

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ
ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

ΜΑΡΙΝΑ ΣΙΑΚΑΝΤΑΡΗ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΕΚΠΑ

Δερματικά λεμφώματα-Αρχική προσέγγιση

- Τα δερματικά λεμφώματα είναι σπάνιες παθήσεις, οι αντιδραστικές δερματικές διηθήσεις πιο συχνές
- Η δερματική λεμφική διήθηση αποτελεί πρόκληση για τον παθολογοανατόμο
- Οι δερματικές βιοψίες είναι συνήθως μικρές, οι πιθανές διαγνώσεις πολλές
- Συχνά χρειάζονται πολλές βιοψίες και από διαφορετικές θέσεις στον ίδιο ασθενή για ασφαλή διάγνωση.

Δερματικά λεμφώματα-Αρχική προσέγγιση II

- Οι μιμητές του δερματικού λεμφώματος (ψωρίαση, παραψωρίαση, λειχηνοειδής δερματίτις) αντιμετωπίζονται συχνά με την ίδια αρχική θεραπεία
- Τα περισσότερα λεμφώματα είναι καλής πρόγνωσης, δεν χρήζουν επιθετικής θεραπείας
- Κάποιοι υπότυποι εξαιρετικά επιθετικοί, η σωστή διάγνωση κρίσιμης σημασίας, με σοβαρό αντίκτυπο στην πορεία των ασθενών
- Η διάγνωση απαιτεί συνεργασία έμπειρου κλινικού και αιμοπαθολογοανατόμου

B-Πρωτοπαθή Δερματικά Λεμφώματα

- **25% των δερματικών λεμφωμάτων**
- **Προσεκτική σταδιοποίηση για αποκλεισμό συστηματικού λεμφώματος με δευτεροπαθή διήθηση του δέρματος**
- **Συναινετική ταξινόμηση: WHO-EORTC**

Primary Cutaneous B-cell Lymphomas

New WHO-EORTC Classification	
Indolent	Marginal zone B-cell lymphoma
	Follicle center lymphoma
Intermediate Aggressive	Diffuse large B-cell lymphoma, leg-type
	Diffuse large B-cell lymphoma, other

Blood
2005;105:
3768-85

WHO
monogram,
4th Ed, 2008

Most primary cutaneous CBCL are "good" except DLBCL, leg-type/other

Πρωτοπαθή Δερματικά λεμφώματα από T-λεμφοκύτταρα Ταξινόμηση κατά WHO 2016

Cutaneous (CTCL)

- **Mycosis fungoides**
- Sézary syndrome
- **Primary cutaneous CD30⁺ LPD**
 - Lymphomatoid papulosis (LYP)
 - Primary cutaneous ALCL (C-ALCL)
- Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma
- **Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma**
- Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell LPD
- Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma
- Hydroa vacciniforme-like LPD

Primarily extranodal

- Extranodal NK/TCL, nasal type (ENKTL)
- Enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL)
- Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL)
- Indolent T-cell LPD of the GI tract
- Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTL)
- Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL)
- Systemic EBV⁺ T-cell lymphoma of childhood

Πρωτοπαθή δερματικά T-λεμφώματα

Ορισμός: Εξωλεμφαδενικά μη Hodgkin λεμφώματα προερχόμενα από κακοήθη κλωνικά ώριμα λεμφοκύτταρα, τα οποία διηθούν το δέρμα

WHO – EORTC ταξινόμηση πρωτοπαθών δερματικών T και NK/T λεμφωμάτων

Ιστολογικός τύπος	Συχνότητα (%)	5ετής επιβίωση (%)
Ποικιλίες σπογγοειδούς μυκητίασης		
Κλασική	44	88
Θυλακιοτρόπος	4	80
Πατζετοειδής δικτύωση	<1	100
Χαλαρό κοκκιωματώδες δέρμα	<1	100
Σύνδρομο Sezary	3	24
T-λευχαιμία / λέμφωμα ενηλίκων	2.5 (HTLV-1)	Επιθετικό
Πρωτοπαθείς CD30+ λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες	20	95-100
T λέμφωμα τύπου υποδοριίτιδας	1	82
Εξωλεμφαδενικό NK/T λέμφωμα, ρινικού τύπου	<1	Επιθετικό
Σπάνιοι τύποι πρωτοπαθών δερματικών περιφερικών T-λεμφωμάτων, μη περαιτέρω ταυτοποιούμενων	<6	16-75

Δερματικά λεμφώματα-Αρχική προσέγγιση III

- **Ηλικία**
 - ✓ Η σπογγοειδής μυκητίαση και το σύνδρομο Sezary >55-60 ετών
 - ✓ LyP και pCALCL σε νεαρότερες ηλικίες και παιδιά
 - ✓ B λεμφώματα κυρίως 40-50 ετών
 - ✓ πολύ σπάνια σε παιδιά και σχεδόν αποκλειστικά οριακής ζώνης

Δερματικά λεμφώματα-Αρχική προσέγγιση IV

- Προέλευση ασθενούς
- ✓ Μερικές γεωγραφικές περιοχές εμφανίζουν συσχέτισμό με συγκεκριμένα λεμφώματα
- ✓ Ιαπωνία, Κεντρική και Νότιος Αμερική: HTLV-1
- ✓ Η λοίμωξη ευθύνεται για την ανάπτυξη Τ-λεμφώματος/λευχαιμίας ενηλίκων (ATLL)
- ✓ Ασία, Μεξικό, Κεντρική-Νότιος Αμερική: EBV σε νεαρή ηλικία
- ✓ Λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή Hydroa Vacciniforme-like
- ✓ Εξωλεμφαδενικό NK/T λέμφωμα

Kataoka K, Nat Genet 2015;47(11): 1304

Au WY, Blood 2009;113(17):3931

ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟ ΝΚ/Τ ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΥΠΟΥ ΡΙΝΟΣ

- Ασία, εγγενείς πληθυσμός Μεξικού, Κεντρική, Νότια Αμερική
- EBV+
- Κυτταρίτις προσώπου, ρινική κοιλότητα με επέκταση βλάβης στον ρινοφάρυγγα, ιγμόρεια, κόγχους, στοματική κοιλότητα και οροφάρυγγα.
- Μαλακά μόρια, ΓΕΣ, όρχεις
- Κύτταρα διαφόρου μεγέθους
- CD2+, CD5-, CD56+, sCD3-, CD30+ (30%), EBER+, TCR germline
- Πτωχή πρόγνωση (στάδιο, IPI, ↑EBV DNA, ↑Ki-67)



Choi Y-L, BJD 2008

Δερματικά λεμφώματα-Αρχική προσέγγιση V

- **Ανοσολογική Κατάσταση Ασθενούς**
- ✓ **Ανοσοανεπάρκεια, HIV, μεταμόσχευση**
- ✓ **EBV-DLBCL, πλασμαβλαστικό λέμφωμα, Λέμφωμα κοιλοτήτων (PEL)**
- ✓ **Η ευρεία χρήση νεότερων βιολογικών παραγόντων (anti-TNF)**
- ✓ **Νοσήματα συνδετικού ιστού (subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma)**
- ✓ **Ψευδολεμφώματα συνδεόμενα με φαρμακευτικούς ή λοιμώδεις παράγοντες/παράγοντες (αντιεπιληπτικά, HSV, ψώρα, σύφιλη, μολυσματική τέρμινθος)**

Knight JS, J Clin Oncol 2009

Seckin D, G Ital Dermatol Venereol 2014

Bosisio F, Am J Surg Pathol 2015

Δερματικά λεμφώματα-Αρχική προσέγγιση VI

- Κλινική εικόνα-σημαντική συμβολή στη διάγνωση
 - ✓ Κηλίδες και πλάκες, σε σημεία σώματος μη εκτεθειμένα στον ήλιο
 - ✓ Δεν ανταποκρίνονται σε τοπική εφαρμογή κορτικοειδών ή υποτροπιάζουν σύντομα μετά από αρχική βελτίωση→πιθανό λέμφωμα
 - ✓ Ποικιλόδερμα (ατροφία επιδερμίδας)
 - ✓ Ανταπόκριση στο ηλιακό φως
 - ✓ Ερυθροδερμία με κνησμό. ΠΡΟΣΟΧΗ δεν είναι αποκλειστική του λεμφώματος
 - ✓ Όγκοι-λεπτομερές ιστορικό και προσεκτική εξέταση για προηγούμενες πλάκες ή συνύπαρξη με όγκους (MF σε μετατροπή ή νέα διάγνωση cALCL)

Gru AA, Arch Pathol Lab Med 2019
Bagot M, Br J Dermatol 2017
Vergier B, Blood 2000

ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΣΜ



ΣΠΟΓΓΟΕΙΔΗΣ ΜΥΚΗΤΙΑΣΗ ΜΕ ΚΗΛΙΔΕΣ-ΠΛΑΚΕΣ



Αιματολογικό Ιατρείο, Α' Παθολογική Κλινική

ΘΥΛΑΚΙΟΤΡΟΠΟΣ-ΟΓΚΟΜΟΡΦΗ ΣΜ



ΣΥΝΔΡΟΜΟ SEZARY



ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΒΛΑΤΙΔΩΣΗ/ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ



Αιματολογικό Ιατρείο, Α΄ Παθολογική Κλινική

ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΣΜ ΣΕ ΜΕΓΑΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ



