



Χρόνια Λεμφική Λευχαιμία

Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα

Μαρία Αγγελοπούλου

Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας

Αιματολογική Κλινική ΕΚΠΑ

Β-ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ WHO

Β-Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (Β-ΧΛΛ)

Β-Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία (Β-ΠΛΛ)

Λευχαιμία από Τριχωτά Κύτταρα (ΛΤΚ)

Οζώδες Λέμφωμα (ΟΛ)

Λεμφοπλασμακυτταροειδές Λέμφωμα (ΛΠΛ/ ±Waldenstrom)

Λέμφωμα από Κύτταρα του Μανδύα (ΛΚΜ)

Λέμφωμα της Οριακής Ζώνης

MALT (± μονοκυτταροειδή) Β-κύτταρα)

Λεμφαδενικό ΛΟΖ (± μονοκυτταροειδή Β-κύτταρα)

Σπληνικό ΛΟΖ (± λαχνωτά λεμφοκύτταρα)

Πολλαπλό Μυέλωμα

ΧΛΛ και Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα

- Κλινική εικόνα
- Διάγνωση
- Σταδιοποίηση
- Προγνωστικοί Παράγοντες
- Θεραπεία

ΧΛΛ και Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα

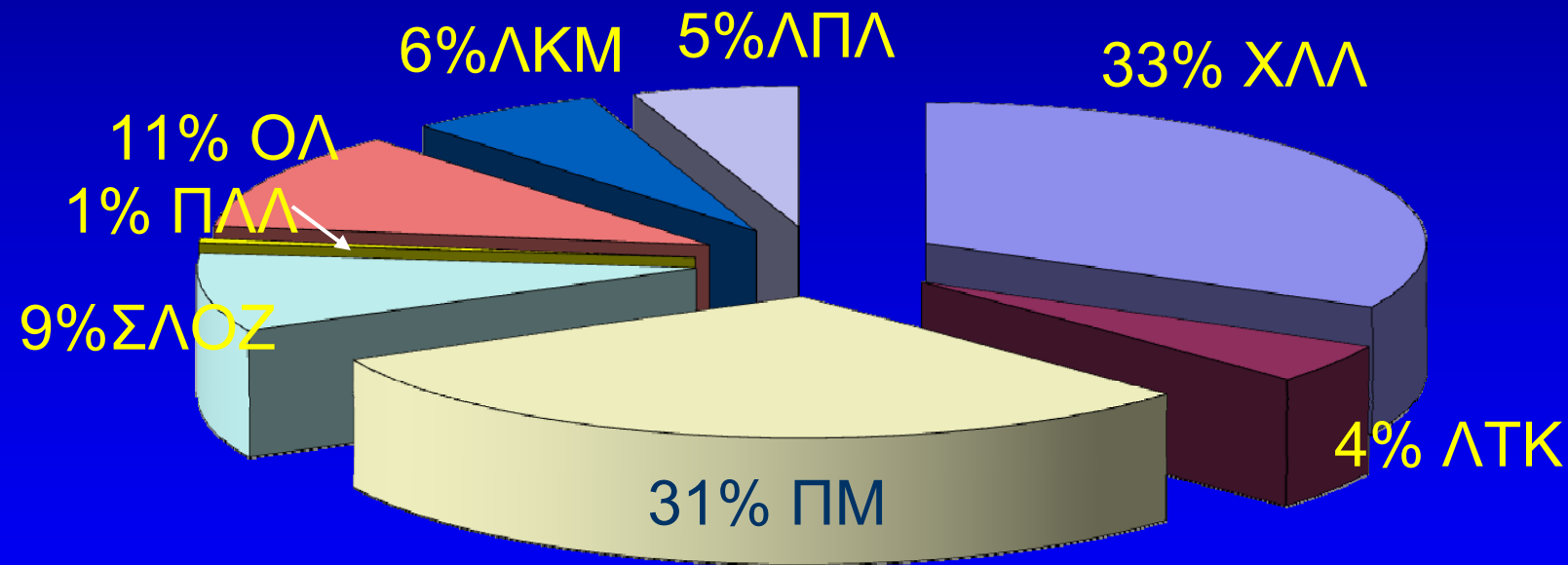
Κλινικοεργαστηριακή Εικόνα

ΧΛΛ και Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα Κοινά Χαρακτηριστικά

- Μεγάλη διάμεση ηλικία στη διάγνωση
- Ήπια κλινική εικόνα και βιολογική συμπεριφορά
- Λεμφαδενοπάθεια
- Σπληνομεγαλία
- Διήθηση Μυελού των Οστών
- Λευχαιμική εικόνα

Β-ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ (Β-ΧΛΝ)

Επίπτωση Β-ΧΛΝ στο Τμήμα μας (2000-2003, 608 ασθ)



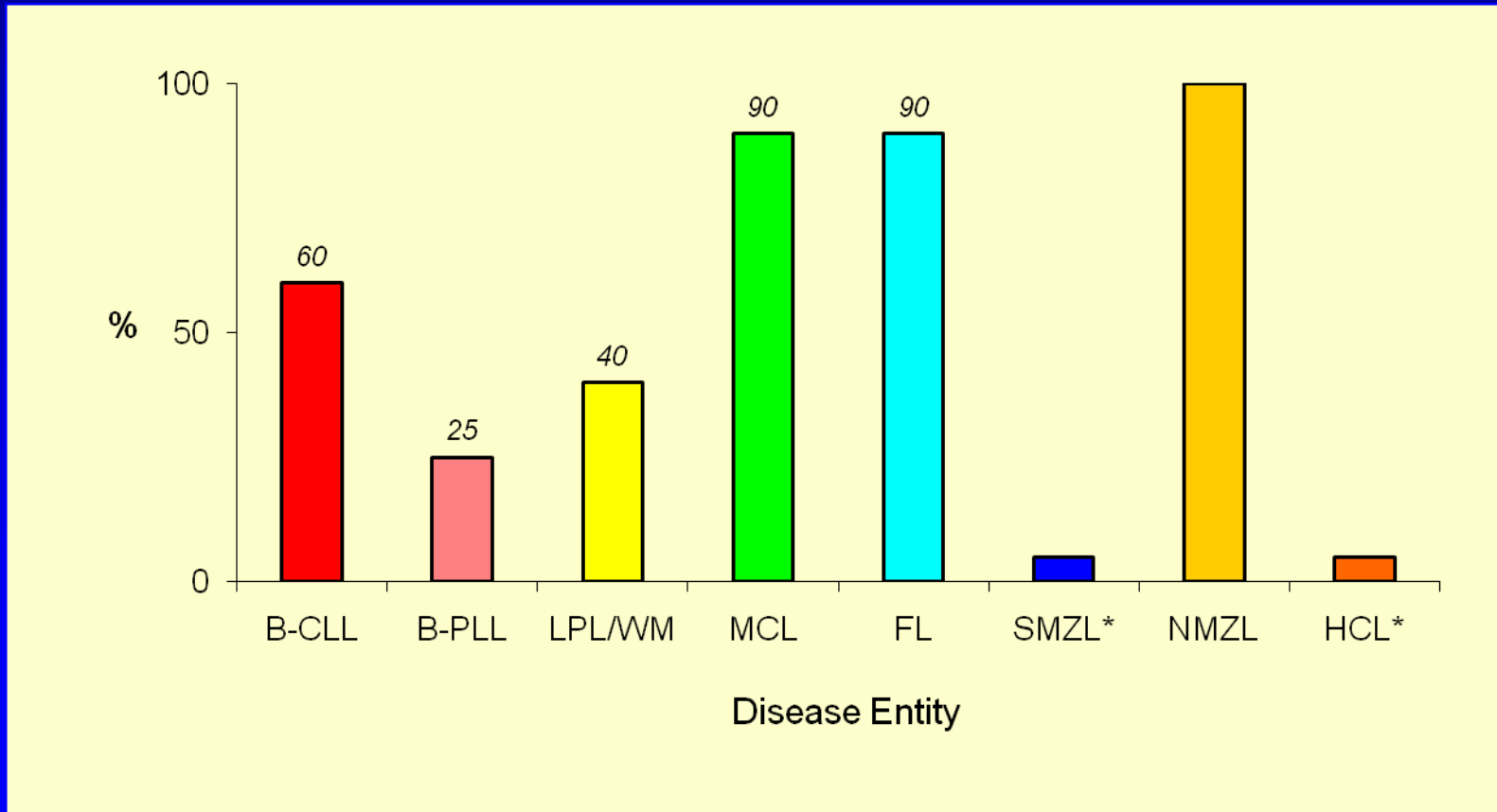
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Β-ΧΛΝ

Βασίζεται σε:

- *Κλινικά και Εργαστηριακά Χαρακτηριστικά*
- *Μορφολογία κυττάρων*
- *Ανοσοφαινότυπος*
- *Ιστοπαθολογία*
- *Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες*

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Β-ΧΛΝ

Συχνότητα Λεμφαδενοπάθειας



Δεδομένα από το Τμήμα μας

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Β-ΧΛΛ

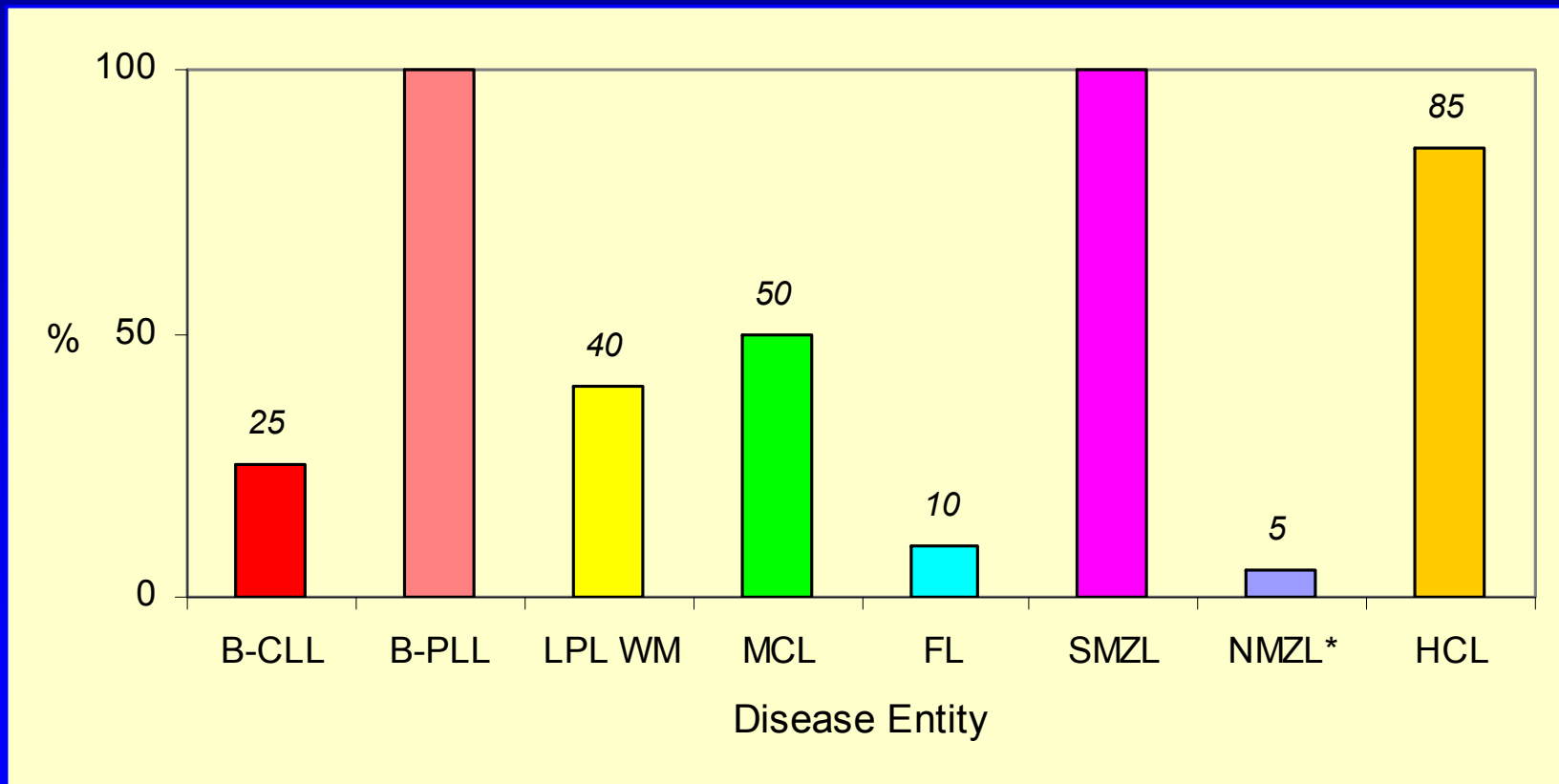
Λεμφαδενοπάθεια

Παρατηρήσεις

- ΧΛΛ Γενικευμένη, συμμετρική, μικρού μεγέθους
- ΛΚΜ Γενικευμένη
- ΣΛΟΖ Όχι περιφερική λεμφαδενοπάθεια
Λεμφαδένες πύλης σπληνός
- ΟΛ Γενικευμένη στο 50%
- ΛΤΚ Χωρίς λεμφαδενοπάθεια

