

# ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Λέμφωμα Hodgkin

και

Επιθετικά μη-Hodgkin Λεμφώματα



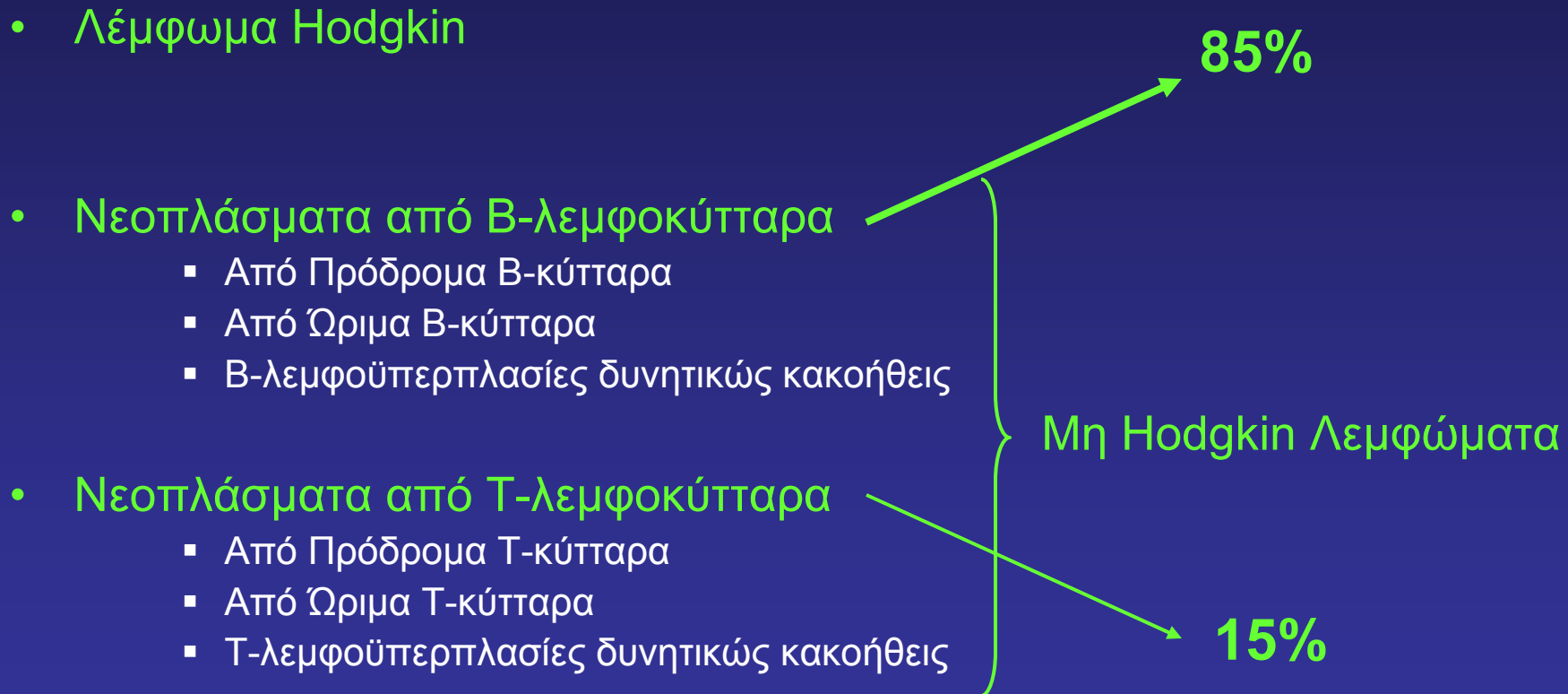
Θεόδωρος Π. Βασιλακόπουλος

Επ. Καθ. Αιματολογίας

Αιματολογική Κλινική

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

# ΑΔΡΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ WHO



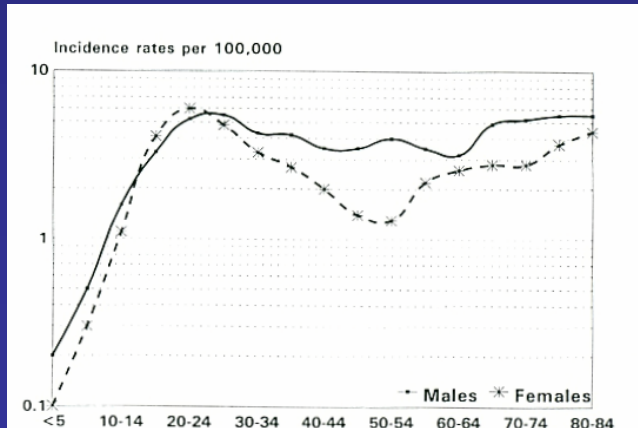
# ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Δημογραφικά Δεδομένα και Κυτταρική Προέλευση

### ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

#### Δημογραφικά Δεδομένα

- Επίπτωση 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

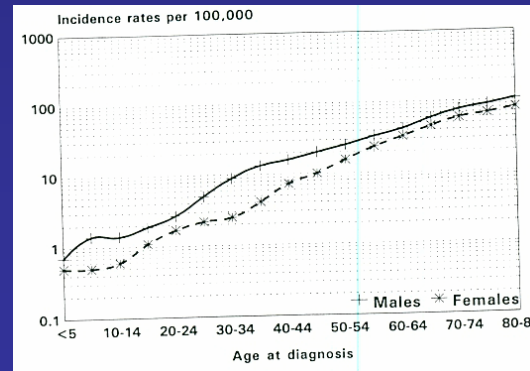


### ΜΗ-ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

#### Δημογραφικά Δεδομένα

- Επίπτωση 15-20/100.000 κατ' έτος με αυξητικές τάσεις
- Life time risk ~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:

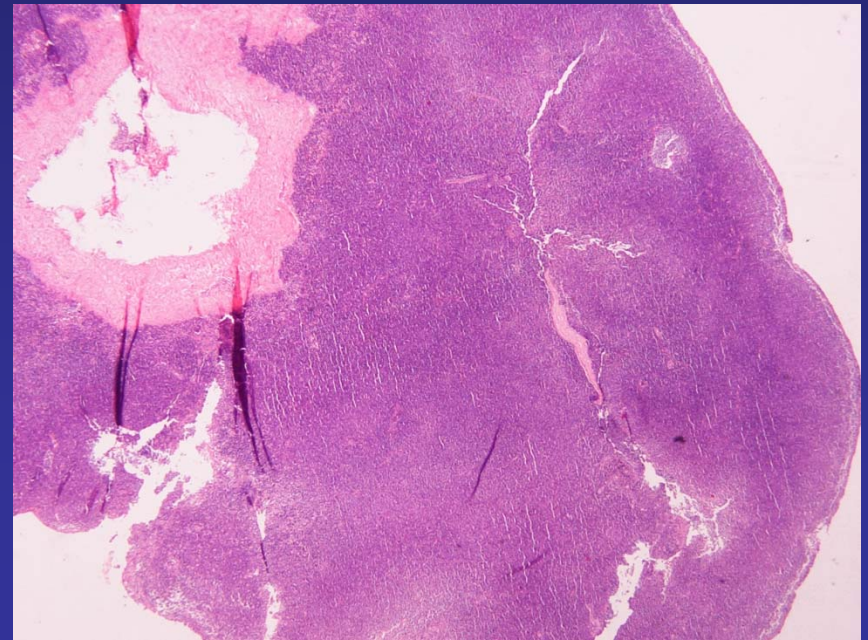
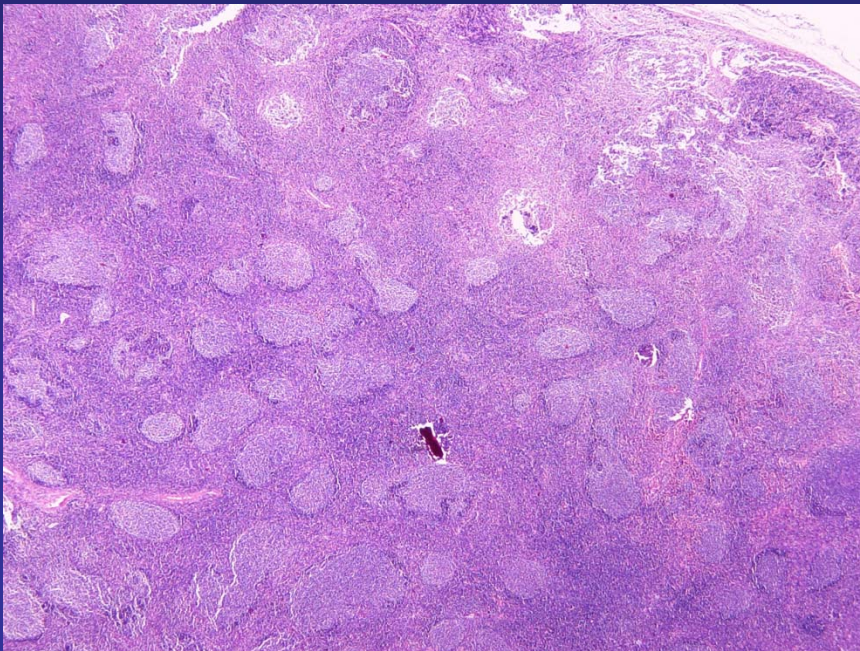


- Χαμηλής κακοηθείας (low grade - indolent)
- Υψηλής Κακοηθείας ή Επιθετικά (high grade – aggressive)
- Πολύ επιθετικά (λεμφοβλαστικό και Burkitt)

# ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Κύρια Ιστολογικά Χαρακτηριστικά

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



# ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Ιστολογική Ταξινόμηση I

- Πολλαπλές ταξινομήσεις – συχνές μεταβολές
- Ταξινόμηση ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΥΓΕΙΑΣ (WHO): 1998
  - ✓ Κλινική Εικόνα
  - ✓ Ιστολογική Εικόνα
  - ✓ Ανοσοφαινότυπος
  - ✓ Μοριακά Ευρήματα
  - ✓ Πιθανολογούμενο Αντίστοιχο Φυσιολογικό Λεμφοκύτταρο

# ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Ιστολογική Ταξινόμηση II

### Λεμφώματα από Ωριμα Β-λεμφοκύτταρα

- Χρονία 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
- Διάχυτο Λέμφωμα από Μεγάλα Κύτταρα (DLBCL, NOS)
  - 11 διακριτοί σπάνιοι υπότυποι DLBCL
  - Πρωτοπαθές Λέμφωμα Μεσοθωρακίου από Μεγάλα Β-Κύτταρα
  - Λέμφωμα Γκρίζας Ζώνης (μεταξύ Hodgkin και πρωτοπαθούς μεσοθωρακίου)
  - Λέμφωμα Γκρίζας Ζώνης (μεταξύ DLBCL και Burkitt)
  - Λέμφωμα Burkitt
- Πολλαπλούν Μυέλωμα, MGUS και συγγενείς διαταραχές

# ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Ιστολογική Ταξινόμηση ΙΙΙ

### Λεμφώματα από Ωριμα Τ- και ΝΚ-λεμφοκύτταρα

#### Λευχαιμικά/Διάχυτα

- Τ- Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία
- Λευχαιμία από μεγάλα Τ-κοκκιώδη λεμφοκύτταρα
- Λευχαιμία από ΝΚ-κύτταρα
- Τ-λευχαιμία/λέμφωμα ενηλίκων

#### Δερματικά

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

#### Άλλα

#### Εξωλεμφαδενικά

- Εξωλεμφαδενικό ΝΚ/Τ λέμφωμα ρινικού τύπου
- Τ- Λέμφωμα τύπου Εντεροπάθειας
- Ηπατοσπληνικό Τ-λέμφωμα
- Τ- Λέμφωμα τύπου Υποδερματίτιδος

#### Λεμφαδενικά

- Αγγειοανοσοβλαστικό Τ-Λέμφωμα
- Περιφερικό Τ-Λέμφωμα, χωρίς περαιτέρω διευκρίνιση
- Αναπλαστικό Λέμφωμα από Μεγάλα Κύτταρα



# ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Ιστολογική Ταξινόμηση IV

### Λεμφώματα από Πρόδρομα Λεμφοκύτταρα και Δυνητικώς Κακοήθεις Λεμφοϋπερπλασίες

- Λεμφώματα από Πρόδρομα Β-λεμφοκύτταρα

B-Λεμφοβλαστικό Λέμφωμα / B-Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

- B- Λεμφοϋπερπλασίες Δυνητικώς Κακοήθεις

Λεμφωματοειδής Κοκκιωμάτωση

Πολύμορφη λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή μετά από μεταμόσχευση οργάνων

- Λεμφώματα από Πρόδρομα T-λεμφοκύτταρα

T-Λεμφοβλαστικό Λέμφωμα / T-Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

- B- Λεμφοϋπερπλασίες Δυνητικώς Κακοήθεις

Λεμφωματοειδής Βλατίδωση

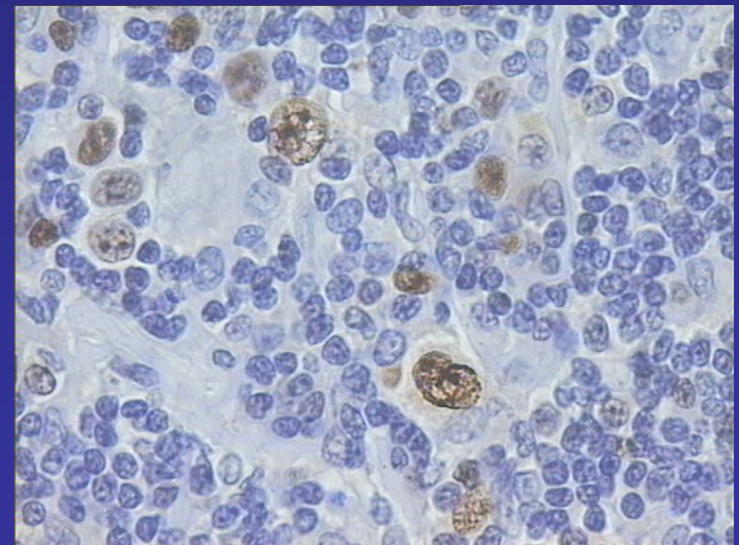
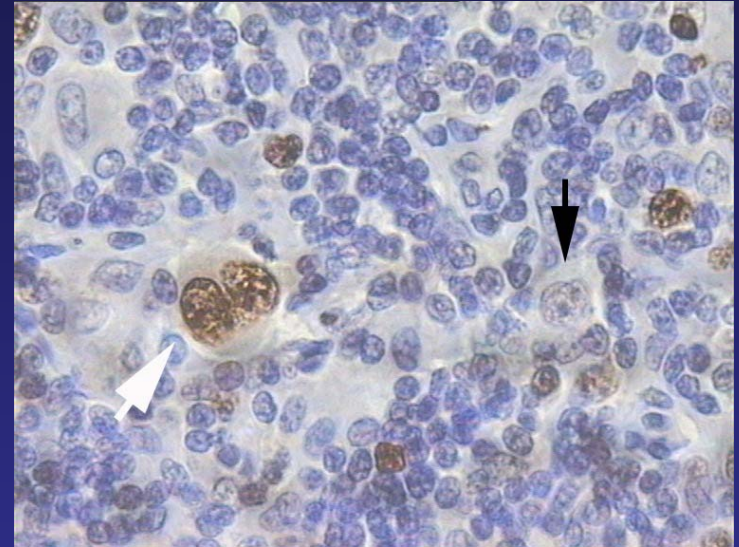


# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

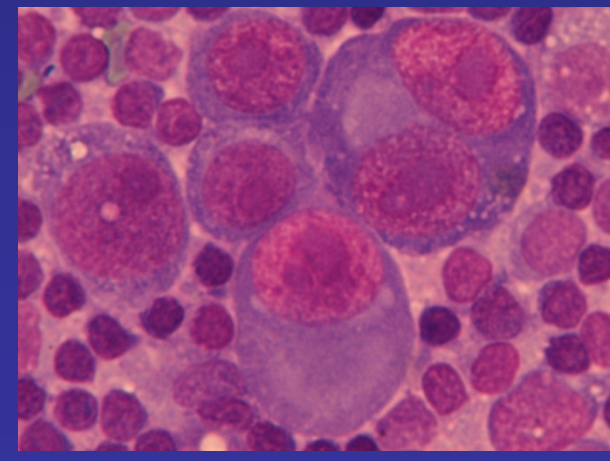
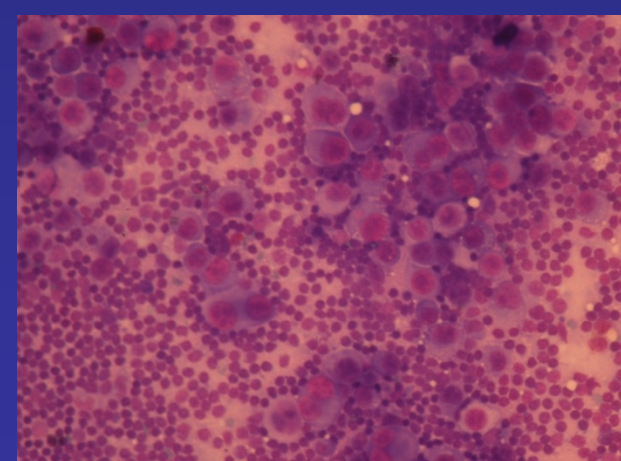
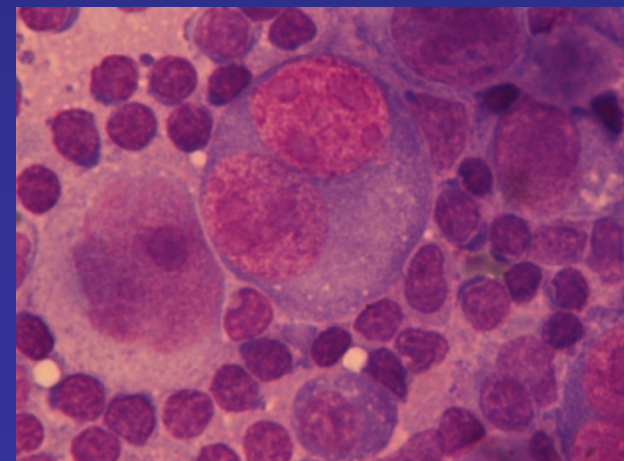
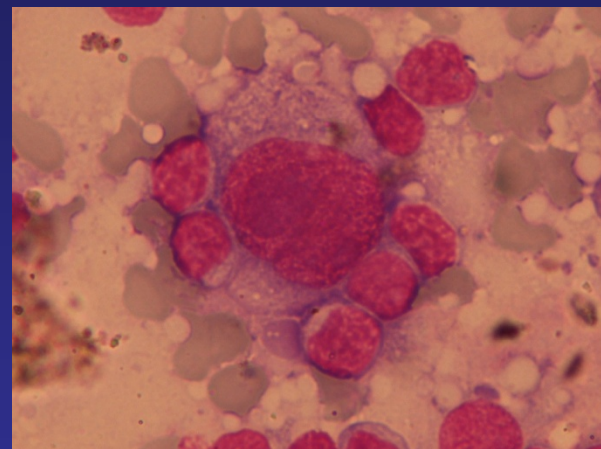
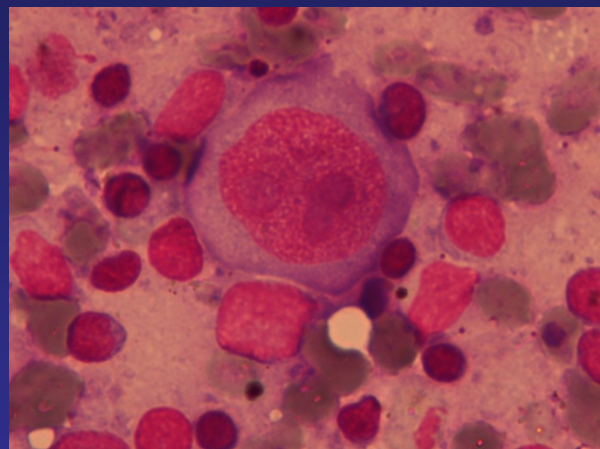
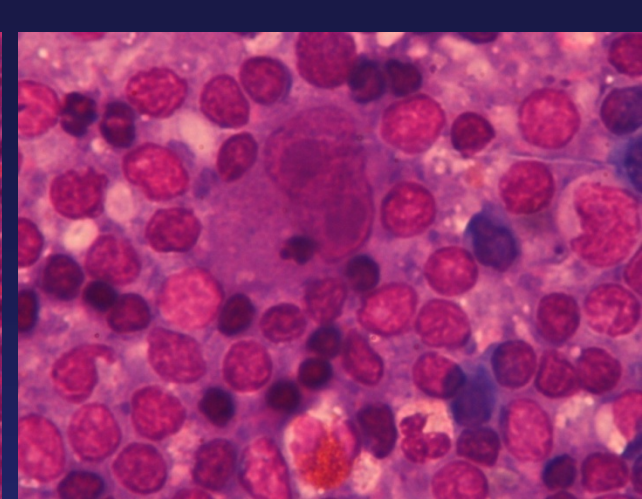
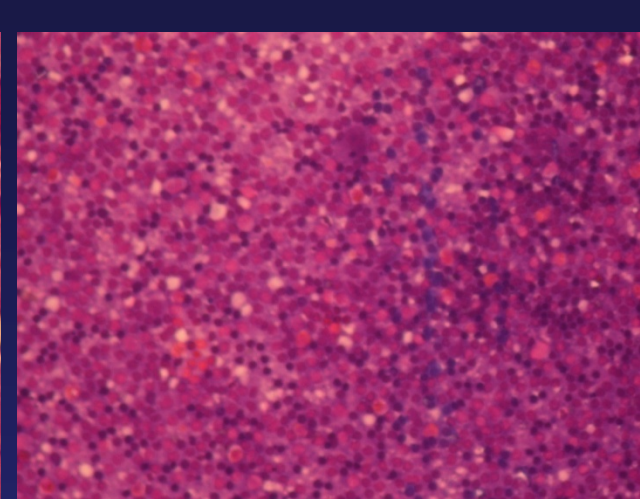
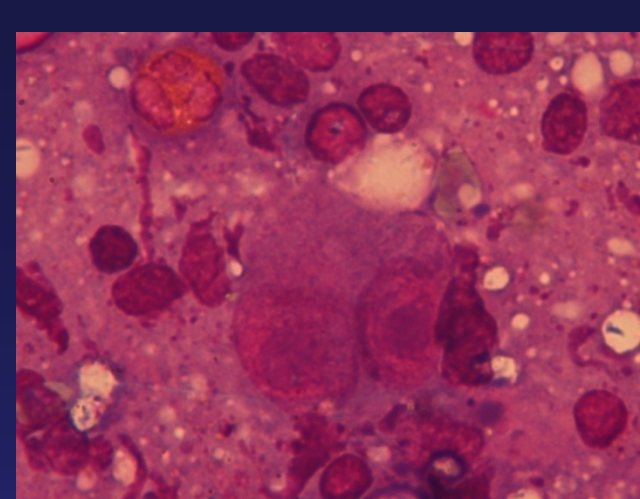
# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## 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

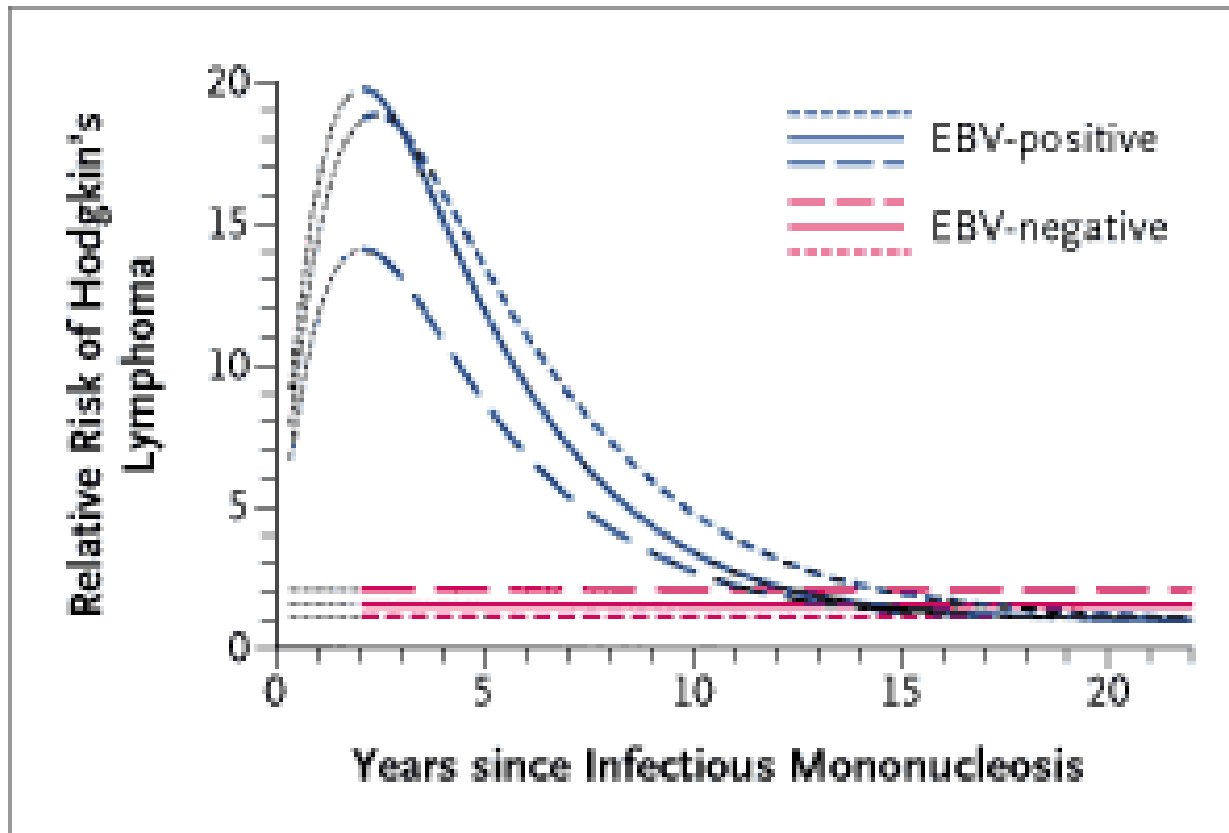






# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

Σχετικός Κίνδυνος μετά από  
Λοιμώδη Μονοπυρήνωση



# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## 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 λεμφοκυτταρική 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 ΗΟDΓΚΙΝ

## Άλλα Συμπτώματα

- Κνησμός στο 15-25% των ασθενών κατά τη διάγνωση
- Σπανιότερα συμπτώματα
  - προκλητό άλγος με τη λήψη αλκοόλ (θώρακας, οσφύς)
  - 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 «αξονικά», 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 ΗΟDΓΚΙΝ

## Αιματολογικά Ευρήματα

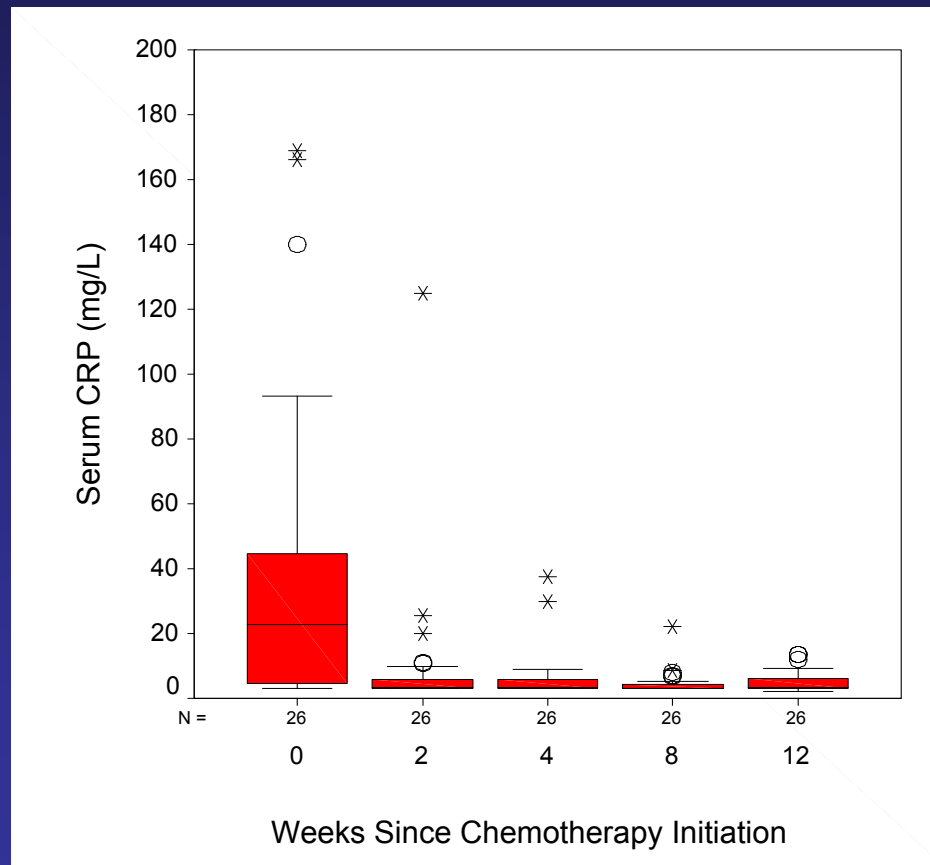
- Αναιμία **35%**
- Λευκοκυττάρωση **45%** ( $\geq 15 \times 10^9/l$  σε 15%) (ουδετερόφιλη)
- Λεμφοπενία **35%**
- Ηωσινοφιλία **8%**
- Θρομβοκυττάρωση **25%**
- ΤΚΕ  $\geq 50$  **45%** ( $\geq 100$  σε 15%)

# 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

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



# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Σταδιοποίηση I

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



# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Σταδιοποίηση II

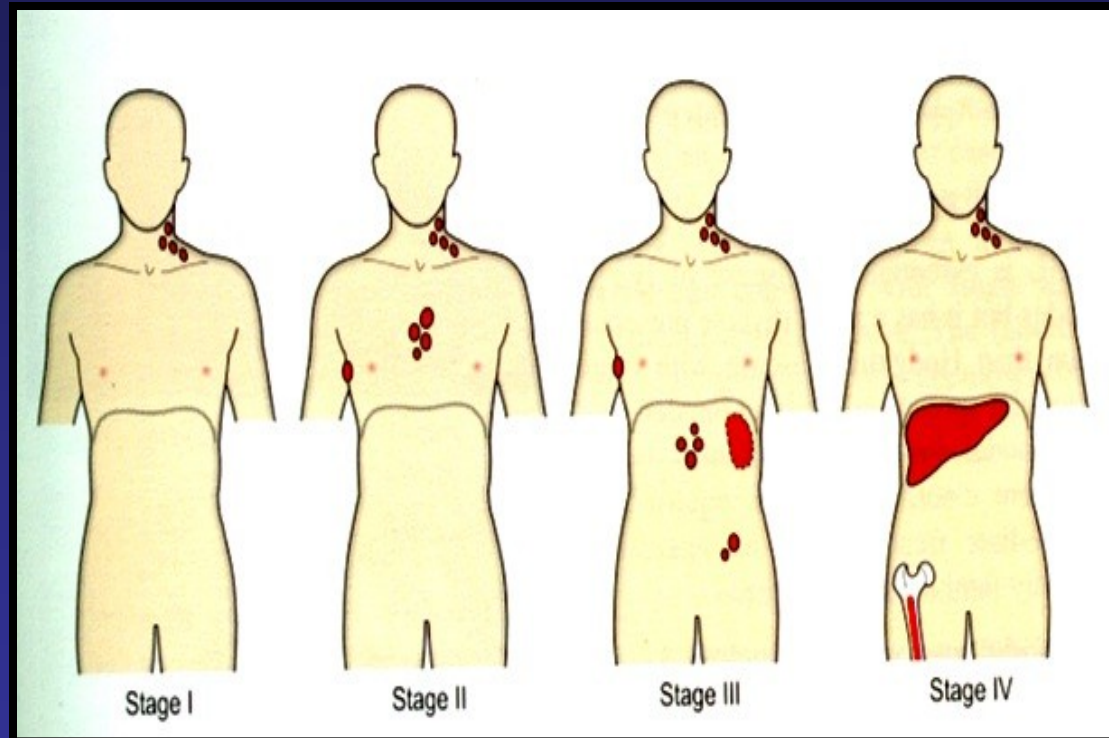
### Σύστημα Ann Arbor

**I** Προσβολή μίας λεμφαδενικής ομάδας

**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
  
- Προαιρετικά
  - PET-scan
  
- Επί ενδείξεως
  - Σπινθηρογράφημα οστών, τοπικές α/ες
  - Βιοψία ήπατος, U/S ήπατος

**Figure 1. Clinical and laboratory description of risk groups for bone marrow involvement**

Clinical Stage Prior to Bone Marrow Biopsy	Cytopenias								
	0			1			2		
	0 rf	1 rf	2 rf	0 rf	1 rf	2 rf	0 rf	1 rf	2 rf
IA / IIA	L	L	L	L	S	S	S	S	S
IIIA / IVA	L	S	S	S	S	S	S	H	H
IB / IIB	S	S	S	S	S	H	H	H	H
IIIB / IVB	S	S	H	H	H	H	H	H	H

*Abbreviations:* **0 rf:** 0 risk factors, e.g. age <35 years AND no iliac/inguinal involvement

**1 rf:** 1 risk factor, e.g. EITHER age ≥35 years OR iliac/inguinal involvement

**2 rf:** 2 risk factors, e.g. age ≥35 years AND iliac/inguinal involvement

**0 cytopenias:** hemoglobin ≥ 13 g/dl (males) or ≥ 11.5 g/dl (females) AND leukocytes ≥ 6x10<sup>9</sup>/l

**1 cytopenia:** EITHER hemoglobin < 13 g/dl (males) or < 11.5 g/dl (females) OR leukocytes < 6x10<sup>9</sup>/l

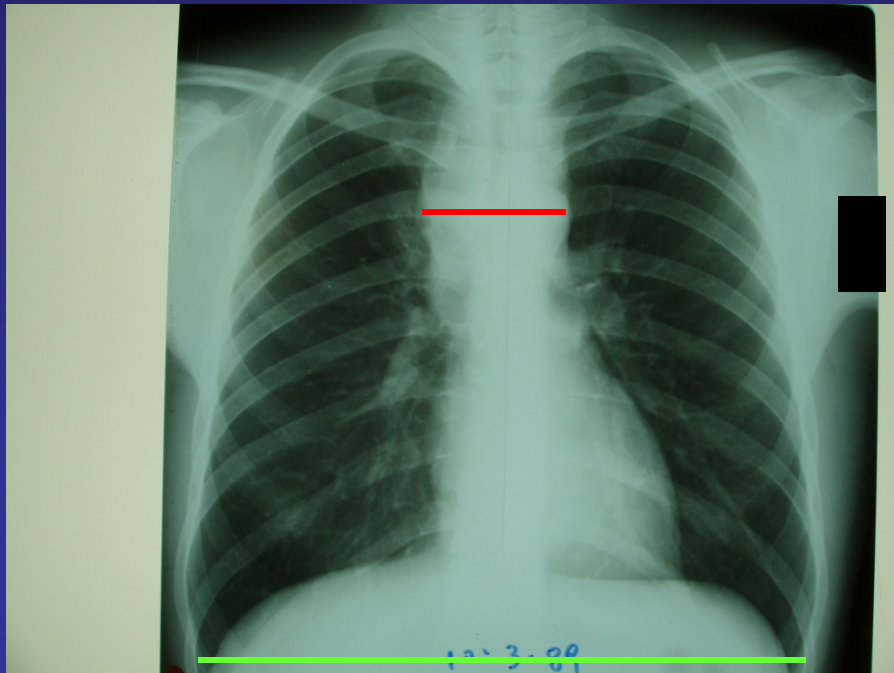
**2 cytopenias:** hemoglobin < 13 g/dl (males) or < 11.5 g/dl (females) AND leukocytes < 6x10<sup>9</sup>/l

L: low risk for BMI (Z<sub>s</sub> <0); S: standard risk for BMI (0 ≤ Z<sub>s</sub> ≤ 9); H: high risk for BMI (Z<sub>s</sub> ≥10)

**Vassilakopoulos, T. P. et al. Blood 2005;105:1875-1880**

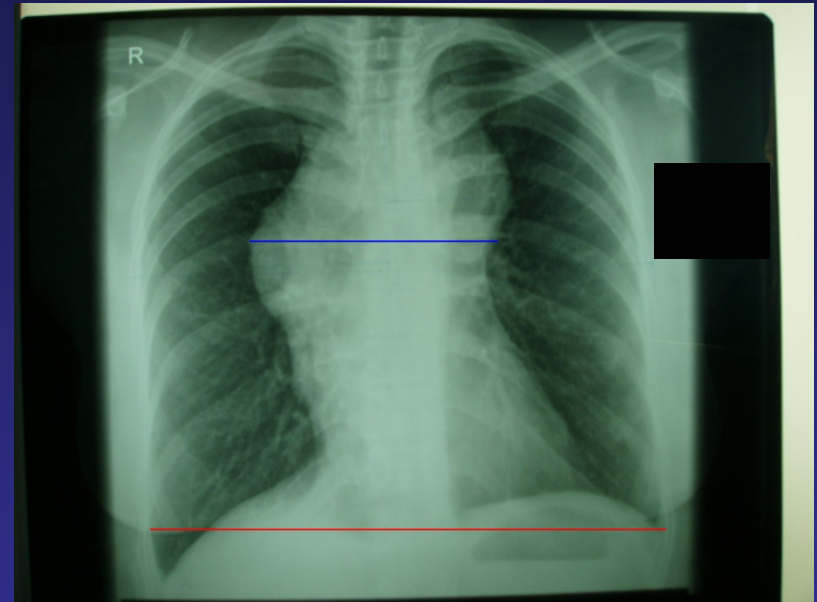
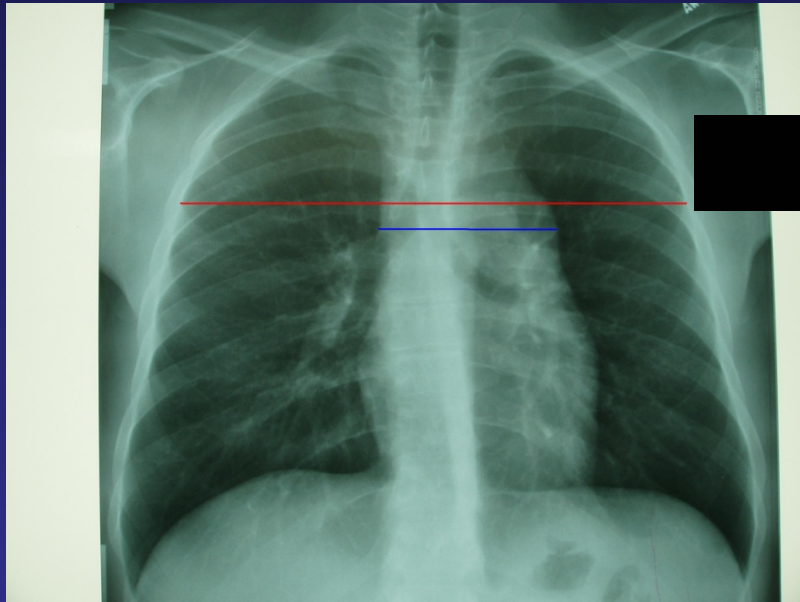
# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Προσβολή Μεσοθωρακίου



# ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ

## Προσβολή Μεσοθωρακίου στο Λέμφωμα Hodgkin

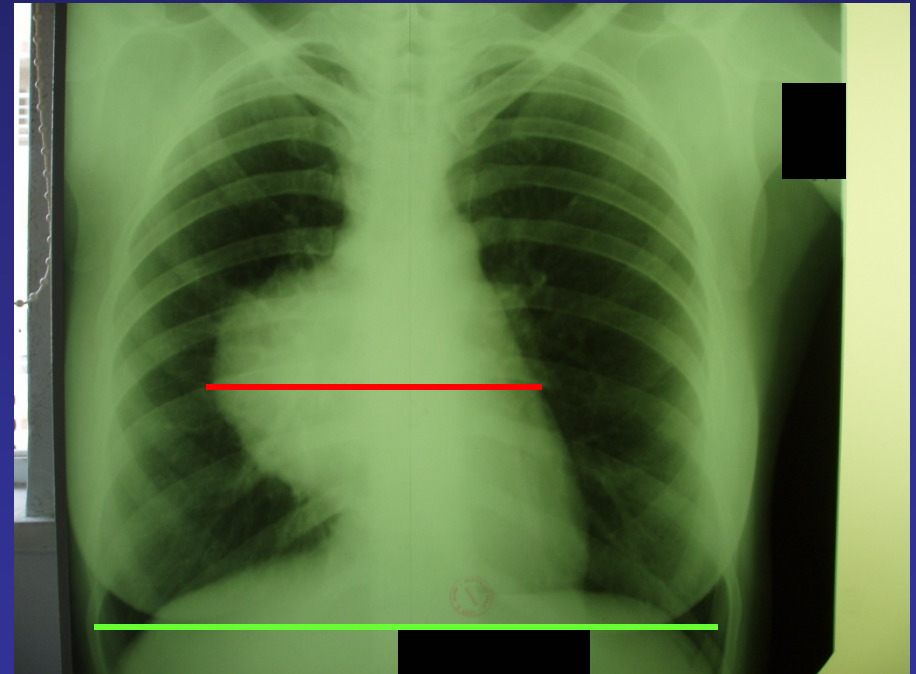
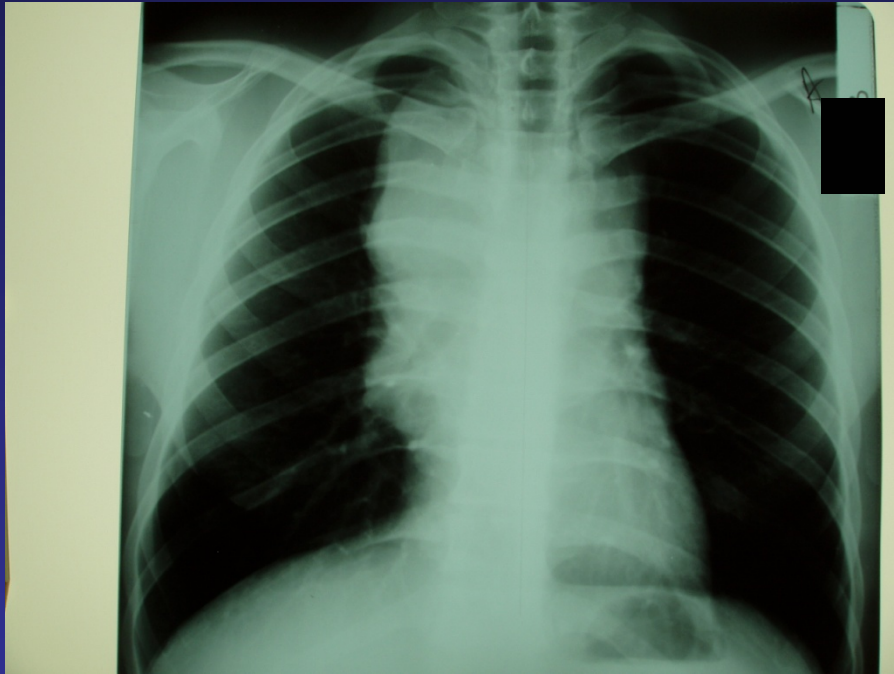


- **Ορισμός ογκώδους νόσου μεσοθωρακίου:** (Μέγιστη εγκάρσια διάμετρος μάζας μεσοθωρακίου) / (εσωτερική εγκάρσια διάμετρος θωρακικού κλωβού)  $\geq 1/3$
- Διίστανται οι απόψεις για το επίπεδο, όπου πρέπει να μετράται η εσωτερική εγκάρσια διάμετρος θωρακικού κλωβού (μέγιστη ή στο επίπεδο Θ5-Θ6 ;)
- Πτωχή 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.)



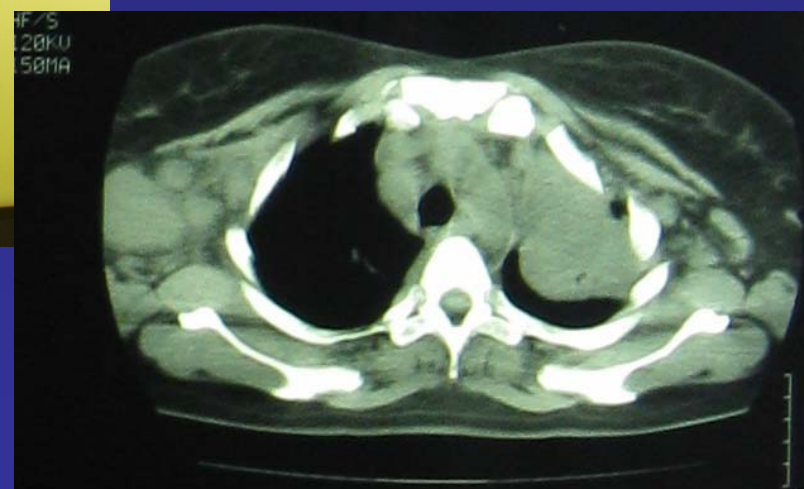
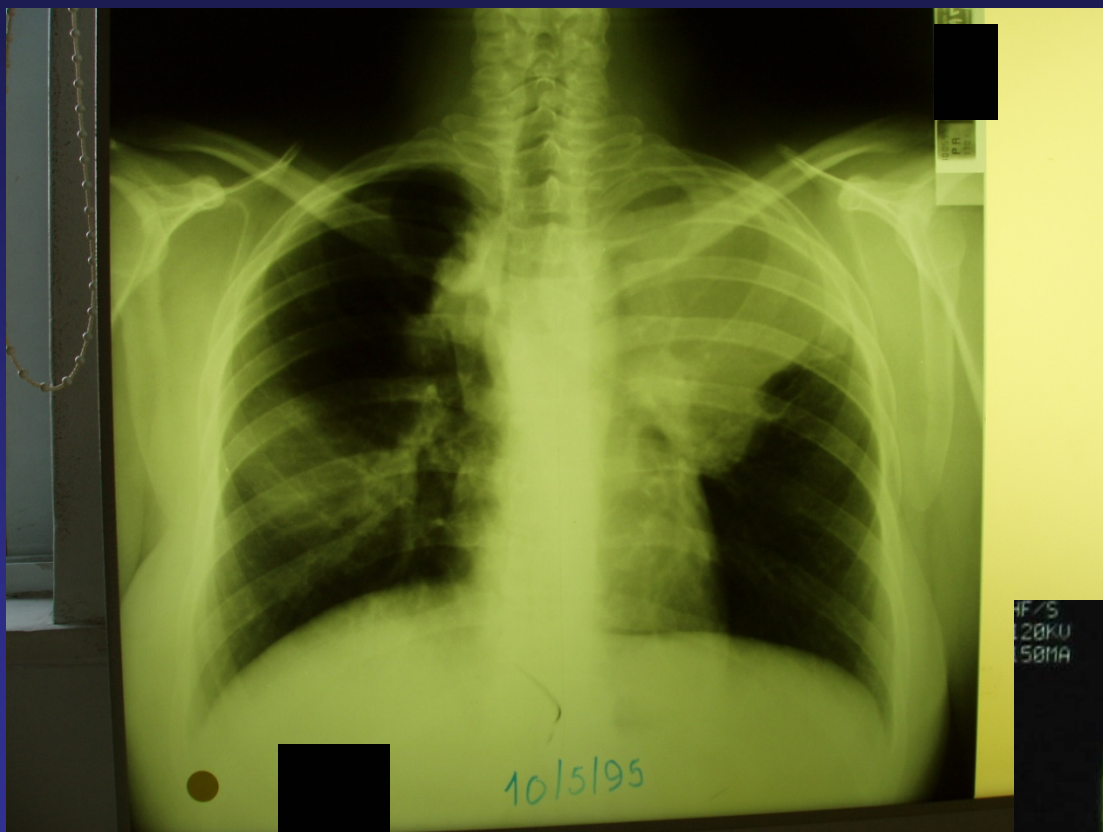
# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Προσβολή Μεσοθωρακίου



# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

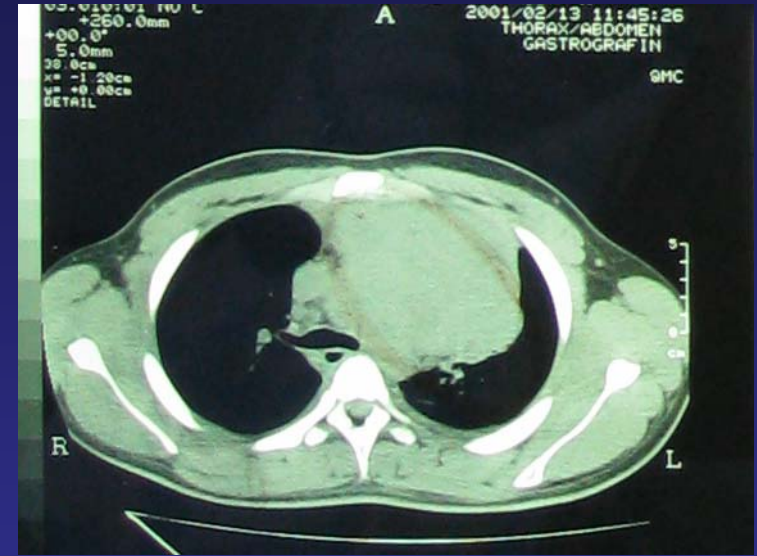
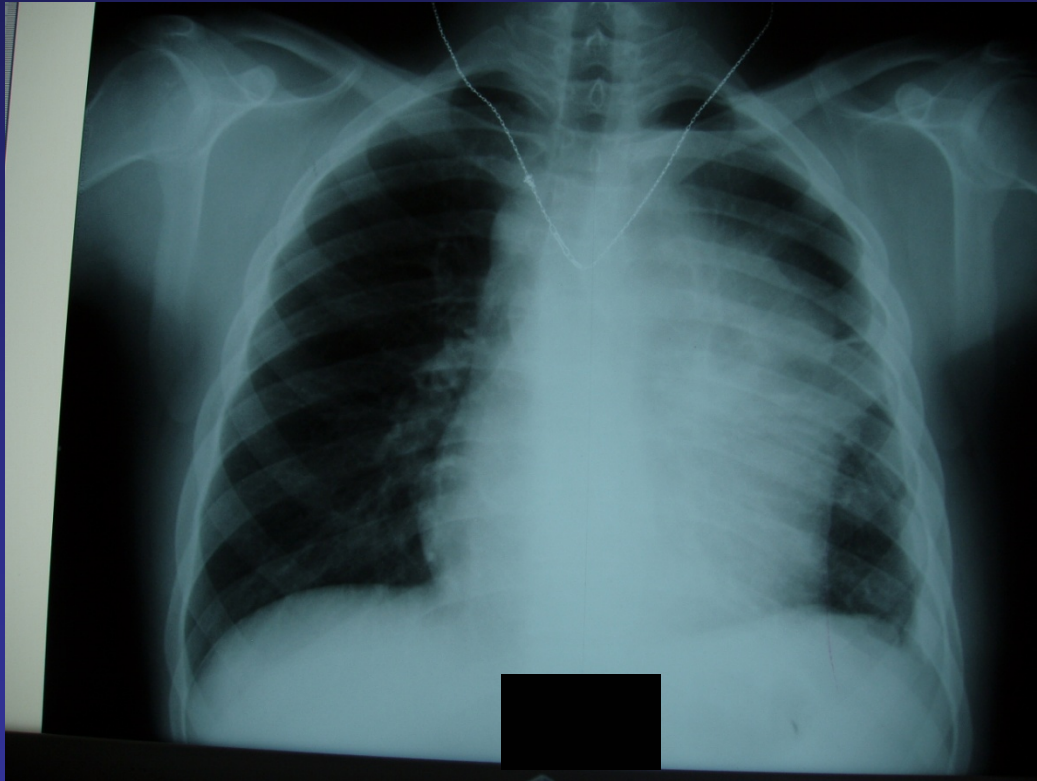
## Προσβολή Μεσοθωρακίου





# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

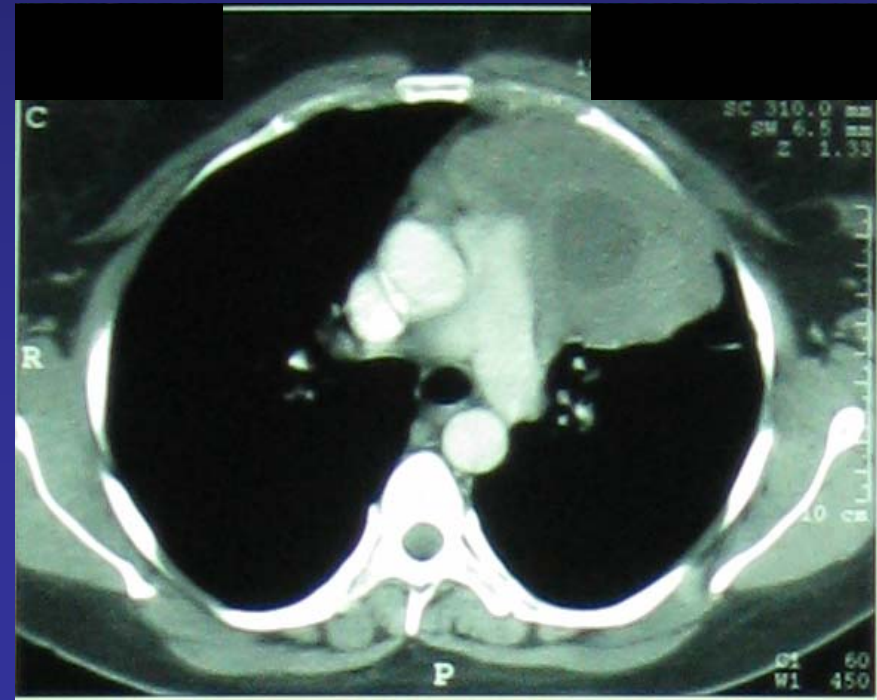
## Προσβολή Μεσοθωρακίου



Σπάνια περίπτωση με ογκώδη νόσο που προσήλθε με καρδιακό επιπωματισμό

# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

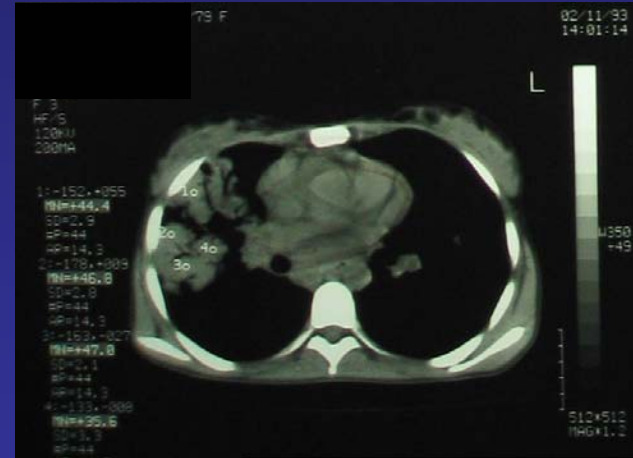
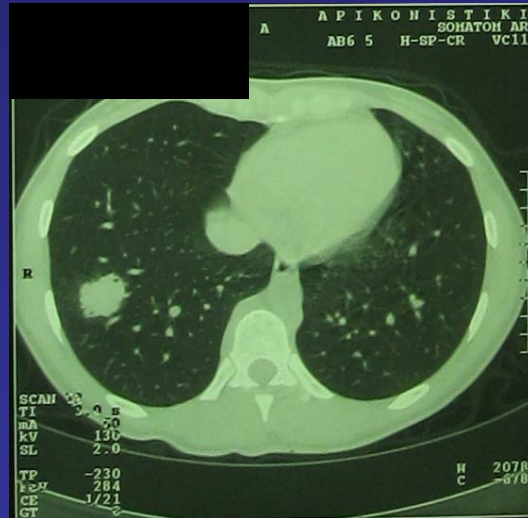
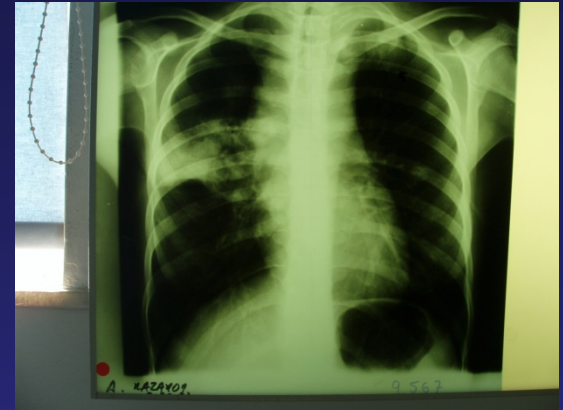
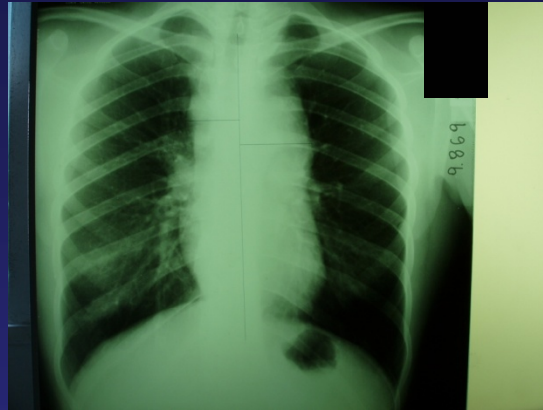
## Προσβολή Μεσοθωρακίου





# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Πνευμονική Εντόπιση



E or stage IV?