Αιματολογικό Ιατρείο, Α' Παθολογική Κλινική

Δερματικά λεμφώματα-Αρχική προσέγγιση VII

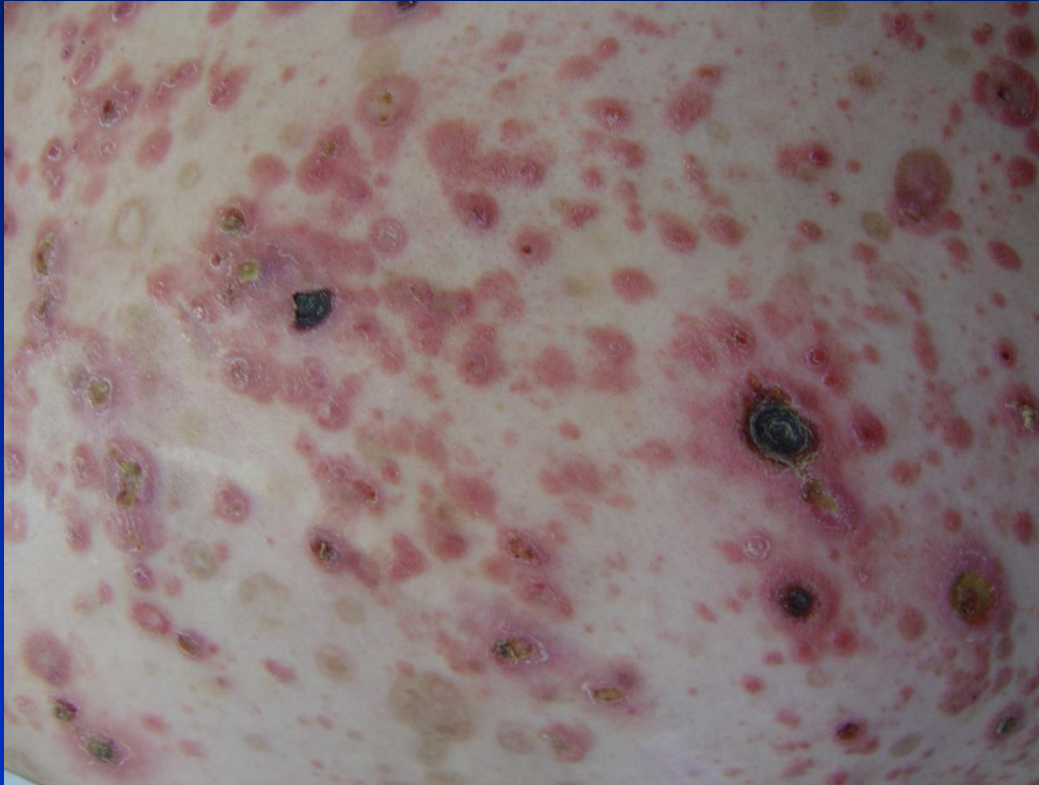
- Μεμονωμένη βλάβη (συνήθως οζίδιο) στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου, σε άτομο ηλικίας 50-60 ετών→λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή από κύτταρα μικρού-μέσου μεγέθους CD4+ →εξαιρετική πρόγνωση
- Οζίδια-όγκοι κεφαλής-τραχήλου→λέμφωμα από τα βλαστικά κέντρα
- Μικρές βλατίδες, σε ομάδες, υφίενται αυτόματα σε 1-3 μήνες, με ή χωρίς εξέγκωση→ίσως LyP
- Βλατιδώδες εξάνθημα κυρίως στον κορμό και στα άκρα→λέμφωμα οριακής ζώνης

Δερματικά λεμφώματα-Αρχική προσέγγιση VIII

- Πολλαπλά οζίδια με εξέλκωση, με συστηματικά συμπτώματα: σπάνιο αλλά επιθετικό πρωτοπαθές δερματικό γδ Τ-λέμφωμα
- ✓ προσοχή αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο
- ✓ Η χημειοθεραπεία δεν προσφέρει ίαση
- ✓ Κατάλληλοι ασθενείς πρέπει να οδηγούνται σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού
- ✓ ΔΔ: επιθετικό CD8+ επιδερμοτροπικό λέμφωμα, που εμφανίζεται και στα άκρα και στους βλεννογόνους

Guitard J, Am J Surg Pathol 2012
Berti E, Am J Pathol 1999

CD8+ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟ ΕΠΙΔΕΡΜΟΤΡΟΠΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ



Αιματολογικό Ιατρείο, Α' Παθολογική Κλινική

CD4+ CD56+ ΑΙΜΑΤΟΔΕΡΜΙΚΟ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ



Πρωτοπαθές Δερματικό Λέμφωμα από Β-κύτταρα (PCBCL) Προγνωστικοί Παράγοντες

- Η σταδιοποίηση κατά TNM περιγράφει την έκταση της νόσου.
- Η σταδιοποίηση στα PCBCL είναι άγνωστης προγνωστικής σημασίας
- Η ιστολογική διάγνωση παραμένει ο σημαντικότερος παράγων κινδύνου.
- Το PCMZL και το PCFCL έχουν 5-ετή επιβίωση ειδική για τη νόσο $\geq 95\%$
- PCLBC-LT $\approx 50\%$
- ✓ Διπλή έκφραση bcl-2, c-myc
- ✓ Μεταλλάξεις MYD88
- ✓ Πολυεστιακή νόσος

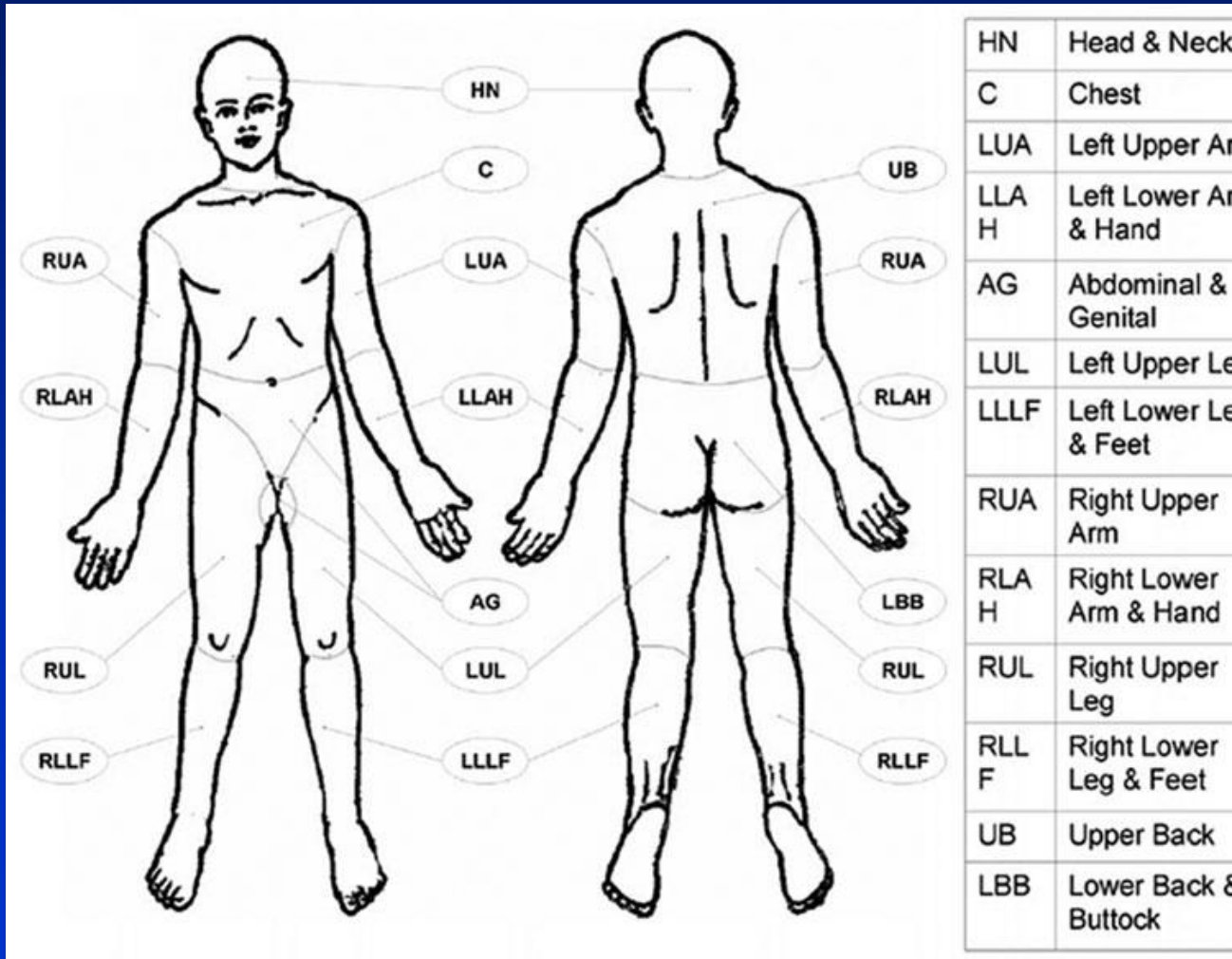
Grange F, J Clin Oncol 2001. Smith BD, J Clin Oncol 2005. Grange F, Blood 2004. Menguy S, Mod Pathol 2018. Pham-Letard A, JAMA Dermatol 2014

PCBCL- Προγνωστικοί Παράγοντες (II)

- Η σταδιοποίηση πρέπει να περιλαμβάνει:
 - ✓ Εργαστηριακό έλεγχο με LDH
 - ✓ Απεικόνιση με CTs ή/και PET/CT για τον αποκλεισμό συστηματικού λεμφώματος ειδικά στον υπότυπο PCFCL
 - ✓ Οστεομυελική βιοψία (PCDLBCL,LT)
 - ✓ Δεν απαιτείται βιοψία μυελού στα PCMZL και PCFCL (10%) σύμφωνα με ISCL/EORTC

Kim YH, Blood 2007. Senff NJ, Br J Haematol 2008

Σύστημα Ταξινόμησης TNM για PCL εκτός MF και SS



ISCL & EORTC, Blood 2007

Σύστημα Ταξινόμησης TNM για PCL εκτός MF και SS

Classification *Description*

T	T1	Solitary skin involvement categories: <ul style="list-style-type: none">• T1a a solitary lesion ≤ 5 cm diameter• T1b a solitary > 5 cm diameter
	T2	Regional skin involvement categories: Multiple lesions limited to one body region or two contiguous body regions ¹ <ul style="list-style-type: none">• T2a all disease encompassing in a ≤ 15 cm diameter circular area• T2b all disease encompassing in a > 15 and ≤ 30 cm diameter circular area• T2c all disease encompassing in a > 30 cm diameter circular area
	T3	Generalized skin involvement: <ul style="list-style-type: none">• T3a multiple lesions involving 2 non-contiguous body regions• T3b multiple lesions involving ≥ 3 body regions

