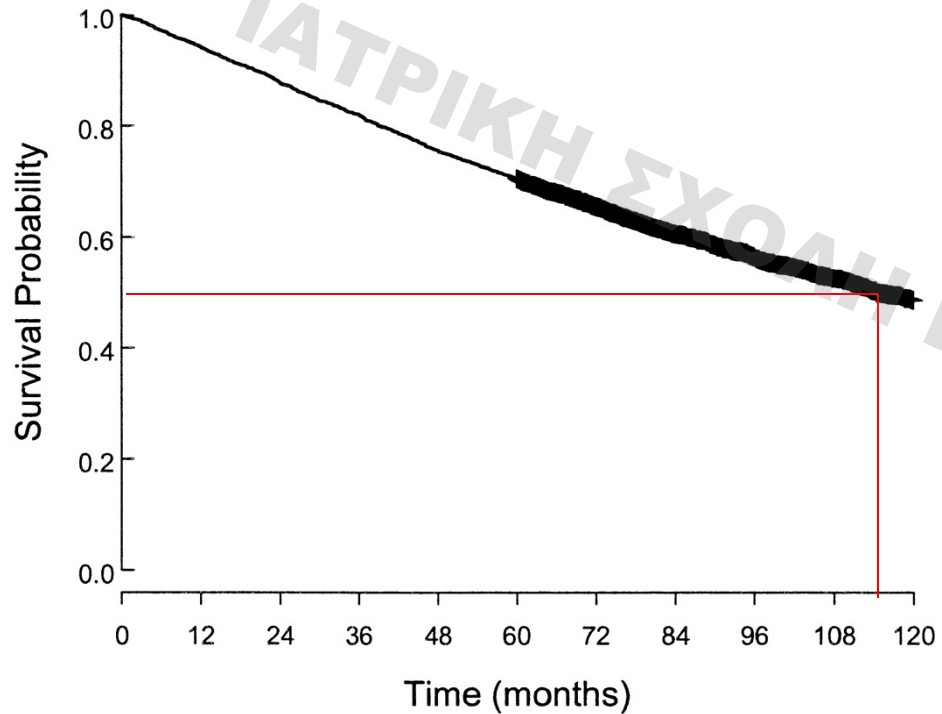
## Οζώδη Λεμφώματα

- Επανάσταση και εδώ στην θεραπευτική στρατηγική η εισαγωγή του αντι-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος Rituximab (ή του νεοτέρου Obinutuzumab) είτε ως μονοθεραπεία είτε ως προσθήκη στην χημειοθεραπεία
- Θεραπεία εκλογής:
  - Grade 1,2 σταδίων I ή εντοπισμένου II: Τοπική ακτινοθεραπεία ± Ριθχιμαβ
  - Grade 1,2 προχωρημένων σταδίων: Rituximab (ή Obinutuzumab) + χημειοθεραπεία
  - Grade 3: 6 κύκλοι Rituximab (ή Obinutuzumab) -CHOP

# ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Οζώδη Λεμφώματα

Overall Survival (n = 4167)



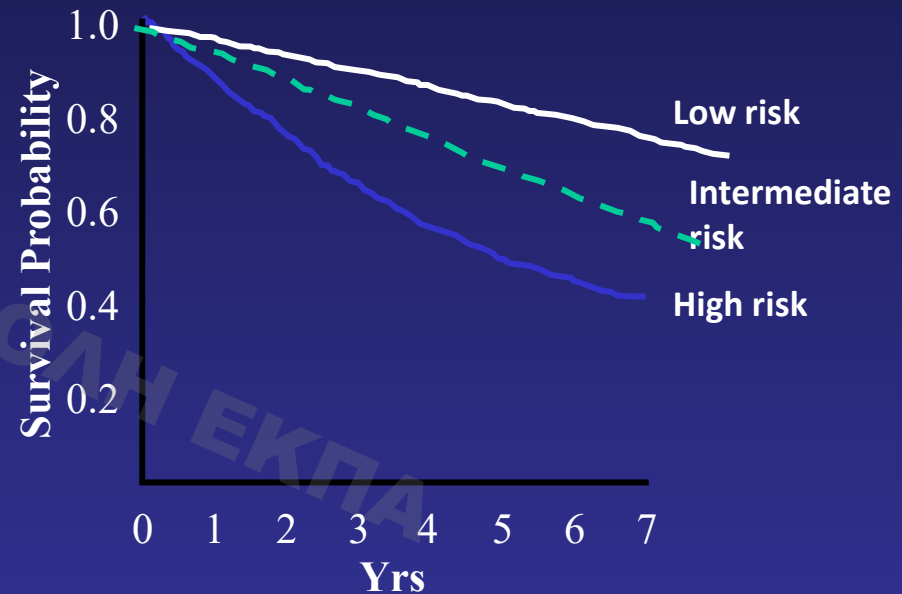
No. of Events	-	237	507	747	1017	1226	1418	1569	1671	1737	1786
No. at Risk	4167	3930	3660	3420	3150	2939	2232	1630	1163	778	479