Does "E" stand for "Error" ?

# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Σταδιοποίηση IV

Κλινικό Στάδιο	A	B	Σύνολο
I	20%	1%	21%
II	30%	15%	45%
III	10%	10%	20%
IV	2%	12%	14%

# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΗΟDΓΚΙΝ

## Αδρή Προγνωστική ταξινόμηση

### Αρχικά στάδια

I και II χωρίς παράγοντες κινδύνου

### Ενδιάμεσα στάδια

I και IIA με παράγοντες κινδύνου  
IIB με παράγοντες κινδύνου α,β ??

### Προχωρημένα Στάδια

IIB με παράγοντες κινδύνου γ,δ ??  
III και IV

### Παράγοντες Κινδύνου

- α.  $A+TKE > 50$  ή  $B+TKE > 30$
- β.  $\geq 3$  ή 4 λεμφαδενικές θέσεις
- γ. Ογκώδες μεσοθωράκιο
- δ. E-νόσος

Ηλικία  $\geq 50$  ??

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ;;;

# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Θεραπεία Αρχικών Σταδίων (IA, IIA)

Τρέχουσα θεραπεία εκλογής είναι συνδυασμός

- *Χημειοθεραπείας (ABVD)*
  - 4-6 μηνιαίοι κύκλοι
  - πιθανώς λιγότεροι κύκλοι (2-4) επαρκούν
- *Ακτινοθεραπείας*
  - προσβεβλημένου πεδίου
  - χαμηλής δόσης (2000-3000 cGy)

# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Ο Συνδυασμός ABVD

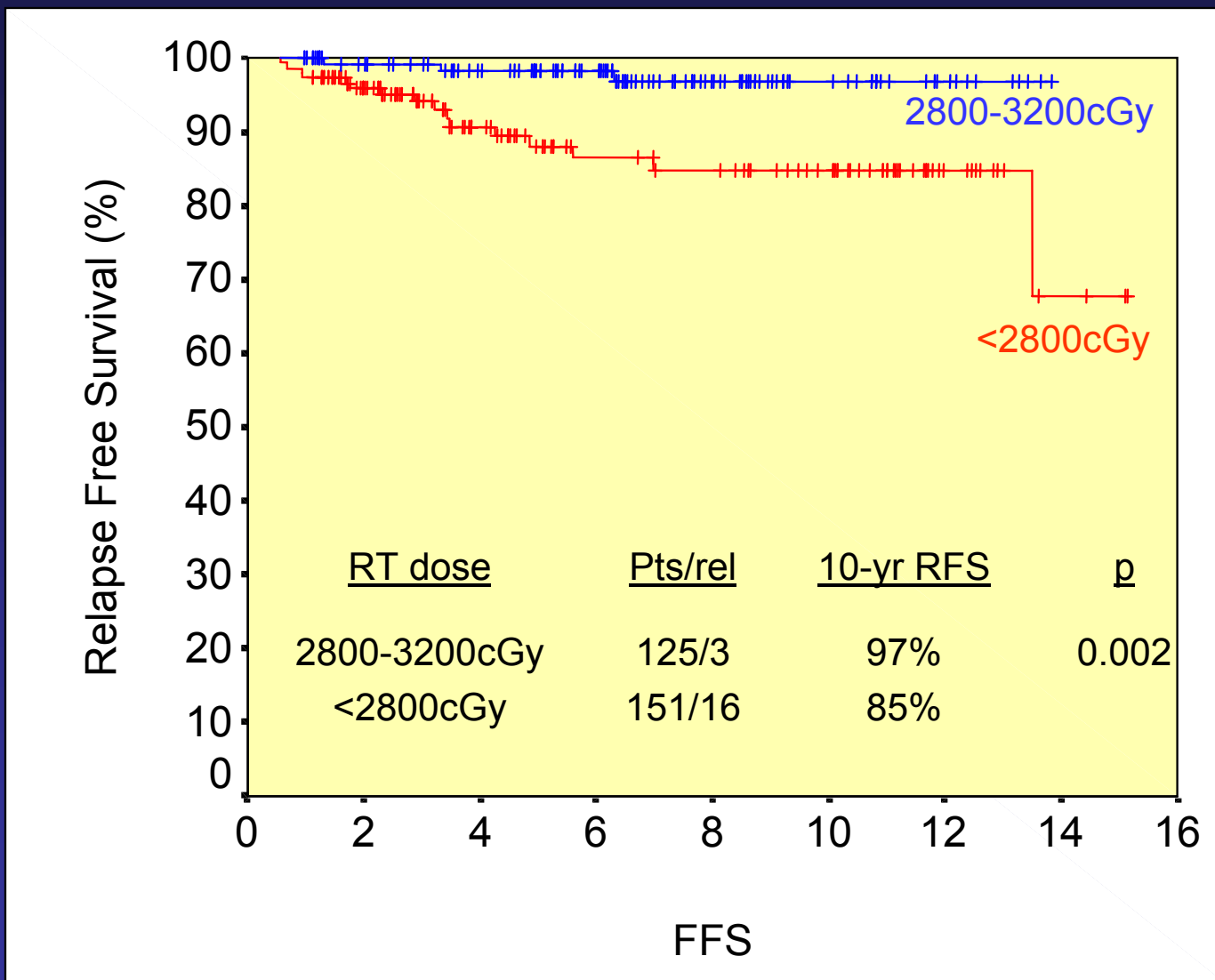
Φάρμακο	Οδός Χορήγησης	Ημέρα	Δόση (mg/m <sup>2</sup> )
<b>A</b> driamycin	i.v.	1 και 15	25
<b>B</b> leomycin	i.v.	1 και 15	10 (max 15 mg)
<b>V</b> inblastine	i.v.	1 και 15	6 (max 10 mg)
<b>D</b> acarbazine	i.v.	1 και 15	375

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες για 4-8 κύκλους*



# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΗΟDΓΚΙΝ

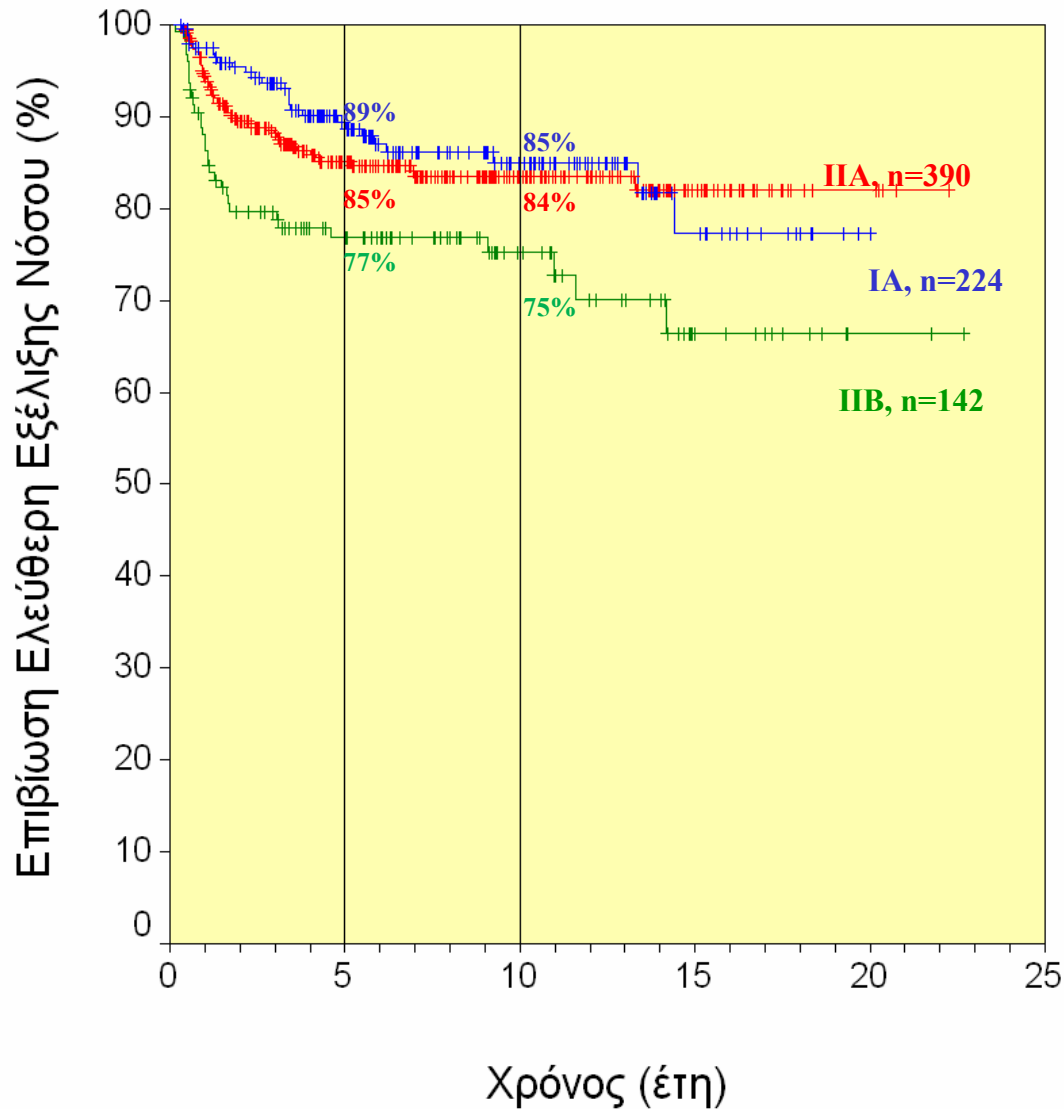
## Θεραπεία Αρχικών Σταδίων με ABVD+Ακτινοβόληση



# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΗΟΔΓΚΙΝ

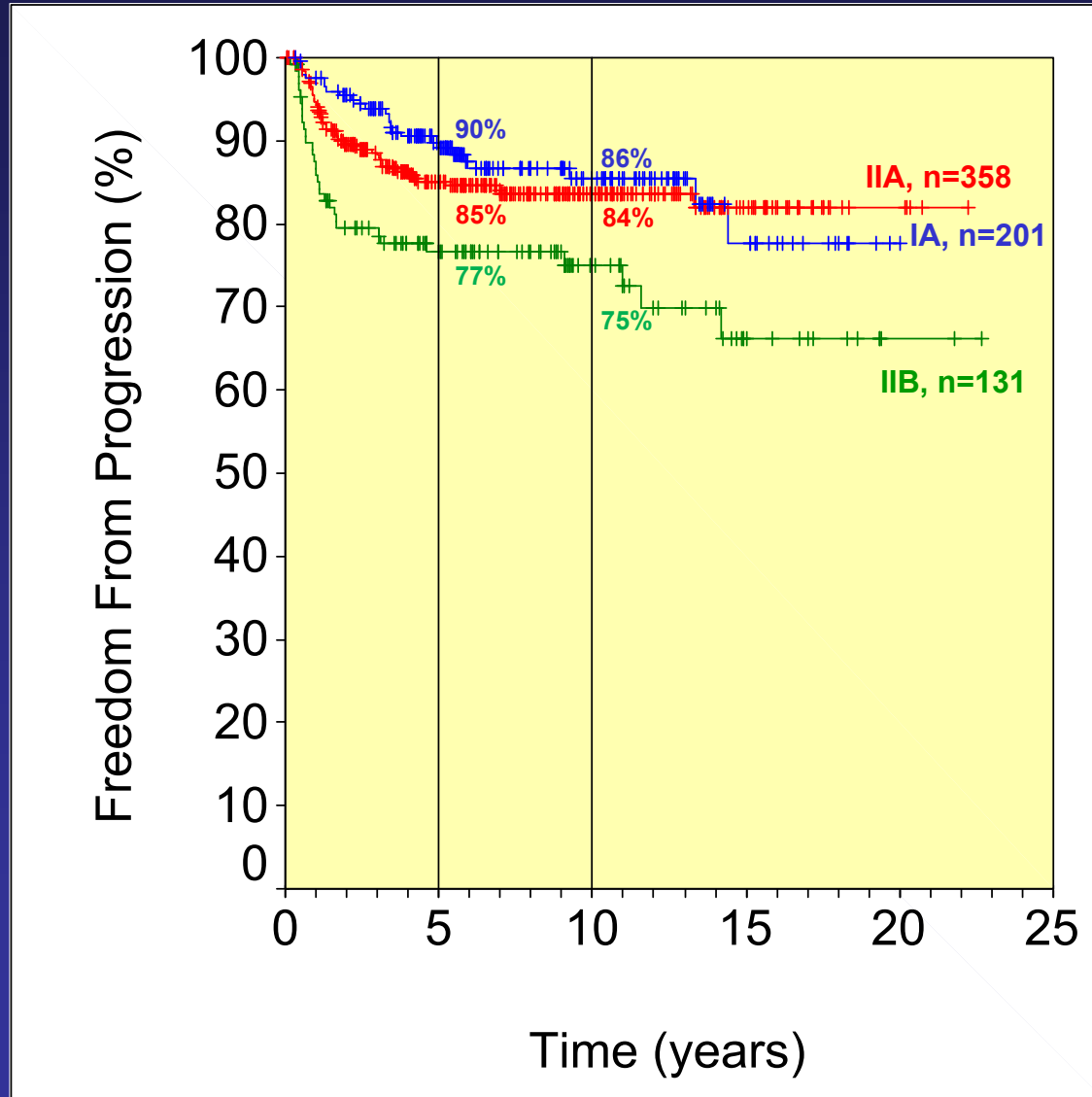
Επιβίωση Ελεύθερη Εξέλιξης Νόσου με ABVD + ΑΘ

Δεδομένα Αιματολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Σεπ 2011, n=676



# ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΗΟDΓΚΙΝ

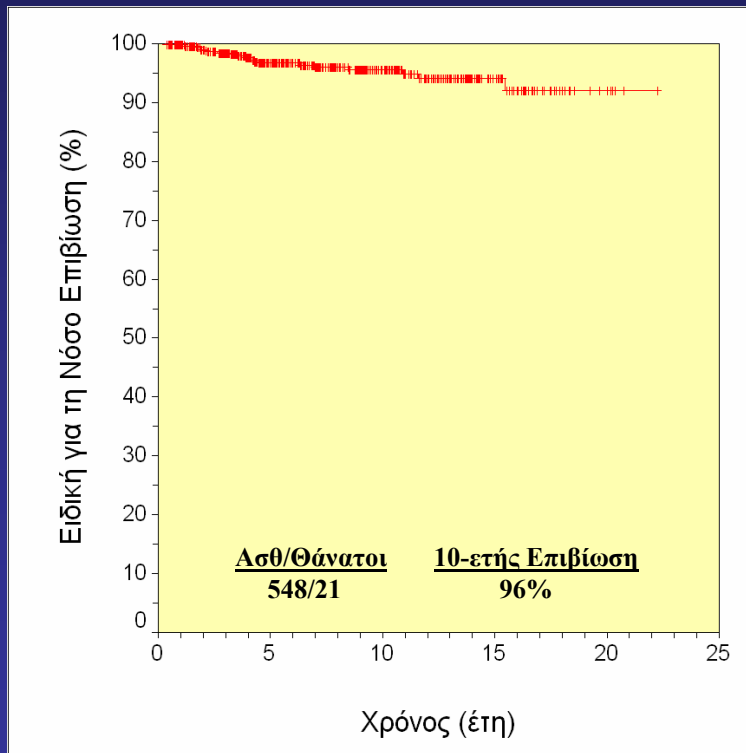
Επιβίωση Ελεύθερη Εξέλιξης Νόσου με ABVD + ΑΘ  
Δεδομένα Αιματολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, ΑΠΡ 2012, n=690



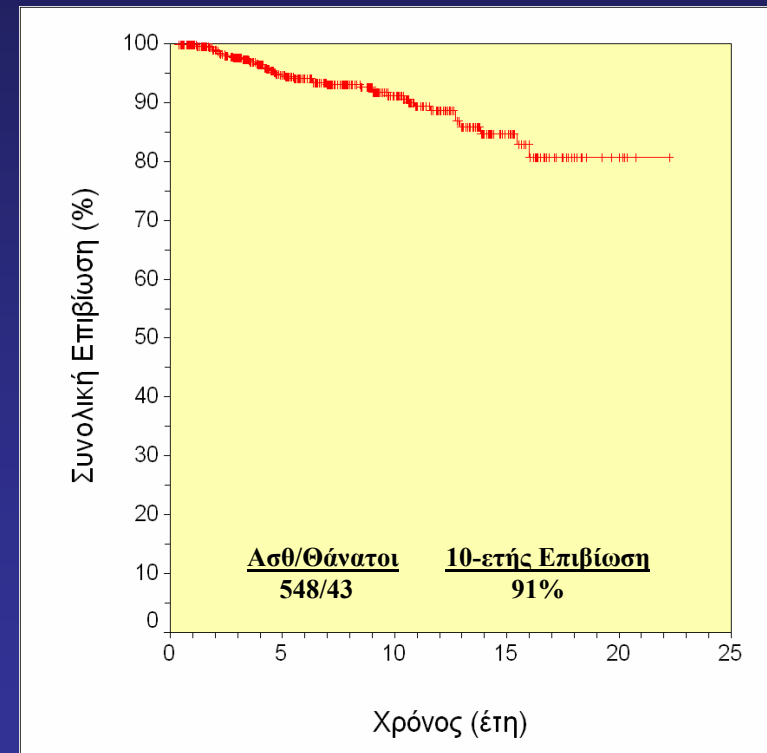
# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Θεραπεία Αρχικών Σταδίων (IA, IIA) με ABVD+Ακτινοβολήση

### Ειδική για τη Νόσο Επιβίωση



### Συνολική Επιβίωση



# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Θεραπεία Προχωρημένων Σταδίων (IB, IIB, III, IV)