Σύστημα Ταξινόμησης TNM για PCL εκτός MF και SS

N	N0	No clinical or pathologic lymph node involvement
	N1	Involvement of one peripheral lymph node region ² that drains an area of current or prior skin involvement
	N2	Involvement of two or more peripheral lymph node regions ² or involvement of any lymph node region that does not drain an area of current or prior skin involvement
	N3	Involvement of central lymph nodes
M	M0	No evidence of extracutaneous non-lymph node disease
	M1	Extracutaneous non-lymph node disease present

PCBCL

WHO-EORTC Classification

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

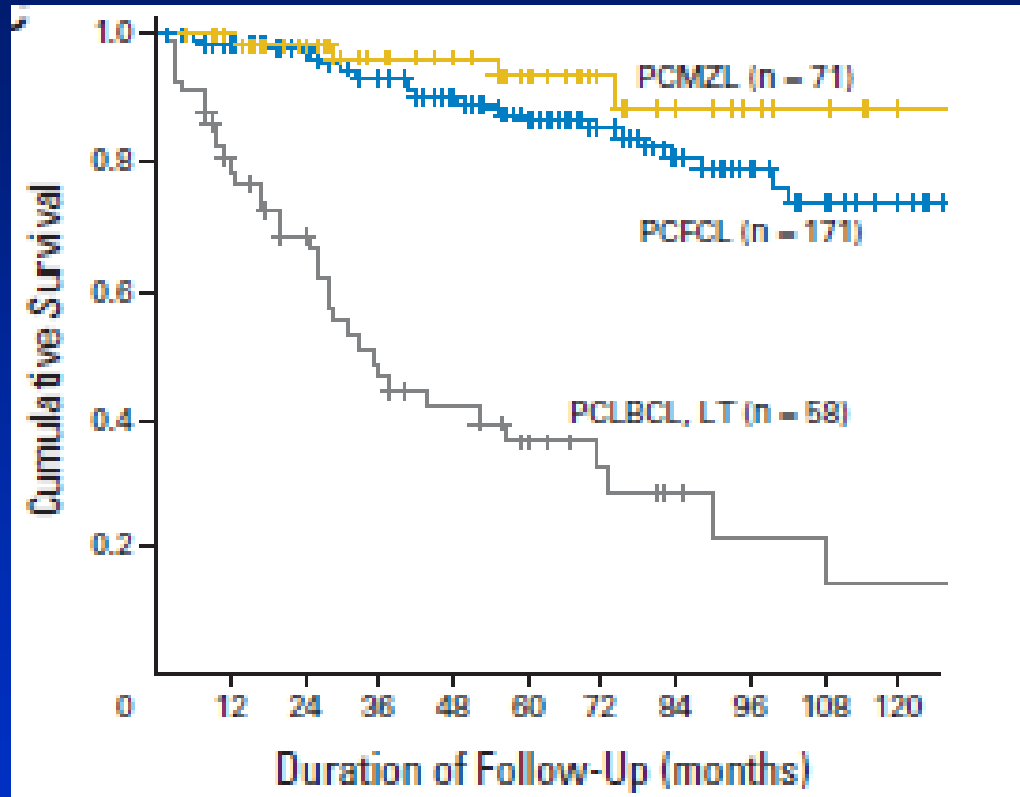
ORIGINAL REPORT

Reclassification of 300 Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas According to the New WHO–EORTC Classification for Cutaneous Lymphomas: Comparison With Previous Classifications and Identification of Prognostic Markers

Nancy J. Senff, Juliette J. Hoefnagel, Patty M. Jansen, Maarten H. Vermeer, Joop van Baarlen, Willeke A. Blokx, Marijke R. Canninga-van Dijk, Marie-Louise Geerts, Konnie M. Hebeda, Philip M. Kluin, King H. Lam, Chris J.L.M. Meijer, and Rein Willemze

Senff NJ et al. J Clin Oncol 2007

PCBCL-Επιβίωση



Senff NJ et al. J Clin Oncol 2007

PCBCL- Διαστρωμάτωση Κινδύνου

- Από δεδομένα αναδρομικών μελετών:
- Στάδιο T1 PCMZL και PCFCL υποτροπιάζει σε 30-40%
- Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τον υπότυπο ή τη μέθοδο θεραπείας (τοπική, ακτινοθεραπεία ή άλλη)
- Για τα στάδια T2/T3: PCMZL υποτροπιάζει πιο συχνά από το PCFCL (73% vs 38%)
- Δεν υπάρχουν οριστικά συμπεράσματα για το ποσοστό υποτροπών και τις θεραπευτικές μεθόδους για τα προχωρημένα στάδια.

Haverkos B, et al. Oncologist 2015

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΡΙΑΚΗ ΖΩΝΗ ΚΑΙ ΤΑ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΕΝΤΡΑ

- Παρακολούθηση
- Μεμονωμένη βλάβη σε μία περιοχή (T1): χειρουργική εκτομή ή ακτινοβολήση
- Πολλαπλές βλάβες εντός ενός πεδίου ακτινοβολήσης: RT
- RT: 30-45 Gy → CR≈99%, υποτροπές: 46% (δέρμα)
- Χειρουργική → CR: 100%, υποτροπές: 40% (δέρμα)

Hamilton SN, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013
Neelis KJ, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009

ΘΕΡΑΠΕΙΑ PCVCL (II)

- **Πολυεστιακή νόσος ($\geq T2$):**
Rituximab, interferon- α ή χημειοθεραπεία όπως στα ευνοϊκής πρόγνωσης λεμφαδενικά λεμφώματα
- **Προχωρημένου σταδίου (διήθηση λεμφαδένων ή/και μυελού):**
Ανοσοχημειοθεραπεία (Rituximab+Chemo)
- **Υποτροπή:** RT, χειρουργική, Rituximab

PCBCL

Συστηματική Θεραπεία

- Rituximab monotherapy IV (2000-2013): 102 pts
- Dose: 375mg/m², repeated weekly, for 4-8 w
- CR: 75%, RR: 93%

- Rituximab intralesionally (2000-2012): 56 pts
- Dose: 10-30mg/lesion/session, 1-3 times/w, 4-8 w or 1 week/month for 4-8 months
- CR: 77%, RR: 96%

- Interferon alpha sc or intralesional (1989-2006): 18 pts, PCMZL
- Dose: 3-9 MIU/session, 3 times/w up to 1 year
- CR: 100%
- Frequent relapses

Lima M, An Bras Dermatol 2015

PCMZL

Treatment with Mabthera intralesionally



End
of
treatment



Diagnosis

18 weeks

6 Months

PCMZL

Treatment with Interferon- α



Diagnosis

6 months

Hematology Outpatient Care Unit, 1st Dpt of Internal Medicine

PCBCL

Παρακολούθηση

- Κάθε 3 μήνες για τα πρώτα 2 έτη από τη διάγνωση
- Φυσική εξέταση
- 6% των ασθενών με PCMZL και 10% με PCFCL θα αναπτύξουν εξωδερματική νόσο.

PCLBCL-LT

Θεραπεία

- R-CHOP +/- ακτινοβολήση προσβεβλημένου πεδίου: standard of care
- Pegylated Liposomal Doxorubicin για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια
- Για ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο: νεώτεροι παράγοντες (νέα μονοκλωνικά αντισώματα, αναστολείς NF-κB, BTK αναστολείς).
- Ανάγκη κλινικών μελετών για αναγνώριση προγνωστικών παραμέτρων και βελτίωση επιβίωσης.

Grange F, JAMA Dermatol 2014. Pulini S, Eur J Haematol 2009. Lenz G, Eur J Cancer 2013

Πρωτοπαθή Δερματικά Λεμφώματα
από Τ-λεμφοκύτταρα
ΠΔΤΛ

Κλινική προσέγγιση

ΠΔΤΛ-Χαρακτηριστικά

- Τα πιο συχνά δερματικά λεμφώματα (60-70%)
- 4/1.000.000 ανθρωπο-έτη
- Διάμεση ηλικία 54 έτη (10-89), ελαφρά υπεροχή ανδρών, 70% T1 ή T2
- Η διάγνωση απαιτεί κλινικοπαθολογική μελέτη
- Δύσκολη διάγνωση στην αρχική νόσο (early MF)
- Κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά, που απαντώνται και σε καλοήθεις δερματοπάθειες
- Βλάβες σε μη εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές
- Αλγόριθμος προτεινόμενος από ISCL για αρχική νόσο (ευαισθησία 87.5%, ειδικότητα 60%)

Αρχική MF

Criteria	Scoring system
Clinical	
<i>Basic</i>	
Persistent and/or progressive patches/thin plaques	Two points for basic criteria and two additional criteria. One point for basic criteria and one additional criterion.
<i>Additional</i>	
1. Non-sun-exposed location	
2. Size/shape variation	
3. Poikiloderma	
Histopathologic	
<i>Basic</i>	
Superficial lymphoid infiltrate	Two points for basic criteria and two additional criteria. One point for basic criteria and one additional criterion.
<i>Additional</i>	
1. Epidermotropism without spongiosis	
2. Lymphoid atypia	
Molecular biologic	
Clonal TCR gene rearrangement	One point for clonality One point for one or more criteria
Immunopathologic	
1. <50% CD2+, CD3+ and/or CD5+ T cells	
2. <10% CD7+ T cells	
3. Epidermal/dermal discordance of CD2, CD3, CD5 or CD7	

ISCL, International Society for Cutaneous Lymphomas; MF, mycosis fungoides; TCR, T-cell receptor.