- Διάμεση επιβίωση ~9.5 έτη
- Ανιάτο νόσημα: Η καμπύλη επιβίωσης δεν επιπεδούται
- Μακρά κλινική πορεία με συνεχείς υποτροπές

# Προγνωστικό Σύστημα για το Οζώδες Λέμφωμα

## Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

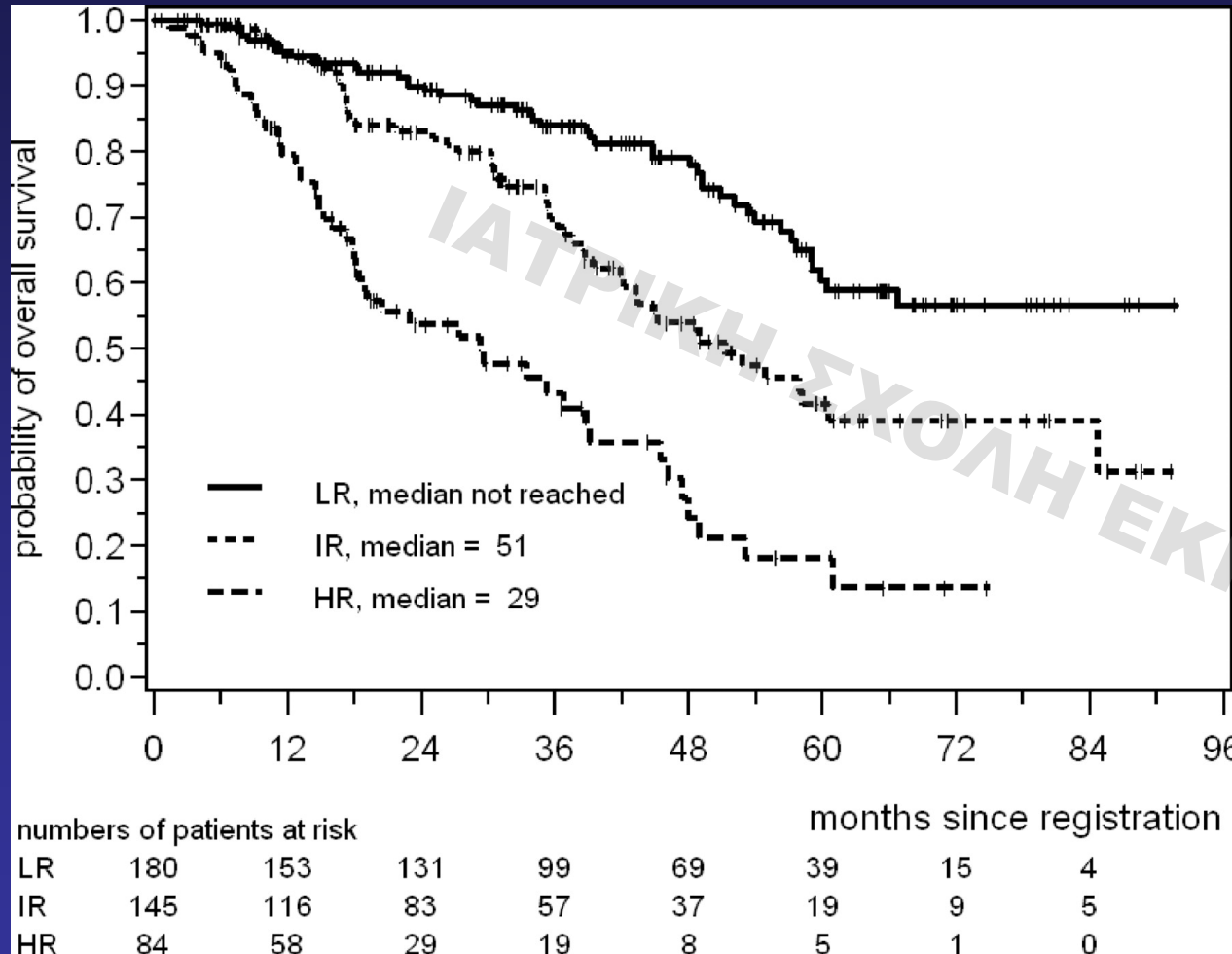
- Ηλικία  $\geq 60$  ετών
- Στάδιο III/IV\*
- LDH αυξημένη\*
- Αιμοσφαιρίνη  $< 12$  g/dL
- Αριθμός λεμφαδενικών θέσεων  $> 4$