---

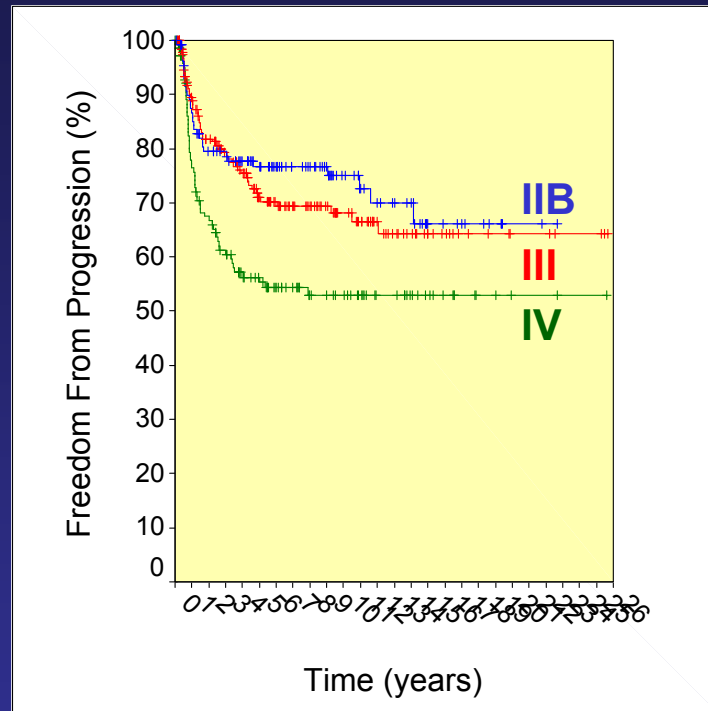
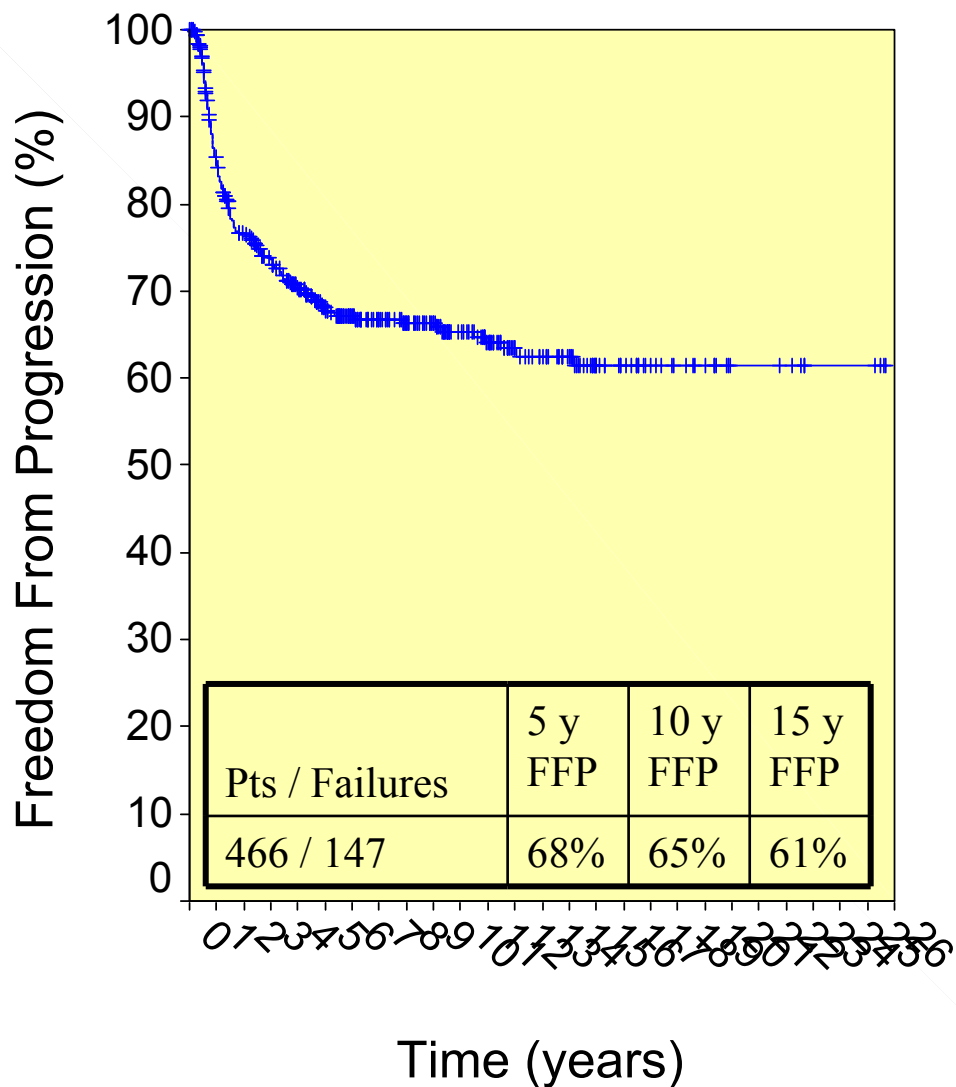
### Ιαση

---

- MOPP 55%
  - ABVD 65-70%
  - MOPP/ABVD, MOPP/ABV 65-70%
  - BEACOPP-escalated 80-85% (;;;)
-

# MANAGEMENT OF ADVANCED HODGKIN LYMPHOMA

## Cure rates after ABVD or equivalents and optional RT



### Stage IIB / III / IV pts

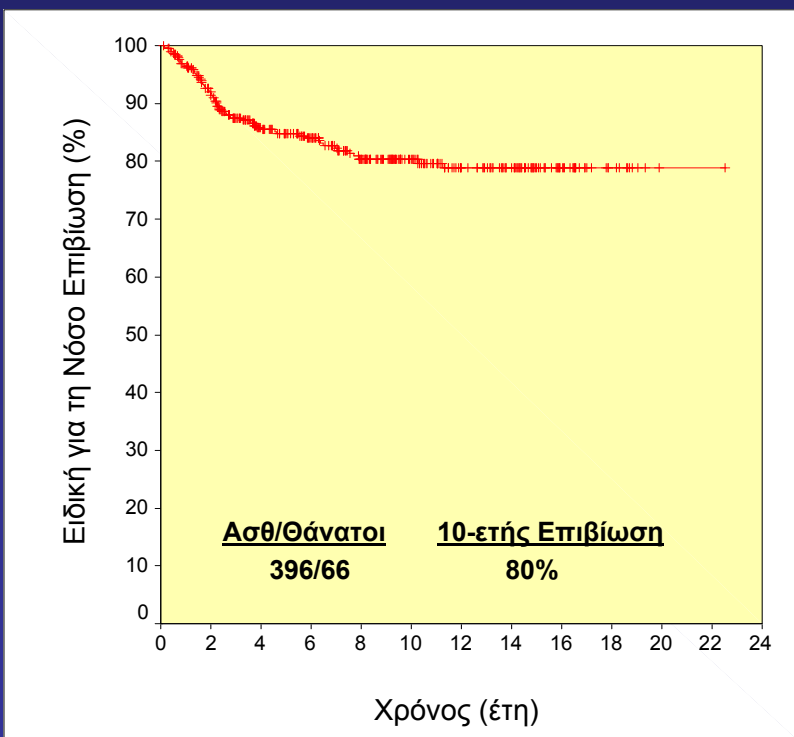
Data from the Dept of Haematology, University of Athens, based on 466 patients

as of April 2012

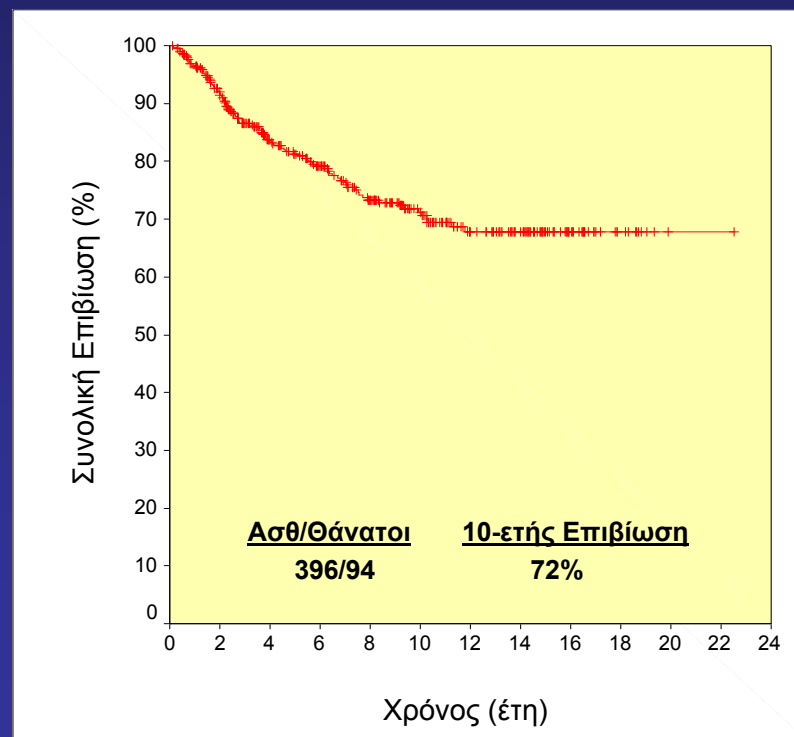
# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Θεραπεία Προχωρημένων Σταδίων (IB, IIB, III, IV) με ABVD και προαιρετική Ακτινοβολή

### Ειδική για τη Νόσο Επιβίωση



### Συνολική Επιβίωση



# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Θεραπεία Προχωρημένων Σταδίων (IB, IIB, III, IV)

*Έχει θέση η ακτινοβολία;*

- Επί περιορισμένης υπολειμματικής νόσου στους λεμφαδένες



# TREATMENT OF HODGKIN'S LYMPHOMA

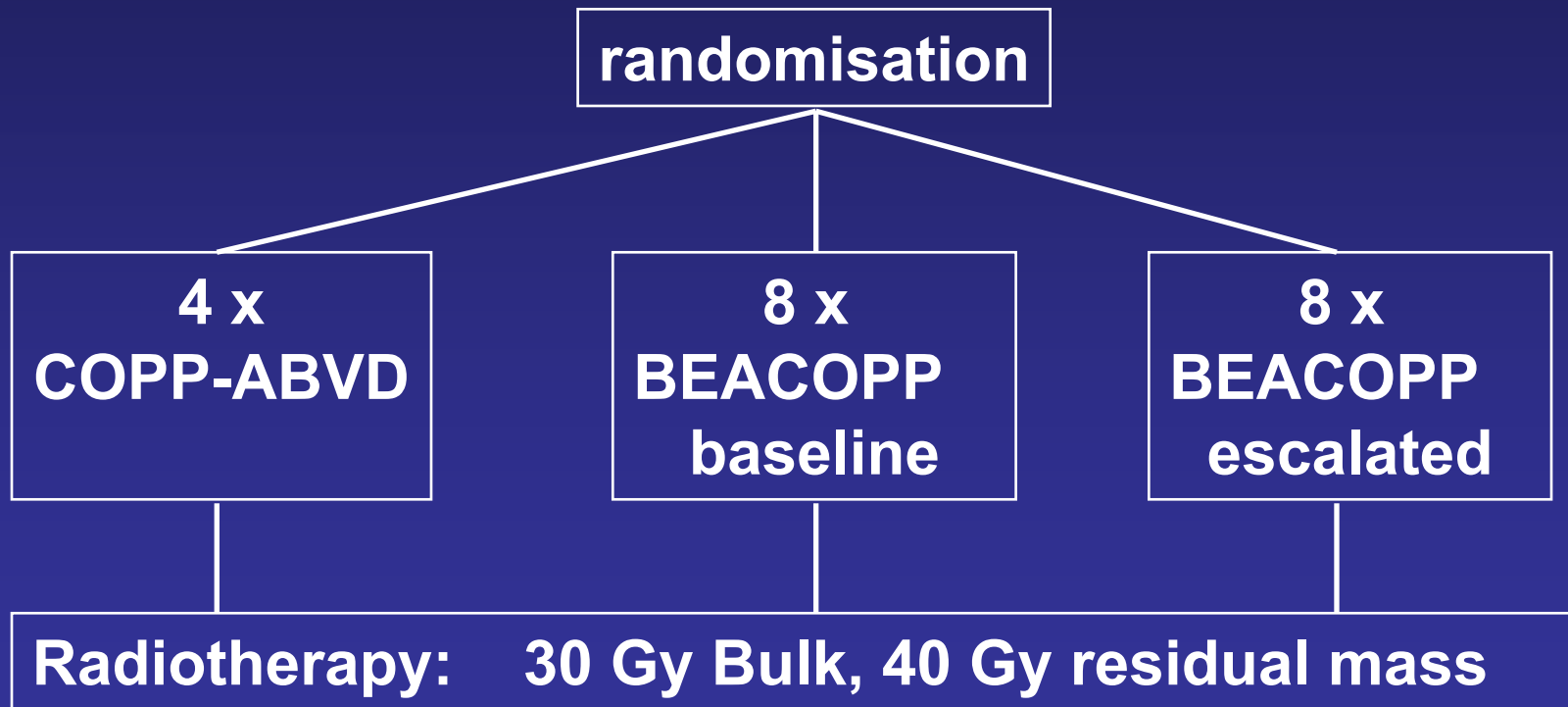
## BEACOPP baseline and escalated

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+	-	+

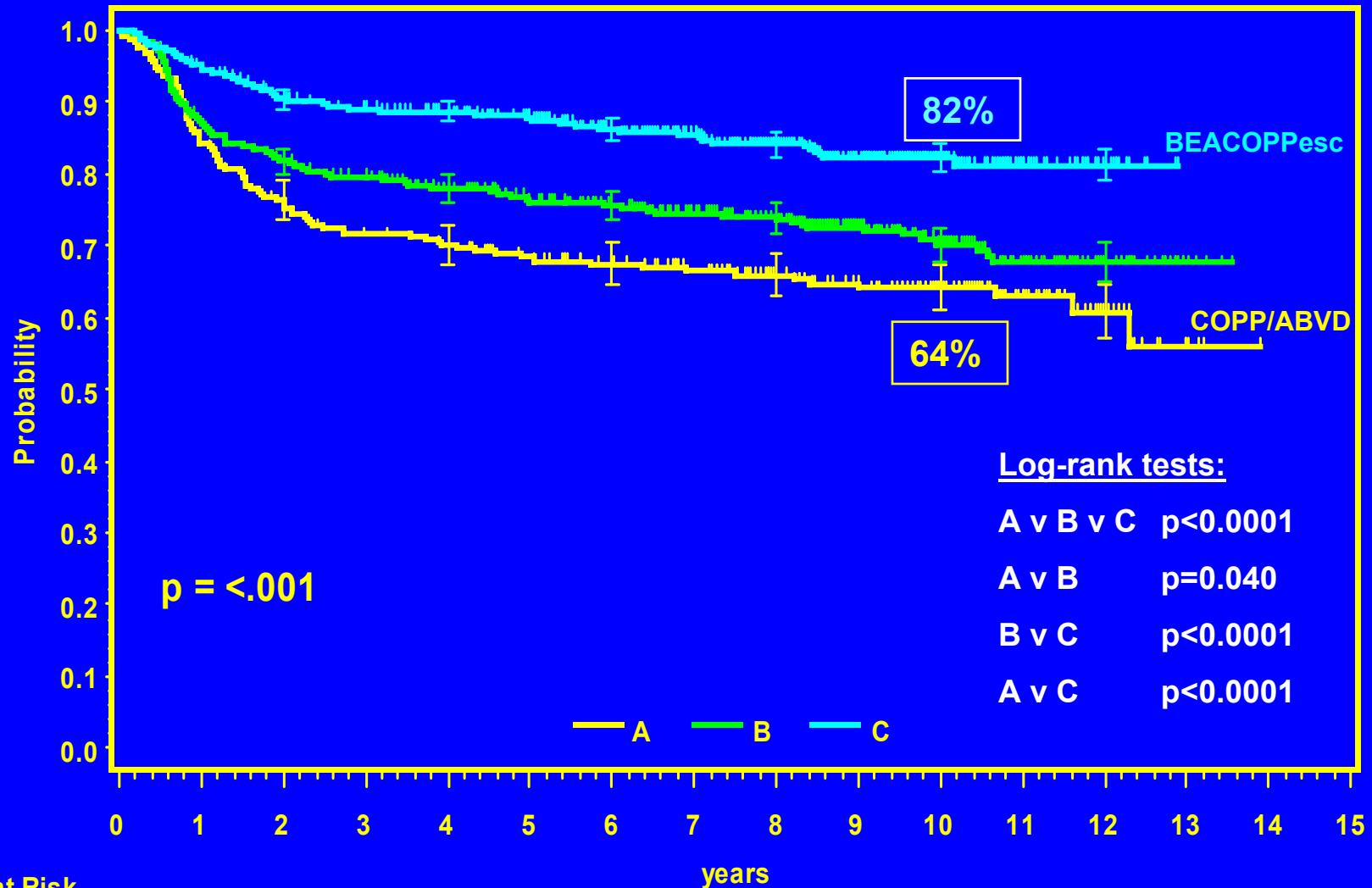
*Repeated every 21 days*

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

# HD9: trial design



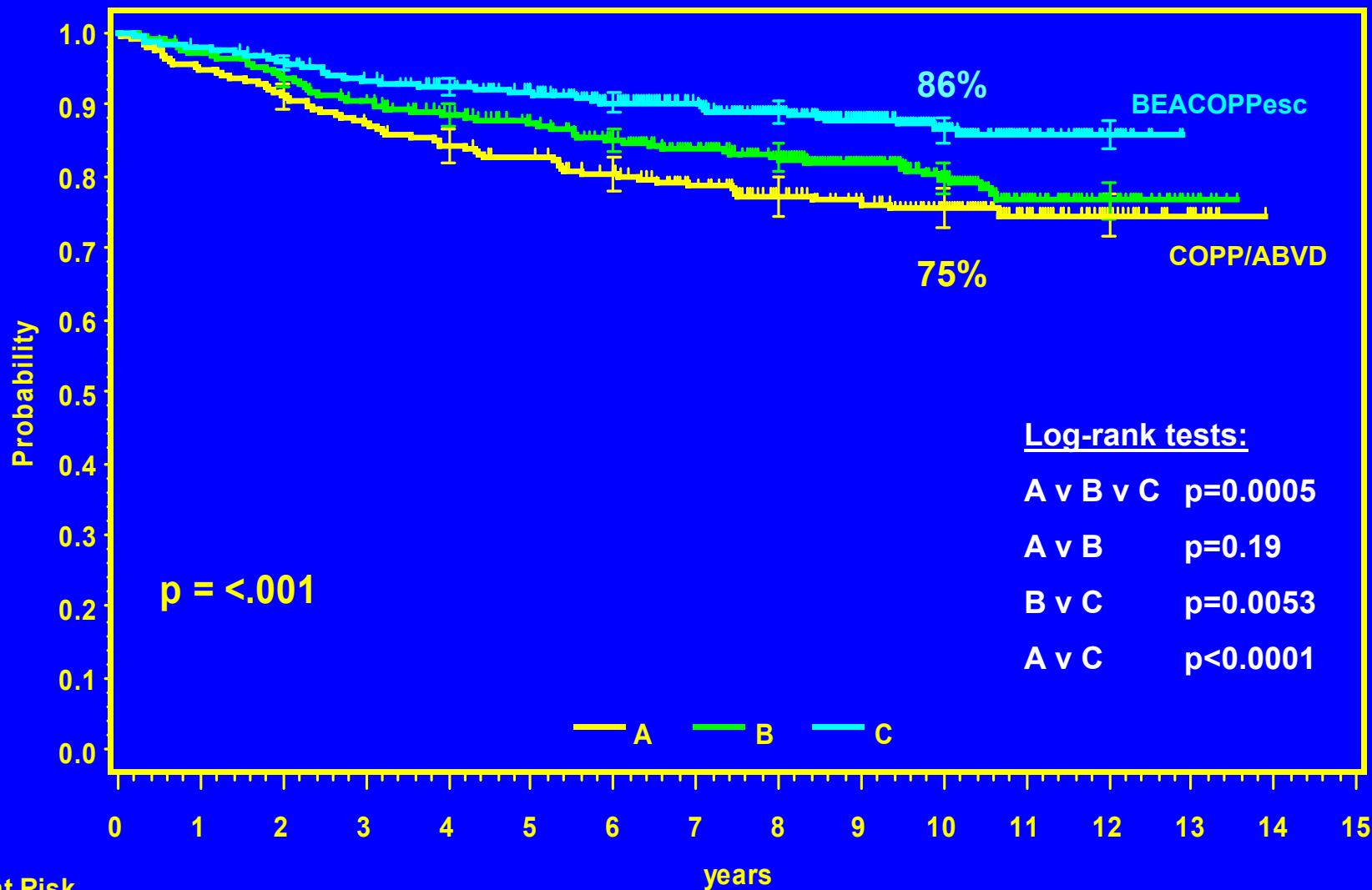
# GHSG HD9 trial: 10-yr FFTF Results



Pts. at Risk

A	261	194	173	146	110	75	19	0
B	469	378	332	282	222	106	26	0
C	466	412	384	321	234	92	14	0

# GHSG HD9 trial: 10-yr OS Results



Pts. at Risk

A	261	238	218	196	147	107	30	0
B	469	436	392	344	272	134	36	0
C	466	441	412	357	270	113	18	0

# MANAGEMENT OF ADVANCED HODGKIN'S LYMPHOMA

## BEACOPP-escalated vs. ABVD

### Major irreversible toxicity

Toxicity	ABVD	BEACOPP-escalated
Toxic Death	<1-2%	2-3%
MDS/ANLL (5-year)	<0.5%	2.5%
Infertility (males)	0	↑↑
Amenorrhea	1%	52%
Solid tumors	??	??
<b>Toxic Deaths (Total)</b>	<b>1.5%</b>	<b>5%</b>