Mycosis Fungoides Cooperative Group TNMB classification of cutaneous T cell lymphoma (CTCL)

Skin (T)	
T ₁	Limited patches [*] , papules, and/or plaques [†] covering <10 percent of the skin surface; may further stratify into T _{1a} (patch only) versus T _{1b} (plaque ≠ patch)
T ₂	Patches, papules, or plaques covering ≥10 percent of the skin surface; may further stratify into T _{2a} (patch only) versus T _{2b} (plaque ≠ patch)
T ₃	One or more tumors [‡] (≥1 cm diameter)
T ₄	Confluence of erythema covering ≥80 percent body surface area
Node (N)	
N ₀	No clinically abnormal lymph nodes [§] ; biopsy not required
N ₁	Clinically abnormal lymph nodes; histopathology Dutch grade 1 or NCI LN0-2
N _{1a}	Clone negative [¶]
N _{1b}	Clone positive [¶]
N ₂	Clinically abnormal lymph nodes; histopathology Dutch grade 2 or NCI LN3
N _{2a}	Clone negative [¶]
N _{2b}	Clone positive [¶]
N ₃	Clinically abnormal lymph nodes; histopathology Dutch grades 3-4 or NCI LN4; clone positive or negative
N _x	Clinically abnormal lymph nodes; no histologic confirmation
Visceral (M)	
M ₀	No visceral organ involvement
M ₁	Visceral involvement (must have pathology confirmation [‡] and organ involved should be specified)
Blood (B)	
B ₀	No significant blood involvement: ≤5 percent of Sézary cells. For clinical trials, B ₀ may also be defined as <250/microL Sézary cells; CD4+CD26- or CD4+CD7- cells or CD4+CD26- and CD4+CD7- cells <15 percent by flow cytometry.
B _{0a}	Clone negative
B _{0b}	Clone positive
B ₁	Low blood tumor burden: Does not meet the criteria of B ₀ or B ₂
B _{1a}	Clone negative
B _{1b}	Clone positive
B ₂	High blood tumor burden: Positive clone [¶] plus one of the following: ≥1000/microL Sézary cells; CD4/CD8 ≥10; CD4+CD7- cells ≥40 percent; or CD4+CD26- cells ≥30 percent. For clinical trials, B ₂ may also be defined as >1000/microL CD4+CD26- or CD4+CD7- cells.

* For skin, patch indicates any size lesion without significant elevation or induration. Presence/absence of hypo- or hyperpigmentation, scale, crusting, and/or poikiloderma should be noted.

† For skin, plaque indicates any size skin lesion that is elevated or indurated. Presence or absence of scale, crusting, and/or poikiloderma should be noted. Histologic features such as folliculotropism or large-cell transformation (>25 percent large cells), CD30+ or CD30-, and clinical features such as ulceration are important to document.

‡ For skin, tumor indicates at least one 1 cm diameter solid or nodular lesion with evidence of depth and/or vertical growth. Note total number of lesions, total volume of lesions, largest size lesion, and region of body involved. Also note if histologic evidence of large-cell transformation has occurred. Phenotyping for CD30 is encouraged.

§ For node, abnormal lymph node(s) indicates any lymph node that on physical examination is firm, irregular, clustered, fixed, or 1.5 cm or larger in diameter or on imaging is >1.5 cm in the long axis or >1 cm in the short axis. Node groups examined on physical examination include cervical, supraclavicular, epitrochlear, axillary, and inguinal.

¶ A T cell clone is defined by polymerase chain reaction or Southern blot analysis of the T cell receptor gene.

‡ For viscera, spleen and liver may be diagnosed by imaging criteria alone.

‡ The clone in the blood should match that of the skin. The relevance of an isolated clone in the blood or a clone in the blood that does not match the clone in the skin remains to be determined.

This research was originally published in Blood. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007; 110:1713. Copyright © the American Society of Hematology.

Additional data from: Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol 2011; 29:2598.

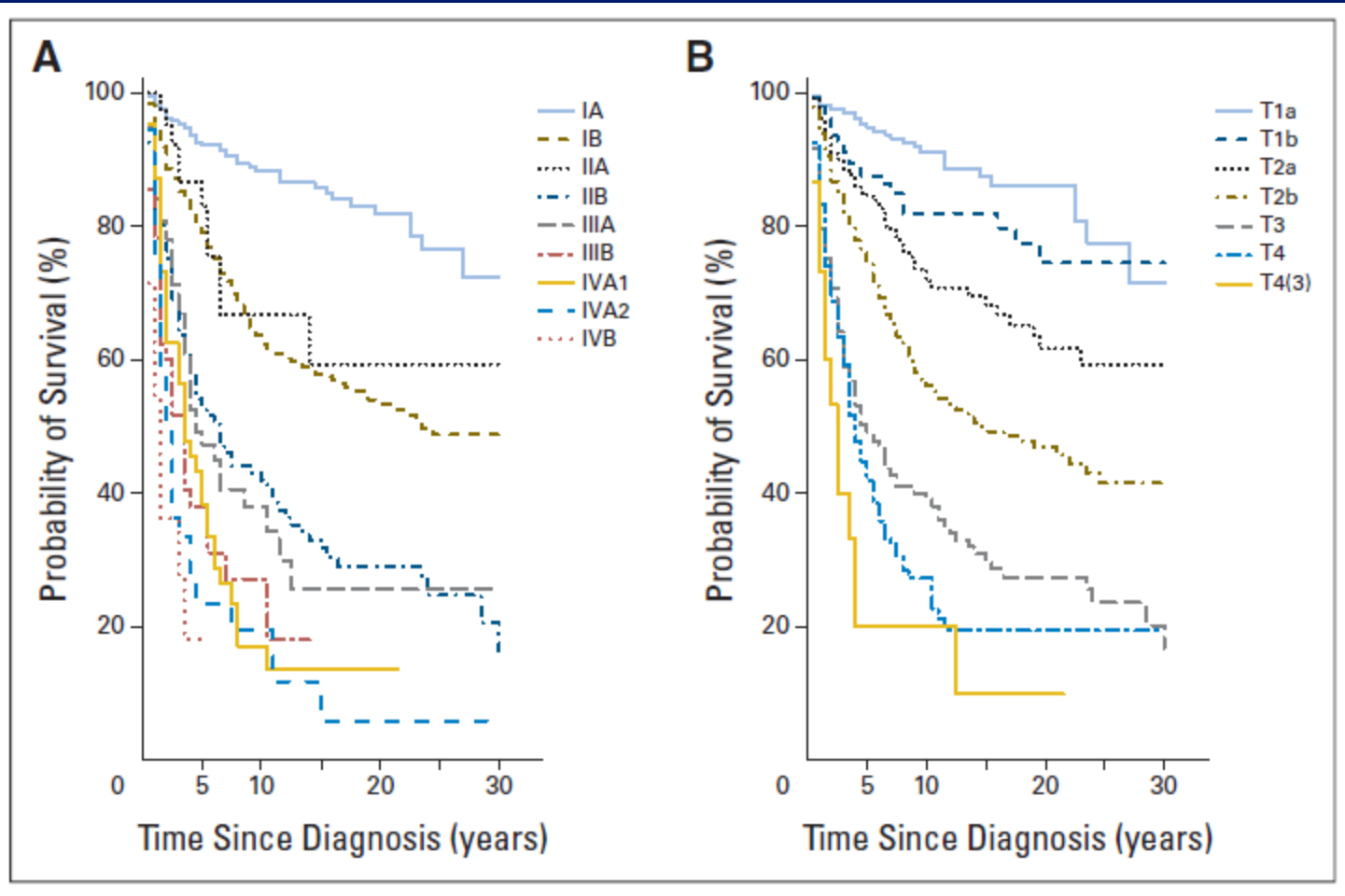
Clinical staging system for mycosis fungoides

Clinical stage	TNMB classification			
IA	T ₁	N ₀	M ₀	B ₀ or B ₁
IB	T ₂	N ₀	M ₀	B ₀ or B ₁
IIA	T ₁ or T ₂	N ₁ or N ₂	M ₀	B ₀ or B ₁
IIB	T ₃	N ₀ to N ₂	M ₀	B ₀ or B ₁
IIIA	T ₄	N ₀ to N ₂	M ₀	B ₀
IIIB	T ₄	N ₀ to N ₂	M ₀	B ₁
IVA1	T ₁ to T ₄	N ₀ to N ₂	M ₀	B ₂
IVA2	T ₁ to T ₄	N ₃	M ₀	B ₀ to B ₂
IVB	T ₁ to T ₄	N ₀ to N ₃	M ₁	B ₀ to B ₂

To be used in conjunction with the TNMB classification system for mycosis fungoides.

Modified from: Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007; 110:1713.

Επιβίωση ειδική για τη νόσο



Agar NS, *J Clin Oncol* 2010 ISCL/EORTC (1502 pts)

Σχεδιασμός Θεραπείας ΠΑΤΛ

- Ανάλογα με τα χαρακτηριστικά ασθενούς και το στάδιο νόσου
- Ύφεση ή παρηγορητική θεραπεία
- Αρχικά στάδια: τοπικές θεραπείες
- Προχωρημένα στάδια: συστηματικές θεραπείες

ΠΑΤΛ-θεραπευτικές επιλογές

- Τοπικές θεραπείες
- Βιολογικοί παράγοντες +/- φωτοθεραπεία (ρετινοειδή και ιντερφερόνη +/- PUVA)
- Ακτινοθεραπεία (τοπική ή ολοσωματική με δέσμη ηλεκτρονίων)
- Χημειοθεραπεία
- Αναστολείς απακετυλάσης ιστονών (HDACi)
- Μονοκλωνικά αντισώματα
- Αναστολείς μικρών μορίων (αναστολέας πρωτεασώματος)
- Ανοσοτροποποίηση (Λεναλιδομίδη)
- Αλλογενής μεταμόσχευση

Φωτοθεραπεία

- Η υπεριώδης ακτινοβολία είναι από τις πιο διαδεδομένες θεραπείες αρχικών σταδίων T-δερματικών λεμφωμάτων
- Υπεριώδης Β στενού φάσματος (311nm)
- Υπεριώδης Α (320-400 nm)
- Απευθύνεται σε νόσο διάχυτη ή όταν τα τοπικά μέσα δεν βοηθούν
- UVB για λεπτές, επιφανειακές βλάβες, που δεν αφορούν τους τριχοθύλακες
- UVA διεισδύει μέχρι το χόριο
- Ανοσοτροποποιητική δράση, προάγει την απόπτωση των νεοπλασματικών κυττάρων