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Β-ΧΛΝ

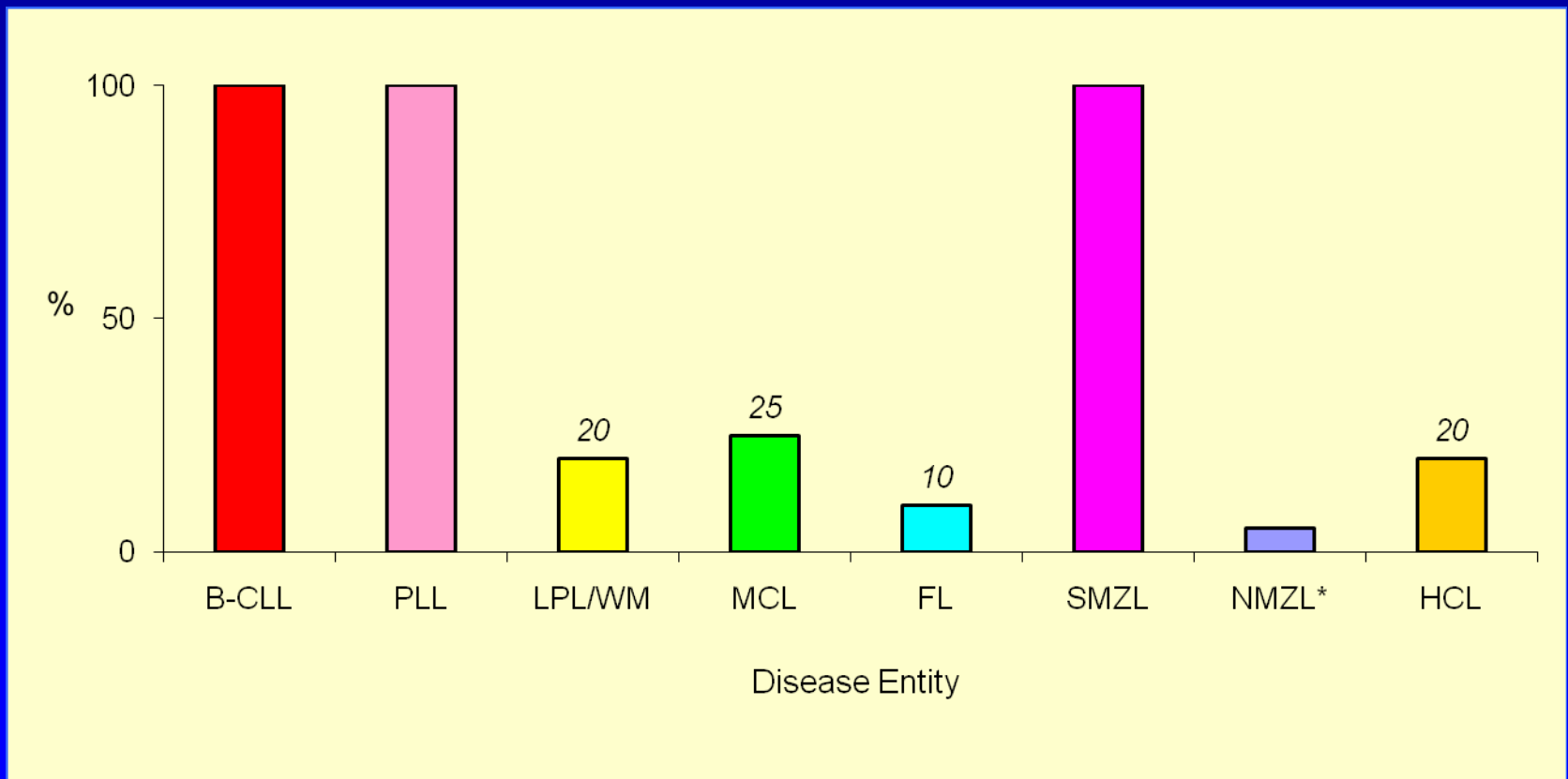
Συχνότητα Σπληνομεγαλίας



Δεδομένα από το Τμήμα μας

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Β-ΧΛΝ

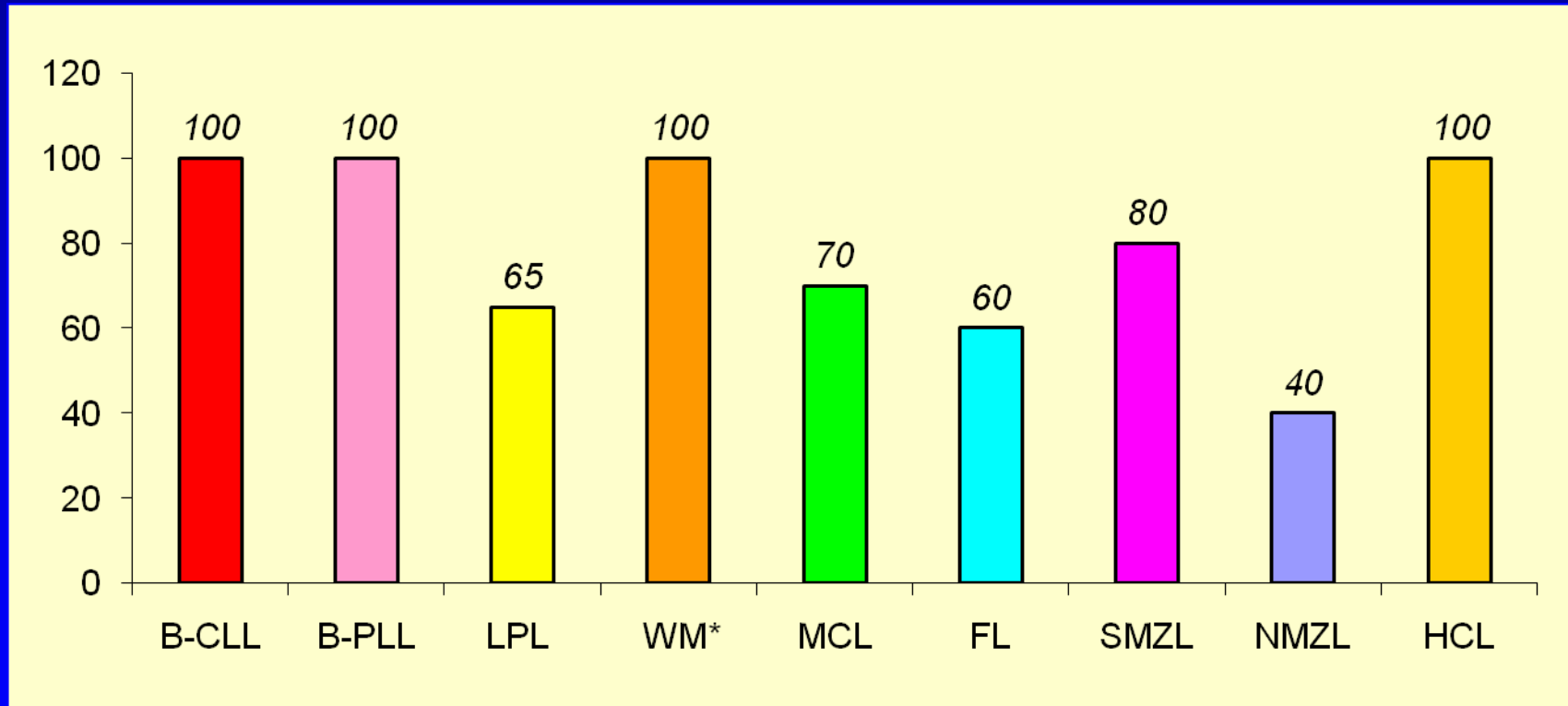
Απόλυτη Λεμφοκυττάρωση



Δεδομένα από το Τμήμα μας

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Β-ΧΛΝ

Συχνότητα Διήθησης Μυελού των Οστών



Δεδομένα από το Τμήμα μας

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Β-ΧΛΛ

Άλλα Ευρήματα

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

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

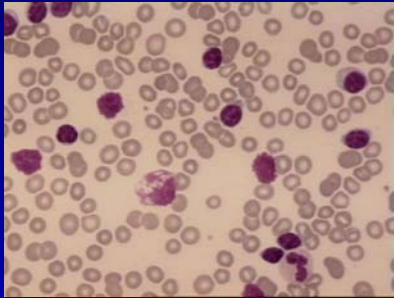
ΧΛΛ και Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα

Διάγνωση

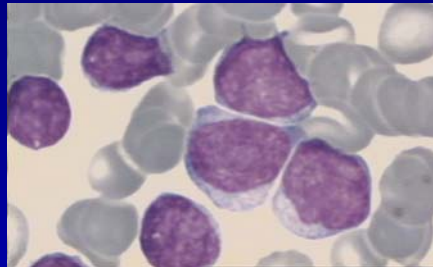
- Μορφολογία
- Ανοσοφαινότυπος λεμφοκυττάρων
- Ιστολογική Διάγνωση – Ανοσοϊστοχημεία
- Μοριακά Ευρήματα

Διαφορική Διάγνωση - Μορφολογία

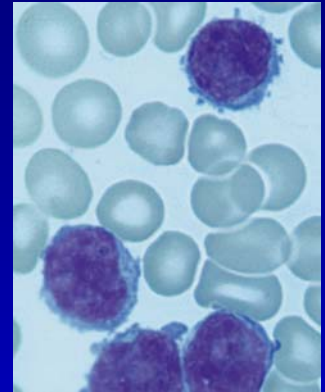
ΧΛΛ



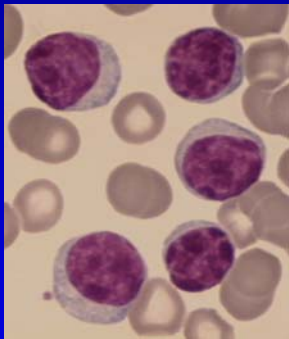
ΛΚΜ



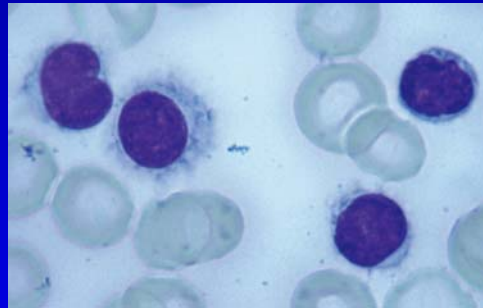
ΣΛΟΖ



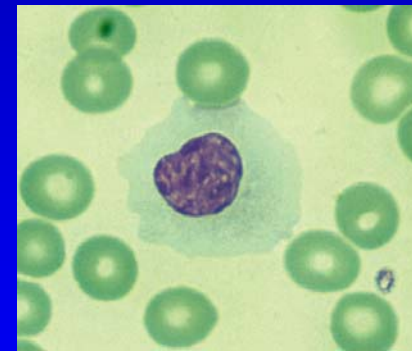
Λεμφαδενικό Λέμφωμα
Οριακής Ζώνης



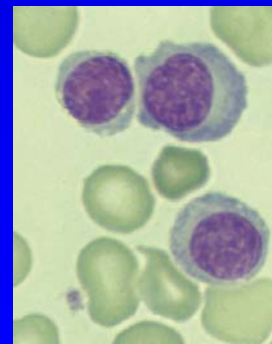
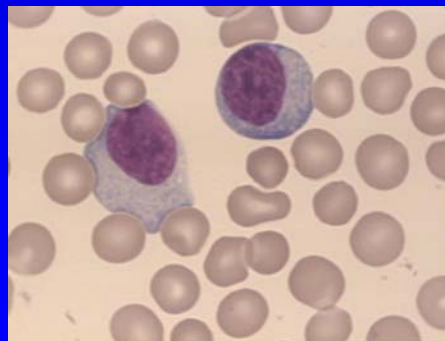
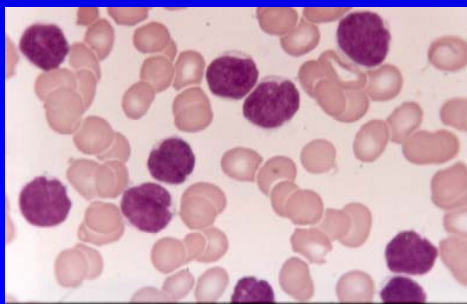
ΛΤΚ



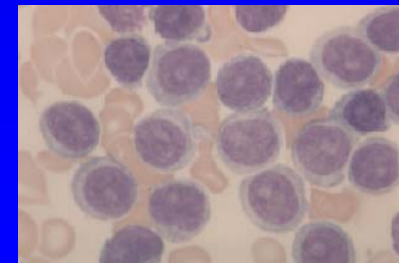
Λεμφοπλάσματοκυτταρικό Λέμφωμα



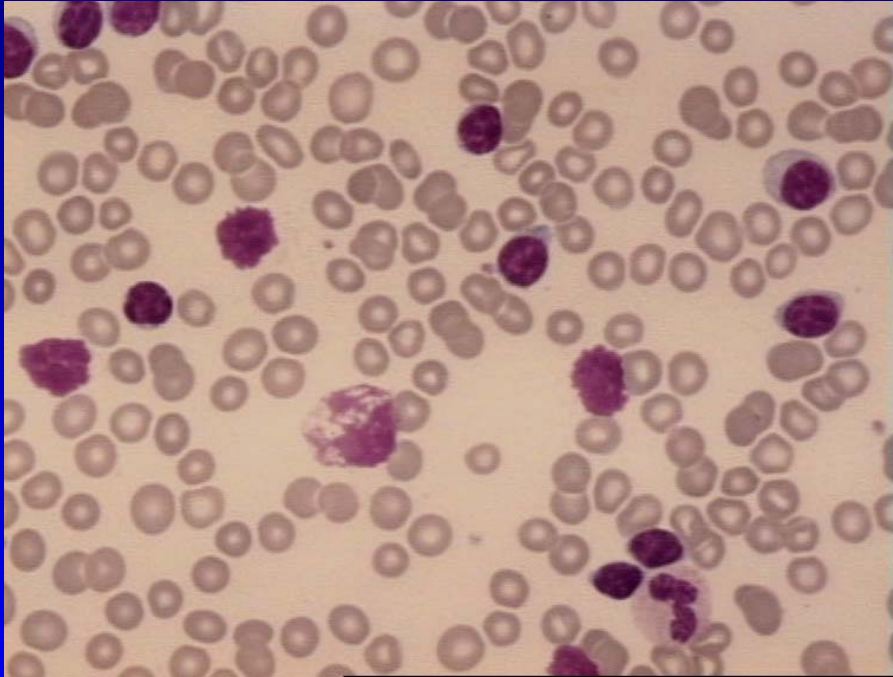
Οζώδες Λ



ΠΛΛ

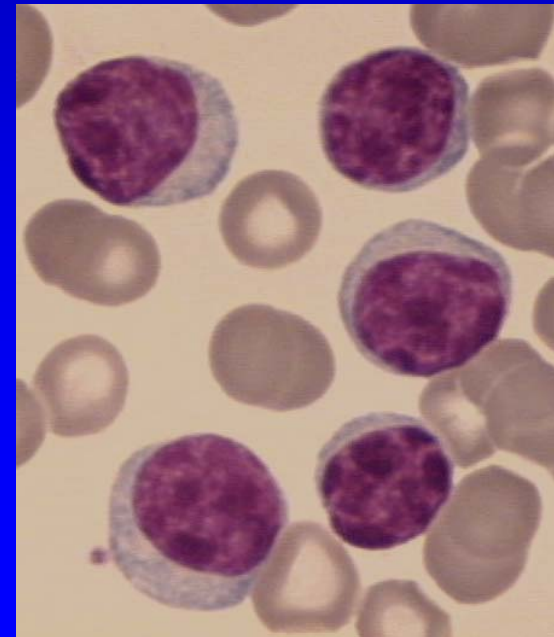


ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Β-ΧΛΛ: Μορφολογία/Φαινότυπος



ΧΛΛ

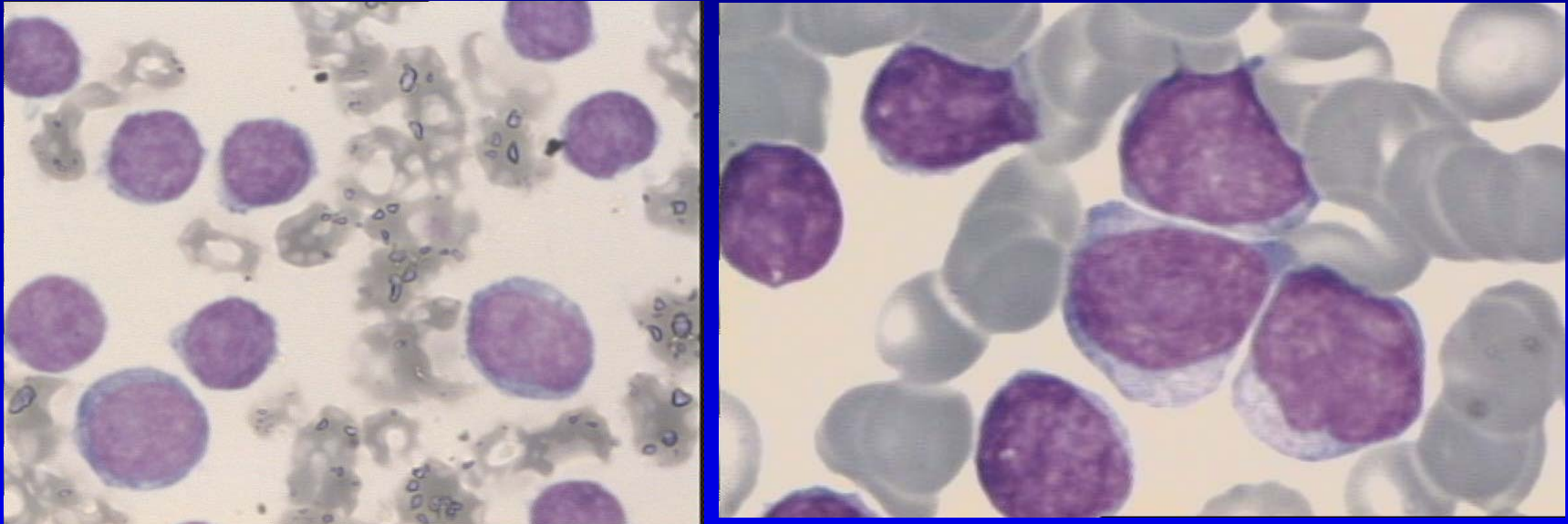
- Μικρά ώριμα λεμφοκύτταρα
- Πυρηνικές Σκιές



ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Β-ΧΛΝ:

Μορφολογία/Φαινότυπος

Βλαστικός τύπος ΛΚΜ



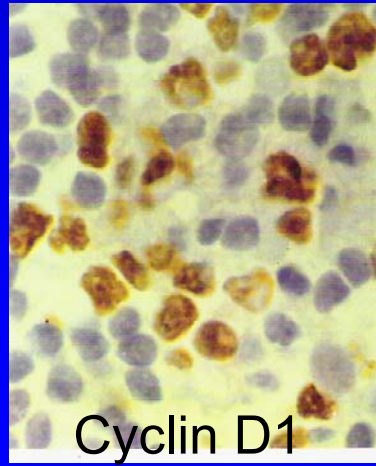
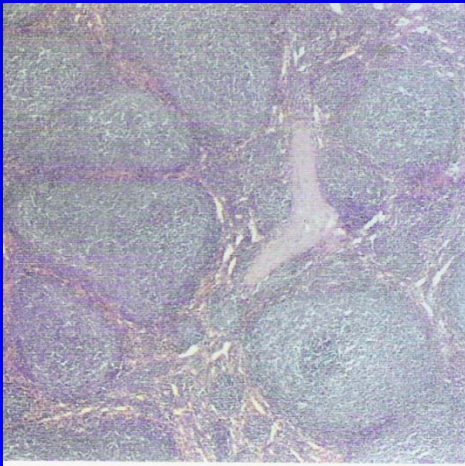
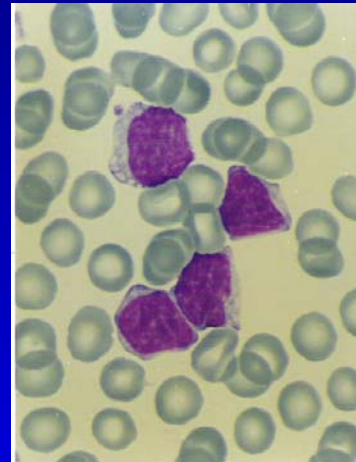
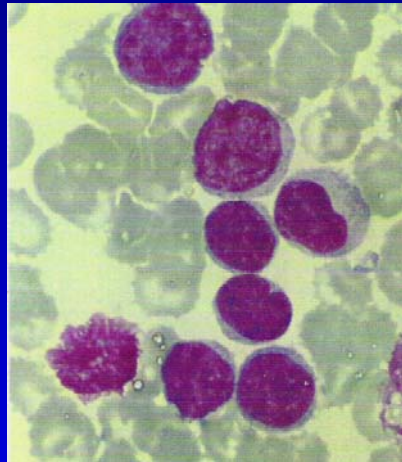
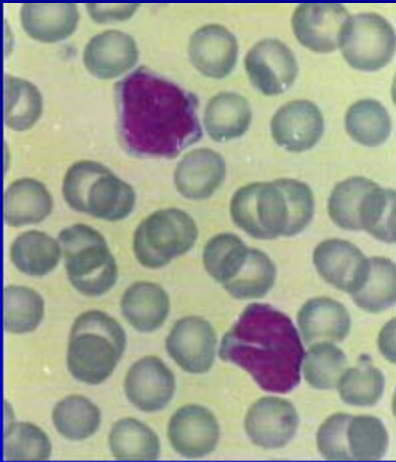
➤ Δύο τύποι:

- ✓ Κλασσικός: Κύτταρα ομοιάζοντα με λεμφοβλάστες
- ✓ Πολυμορφικός: Ποικίλης μορφολογίας, άωρα μεσαία και μεγάλα κύτταρα

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Β-ΧΛΛΝ:

Μορφολογία/Φαινότυπος

Η σπληνική μορφή του ΛΚΜ



A minority of MCL patients present with splenomegaly as a sole clinical finding plus bone marrow involvement, leukemic picture and peripheral cytopenias

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Β-ΧΛΝ

Ανοσοφαινότυπος Β-ΧΛΝ

	CD5	slg	CD20	CD23	CD10	FMC7	CD79b	CD22	CD38	CD25	CD11c	Other
CLL	+	Dim	+ Dim	+	-	-	-	+/-	-/+	+/-	+/-	
PLL	+/-	Interm.	+	-	-	+/-	+	+	-	-	-	
LPL	+/-	Interm.	+ Interm.	+/-	-	+	+/-	+	+	+/-	+/-	CD138 -/+
MCL	+	Interm.	+	-	-/+	+	+	+	+	-	-	CyclinD1
FL	-	Bright	+	-	+	+	+	+	+/-	-	-	
MZL	-/+	Bright	+ Interm.	-	-	+	+	+	-/+	+/-	+	
HCL	-	Bright	+ Bright	-	-	+	+/-	+	-	+	+	CD103+
HCLv	-	Bright	+	-	-	+	-	+	-	-	+	
MM	-	-	-/+	-	-/+				+			CD138+ CD56+
									Bright			

Διαφορική Διάγνωση - Ανοσοφαινότυπος

ΧΛΛ

CD19, CD20dim, **CD23+**
FMC-7dim, CD79b (-)
slg dim
CD38+/-

ΣΛΟΖ

CD 19, CD20 strong
FMC-7, CD79b, CD22,
CD23-/+ , CD11c
slg strong

ΛΚΜ

CD 19, CD20strong
CD5 , **CD23(-)**
FMC-7, CD79b
CD22, CD43
slg strong
CD38 Cyclin D1 +

ΟΛ

CD 19, CD20strong
FMC-7, CD79b, CD22,
CD10, slg strong
CD43(-)

+ **CD5** -

+/-

ΠΛΛ

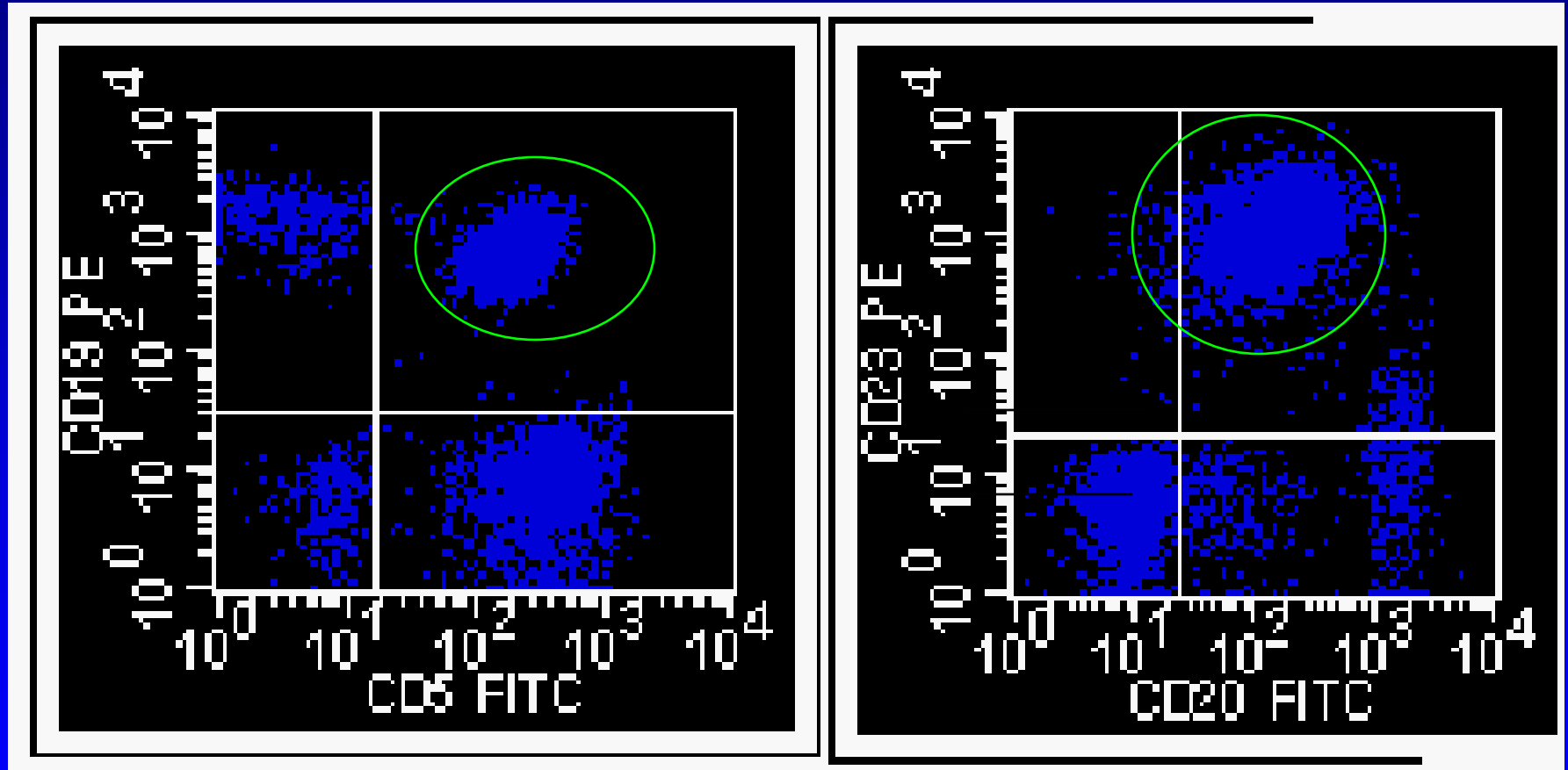
ΛΠΛ

CD 19, CD20 strong
CD22, FMC-7, CD79b
CD43, slg strong
CD38, **CD23(-)**

CD19, CD20 strong
CD22, CD79b, FMC-7
slg strong, CD24
CD11c (30%)
CD23 (-)

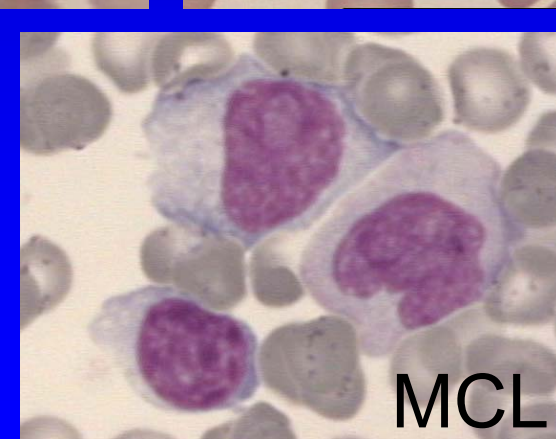
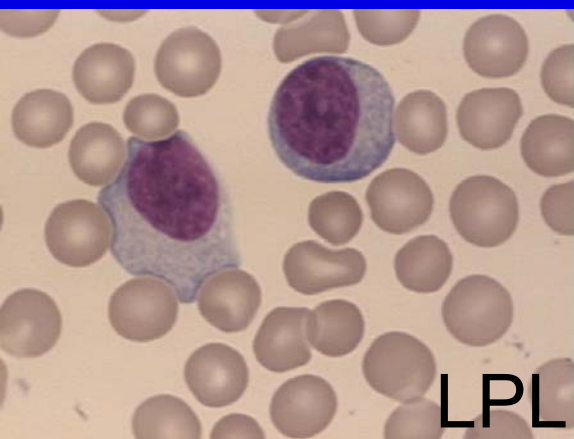
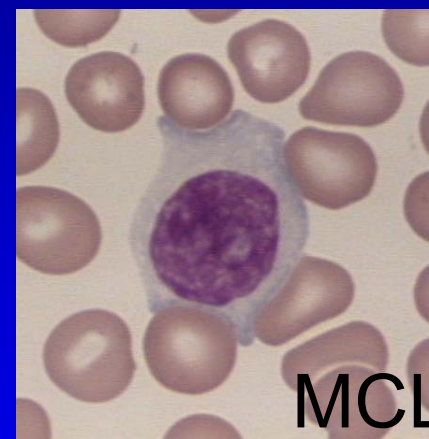
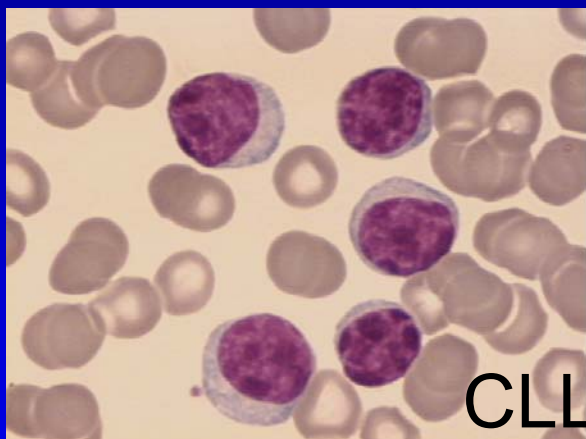
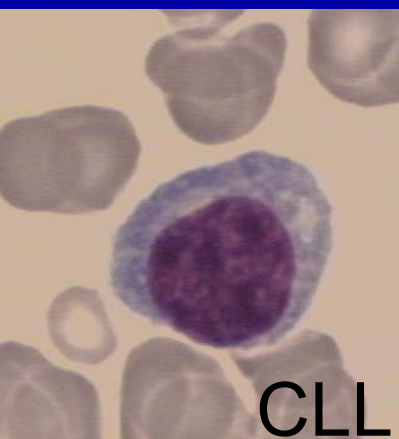
B-CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Immunophenotype



ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Β-ΧΛΝ

Σε κάποιους ασθενείς: κλινικά, μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα αλληλοεπικαλύπτονται



ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ Β-ΧΛΝ

Ιστοπαθολογία- Ανοσοϊστοχημεία

- Η βιοψία λεμφαδένος είναι απαραίτητη για τη διάγνωση και διαφορική διάγνωση των λεμφωμάτων
- Προαιρετική για την ΧΛΛ

Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα

Ιστολογικά Ευρήματα Οζώδους Λεμφώματος

- Grade 1: 0-5 κεντροβλάστες/οπτ. πεδίο
 - Grade 2: 6-15 κεντροβλάστες/οπτ. πεδίο
 - Grade 3: >15 κεντροβλάστες/οπτ. πεδίο
 - 3A: κεντροκύτταρα παρόντα
 - 3B: μόνο κεντροβλάστες
-
- Οζώδες: >75% οζώδες πρότυπο ανάπτυξης
 - Οζώδες και διάχυτο: 25-75%
 - Τοπικά οζώδες: <25%
 - Διάχυτο: 0%
 - Εάν υπάρχουν διάχυτες περιοχές
3B→ξεχωριστή διάγνωση DLBCL

Ανοσοϊστοχημεία:

Παν-B Αντιγόνα

Bcl2+: 90% grade 1,2

50% grade 3

Bcl6+ CD10+

Ki67: <20% grade 1,2

>20% grade 3

CD5(-) CD43(-) MUM1(-)

Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα Ανοσοϊστοχημικά Ευρήματα

Λεμφαδενικό Λέμφωμα Οριακής Ζώνης

Παν-B Αντιγόνα

Bcl2+ CD43+: 50%

CD5(-) CD10(-) CD23(-) bcl6(-) CyclinD1(-)

Λέμφωμα MALT

Παν-B Αντιγόνα

Bcl2+ CD43+/-

CD11c+/-

CD21+ CD35+ (FDC)

CD5(-) CD23(-)

bcl6(-) CD10(-)

Cyclin D1(-)

ΛΚΜ

Παν-B Αντιγόνα

Bcl2+ CD43+ CD5+

CD10+ στη βλαστική μορφή

Cyclin D1/D2/D3 +

bcl6(-)

ΧΛΛ και Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα

Σταδιοποίηση

B-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

Σταδιοποίηση

- Καταγραφή
 - ψηλαφητών λεμφαδένων
 - σπληνομεγαλίας κλινικά σε εκ κάτω από το πλευρικό τόξο
- Αξονικές τομογραφίες
- Παρακέντηση μυελού και οστεομυελική βιοψία
- Γαστροσκόπηση (λεμφώματα οριακής ζώνης, ΛΚΜ)

B-ΧΛΛ

Σταδιοποίηση

Rai stage	Lymphadenopathy	Organomegaly	Hb<11g/dl	PLT<100x10 ⁹ /l
0	-	-	-	-
I	+	-	-	-
II	±	+	-	-
III	±	±	+	-
IV	±	±	±	+

Binet stage	# Involved sites		Hb<10g/dl or/and PLT<100x10 ⁹ /l
	0-2	3-5	
A	+	-	-
B	-	+	-
C	±	±	+

Β-ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Κατανομή Ασθενών Ανάλογα με τα Συστήματα Rai και Binet*

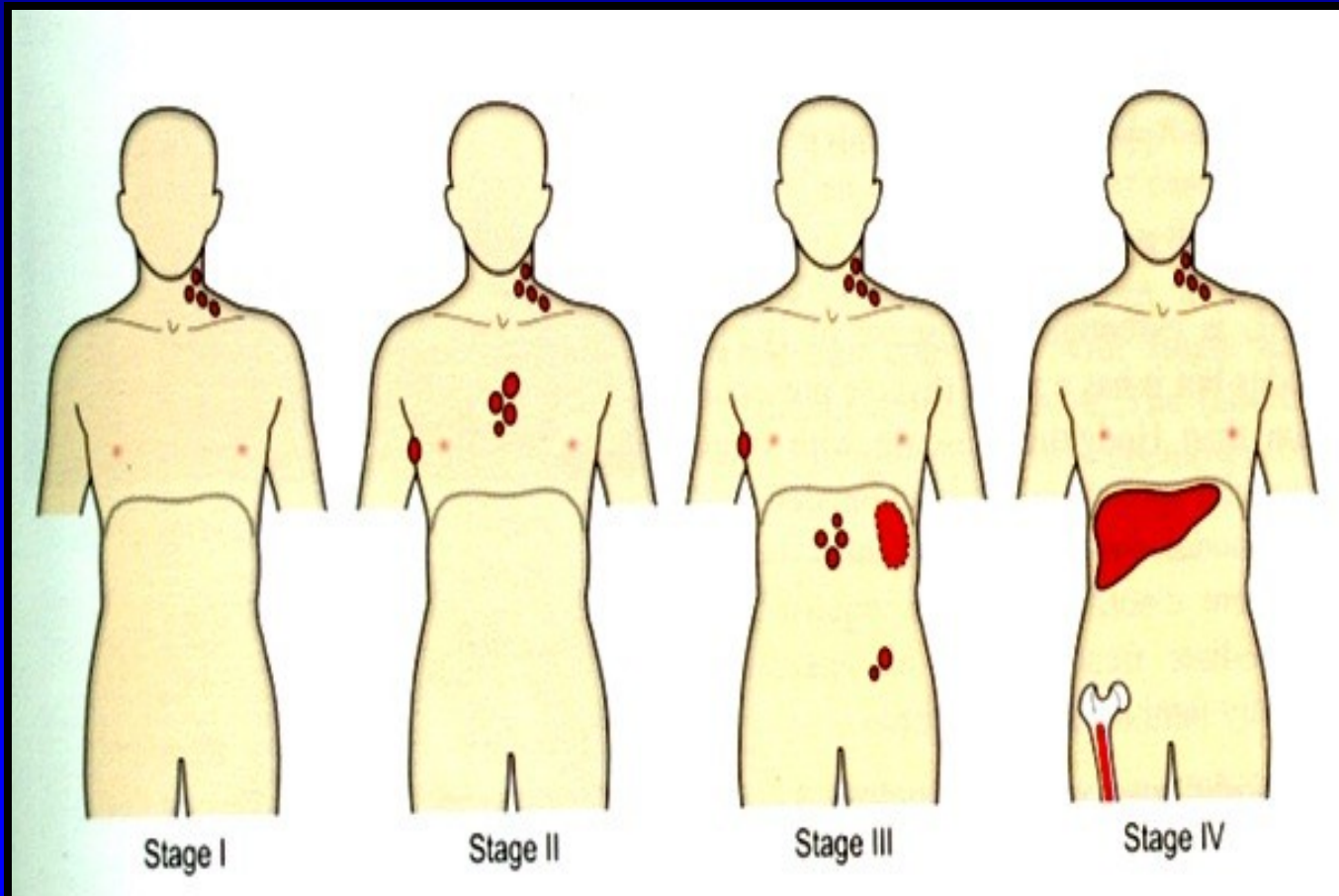
Συγγραφέας	# Ασθ.	Στάδιο Rai (%)					Στάδιο Binet (%)		
		0	I	II	III	IV	A	B	C
Rai et al, 1975	125	18	23	31	17	11		NG	
Binet et al, 1977	129	37	26	6	22	9	49	20	31
Rozman et al, 1984	329			NG			60	18	22
Geisler et al, 1991	540			NG			57	27	16
Angelopoulou et al, 1997	513	31	29	23	8	9	64	21	15

NG: not given

* From Pangalis et al, *Semin Hematol*; 36: 104-114, 1999

Λεμφαδενικά Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα Σταδιοποίηση

➤ Σύστημα Ann-Arbor



ΧΛΛ και Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα

Προγνωστικοί Παράγοντες

B-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

Πρόγνωση

- Μακροχρόνια Φυσική Ιστορία, καλοήθους πορεία
- Αρχική μακροχρόνια ύφεση
- Συνεχείς υποτροπές με υφέσεις συνεχώς μειούμενης διάρκειας
- Τελική ανάπτυξη χημειοανθεκτικότητας
- Μη ιάσιμα
- Διάμεση συνολική επιβίωση:
 - ΧΛΛ: >7 έτη
 - ΟΛ: >10 έτη
 - ΛΚΜ: 3 -5 έτη
 - ΛΟΖ: >10 έτη
 - ΛΠΛ: ~ 10 έτη

B-ΧΛΛ

Πρόγνωση

➤ Ποικίλουσα: Επιβίωση: μήνες έως 20 έτη

1/3 ασθενών → Δεν χρειάζονται ποτέ θεραπεία

1/3 ασθενών → Ήπια πορεία αρχικά, επιδείνωση και ανάγκη θεραπείας αργότερα

1/3 ασθενών → επιθετική πορεία από την διάγνωση και ανάγκη θεραπείας

Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

Προγνωστικά Συστήματα

ΧΛΛ

Πίνακας 1: Κλασσικοί Προγνωστικοί Παράγοντες στην ΧΛΛ

	Καλή Πρόγνωση	Κακή Πρόγνωση
Κλινικό Στάδιο Binet Rai	A 0, I	B, C II, III, IV
Διήθηση Μυελού Βιοψία Παρακέντηση	μη διάχυτη διήθηση < 80% λεμφοκύτταρα	διάχυτη διήθηση > 80% λεμφοκύτταρα
Λευκά	< 50	> 50
Προλεμφοκύτταρα	< 10	> 10
Χρόνος Δ/σμού Λεμφ.	> 12 μήνες	< 12 μήνες

ΧΛΛ

Προγνωστικά Συστήματα

Rai stage

Stage	Median survival (years)
0	>12
I	8-10
II	5-8
III-IV	5

Binet stage

Stage*	Median survival (years)	
	Mutated	Unmutated
A	>18	8
B,C	10	6.5
*17p deletion	3 years (irrespective of stage)	

Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

Προγνωστικά Συστήματα

ΧΛΛ

Πίνακας 2: Νέοι Προγνωστικοί Παράγοντες στην ΧΛΛ

	Καλή Πρόγνωση	Κακή Πρόγνωση
Δείκτες στον ορό (sTK, sCD23, β ₂ M)	φυσιολογικοί	αυξημένοι
Κυτταρογενετικοί	φυσιολογικός del (13q)	del (11q) del (17p)
Έκφραση του CD38	< 20% (ή <30%)	> 20% (ή >30%)
Γονίδια IgV _H	mutated	unmutated
Πρωτεΐνη ZAP-70	-	+

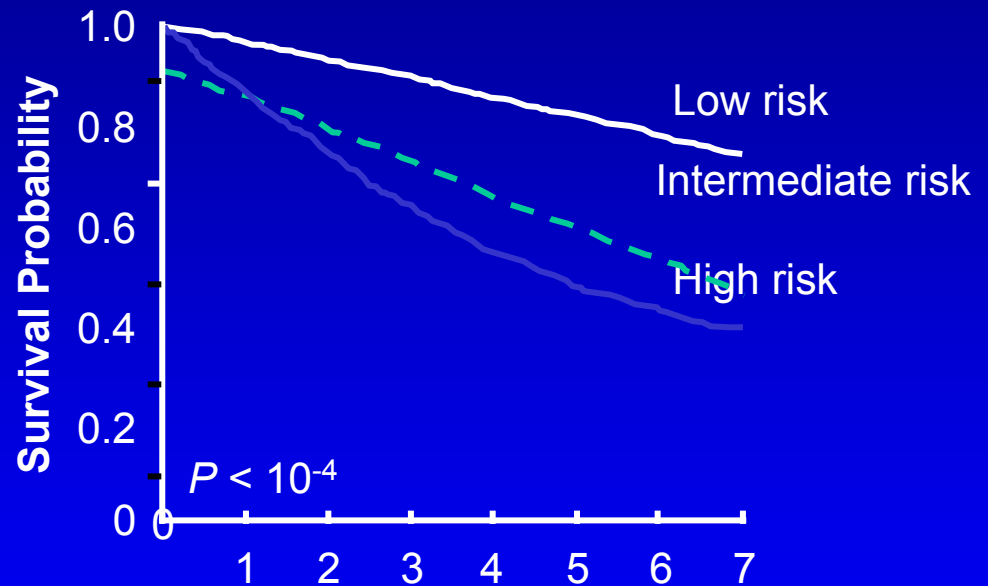
B-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

Προγνωστικά Συστήματα

Οζώδες Λέμφωμα

FLIPI: The Follicular Lymphoma International Prognostic Index

- N** No Nodal regions > 4
- L** Elevated LDH
- A** Age \geq 60 yrs
- S** Stage III/IV
- H** Hemoglobin < 120 g/L



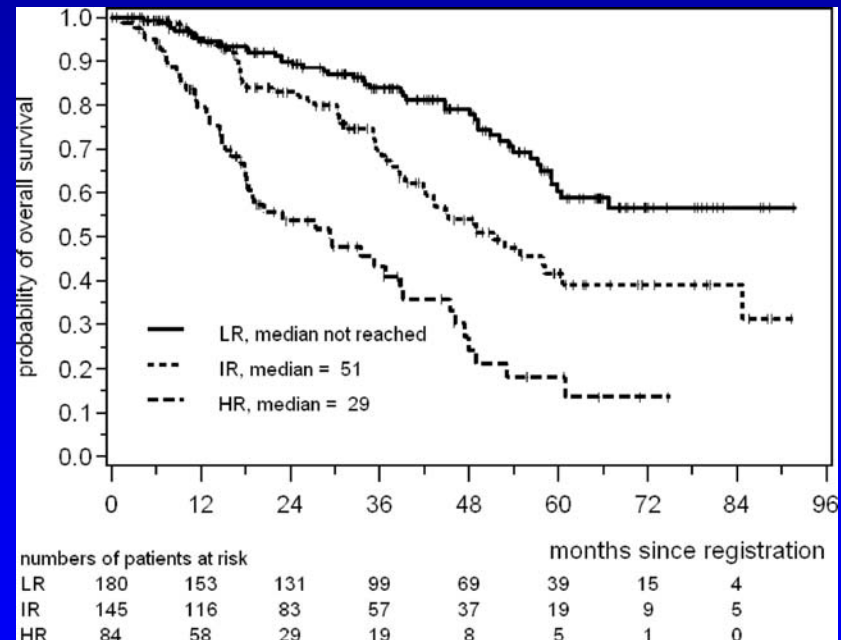
Risk Group	Factors, n	Patients, %	5-Yr OS, %	10-Yr OS, %
Low	0-1	36	90.6	70.7
Intermediate	2	37	77.6	50.9
High	3-5	27	52.5	35.5

B-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

Προγνωστικά Συστήματα

Λέμφωμα από Κύτταρα του Μανδύα

MIPI: The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index



Points	Age, y	ECOG	LDHULN	WBC, 10 ⁹ /L
0	<50	0-1	<0.67	< 6.700
1	50-59	—	0.67-0.99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1.000 - 1.49	1.000- 14.999
3	70	—	1.5000	15000

ΧΛΛ και Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα

Θεραπεία

Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

Βασικές Αρχές Θεραπείας (1)

Έναρξη θεραπείας μόνο επί ενδείξεων

- Μυελική ανεπάρκεια (αναιμία, θρομβοπενία)
- Γενικά συμπτώματα
- Ογκώδης νόσος
- Διαταραχή λειτουργίας οργάνων

Επί ασυμπτωματικής νόσου: παρακολούθηση

Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

Βασικές Αρχές Θεραπείας (2)

ΕΞΑΙΡΕΣΗ

Λέμφωμα από κύτταρα του Μανδύα

Συνδυάζει τα δυσμενή χαρακτηριστικά των χαμηλής και υψηλής κακοηθείας λεμφωμάτων

- Ανίατο νόσημα
- Επιθετική βιολογική συμπεριφορά στην πλειονότητα των περιπτώσεων
- Αναγκαιότητα άμεσης έναρξης θεραπείας

Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

Βασικές Αρχές Θεραπείας (3)

Το μονοκλωνικό αντίσωμα Rituximab (anti-CD20) αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο της αρχικής θεραπείας

- Αυξάνει το ποσοστό των υφέσεων
- Αυξάνει τη διάρκεια των υφέσεων
- Παρατείνει την επιβίωση των ασθενών
- Συνολικά έχει αλλάξει την φυσική ιστορία των νοσημάτων αυτών

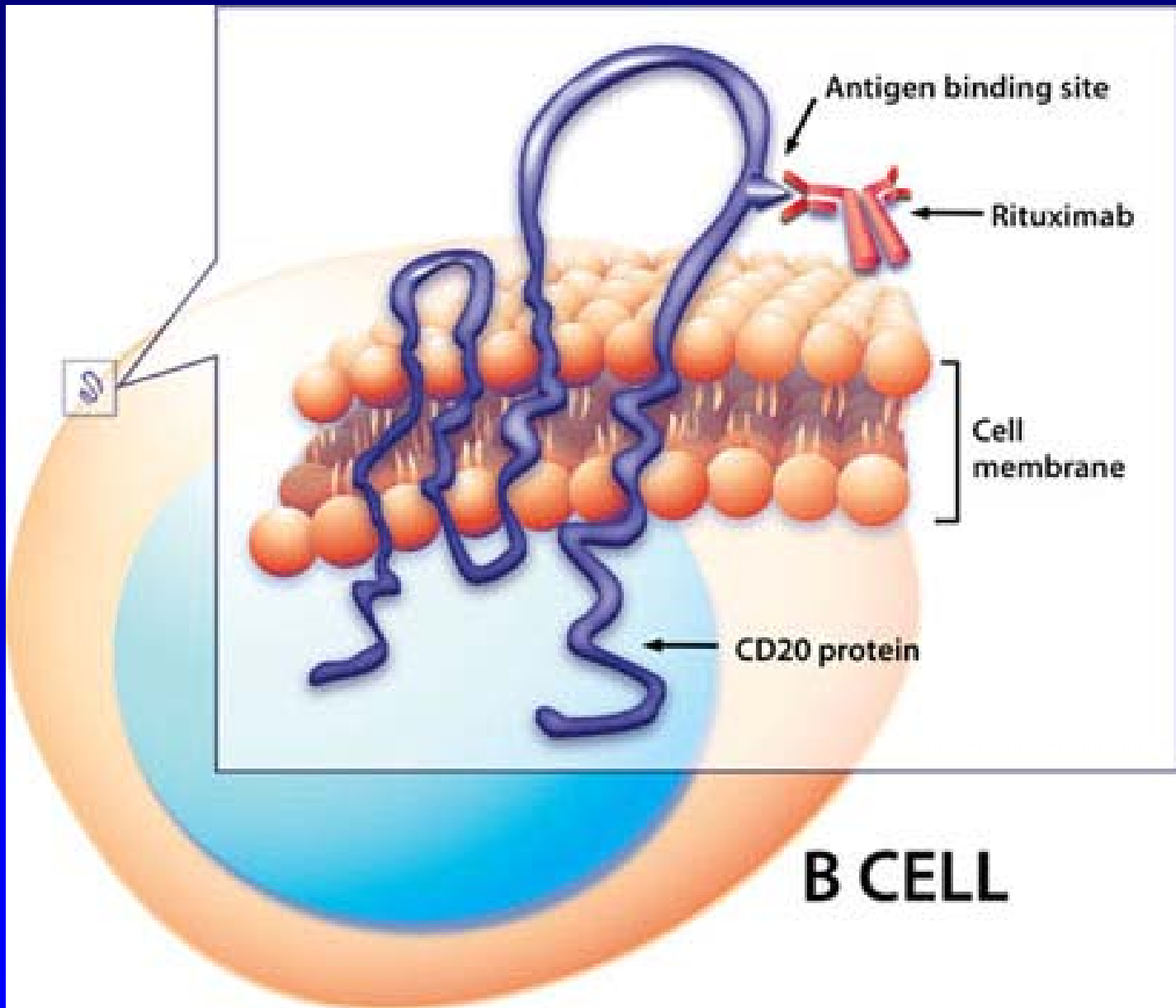
Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

Βασικές Αρχές Θεραπείας (4)

Η αρχική θεραπεία αποτελείται από:
Rituximab ± Χημειοθεραπεία

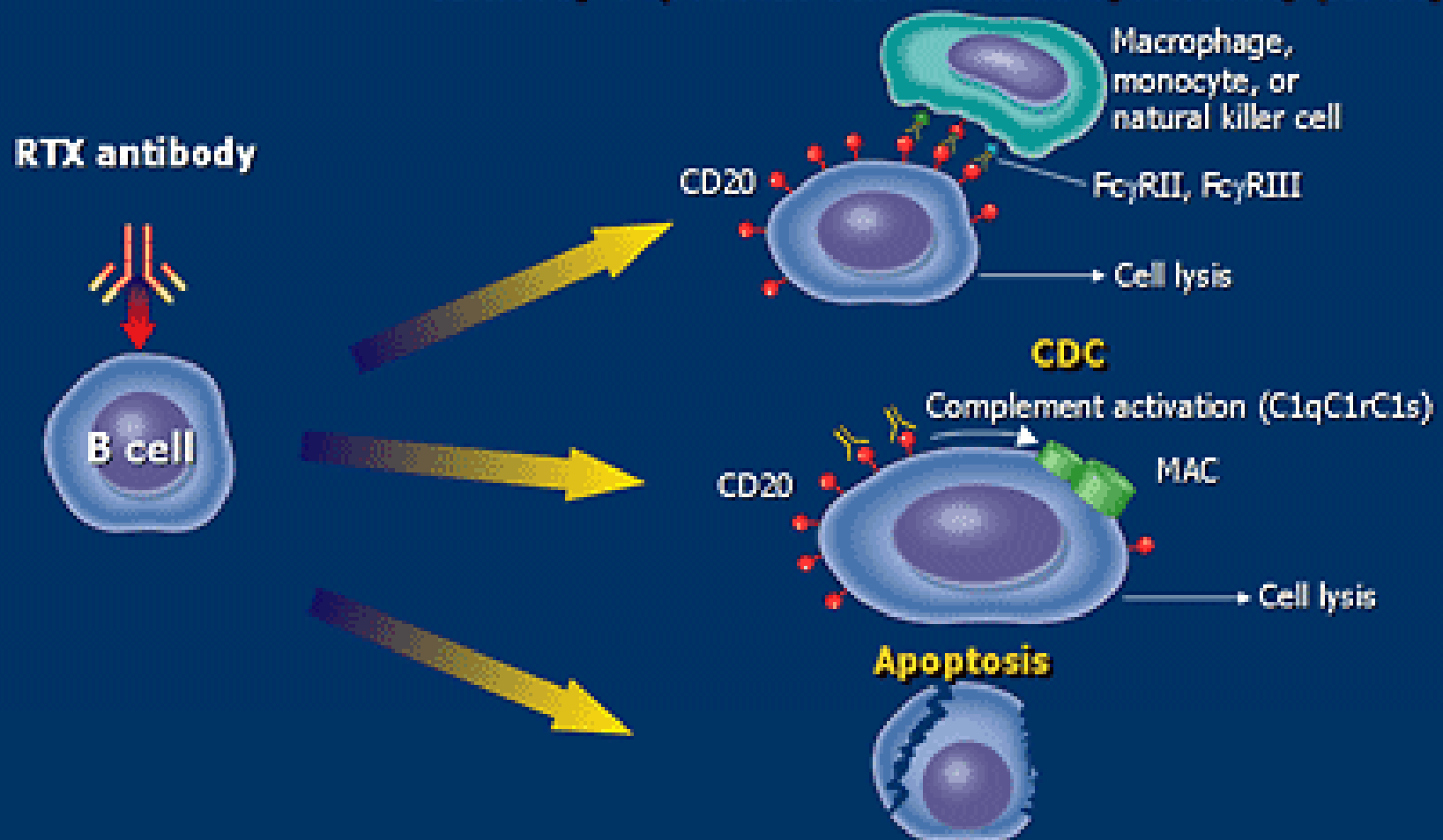
Η χημειοθεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει:

- Αλκυλιούντες παράγοντες (χλωρμαβουκίλη, κυκλοφωσφαμίδη)
- Σχήματα περιέχοντα ανθρακυκλίνη (CHOP)
- Σχήματα περιέχοντα ανάλογα πουρινών (fludarabine)
- Μπενταμουστίνη



Rituximab: Mechanism of Action

Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC)



Anderson DR et al. *Biochem Soc Trans.* 1997;25:705-708; Golay J et al. *Blood.* 2000;95:3900-3908; Reff ME et al. *Blood.* 1994;83:435-445; Clynes RA et al. *Nat Med.* 2000;6:443-446; Shan D et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2000;48:673-683; Silverman GJ et al. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1484-1492.

Β-ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ

ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

(ΧΛΛ)

B-ΧΛΛ

Επιδημιολογία

- ✓ Ο συχνότερος τύπος λευχαιμίας στο δυτικό κόσμο
 - ✓ Επίπτωση: 3-6/100,000 /έτος
- ✓ 25% όλων των λευχαιμιών
- ✓ 60% των λεμφοϋπερπλαστικών παθήσεων
- ✓ Διάμεση ηλικία 65-70 έτη
- ✓ Άνδρες:Γυναίκες 2:1

Β-ΧΛΛ

Θεραπεία 1ης γραμμής

Μελέτη CLL-8: fludarabine/cyclophosphamide/rituximab vs fludarabine/cyclophosphamide

Figure 1: Progression-free survival

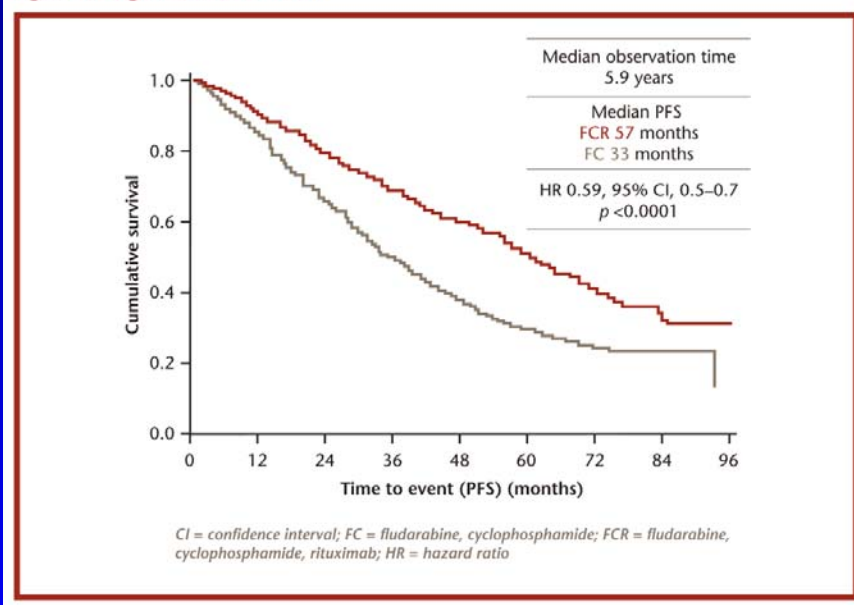
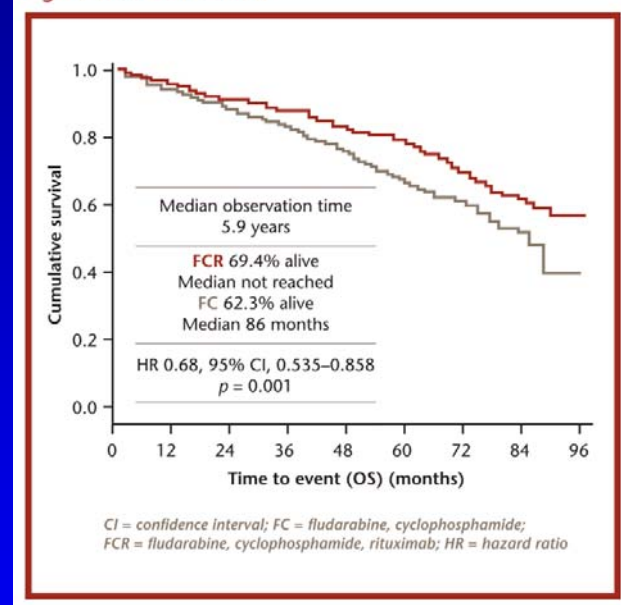


Figure 3: Overall survival



Ο συνδυασμός FCR θεωρείται ο πλέον δόκιμος για την θεραπεία 1ης γραμμής σε ασθενείς με ΧΛΛ <65 ετών

B-ΧΛΛ

Θεραπευτική Στρατηγική

- Σε ασθενείς < 65 ετών
 - Rituximab + Fludarabine + Cyclophosphamide (FCR)
- Σε ασθενείς >65 ετών ή ασθενείς με κακή κατάσταση ικανότητας
 - Rituximab + Χλωραμβουκίλη
 - Rituximab + Bendamustine
 - Ofatumumab + Χλωραμβουκίλη
 - Obinotuzumab + Χλωραμβουκίλη

B-ΧΛΛ

Θεραπευτική Στρατηγική

- Επιπλέον σε ασθενείς <55 ετών
 - Έλεγχος νέων προγνωστικών παραγόντων
 - Έλεγχος συμβατότητας
- Σε ασθενείς με έλλειψη του p53 (17p):
 - Alemtuzumab
 - Rituximab + υψηλές δόσεις κορτικοειδών
 - Ibrutinib
 - Αλλογενής Μεταμόσχευση

Οζώδες Λέμφωμα (ΟΛ)

Θεραπεία Οζώδους Λεμφώματος

Αρχικά Κλινικά Στάδια (I, II- μη ογκώδεις)

- 10-20% ασθενών
- Δυνητικά ιάσιμη νόσος
- **Ακτινοθεραπεία** προσβεβλημένου ή εκτεταμένου πεδίου
30-40cGy
- Με την εισαγωγή του PET η συχνότητα των αρχικών σταδίων πιθανώς να μειωθεί

Θεραπεία Οζώδους Λεμφώματος

Προχωρημένα Κλινικά Στάδια (II ογκώδεις, III, IV)

- 80-90% ασθενών
- Ανιατη νόσος
 - Νόσος Χαμηλού φορτίου = δεν χρήζει θεραπείας
 - Νόσος Υψηλού φορτίου = χρήζει θεραπείας

Θεραπεία Οζώδους Λεμφώματος

Προχωρημένα Κλινικά Στάδια (II ογκώδες, III, IV)

Νόσος Υψηλού Φορτίου
(με ένδειξη θεραπείας)

- Rituximab + Χημειοθεραπεία
- Rituximab Μονοθεραπεία
- Συντήρηση με Rituximab

Θεραπεία Οζώδους Λεμφώματος με Υψηλό Φορτίο Νόσου: R-ΧΘΠ έναντι ΧΘΠ

Study / Treatment	Pts	Fol-up	ORR/CR	p	TTP	p	OS	p
M39021 ¹								0.029
CVP								
R-CVP								
GLSG ²								0.049
CHOP								
R-CHOP								
M39023 ³								0.007
MCP								
R-MCP								
FL2000 ⁴								0.076
CHVP-IFN	183		73 (63)		34		70 (8)	
R-CHVP-IFN	175		84 (79)		66		79 (8)	

Η ανοσοχημειοθεραπεία (Rituximab + ΧΘΠ):

- Αυξάνει τα ποσοστά ανταπόκρισης
- Παρατείνει την επιβίωση ελεύθερη νόσου
- Επιφέρει πλεονέκτημα επιβίωσης
- Αποτελεί θεραπεία εκλογής στην 1^η γραμμή

¹ Marcus R et al. J Clin Oncol. 2008; 26: 4579-4586

² Buske C et al. ASH 2008, Blood. 2008; 112: abstract 2599

³ Herold M et al. Lugano Meeting 2011, Ann Oncol. 2011; abstract 020

⁴ Bachy E et al. Lugano Meeting 2011, Ann Oncol. 2011; abstract 021

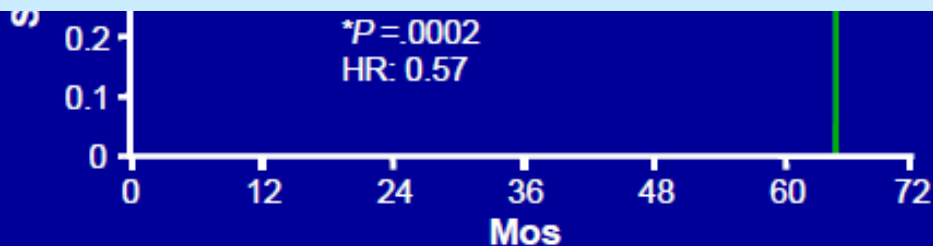
Θεραπεία Οζώδους Λεμφώματος με Υψηλό Φορτίο Νόσου: Ποια ΧΘΠ?