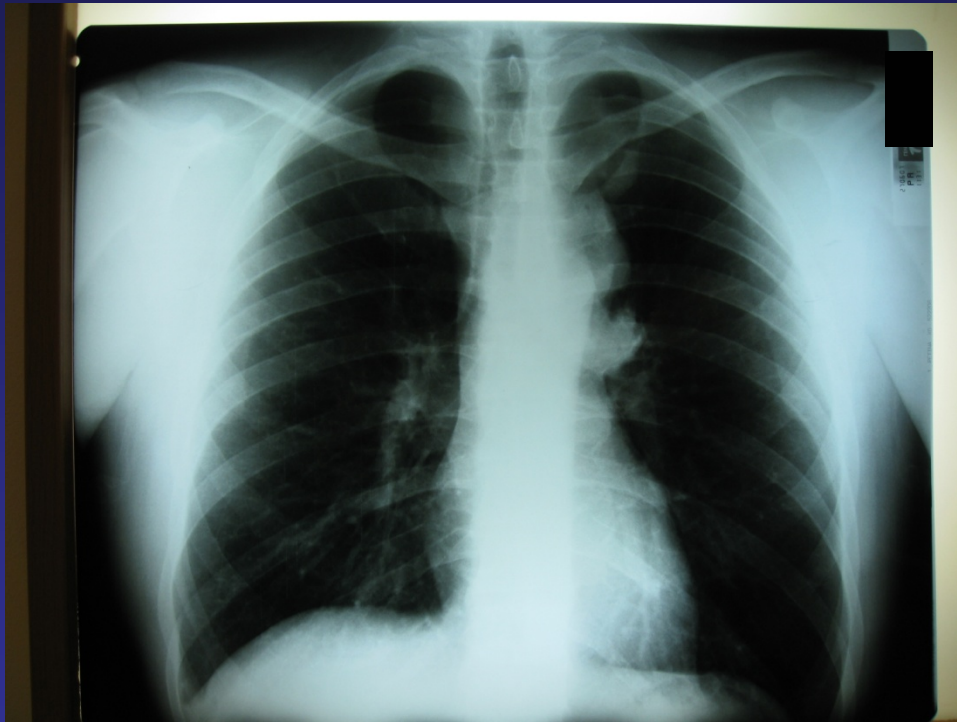
# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## 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**)

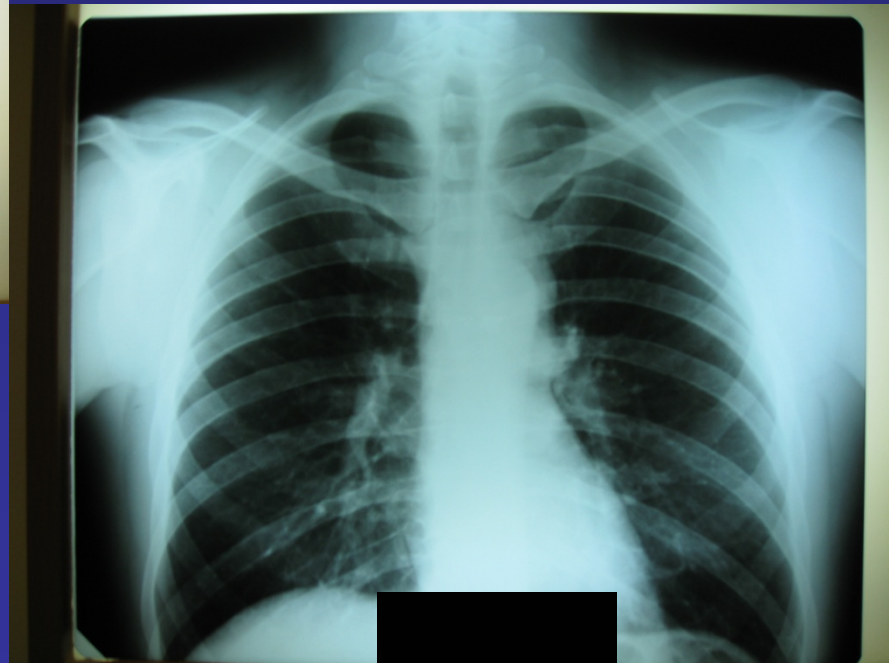
# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Το Πρόβλημα των Υπολειμματικών Μαζών



Προ Χημειοθεραπείας με ABVDx6

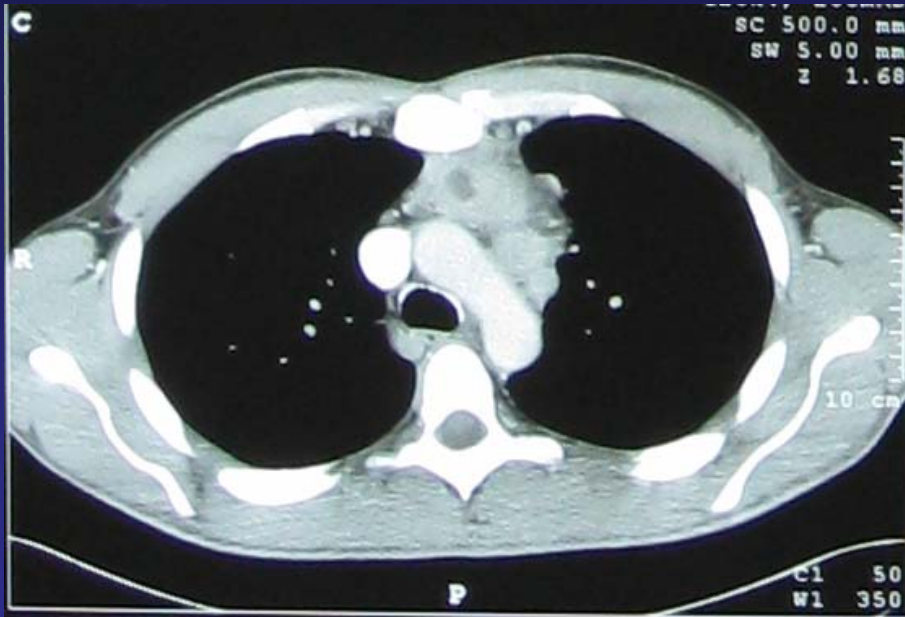
Μετά Χημειοθεραπεία με ABVDx6





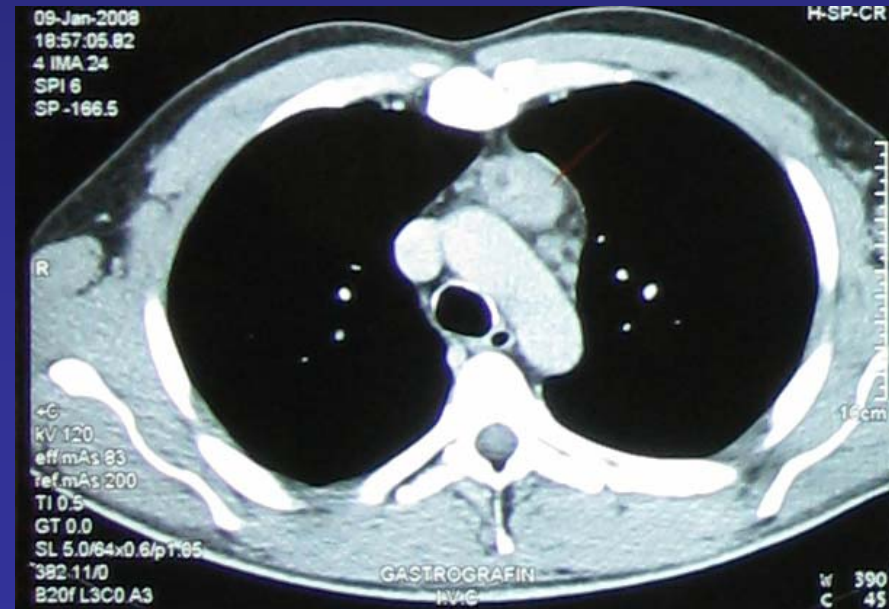
# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Το Πρόβλημα των Υπολειμματικών Μαζών



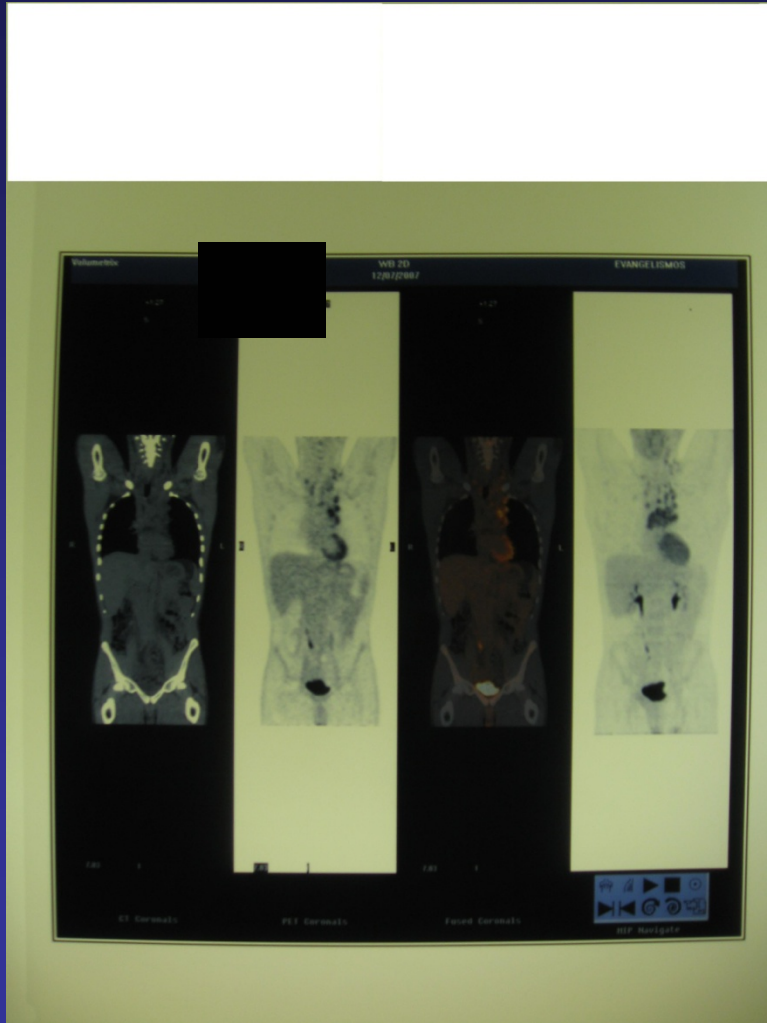
Προ Χημειοθεραπείας με ABVDx6

Μετά Χημειοθεραπεία με ABVDx6



# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Το Πρόβλημα των Υπολειμματικών Μαζών



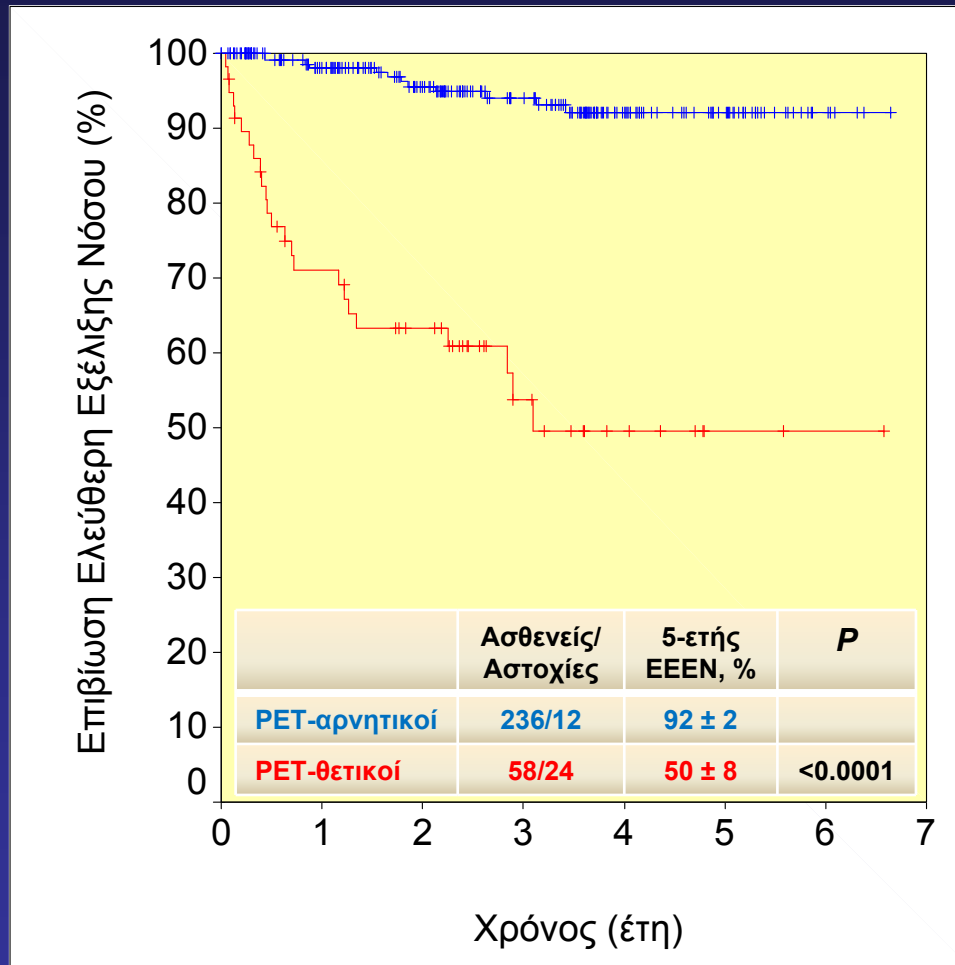
Προ Χημειοθεραπείας με ABVDx6



Μετά Χημειοθεραπεία με ABVDx6

# PET-SCAN ΣΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

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 Sep 2012)

# 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*

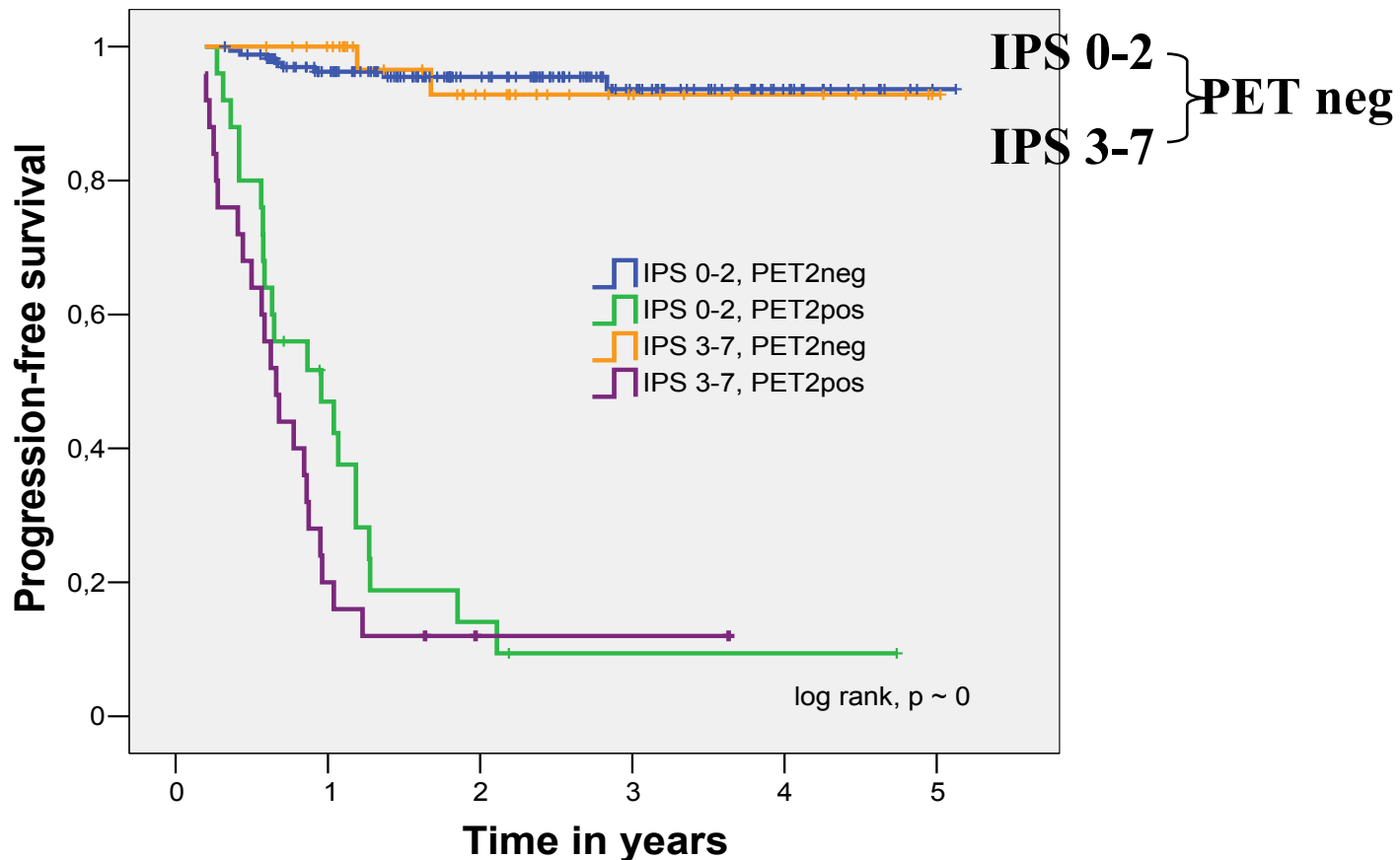
\* *Gallamini A et al. Haematologica/The Hematology J 2006; 91: 475-81*