PUVA (Psoralen και UVA φωτοθεραπεία)

- Συνδυασμός του φωτοευαισθητοποιητικού παράγοντα 8-μεθυλψωραλένιου με την υπεριώδη Α ακτινοβολία
- Η UVA διαθέτει μεγαλύτερο μήκος κύματος (320-400nm) από την UVB, διαπερνά το τζάμι και διεισδύει σε πιο παχιές λεμφωματικές βλάβες .
- Οι ασθενείς λαμβάνουν από του στόματος το ψωραλένιο 1,5-2 ώρες πριν την έκθεση σε UVA ακτινοβολία με σταδιακή αύξηση δόσης, 3 φορές την εβδομάδα μέχρι την μεγαλύτερη ανταπόκριση
- Τοξικότητα: έγκαυμα, ναυτία σχετιζόμενη με το ψωραλένιο, αυξημένος κίνδυνος καρκίνου δέρματος
- Οι ασθενείς πρέπει να φορούν γυαλιά ηλίου 24 ώρες μετά την κάθε συνεδρία, λόγω αυξημένου κινδύνου καταρράκτη

PUVA ως μονοθεραπεία Σ.Μ. Αρχικών Σταδίων (IA, IB και IIA)

- 32 ασθενείς (21 Άνδρες, 11 Γυναίκες)
- Διάμεση ηλικία 53.6 έτη (22-83)
- CR 75%, IA: 90%, IB-IIA: 68%
- Διάμεση τιμή UVA joules IB-IIA>>IA ($p=0.0131$)
- 13/24 CRs (54%) χρειάστηκαν επιπλέον συνεδρείες μετά από 9 μήνες-διάστημα ελεύθερο νόσου (2-44)
- 5- και 7-ετής Συνολική Επιβίωση: 100% and 86% (1 μόνο θάνατος)

Antonίου C, Nikolaou V, Siakantaris M et al. JEADV 2009

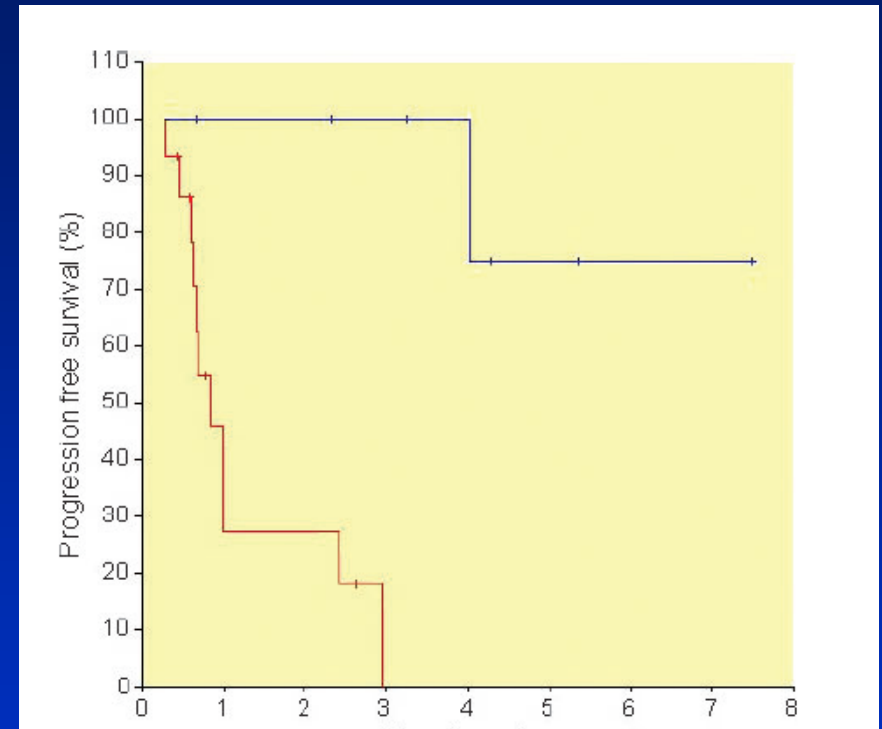
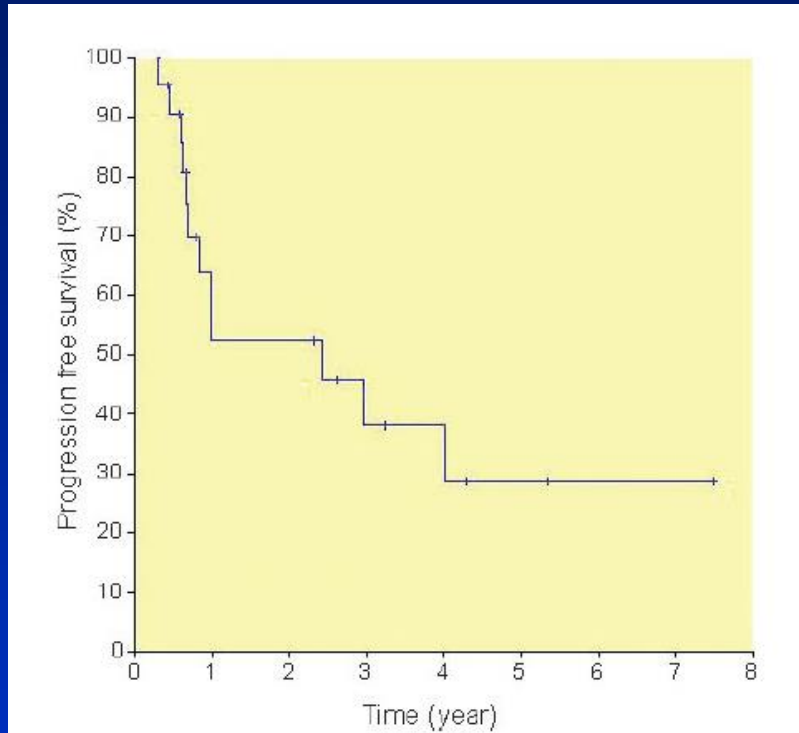
Συστηματικές Θεραπείες και Ακτινοθεραπεία

- Ιντερφερόνη + PUVA
- Becharotene + PUVA

Ιντερφερόνη

- Είναι από τις πιο διαδεδομένες και αποτελεσματικές θεραπείες στα ΠΔΤΛ
- Αντιϊική, αντιπολλαπλασιαστική, ανοσοστροπτοποιητική δράση
- Αγνωστος ο ακριβής μηχανισμός της αντineοπλασματικής επίδρασης
- Βελτιώνει την ανισορροπία Th1-Th2 κυτταροκινών
Th2→Th1→κυτταροτοξικότητας
- Ανταποκρίσεις έως 73% στα αρχικά στάδια και 60% στα προχωρημένα
- *Olsen EA, 1989*

PUVA+IFN-α για ανθεκτική ή προχωρημένων σταδίων ΣΜ



Θεραπεία Σ.Μ. Προχωρημένων Σταδίων

Ολόσωμη Ακτινοβόληση με δέσμη ηλεκτρονίων (TSEB)

- Αποτελεσματική θεραπεία για νόσο που περιορίζεται στο δέρμα
- Ηλεκτρόνια ενέργειας 4-7 MeV και σε πάχος 2-3mm, ώστε να απευθύνονται μόνο στην επιδερμίδα
- 36Gy, low-dose 12Gy

Θεραπεία Σ.Μ. Προχωρημένων Σταδίων

TSEB (II)

- Τοξικότητα: Τοπικές αντιδράσεις που αποδράμουν πλήρως σε 2-3 εβδομάδες και αφορούν ερύθημα, οίδημα άκρων, υπέρχρωση δέρματος, αλωπεκία και ονυχόλυση.
Μυελοτοξικότητας μόνο σε περιπτώσεις TBI.
- CR 82-100%

Maingon P et al, Rad Oncol 2000. Hoppe RT, J Am Acad Dermatol 2015

Θεραπεία Σ.Μ. Προχωρημένων Σταδίων TSEB (III)



Αρχείο Αιματολογικού Ιατρείου ΑΠΚ

Θεραπεία Σ.Μ. Προχωρημένων Σταδίων

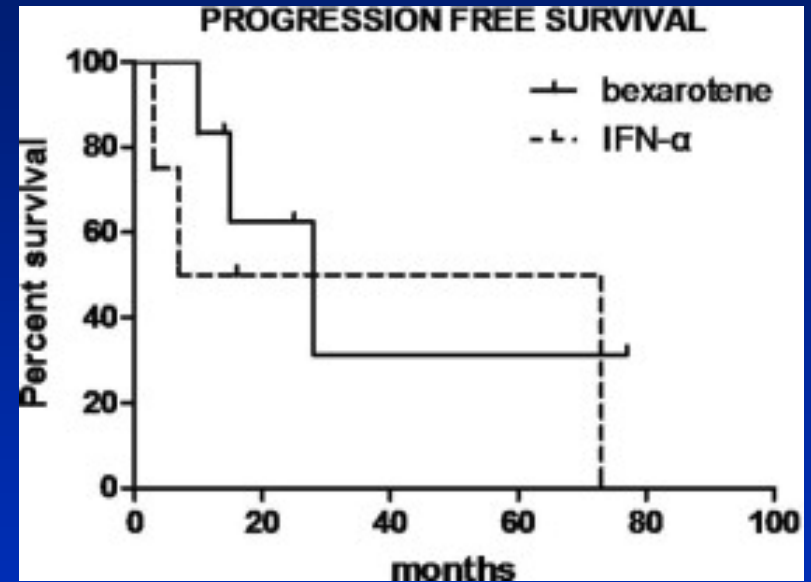
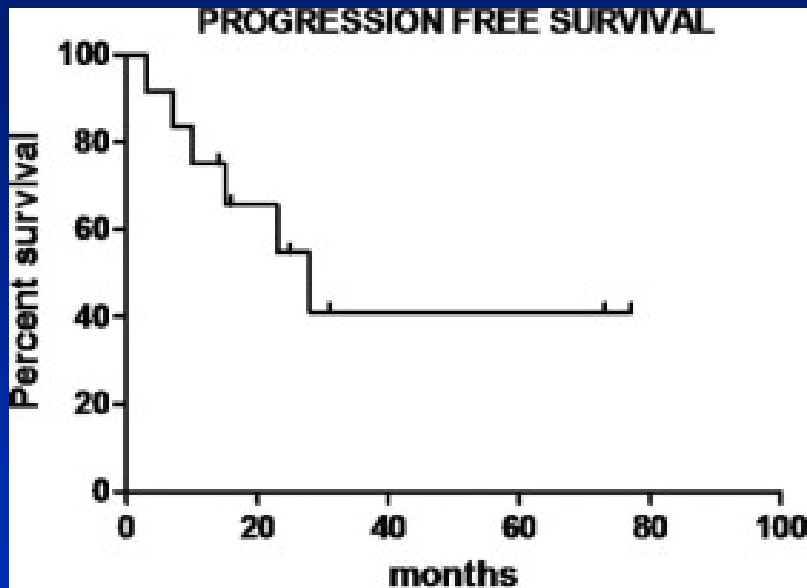