Bendamustine/Rituximab vs R-CHOP for Frontline Treatment of FL: PFS

Parameter	Bendamustine + Rituximab	R-CHOP	P Value
CR, %	40.1	30.8	.0323
			.02
			.02

Ο συνδυασμός Rituximab/Bendamustine υπερτερεί του R-CHOP

- ανταποκρίσεις
- διάρκεια των υφέσεων/ PFS
- αιματολογική τοξικότητα
- αλωπεκία



- Significantly less adverse events with bendamustine/rituximab: alopecia, paresthesias, stomatitis, erythema, allergic reactions, infectious complications

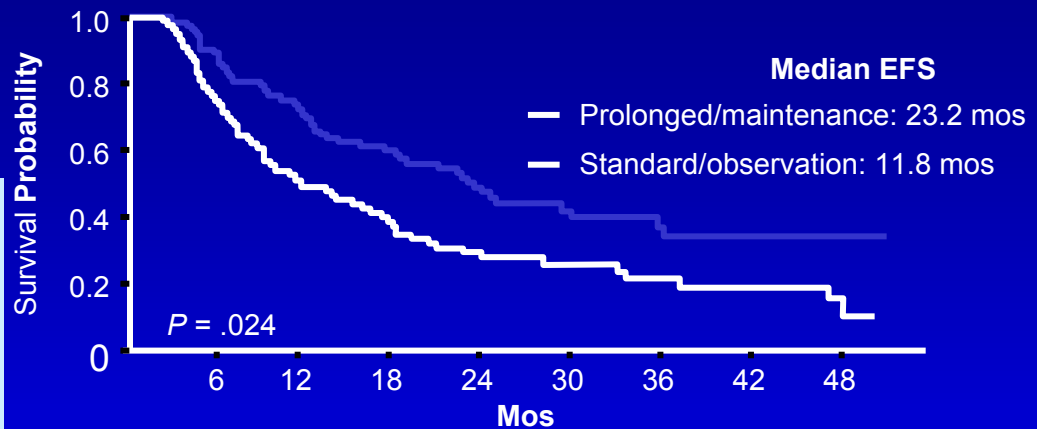
Θεραπεία Οζώδους Λεμφώματος

Προχωρημένα Κλινικά Στάδια (II ογκώδεις, III, IV)

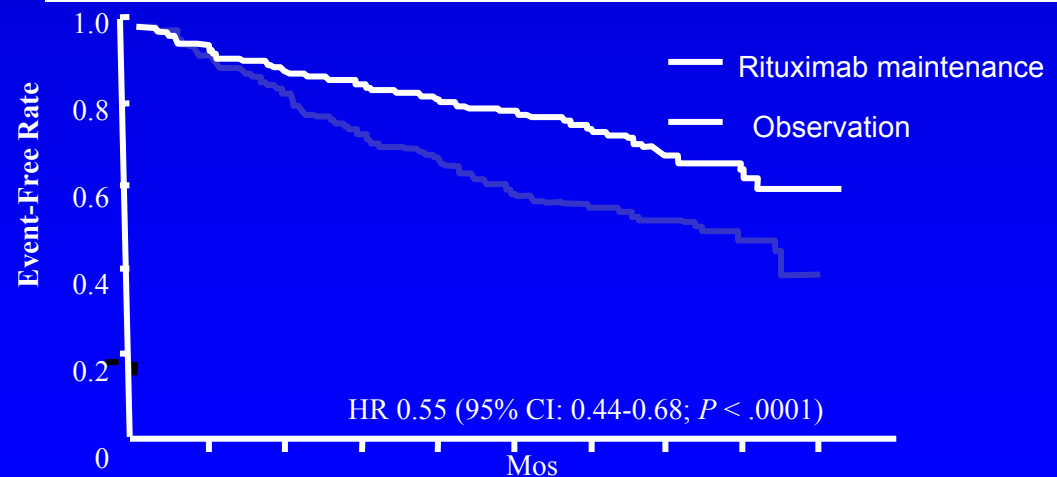
Η συντήρηση με
Rituximab / 2μηνο:

Παρατείνει την
επιβίωση ελεύθερη
νόσου

SAKK: Event-Free Survival



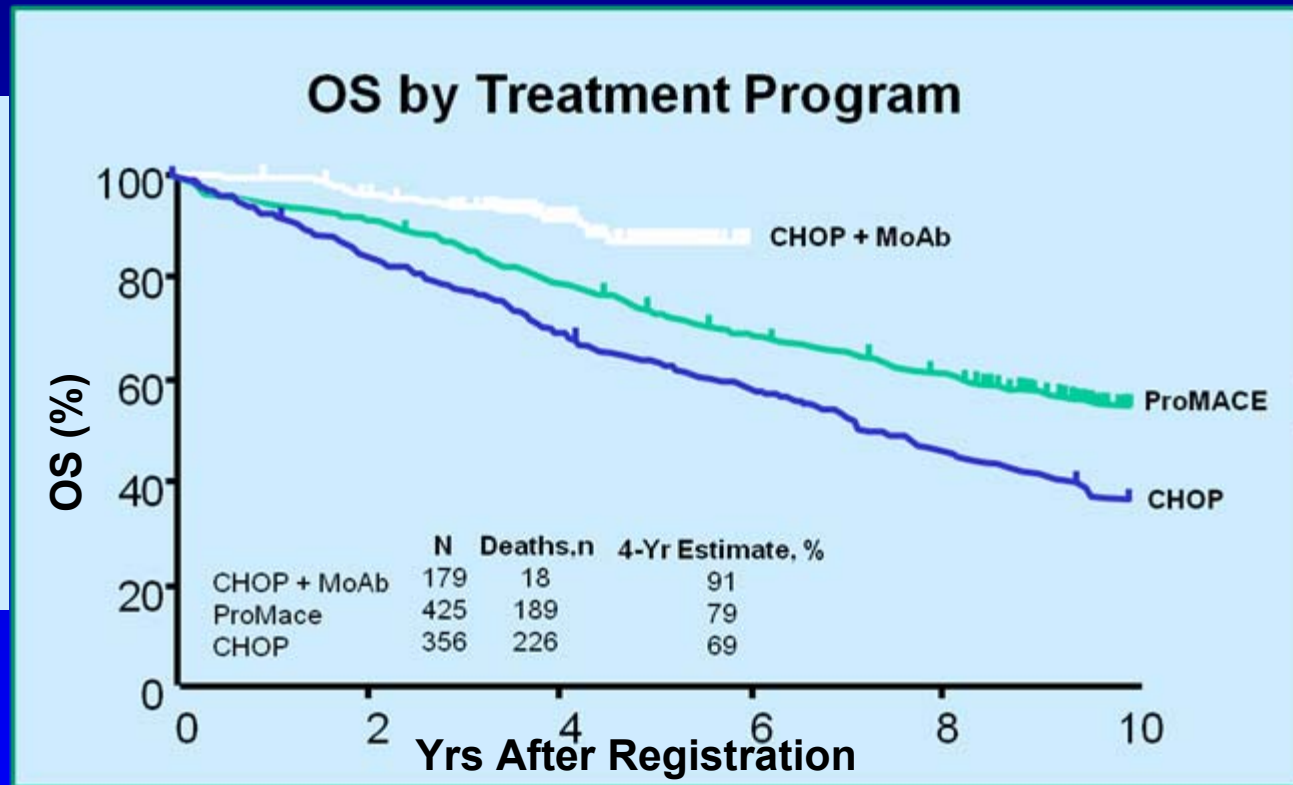
PRIMA: Progression-Free Survival



Θεραπεία Οζώδους Λεμφώματος

Προχωρημένα Κλινικά Στάδια (II ογκώδες, III, IV)

Η προσθήκη του Rituximab στην θεραπεία 1^{ης} γραμμής έχει αλλάξει την φυσική ιστορία του νοσήματος



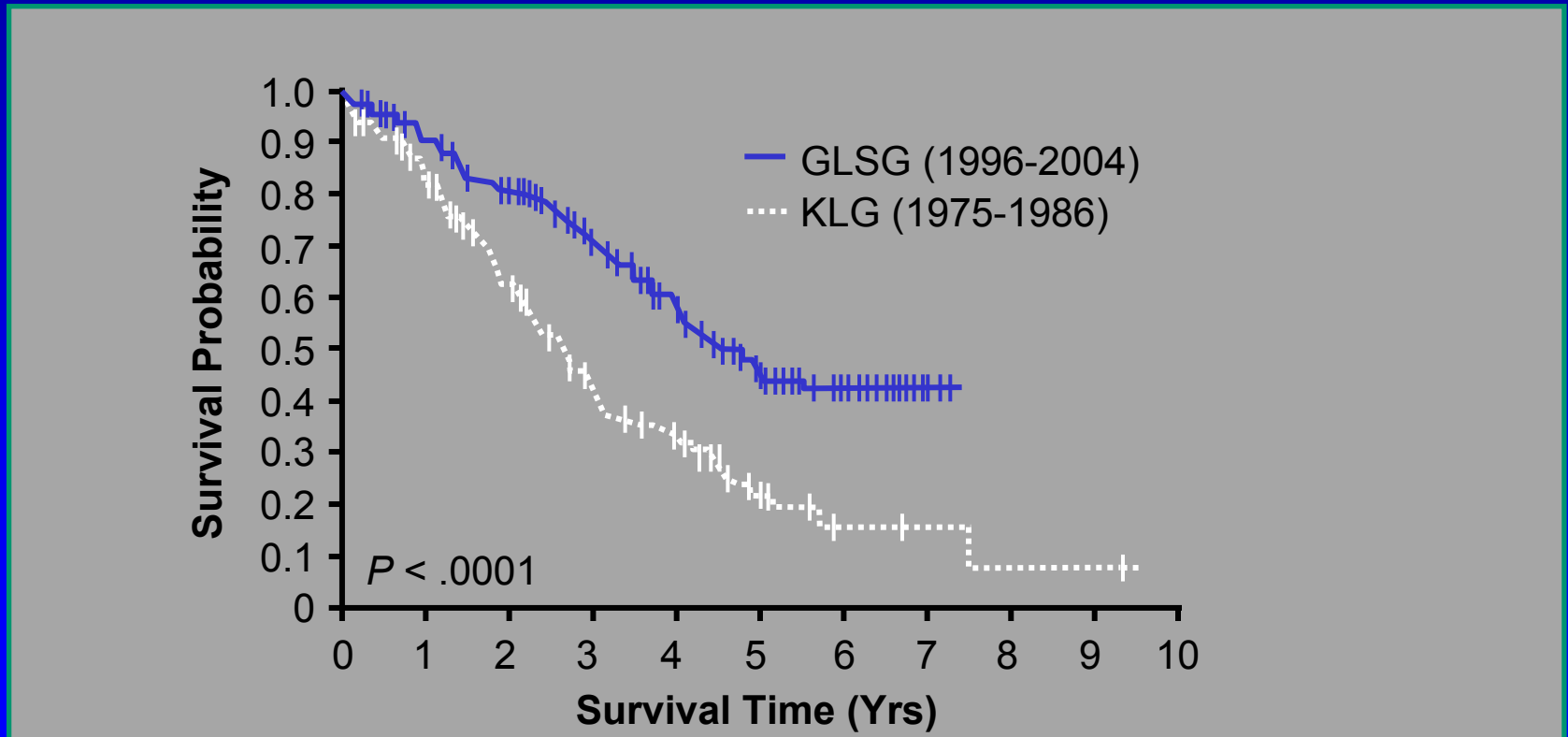
Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα
(ΛΚΜ)
Θεραπεία

ΛΚΜ - Θεραπεία

- Η χειρότερη πρόγνωση ανάμεσα στα Β-λεμφώματα
- Διάμεση επιβίωση: 3-4 έτη
- 8% εν ζωή στα 10 έτη
- Ανίατη νόσος
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη βέλτιστη θεραπεία
- Συνεχιζόμενο πεδίο έρευνας
- Εισαγωγή νέων θεραπευτικών παραγόντων

ΛΚΜ: Βελτίωση επιβίωσης

- Median OS 1975-1986: ~ 3 yrs
- Median OS 1996-2004: ~ 5 yrs



ΛΚΜ: Θεραπευτική Στρατηγική

- Δεν υπάρχει τεκμηριωμένη βέλτιστη θεραπεία
- 2 επιλογές:
 - Επιθετική
 - Μη επιθετική
- Η προσθήκη Rituximab στην ΧΘΠ βελτιώνει την έκβαση
- Η συντήρηση με Rituximab παρατείνει την διάρκεια της ύφεσης και βελτιώνει την συνολική επιβίωση