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

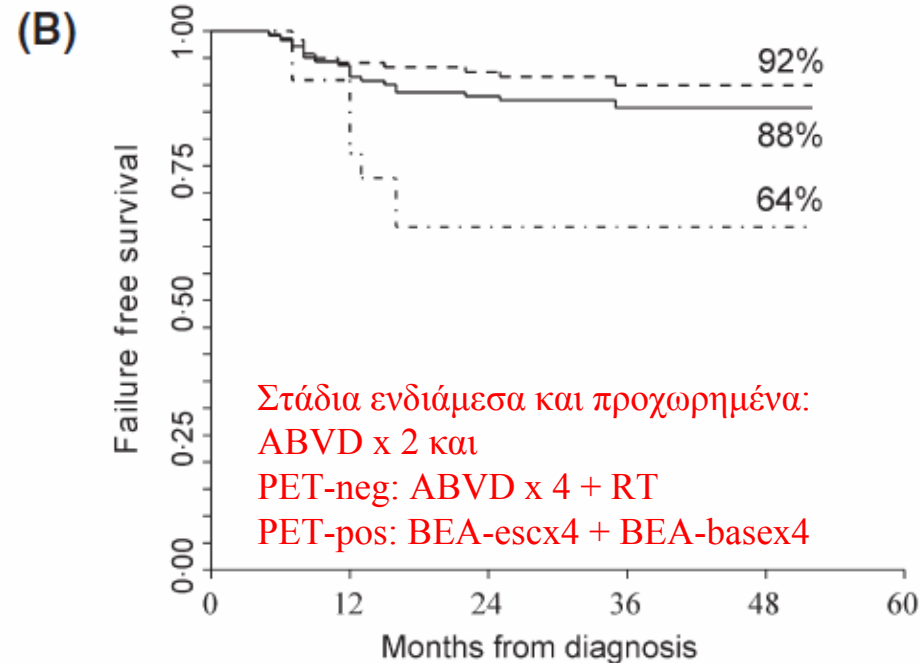
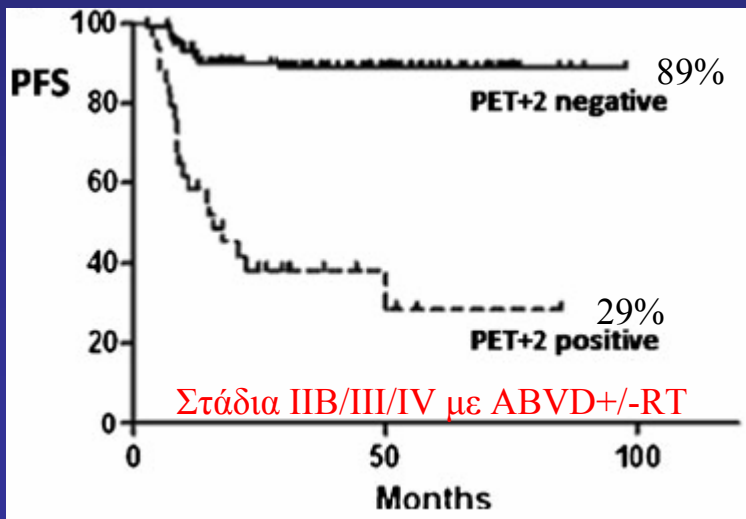
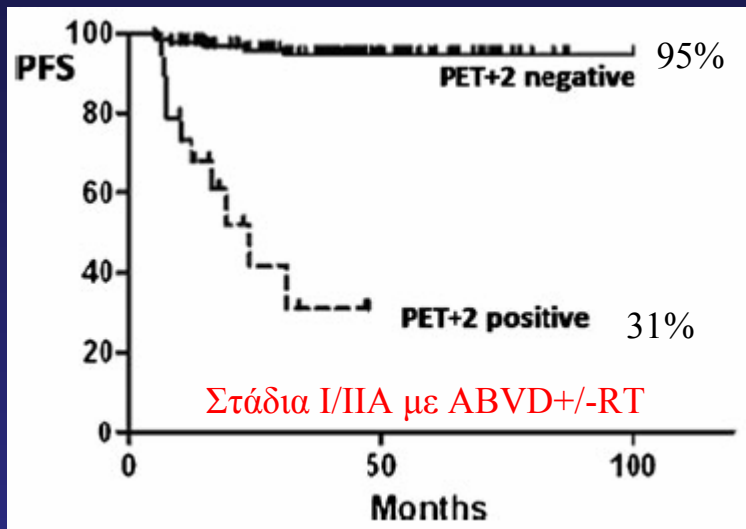
# MANAGEMENT OF ADVANCED HODGKIN'S LYMPHOMA

• PET2 independent from (and superior to) IPS 2

▪ PET after 2 cycles ABVD, followed by 4 more ABVD



# Μπορεί η Χημειοθεραπεία να τροποποιηθεί με βάση το PET-2 ;



All patients:	—————				
N at risk:	141	131	119	54	14
Events:	0	12	17	19	19
PET-2 neg:	.....				
N at risk:	119	111	105	50	13
Events:	0	7	9	11	11
PET-2 pos:	.....				
N at risk:	22	20	14	4	1
Events:	0	5	8	8	8

# PET-SCAN ΣΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Τι ορίζεται ως Θετικό PET-2 ;  
London Criteria

- **Αρνητικό**

- 1 = Χωρίς πρόσληψη FDG
- 2 = Πρόσληψη  $\leq$  μεσοθωρακίου
- 3 = Πρόσληψη  $>$  μεσοθωρακίου αλλά  $\leq$  ήπατος

- **Θετικό**

- 4= Πρόσληψη  $>$  ήπατος σε κάποιες θέσεις, ακόμη και εάν σε άλλες είναι  $\leq$  ήπατος ή μεσοθωρακίου
- 5 = Πρόσληψη  $>$  ήπατος σε  $>90\%$  των προσβεβημένων θέσεων ή ανάπτυξη νέων βλαβών συμβατών με επιδεινούμενη νόσο

Προτεινόμενα κριτήρια θετικότητας PET-2 μετά ABVD, Juweid & Radford, Λονδίνο 2007

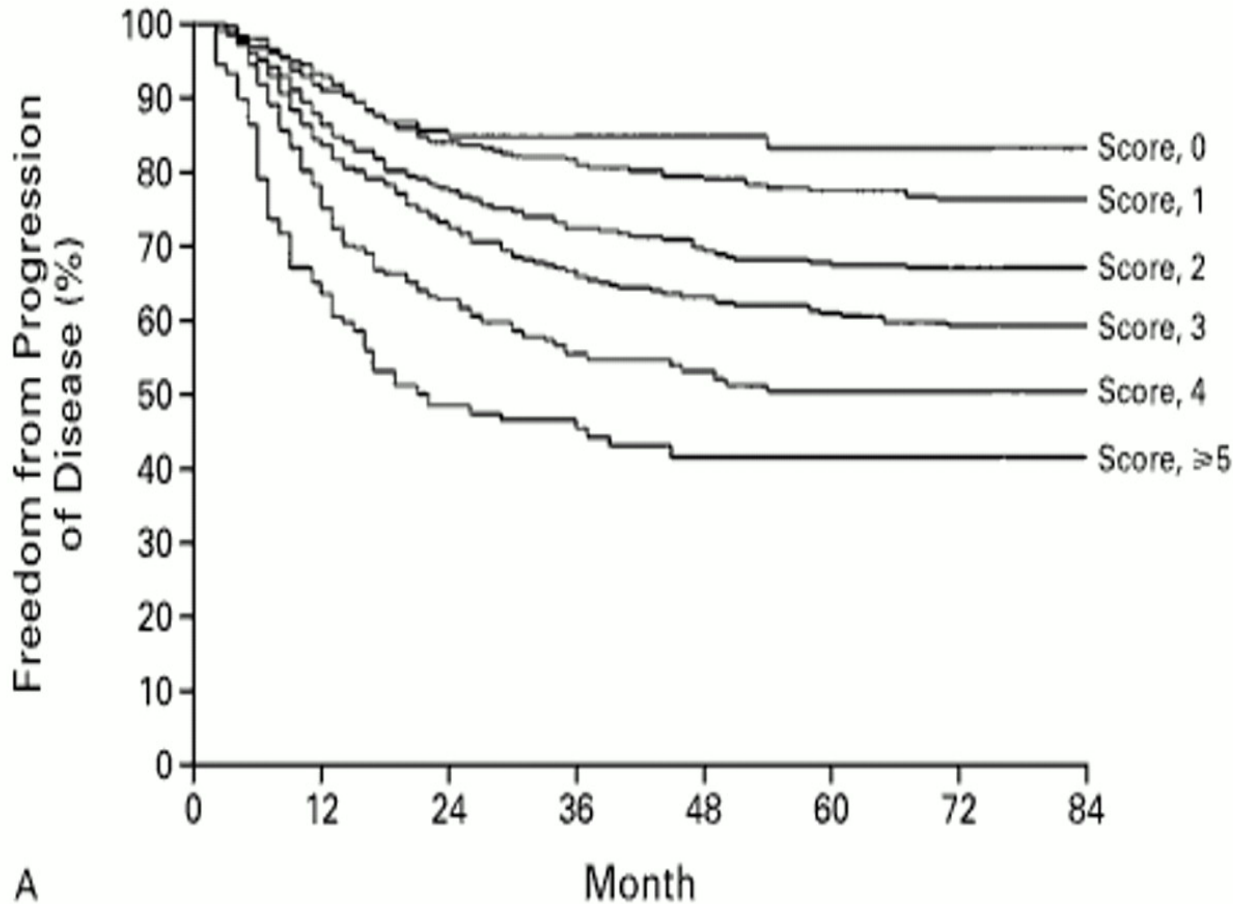
Από Gallamini A et al, Leuk Lymphoma 49, 659-662, 2008

και Meignan M et al, Leuk Lymphoma epub 19 June 2009



# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Προγνωστικοί Παράγοντες Προχωρημένων Σταδίων Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης (IPS)



### Κακοί Προγνωστικοί Παράγοντες

- Ηλικία  $\geq 45$  ετών
- Άρρεν φύλο
- Στάδιο IV
- Αιμοσφαιρίνη  $10.5\text{g/dl}$
- Λευκά  $\geq 15 \times 10^9/l$
- Λεμφοκύτταρα  $< 0.6 \times 10^9/l$  ή  $< 8\%$
- Λευκωματίνη  $< 4\text{g/dl}$

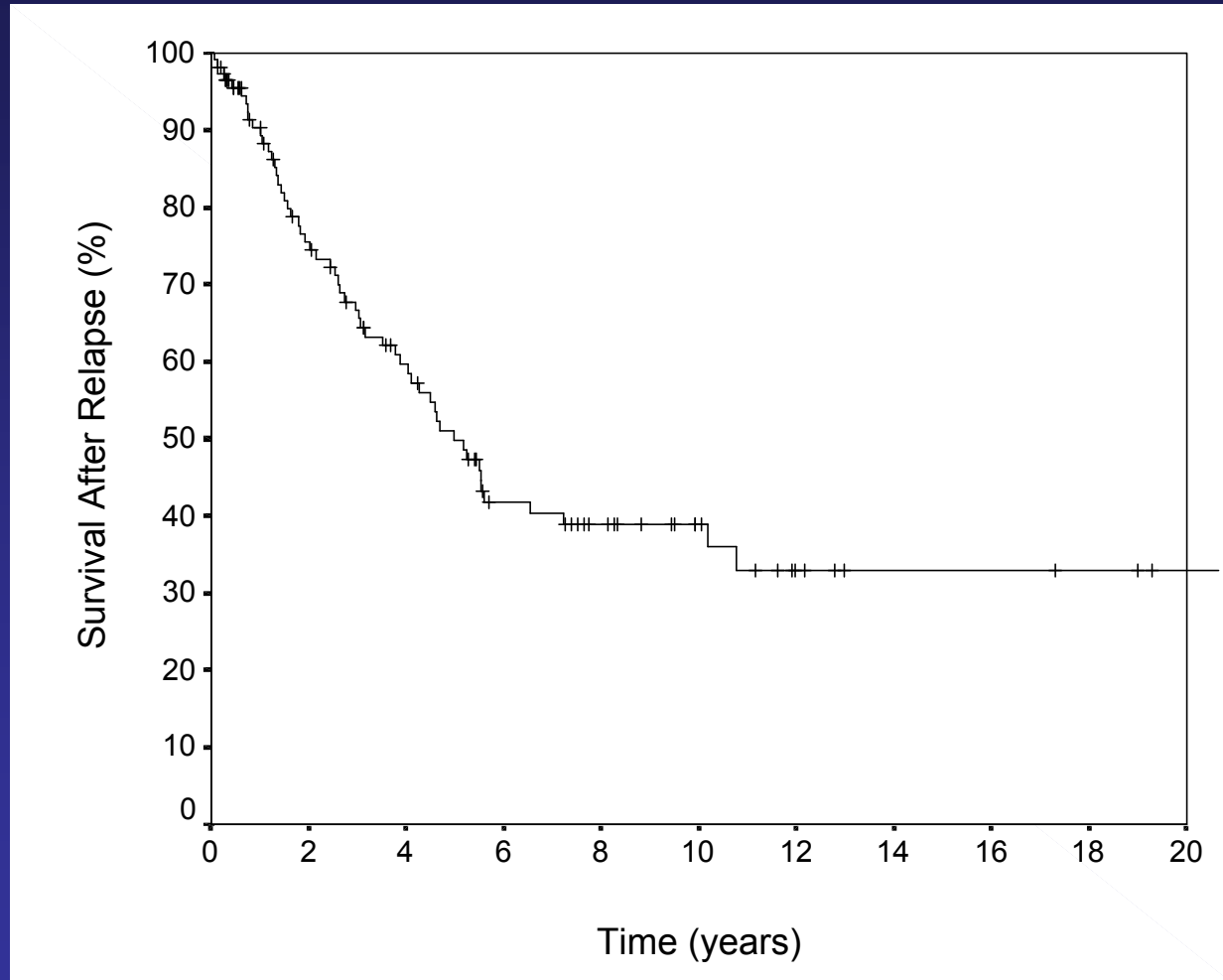
# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Βιολογικοί Προγνωστικοί Παράγοντες

- Διαλυτό CD30 ορού
- Επίπεδα IL-10 ορού
- Εκφραση *bcl-2* (ανοσοϊστοχημεία)
- Εκφραση ενεργού κασπάσης-3 (ανοσοϊστοχημεία)
- .....

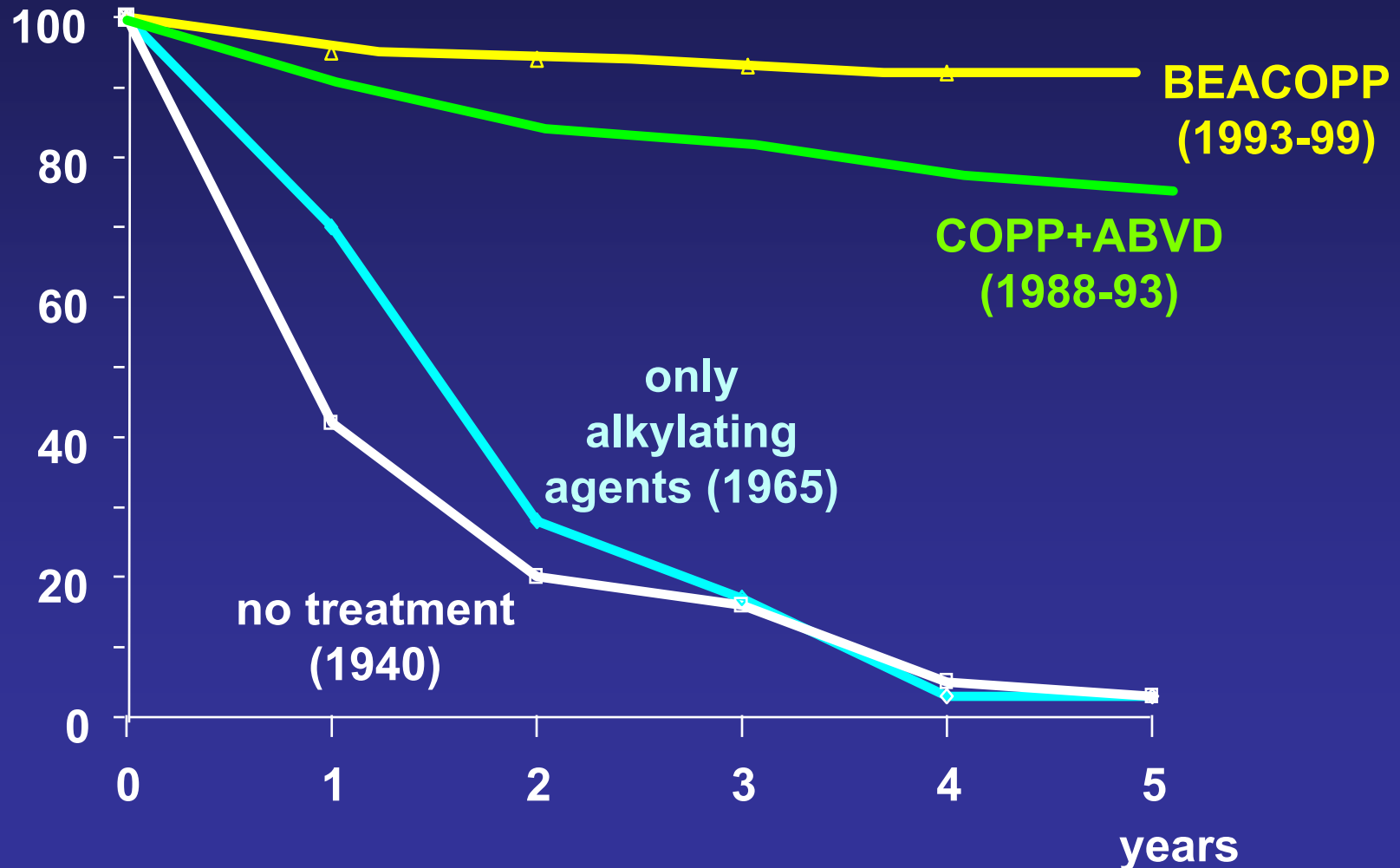
# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Επιβίωση μετά την Υποτροπή