Μετά τοπική ΕΒΤ

Θεραπεία Σ.Μ. Προχωρημένων Σταδίων Εξωσωματική Φωτοχημιοθεραπεία (ECP)

- Συνδυασμός 8-methoxypsoralen με ακτινοβολία του αίματος (υπεριώδη Α ακτινοβολία), εξωσωματικά
- Ερυθροδερμικά CTCL RR 54%, CR 15%
- Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες της μεθόδου με άλλες θεραπείες
- Δαπανηρή μέθοδος, λίγα θεραπευτικά κέντρα
- **Βελτίωση ανταπόκρισης όταν συνδυάζεται με IFN-α ή ρετινοειδή (RR ~80%)**

Εξωσωματική Φωτοχημειοθεραπεία (ECP)



Siakantaris M et al, Transfus Apher Sci 2011

Θεραπεία Σ.Μ. Προχωρημένων Σταδίων Bexarotene

- 94 ασθενείς προχωρημένων σταδίων
- 300-650 mg/m²
- RR 45-55%
- CR 6%
- Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 10 μήνες
- Ανεπιθύμητες ενέργειες: υπερτριγλυκεριδαιμία και κεντρικός υποθυρεοειδισμός

Duvic M, JCO 2001

Χαμηλή Δόση Bexarotene

- 14 ασθενείς με ανθεκτική ή σε υποτροπή MF
- Στάδια I-III
- Τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία (PUVA, UVB, Intron-α, bexarotene, τοπικά κορτικοειδή)
- Δόση bexarotene 150-300mg/d
- Θεραπεία συντήρησης
- RR 67%, 4CR, 2PR

Papadavid E, 2008

2ης γραμμής Θεραπεία Σ.Μ. Προχωρημένων Σταδίων Χημειοθεραπεία

- Τα δερματικά λεμφώματα είναι ανθεκτικά στη ΧΜΘ ίσως λόγω
 - ↓ δείκτη πολλαπλασιασμού
 - ↑ μεταλλάξεις p53
- CR ~30% με μικρή διάρκεια
- Μονοθεραπεία με χλωραμβουκίλη peros (διαλείπουσα χορήγηση 0.15-0.2mg/kg/day για 6-8 κύκλους)
- MTX σε χαμηλή δόση ανά εβδομάδα (10-25mg i.v.)

2ης γραμμής Θεραπεία Σ.Μ. Προχωρημένων Σταδίων Χημειοθεραπεία

- 2-δεοξυκορφομυκίνη
- Φλουνταραμπίνη (40mg/m/day για 5 ημέρες για 4-6 κύκλους)
- Συνδυασμός CHOP/CHOP like
- RR 90%, CR 38% και διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 5-41 μήνες

Bunn PA, Ann Int Med 1994

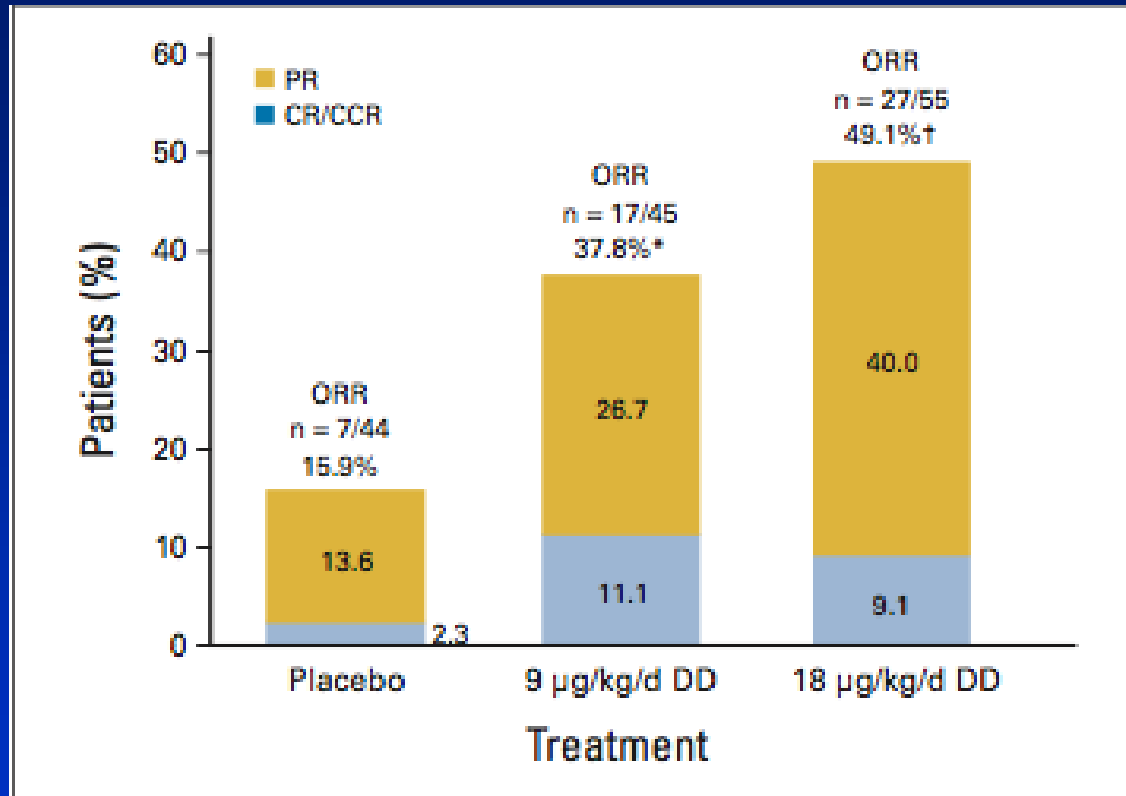
2ης γραμμής Θεραπεία Σ.Μ. Προχωρημένων Σταδίων Χημειοθεραπεία

- **Gemzar** ως μονοθεραπεία:
 1. φάσης II (25 ασθενείς προχωρημένων σταδίων, ανθεκτική νόσος), 68% CR+PR
 2. προχωρημένα στάδια, χωρίς προηγούμενη θεραπεία (32 ασθενείς): ανταπόκριση 75%
- **Λιποσωμιακή δοξορουβικίνη**
CR+PR: 88%

Marchi E, 2005. Duvic M, 2006. Wollina U, 2003

**ΠΑΤΑ
και
Μονοκλωνικά Αντισώματα**

ΠΑΤΛ-Denileukin Diftitox

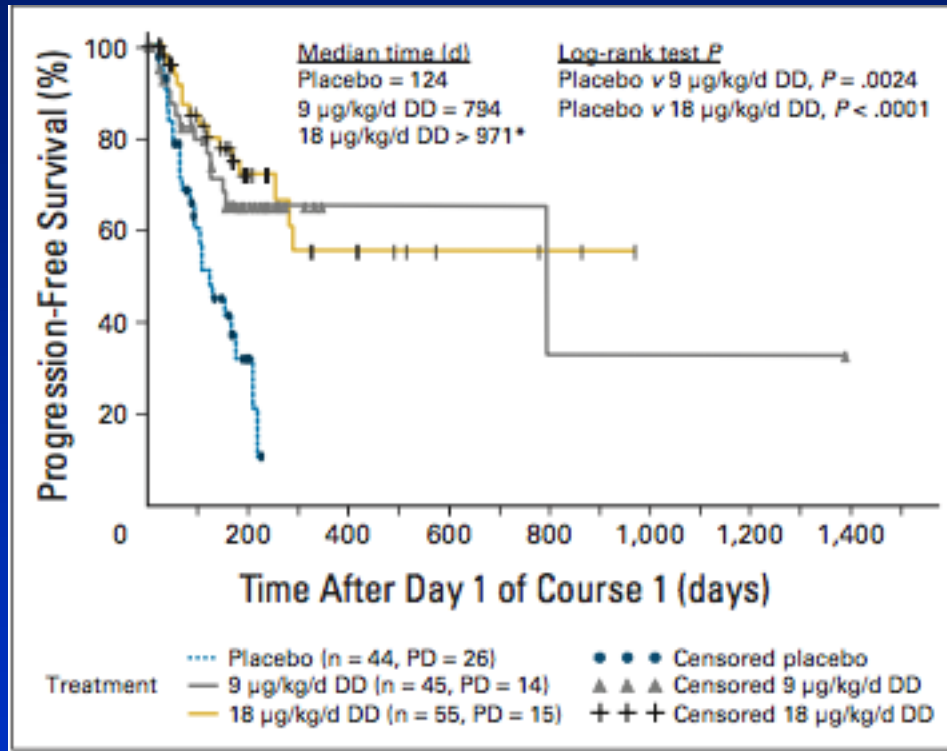


144 patients with IA-III stages (47>IIB), CD25+ in>20% of T-cells by IHC.

Primary end point: ORR.