ΛΚΜ – Θεραπευτική Στρατηγική

Νέος ασθενής – Επιθετική βιολογική συμπεριφορά



Προσπάθεια επίτευξης ΠΥ

R-CHOP / R-DHAP/ R-HyperCVAD



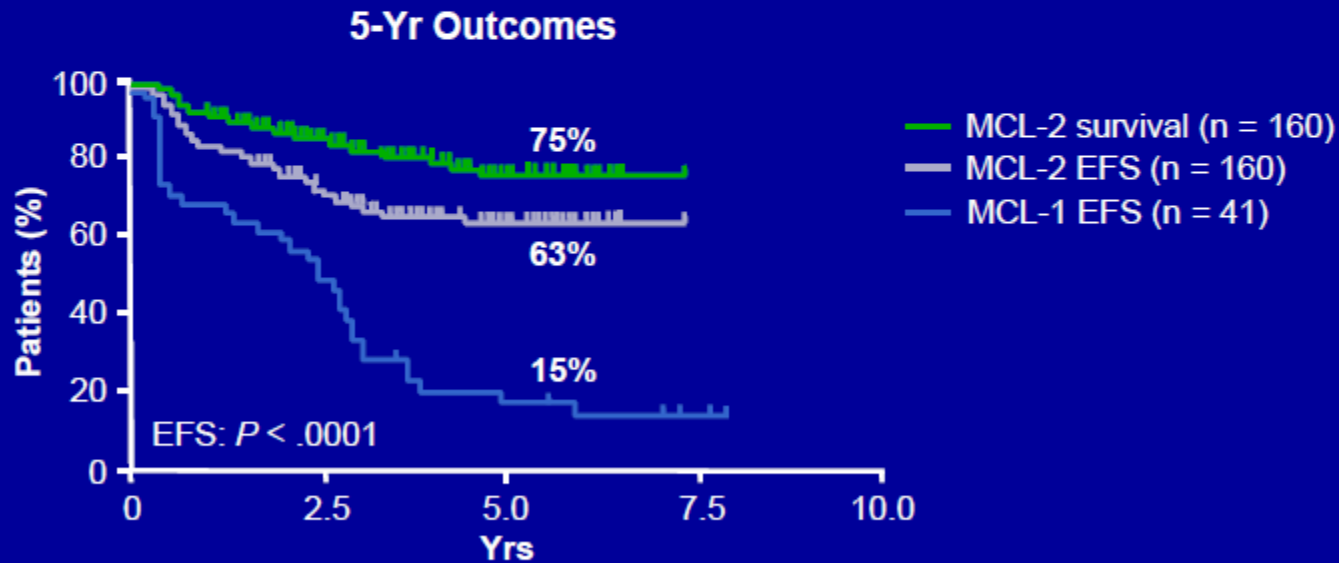
Μεγαθεραπεία + ΑΜΑΑΚ

- Σχήματα περιέχοντα υψηλές δόσεις Ara-C βελτιώνουν την έκβαση
- Βελτίωση της επιβίωσης χωρίς νόσο
- Αποτυχία ίασης - Συνεχείς υποτροπές

ΛΚΜ: Επιθετική Στρατηγική

Nordic Group: MCL ASCT Studies

- Median follow-up: only 3 yrs



ΛΚΜ – Θεραπευτική Στρατηγική II

Ηλικιωμένος ασθενής, ή ασθενής με συνυπάρχοντα προβλήματα

- R-CHOP
- R-Fludarabine, R-FCM
- R-Chlorambucil
- R-bendamustine

- Υπάρχει μια υποομάδα ασθενών που συμπεριφέρεται ως χαμηλής κακοηθείας λέμφωμα
 - Χαμηλός MIPI
 - Λευχαιμική εικόνα
- Δεδομένα από το τμήμα μας
 - R-chlorambucil: 95% αναπτόκριση, 89% 3-ετής επιβίωση χωρίς επιδείνωση νόσου

Σπληνικό Λέμφωμα Οριακής Ζώνης (ΣΛΟΖ)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΠΛΗΝΙΚΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ

1. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Αναφορές	Σύνολο Ασθενών	W+W (%)	ΔΕΕΕΝ (έτη)	5-ετής ΣΕ
Berger	59	20	3,8	
Iannitto	57	23	1-5+	
Troussard	100	32	3+	88
Mulligan	50	28	3,5+	
Parry-Jones	129	27	5+	
Arcaini	309	26		82
Thieblemont	81	24	3	
Καλπαδάκη	80	31	2	

➤ 20-30% των ασθενών δεν χρήζουν θεραπείας κατά την διάγνωση

➤ Η αναβολή της θεραπείας δεν φαίνεται να επηρεάζει την συνολική επιβίωση

➤ Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη θεραπείας κυμαίνεται από 2 έως >5 έτη

➤ Η 5-ετής συνολική επιβίωση είναι >80%

W+W: Παρακολούθηση

ΔΕΕΕΝ: Διάμεση επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου

ΣΕ: Συνολική επιβίωση

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΠΛΗΝΙΚΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ

2. ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ

- ❖ Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες από 4-7 έτη

Αναφορές	ΣΑ (%)	ΔΔΑ (έτη)
Iannitto	91	4
Troussard	75	3+
Mulligan	95	4+
Arcaini	100	-
Thieblemont	100	5+
Berger	-	6,8
Καλπαδάκη	96	3+

ΣΑ:Συνολική ανταπόκριση

ΔΔΑ: Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΠΛΗΝΙΚΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ

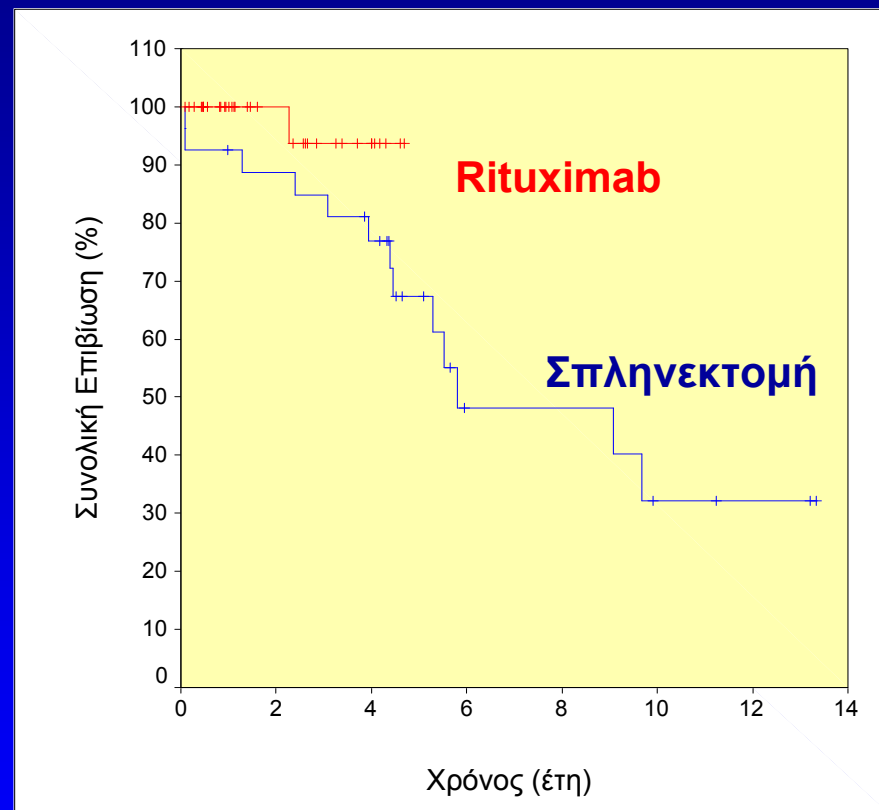
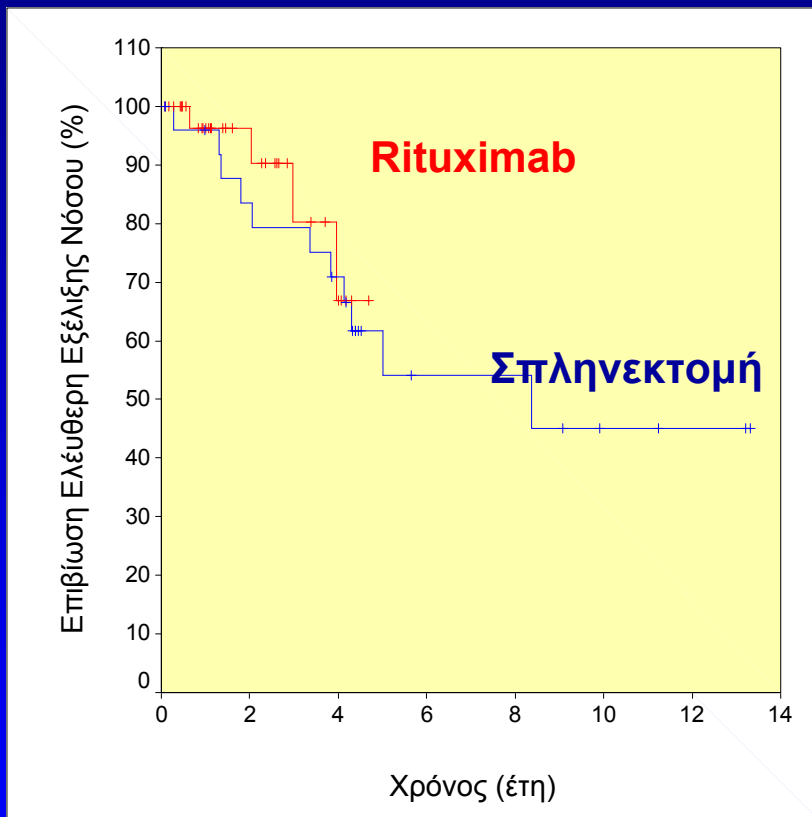
3. RITUXIMAB

ΑΝΑΦΟΡΑ	ΑΣΘ (#)	ΣΑ (%)	ΠΥ (%)	ΠΥ με (%)	ΔΠ (μήνες)	3-ετής ΕΕΕΝ (%)
Tsimberidou	25	88	31	12	36	86
Kalpadakis	16	100	69	19	30	
Benett	11	91	73	73	58	60
Καλπαδάκη**	36	92	45	11	30	90

* ΠΥμε: Μη επιβεβαιωθείσα ΠΥ, ΔΠ: Διάρκεια Παρακολούθησης

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΠΛΗΝΙΚΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ

RITUXIMAB vs ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ



Θεραπεία Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφωμάτων στην Υποτροπή

- R+ εναλλακτική χημειοθεραπεία
 - Fludarabine
 - CHOP
 - Bendamustine
 - Gemcitabine
- Σε νέους ασθενείς:
 - Μεγαθραπεία + ΑΜΑΑΚ
 - Αλλογενής Μεταμόσχευση

Ραδιοσημασμένα Μονοκλωνικά Αντισώματα:

- ^{90}Y -Ibritumomab
- Νέες θεραπείες

Στοχευμένες Θεραπείες στα Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

- ➔ Μονοκλωνικά Αντισώματα
- ➔ Αναστολείς πρωτεασώματος (Bortezomib)
- ➔ Αναστολείς m-TOR
- ➔ Ανοσοτροποποιητικοί Παράγοντες (Lenalidomide)
- ➔ Αναστολείς αποακετυλάσης των ιστονών
- ➔ Αναστολείς Κινασών

Στοχευμένες Θεραπείες στα Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

Μονοκλωνικά Αντισώματα έναντι του CD20

Εξέλιξη:

1^η γενεά: Rituximab (χιμαιρικό τύπου I)

Ofatumumab (ανθρώπειο τύπου I, μικρός βρ.)

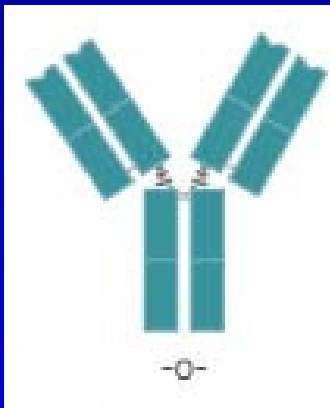
2^η γενεά (ανθρωποποίηση): Veltuzumab (ανθρωποποιημένο τύπου I)

Ocrelizumab (ανθρωποποιημένο τύπου I)

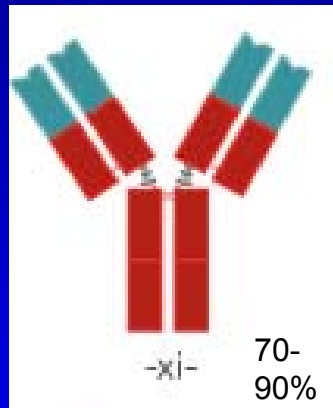
3^η γενεά (τροποποίηση κλάσματος Fc): **Obinutuzumab** (ανθρωποποιημένο τύπου II)

Στοχευμένες Θεραπείες στα Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

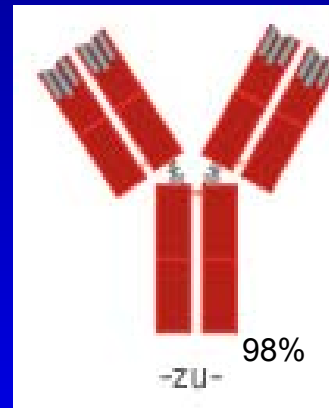
Μονοκλωνικά Αντισώματα Ονοματολογία



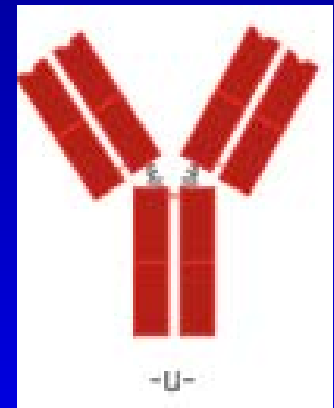
mouse: -o-mab



chimeric: -xi-mab



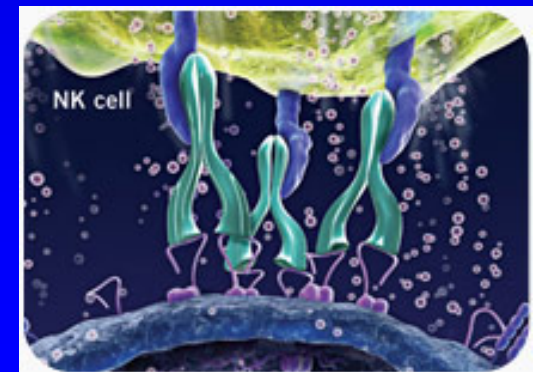
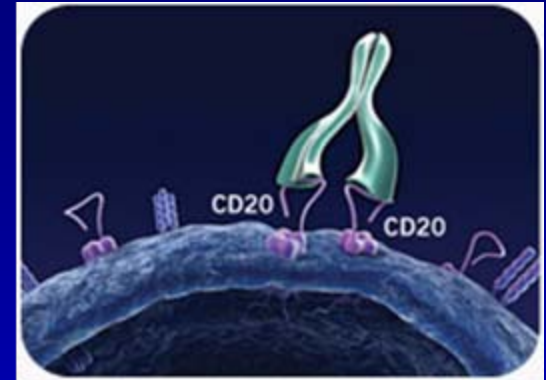
humanized: -zu-mab



human: -u-mab

GA101: Obinutuzumab

- Εξανθρωποποιημένο αντίσωμα
- Στρέφεται έναντι του CD20
- Υψηλή συγγένεια προς το CD20
- Glycoengineered: αλλαγές στα σάκχαρα του κλάσματος Fc
- ↑↑↑ ADCC
- ↑↑↑ κυτταρικού θανάτου