Risk Group	Factors, n	Patients, %	5-Yr OS, %	10-Yr OS, %
Low	0-1	36	90.6	70.7
Intermediate	2	37	77.6	50.9
High	3-5	27	52.5	35.5

# ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Λέμφωμα από Κύτταρα του Μανδύα



- Διάμεση επιβίωση ~4-5 έτη για το σύνολο των ασθενών, βελτίωση με το Rituximab
- 10-ετής επιβίωση 10-20%
- Ανιάτο νόσημα: Η καμπύλη επιβίωσης δεν επιπεδούται
- Σχετικώς βραχεία κλινική πορεία με συνεχείς υποτροπές
- Προγνωστικοί παράγοντες
  - ↑ ηλικία
  - ↑ LDH
  - ↑ Λευκά
  - Performance Status  $\geq 2$

*Hoster, E. et al. Blood 2008;111:558-565*

# ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Συμπεράσματα - Μηνύματα

- Σε μεγάλη αναλογία ιάσιμα νοσήματα, ιδίως το λέμφωμα Hodgkin και τα λεμφώματα υψηλής κακοηθείας
- Προσπάθεια διάσωσης κατά τη διάγνωση ακόμη και των ασθενών που προσέρχονται σε βαρύτερη κατάσταση
- Ενδεχομένως πολύ μακρά πορεία και θάνατος από άλλη αιτία στα λεμφώματα χαμηλής κακοηθείας (συχνά σε ηλικιωμένους): **ΩΦΕΛΕΕΙΝ ή ΜΗ ΒΛΑΠΤΕΙΝ**
- Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις
  - ✓ Μονοκλωνικά αντισώματα (Rituximab και νεότερα αντι-CD20, αμφιειδικά, Brentuximab, anti-PD1 κλπ)
  - ✓ Στοχευμένοι Παράγοντες (Ibrutinib, Λεναλιδομίδη, Bortezomib, Selinexor, Venetoclax κλπ)
  - ✓ “Mini” Αλλογενής Μεταμόσχευση και Κυτταρικές Θεραπείες (CAR-T cells)
  - ✓ Κόστος !!!

# ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Μελλοντικές Κατευθύνσεις

- Καθορισμός νοσολογικών οντοτήτων με βάση τη μοριακή τους ταυτότητα (gene expression profiling)
- Βιολογικοί προγνωστικοί παράγοντες
- Θεραπεία ανάλογα με την πιθανότητα αστοχίας
- Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις
  - ✓ Μονοκλωνικά αντισώματα
  - ✓ Παράγοντες που απευθύνονται σε συγκεκριμένες μοριακές βλάβες
  - ✓ “Mini” Αλλογενής Μεταμόσχευση