Capillary leak syndrome Gr3/4: 2 pts

ΠΑΤΛ-Denileukin Diftitox



PFS υπερίχε στατιστικά στους ασθενείς που έλαβαν DD και στις 2 δόσεις σε σχέση με τους ασθενείς σε placebo

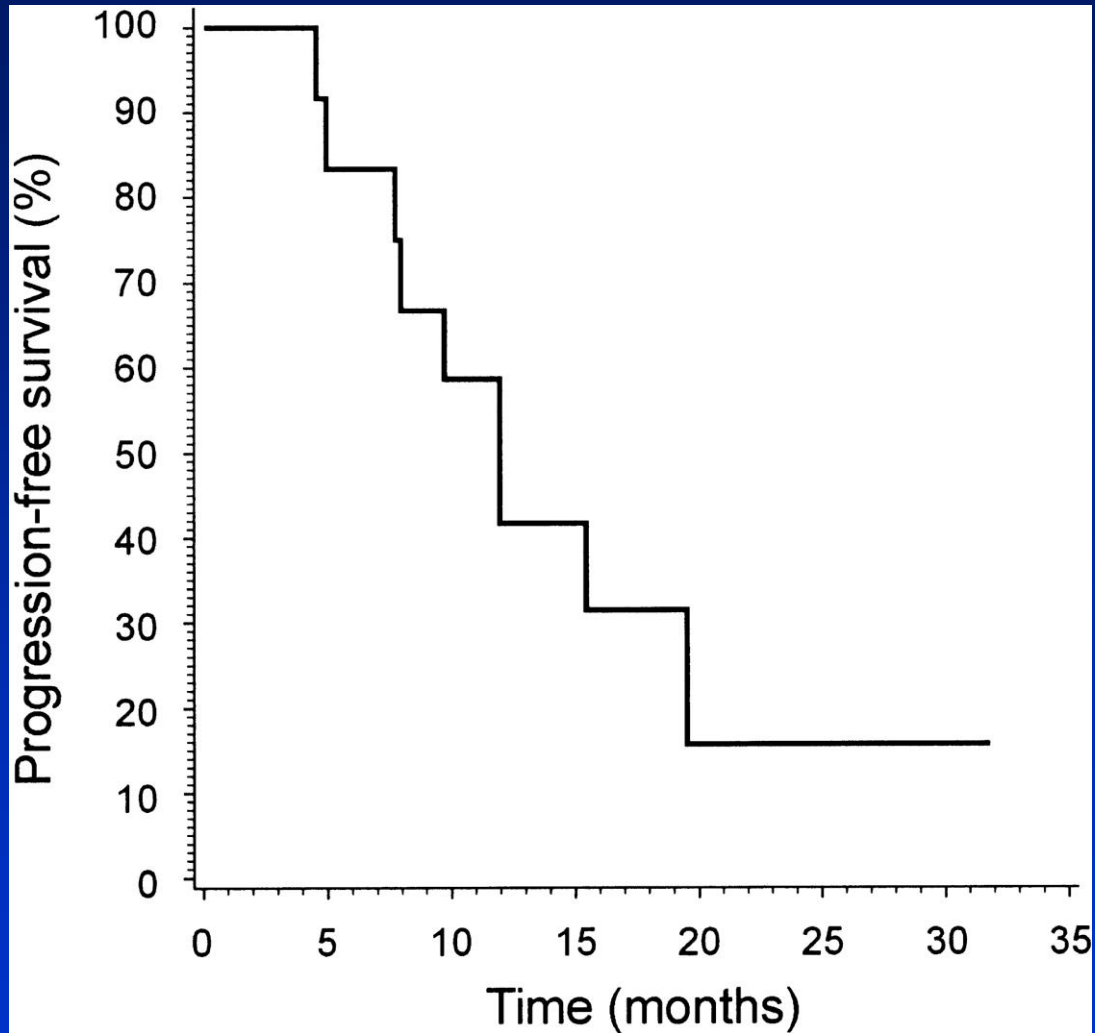
ΠΑΤΛ-Alemtuzumab

- Anti-CD52 (Campath-1H)
- Το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα που έλαβε έγκριση FDA για τη Β-ΧΛΛ
- Ασθενείς με IIB-IV ή SS
- ORR: 55-84%, CR: 47%, διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 12 μ
- Επιπλοκές θεραπείας: ευκαιριακές λοιμώξεις (CMV, HSV, Mycobacterium)
- Χαμηλότερη δόση και ΥΔ οδός χορήγησης → μείωση ανεπιθύμητων συμβαμάτων
- Παρακολούθηση κυττάρων Sezary με κυτταρομετρία ροής και τροποποίηση δόσεων

Lundin J, Blood 2003. Bernengo MG, Haematologica 2007

Gautschi O, Eur J Haematol 2004. Alinari L, Leuk Res 2008

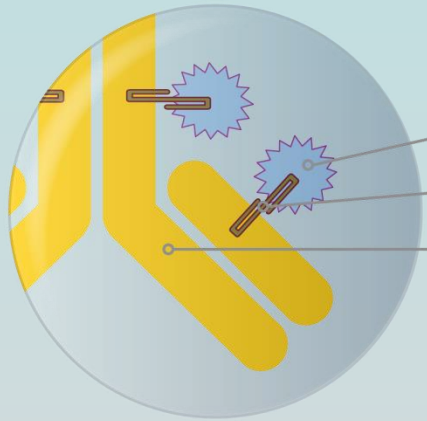
Time to treatment failure.



Jeanette Lundin et al. *Blood* 2003;101:4267-4272

Brentuximab Vedotin

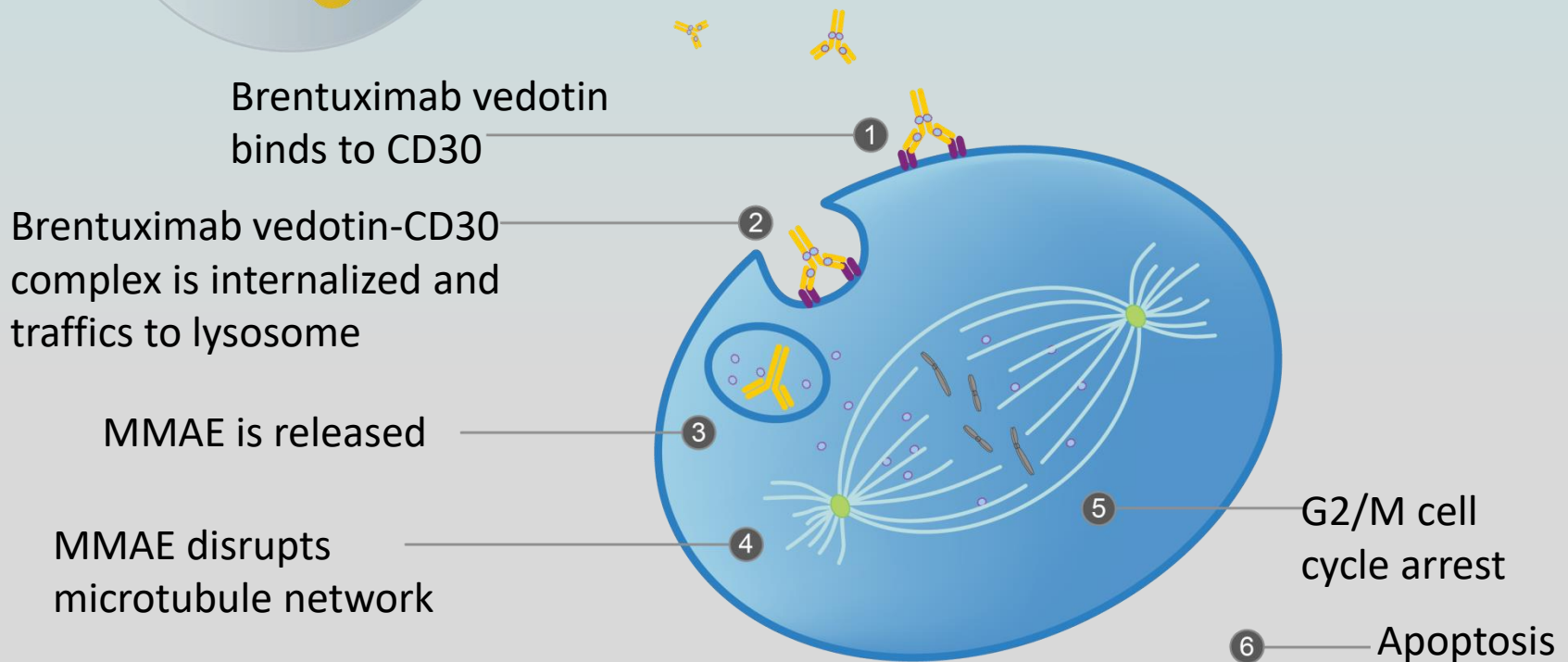
Brentuximab Vedotin Antibody-Drug Conjugate (ADC)



Monomethyl auristatin E (MMAE), microtubule-disrupting agent

Protease-cleavable linker

Anti-CD30 monoclonal antibody



Μελέτη Φάσης III ALCANZA: Θεραπεία Ασθενών με Πρωτοπαθές Δερματικό Λέμφωμα από T-κύτταρα και έκφραση CD30, με το Μονοκλωνικό Αντίσωμα Brentuximab Vedotin