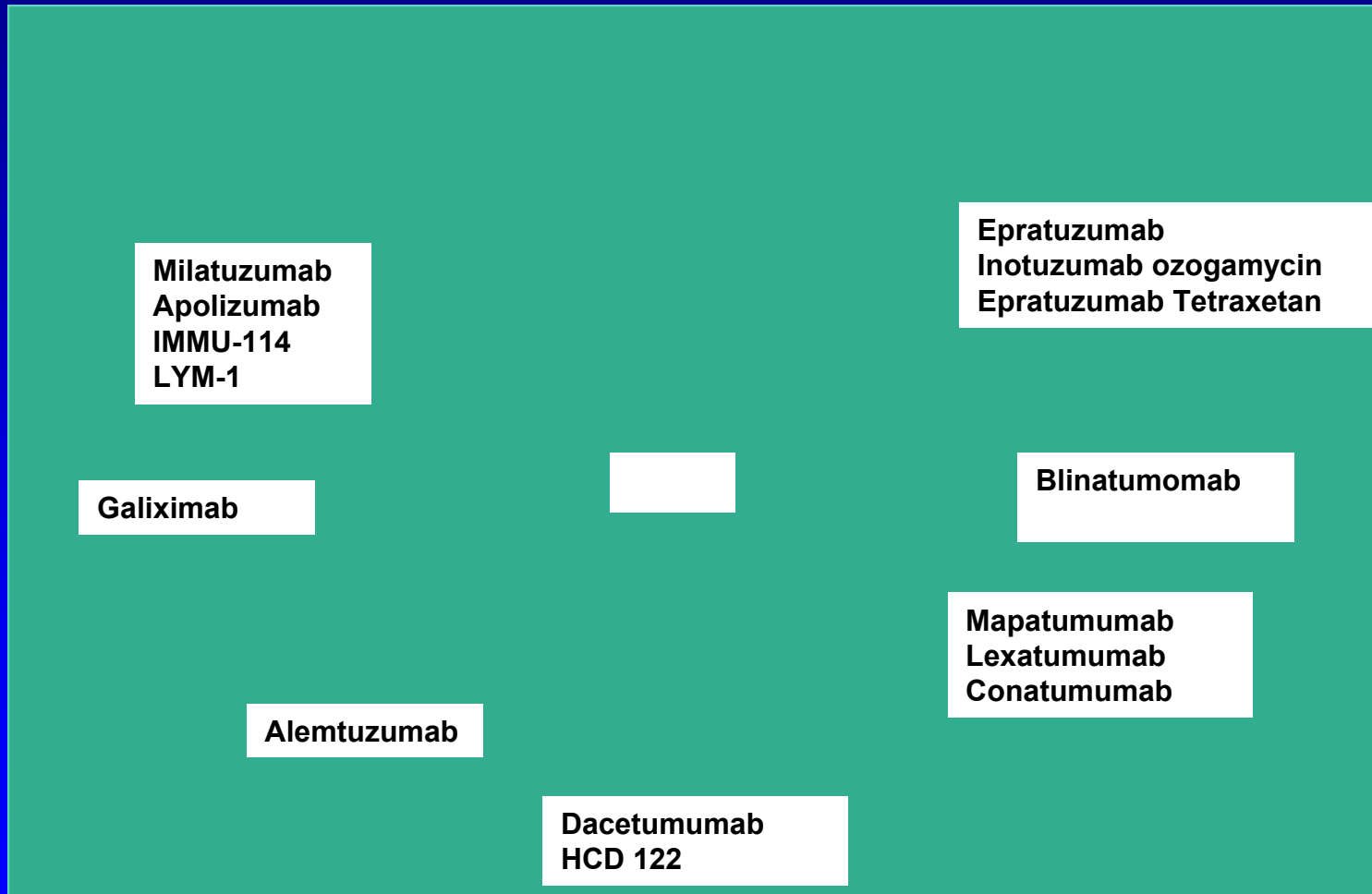


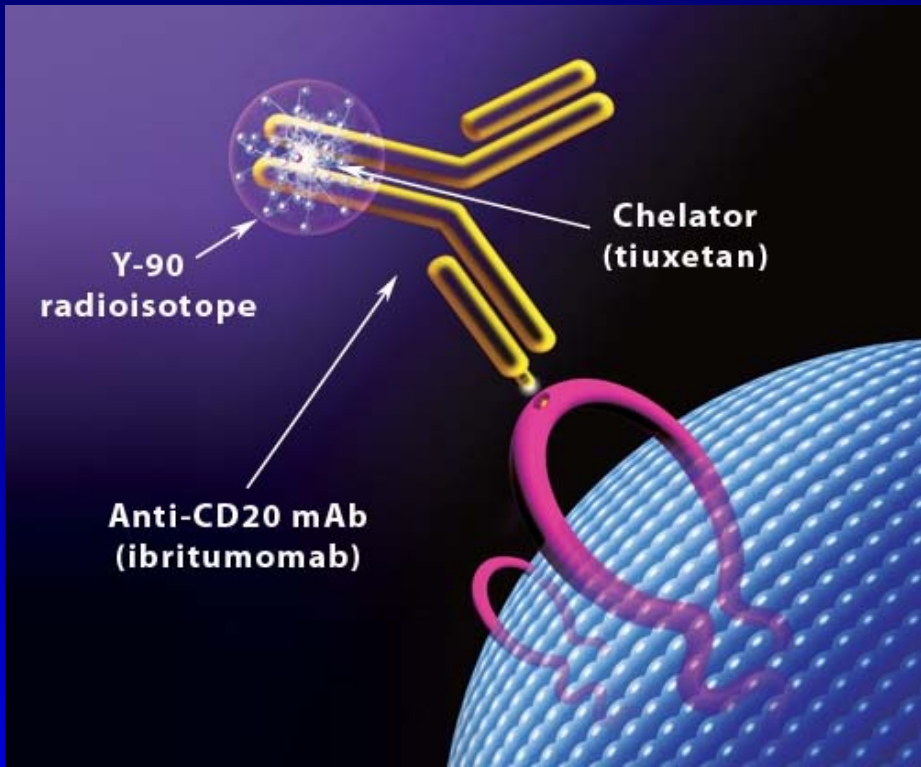
Στοχευμένες Θεραπείες στα Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα Μονοκλωνικά Αντισώματα - Εξέλιξη:

- Έναντι άλλων επιτόπων
- Ραδιοσήμανση
 - Y90 Ibritumomab (anti-CD20)
 - I131 Tositumomab tiuxetan (anti-CD20)
 - Y90 Epratuzumab tetraxetan (anti-CD22)
- Σύνδεση αντισωμάτων που εισέρχονται στο εσωτερικό του κυττάρου με κυτταροστατικά
 - Inotuzumab ozogamicin (anti-CD22 + calicheamicin)
 - Brentuximab vedotin (anti-CD30 + MMAE)
 - DCDS4501A (anti-CD79a +MMAE)
- Αγωνιστικά αντισώματα
 - Maratumumab (ευοδωτική δράση στον υποδοχέα TRAIL)
- Ανοσοτοξίνες
 - Denileukin Diftitox (diphtheria toxin + IL-2)

Στοχευμένες Θεραπείες στα Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

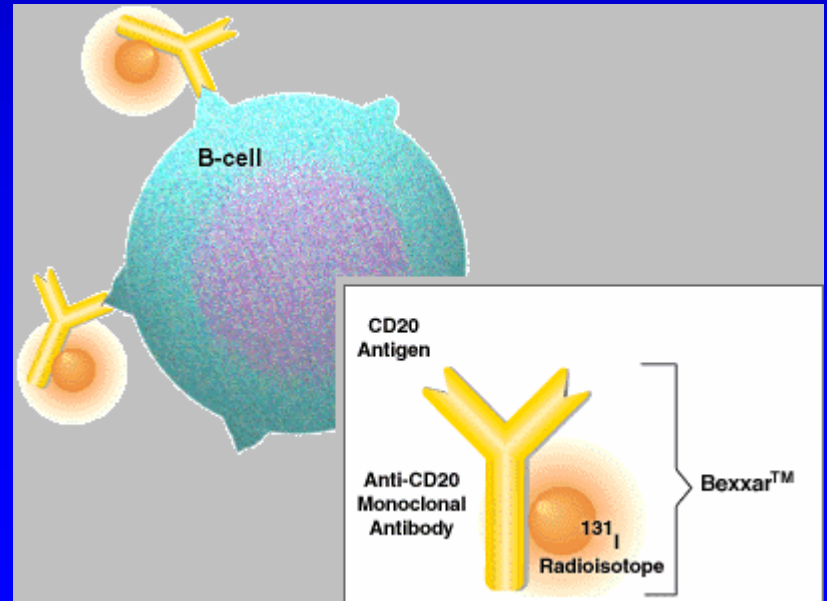
Μονοκλωνικά Αντισώματα έναντι άλλων στόχων





← ⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin)

¹³¹I-Tositumomab (Bexxar) →



Στοχευμένες Θεραπείες στα Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα Μονοκλωνικά Αντισώματα

ΧΛΛ

- Obinutuzumab + χλωραμβουκίλη vs Rituximab + χλωραμβουκίλη
 - Βελτίωση συνολικής ανταπόκρισης, πλήρων και μοριακών υφέσεων
 - Βελτίωση PFS κατά 11 μήνες

- Ofatumumab + χλωραμβουκίλη vs χλωραμβουκίλη
 - Βελτίωση συνολικής ανταπόκρισης, πλήρων και μοριακών υφέσεων
 - Βελτίωση PFS κατά 9 μήνες

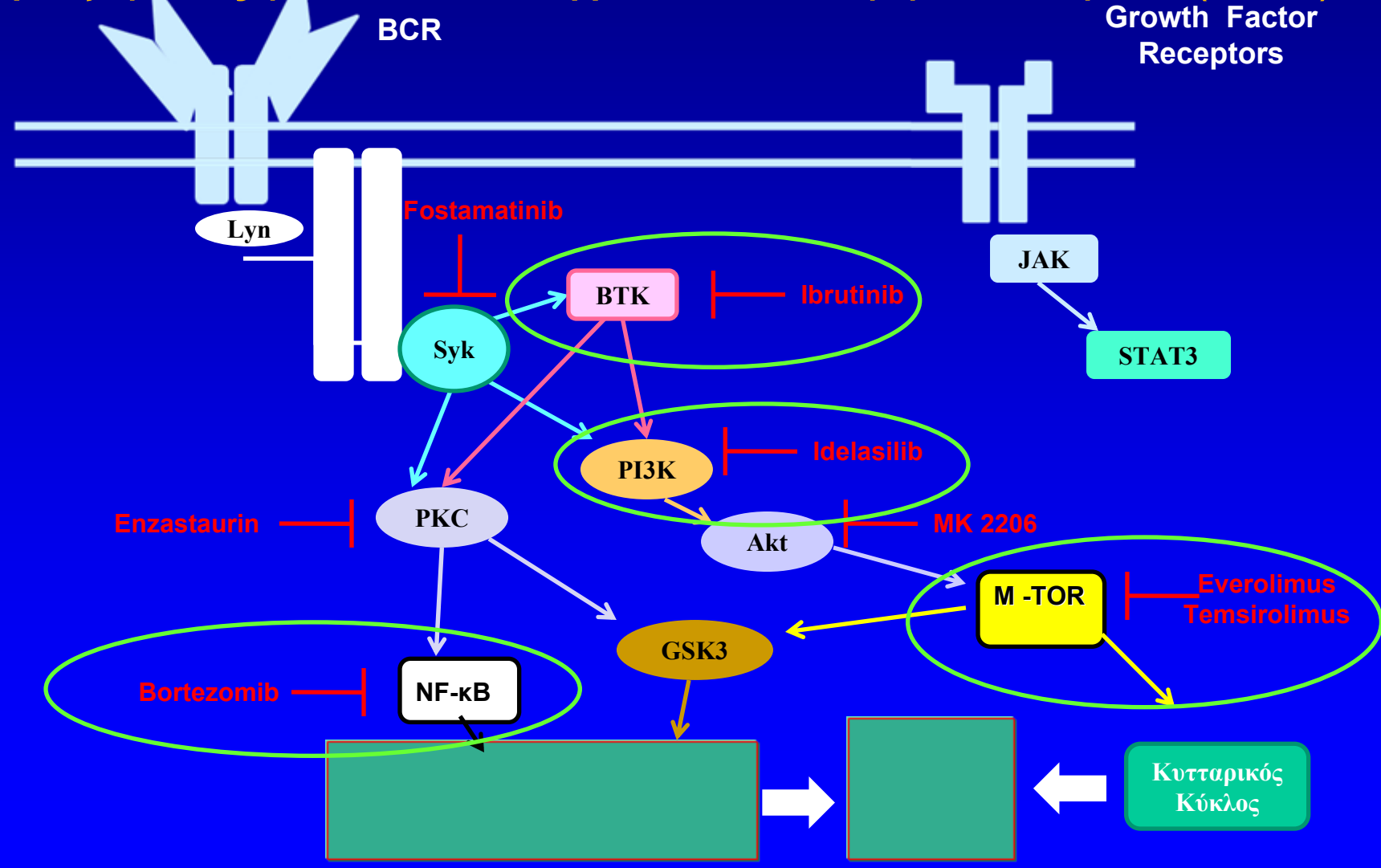
Χαμηλής Κακοηθείας Λεμφώματα

- Μέτρια δραστικότητα στα Rituximab-ανθεκτικά χαμηλής κακοηθείας λεμφώματα με PFS ~ 6 μήνες

Στοχευμένες Θεραπείες στα Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα

Αναστολείς Κινασών

σχετιζόμενες με τον υποδοχέα των Β-λεμφοκυττάρων (BCR)



Στοχευμένες Θεραπείες στα Β-Χρόνια Λεμφοϋπερπλαστικά Νοσήματα:

Παράγων	Νόσημα	Ανταπόκριση	Σχόλια
Ibrutinib	ΛΚΜ	75%	Έγκριση από τον FDA
	ΧΛΛ	70-90%, 2-ετής PFS: 75-85%	Έγκριση από τον FDA
Idelasilib	ΧΛΛ	56-97%	
Temsirolimus	ΛΚΜ	22-60%, PFS: 5-9 μήνες	Έγκριση στη υποτροπή
Everolimus	M. Waldenstrom	42%, 1-ετής PFS: >60%	
Bortezomib	ΛΚΜ	40-45%, PFS: 6-12 μην.	
Lenalidomide	ΛΚΜ ΧΛΛ	43-53%, 32-88% Μακρά διάρκεια υφέσεων	Ζητήματα ασφάλειας

Goy A, et al. J Clin Oncol. 2005;23: 667-675 2, O'Connor OA, et al. J Clin Oncol. 2005;23: 676-684, Ribrag V, et al. Blood. 2010;116: Abstract 768 , Di Bella N, et al. Blood. 2010;115: 475-480 , Sacchi S, et al. Blood. 2010;116: Abstract 1801, de Vos S, et al. J Clin Oncol. 2009;27: 5023-5030, Witzig TE Leukemia 2011;25:341-7, YeeKW, Clin Cancer Res 2006;12: 361-68, Tobinai K, et al. Int J Hematol. 2010;92: 563-570, Ghobrial IM J Clin Oncol 2010; 28: 1408-14, Chen RW, ASH 2012; abstract: 3698, Evens A ASH 2012; abstract: 55, Friedberg JW, et al. Blood. 2011;117: 2807-2812, Sehn L et al. J Clin Oncol. 2011; 29: 3396-3401, Witzig TE J Clin Oncol 2005; 23: 5347-56, Ansell SM Cancer 2008; 113:508-14, Ansell SM, Lancet Oncol. 2011;12: 361-8, Hess G, et al. J Clin Oncol. 2009;27:3822-3829, Wang M, ASH 2012: abstract: 2751