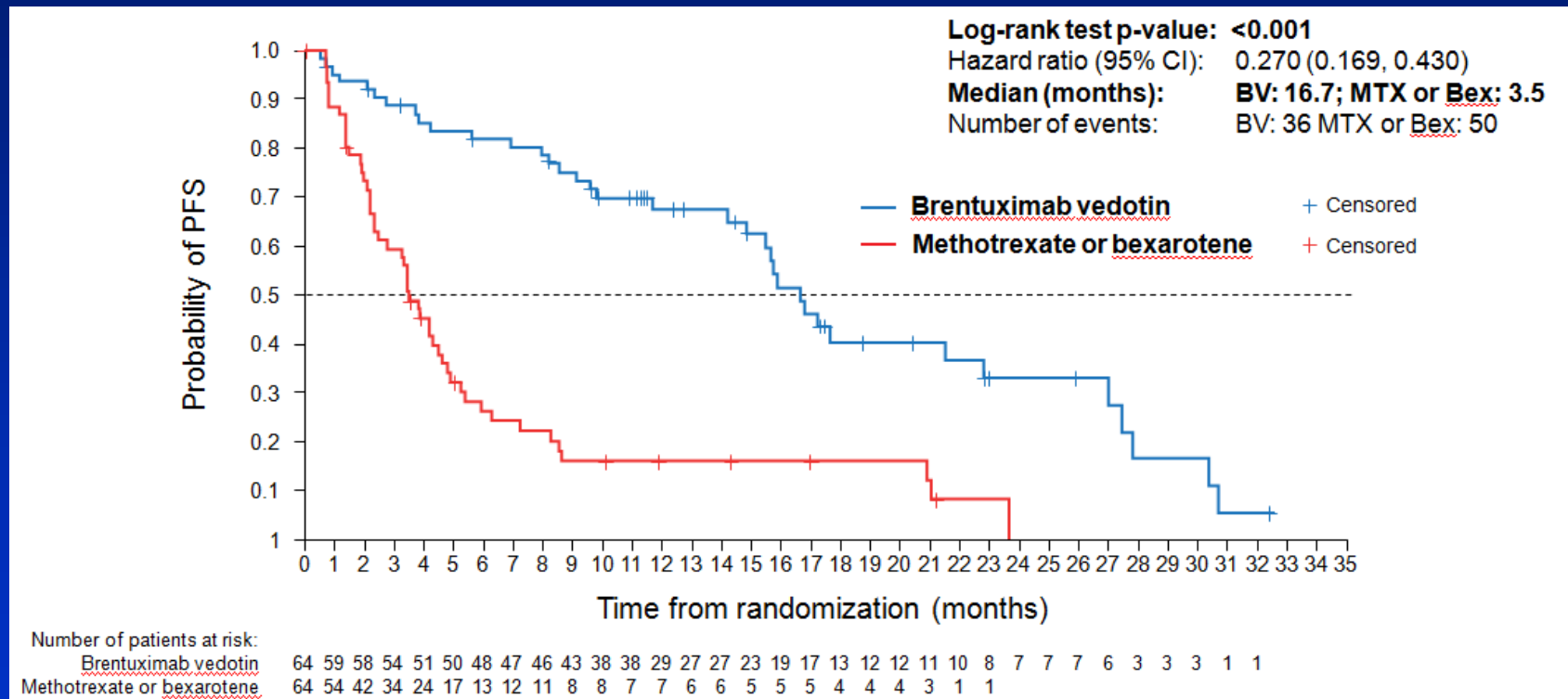
Χαρακτηριστικά Ασθενών στην Έναρξη της Μελέτης, N= 128

	Brentuximab vedotin (n=64)	Methotrexate ή bexarotene (n=64)
Διάμεση ηλικία, έτη (εύρος)	62 (22-83)	59 (22-83)
Κατάσταση Ικανότητας ECOG 0-1, n (%)	61 (95)	62 (97)
Διάμεση έκφραση CD30 από πολλαπλές αρχικές βιοψίες, % (εύρος)	33 (3-100)	31 (5-100)
ΣΜ*, n(%)	48 (75)	49 (77)
Αρχικού σταδίου (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Προχωρημένου σταδίου (IIB-IV)	32 (67)	30 (61)
ΠΔΑΛ, n(%)	16 (25)	15 (23)
Μόνο διήθηση δέρματος	9 (56)	11 (73)
Εξωδερματική νόσος	7 (44)	4 (27)
Συνολικός αριθμός προηγούμενων θεραπειών, διάμεσος (εύρος)	4.0 (1-13)	3.5 (1-15)
Αριθμός συστηματικών προηγούμενων θεραπειών, διάμεσος (εύρος)	2.0 (1-11)	2.0 (1-8)

*Ένας ασθενής σε κάθε σκέλος δεν συμπεριλαμβάνεται στον πίνακα λόγω ανεπαρκών στοιχείων σταδιοποίησης

Μελέτη Φάσης III ALCANZA: Θεραπεία Ασθενών με Πρωτοπαθές Δερματικό Λέμφωμα από Τ-κύτταρα και έκφραση CD30, με το Μονοκλωνικό Αντίσωμα Brentuximab Vedotin

ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΧΩΡΙΣ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ



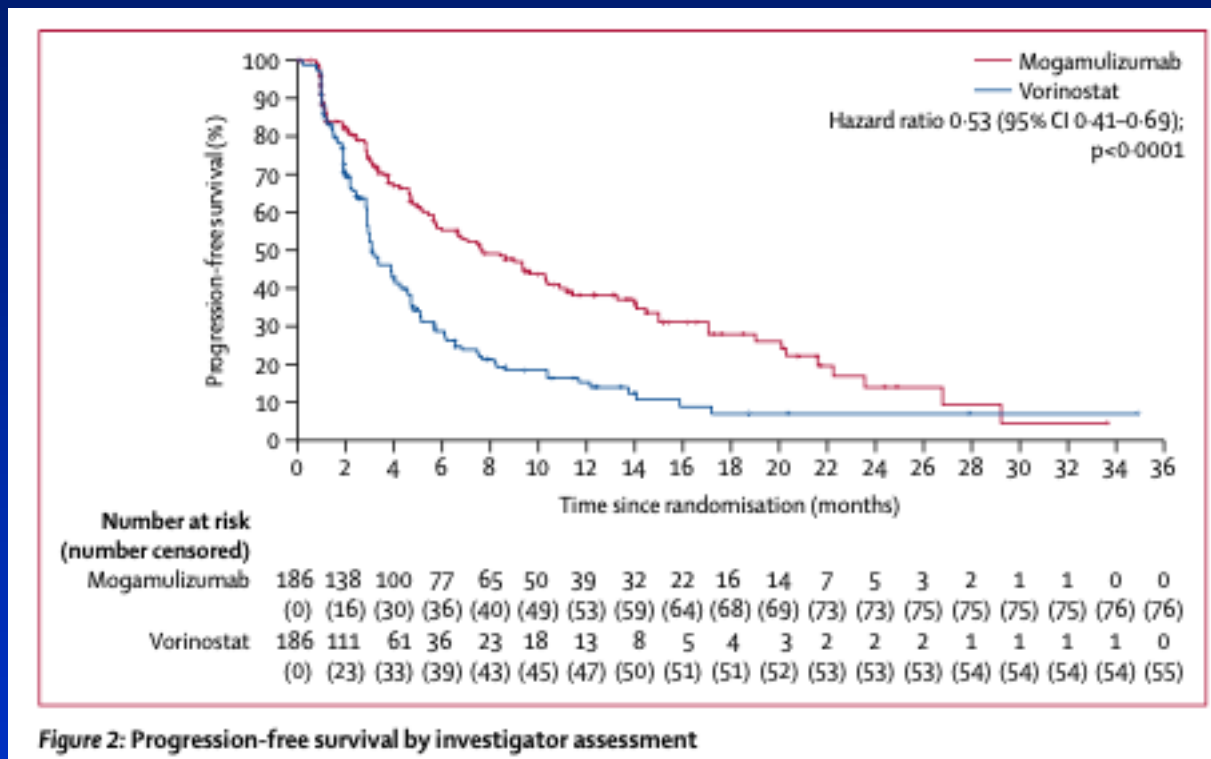
ΠΑΤΛ-Mogamulizumab

- Είναι μονοκλωνικό αντίσωμα με ↑συγγένεια πρόσδεσης με τον υποδοχέα των δραστικών Τ-κυττάρων, >> ADCC
- Στοχεύει τον CCR4 (υπερεκφράζεται σε δερματικές βλάβες των CTCL, σε όλα τα στάδια)
- Αρχική έγκριση στην Ιαπωνία (2012) για το ανθεκτικό ή σε υποτροπή ATLL, για PTCL και CTCL (2014)

*Ishida T, et al. Clin Cancer Res 2004. Ogura M, et al. JCO 2014.
Duvic M, et al Blood 2015*

Τυχαιοποιημένη Μελέτη φάσης 3 σε ανθεκτική ή σε υποτροπή MF, SS

Mogamulizumab vs Vorinostat (MAVORIC)



Συνολική ανταπόκριση 35%, διάμεση PFS 7.7μήνες

Kim YH, *The Lancet* 2018

Η θεραπευτική προσέγγιση στο pcALCL: ανάλογα με το μέγεθος και την έκταση των όγκων

pcALCL has a good prognosis with 5-year disease-specific survival rates of >90% and 5-year overall survival rates of 80–83%^{1,2}

Recommended treatments for pcALCL³⁻⁴

Solitary or grouped lesions

- Surgical excision
- Radiotherapy

Multifocal lesions

- Brentuximab vedotin
- Methotrexate
- Retinoids
- Pralatrexate
- Interferons
- Low-dose radiotherapy

Extracutaneous spread

- Brentuximab vedotin ± radiotherapy
- Brentuximab vedotin ± CHP
- Methotrexate ± radiotherapy
- Pralatrexate ± radiotherapy

CHP, cyclophosphamide doxorubicin prednisone;
pcALCL, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

1. Bekkenk MW, et al. Blood 2000;95:3653–61; 2. Benner MF, et al. Arch Dermatol 2009;145:1399–404;

3. NCCN Guidelines Primary Cutaneous Lymphomas Version 2.2019. Available at:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx;

4. Willemze R, et al. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv30–40

Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

- Περιορισμένος αριθμός μελετών
- Το GVHD συμβαίνει συχνά στο δέρμα, την κύρια εντόπιση των CTCL
- Σχήματα μειωμένης έντασης μειώνουν την θνητότητα
- Εφαρμόσιμη μέθοδος σε ασθενείς έως και 65 ετών

Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (II)

- Σχήμα προετοιμασίας μειωμένης έντασης με φλουνταραμπίνη/μελφαλάνη
- CR 100%
- 7/8 ασθενείς σε CR και με διάμεση διάρκεια 53 μήνες
- Αναδρομική ανάλυση 11 ασθενών με διάμεση παρακολούθηση 36 μηνών:
- 2ετής EXE 45%, θνητότητας 27%

Molina A et al, J Clin Oncol 2005

Delioukina M, BMT 2011

Ευχαριστώ