# Advanced stages

## Progress since 1940



# ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΣΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Εφαρμογές στον Σχεδιασμό Ερευνητικών Θεραπευτικών Προσεγγίσεων

- *IL-10* Μονοκλωνικά Αντισώματα
- *CD30* **Brentuximab Vedotin**
- *bcl-2* Αντινοσηματικά Ολιγονουκλεοτίδια
- *CD20* **Rituximab**, ραδιοανοσοθεραπεία
- *LMP-1* EBV-ειδικά κυτταροτοξικά T-λεμφο
- *Αγγειογένεση* Αντιαγγειογενετικοί παράγοντες (**Λεναλιδομίδη**, Θαλιδομίδη, Bevacizumab)
- *NFκB* Bortezomib
- *mTOR pathway* **Everolimus**, Temsirolimus
- *Τοποϊσομεράση IIα* Συνδυασμοί αναστολέων τοπoIIα (**BEACOPP**)
- *Ακετυλίωση Ιστονών* **Panobinostat**

**ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ**

**ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ**

# Επιθετικά Β-Λεμφώματα

- Ο συνηθέστερος τύπος: Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα
- Συχνότερες Ειδικές Νοσολογικές οντότητες:
  - Πρωτοπαθές Λέμφωμα Μεσοθωρακίου
    - Θήλα
    - Ογκώδες μεσοθωράκιο, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας
  - Πρωτοπαθές Λέμφωμα ΚΝΣ
    - Ειδική θεραπεία
  - Λέμφωμα Burkitt
    - εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις: έντερο, μαστός
    - Η ταχύτερα πολλαπλασιαζόμενη νεοπλασία
    - Εξαιρετικά επιθετική κλινική πορεία
    - Ειδική θεραπεία



# Επιθετικά T-Λεμφώματα

- **Λεμφαδενικά:**
  - **Συστηματικό Αναπλαστικό Λέμφωμα από Μεγάλα Κύτταρα (ALK+ ή ALK-)**
    - Νεαρή ηλικία, άρρενες (ALK+)
  - **Περιφερικό T-Λέμφωμα**
  - **Αγγειοανοσοβλαστικό Λέμφωμα**
    - Συνοδεύεται από αυτοάνοσα φαινόμενα, B-συμπτώματα
- **Εξωλεμφαδενικά:**
  - **NK-T Λέμφωμα ρινός/ρινικού τύπου**
    - Τυπική εντόπιση στη ρινική κοιλότητα (lethal midline granuloma)
    - Epstein-Barr +
  - **Λεμφοβλαστικό Λέμφωμα**
    - Ογκώδες μεσοθωράκιο, πλευριτική συλλογή
  - **Ηπατοσπληνικό Λέμφωμα**
    - Νέοι άνδρες
    - Εντόπιση: ήπαρ, σπλην
  - **T-Λέμφωμα τύπου εντεροπάθειας**
    - 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 ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Τρόποι Εκδήλωσης

- Ασυμπτωματική διόγκωση επιπολής λεμφαδένων
- Διόγκωση επιπολής λεμφαδένων με Β-συμπτώματα
- Παρατεινόμενο εμπύρετο
- Συμπτώματα ως επί νεοπλασμάτων συμπαγών οργάνων (εξωλεμφαδενικά)
- Πιεστικά φαινόμενα
- Αμιγής σπληνομεγαλία
- Νευρολογική συνδρομή

# ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

## Αιματολογικά Ευρήματα

- Αναιμία
- Λευκοκυττάρωση
  - ✓ ουδετερόφιλη
  - ✓ σπανιότατη η λευχαιμική εικόνα
- Ηωσινοφιλία (Τ-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

# 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)**

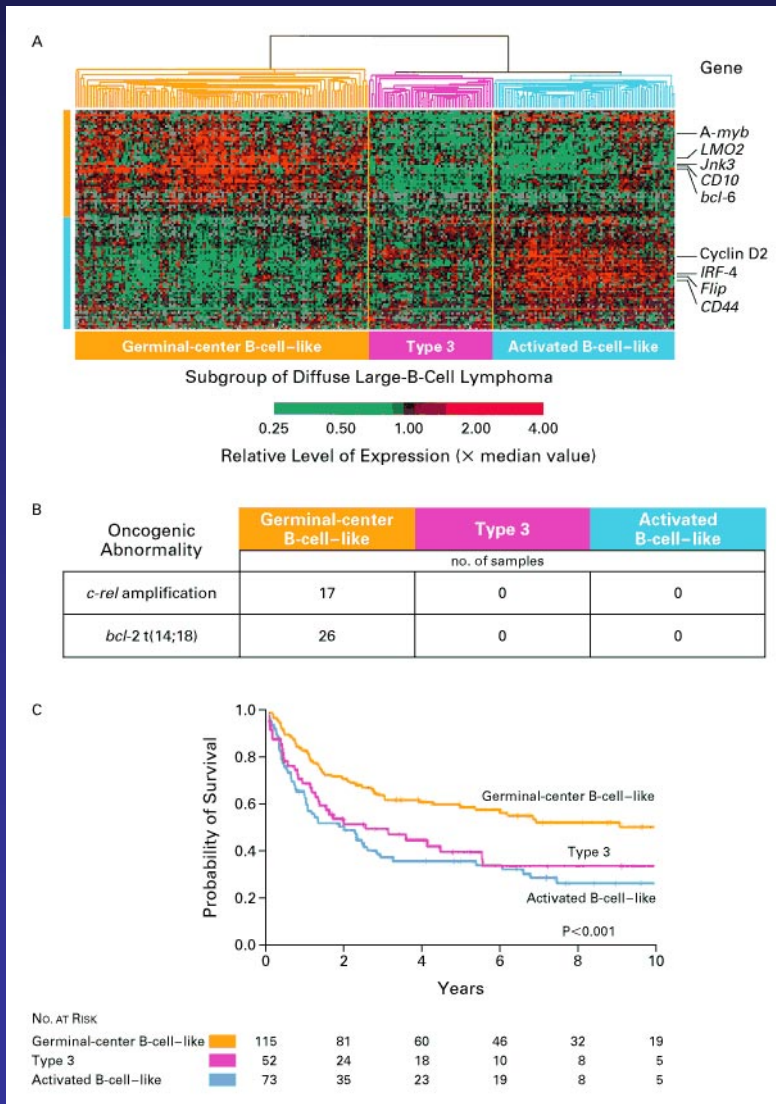
Ο συχνότερος υπότυπος μη-Hodgkin λεμφώματος:  
31% του συνόλου

# 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

# 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

# ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

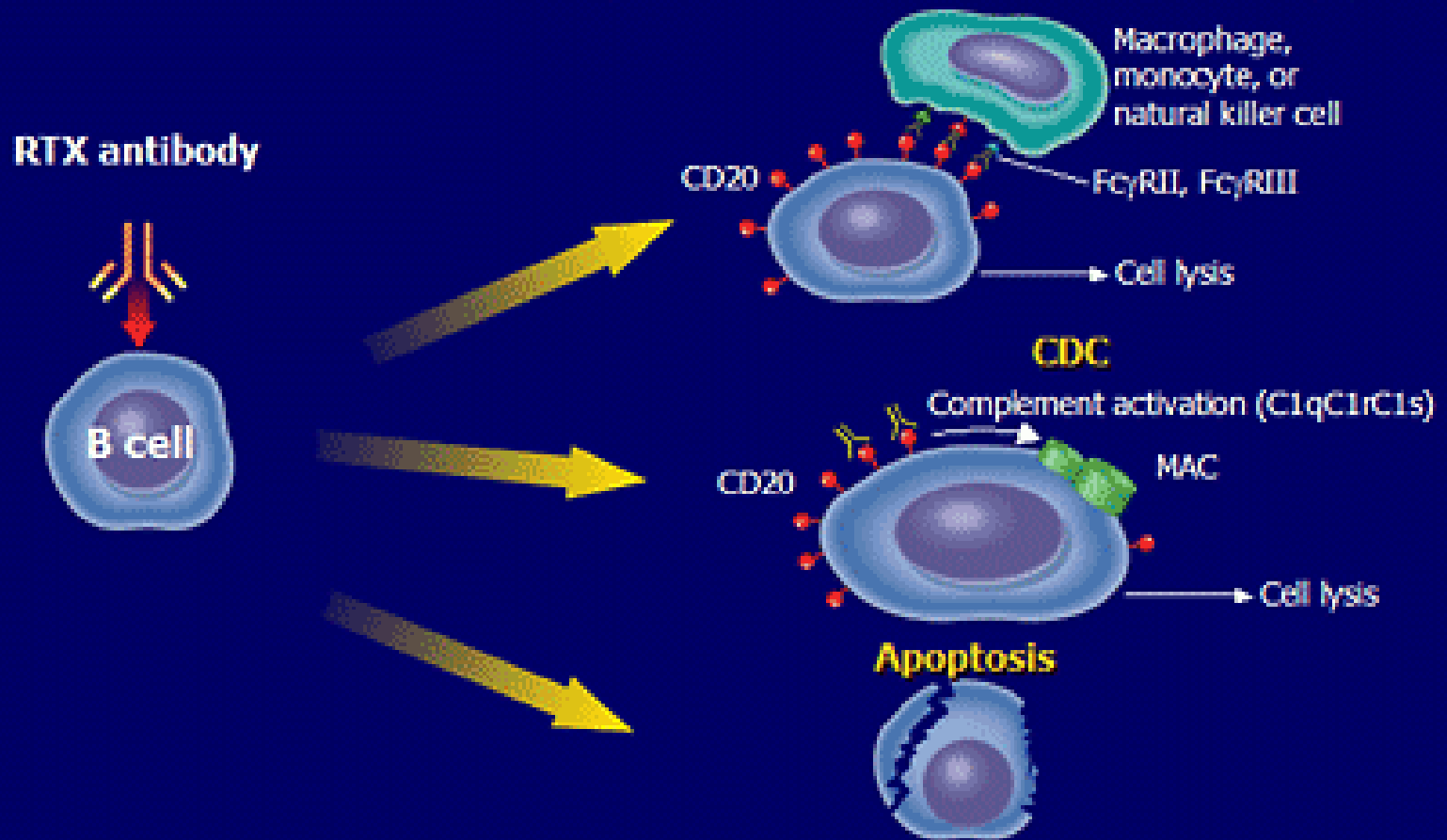
## Ο Συνδυασμός Rituximab - CHOP

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

# Rituximab: Mechanism of Action

## Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC)

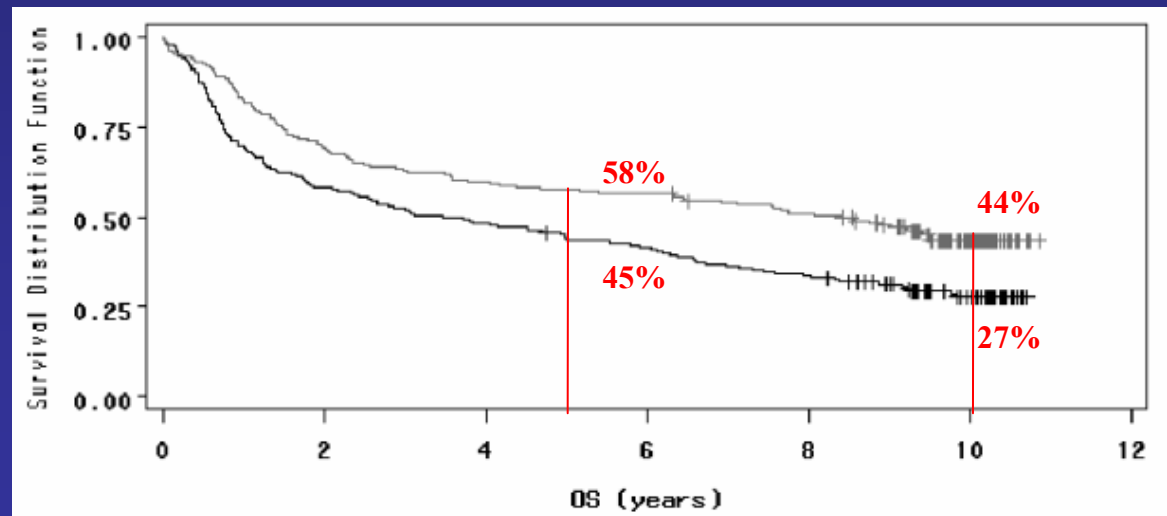
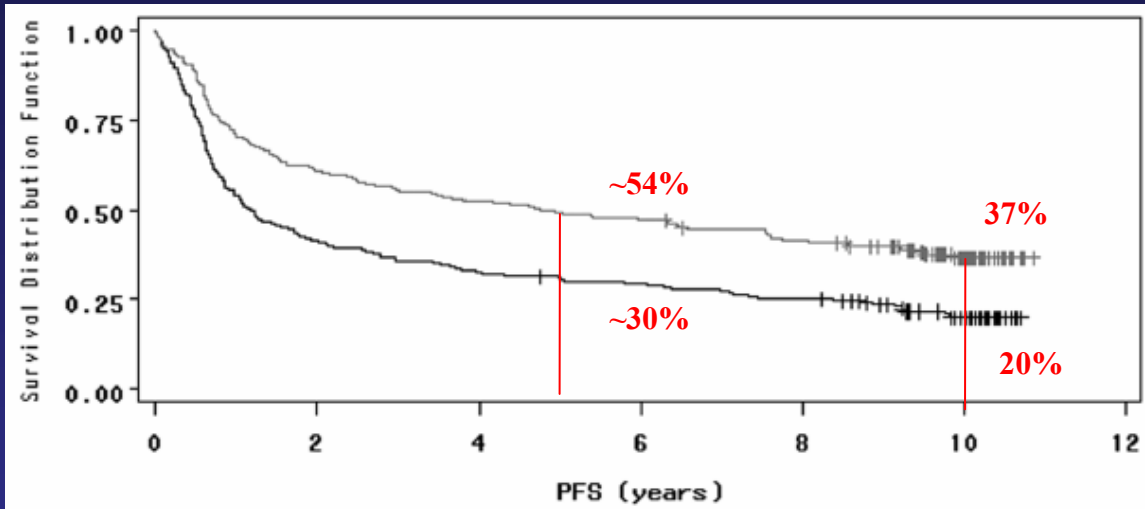


Anderson DR et al. *Biochem Soc Trans.* 1997;25:705-708; Galay J et al. *Blood.* 2000;95:3900-3908; Reff ME et al. *Blood.* 1994;83:435-445; Clynes RA et al. *Nat Med.* 2000;6:443-446; Shan D et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2000;48:673-683; Silverman GJ et al. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1484-1492.

# 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

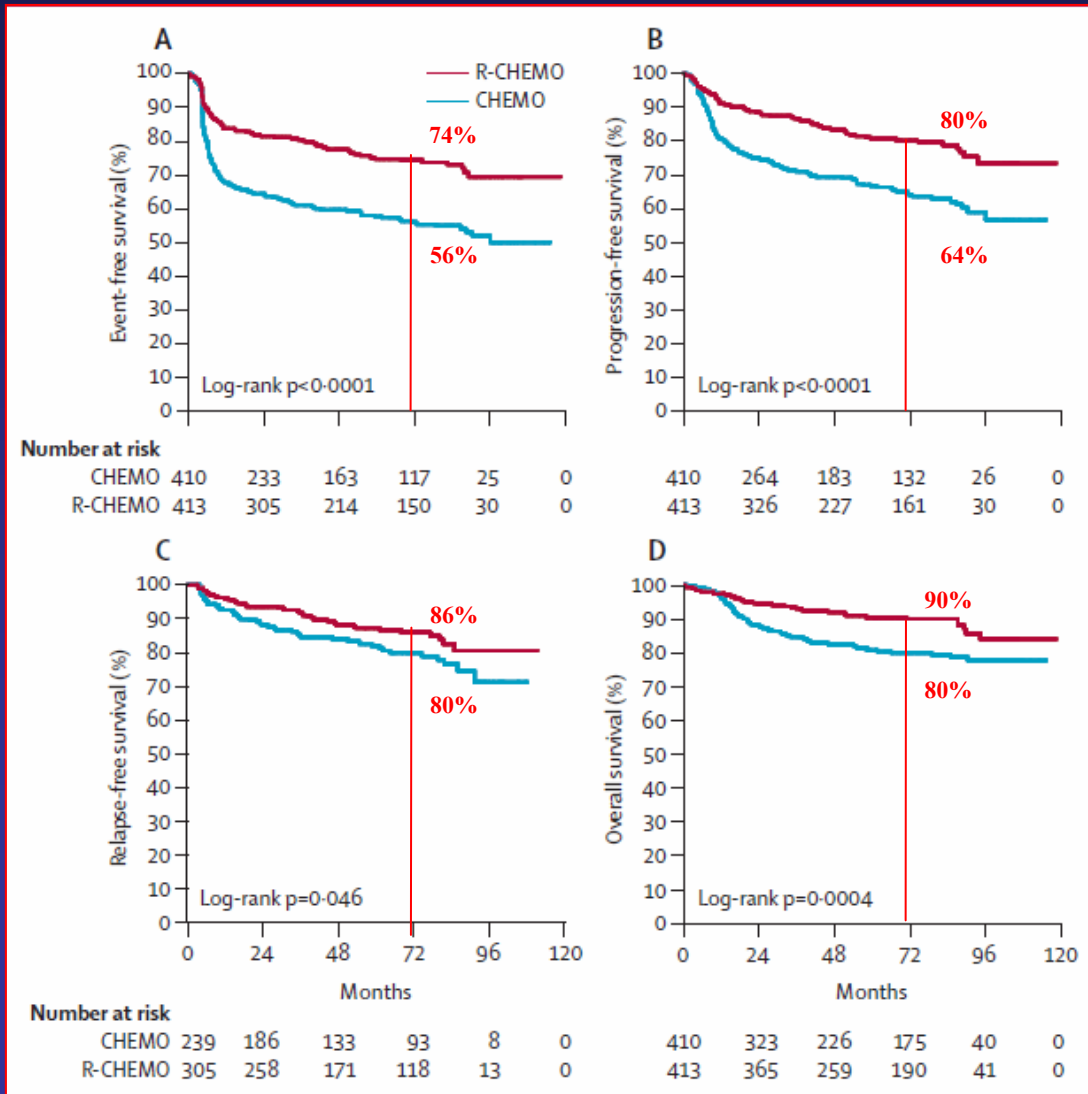
Feugier, P. et al.  
*J Clin Oncol*; 23:4117-4126, 2005

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

# ΔΙΑΧΥΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ (DLBCL)

## MInT Trial

Υπεροχή R-CHOP vs. CHOP σε ασθενείς <60 ετών, αιPI 0-1



- 824 ασθενείς με DLBCL ή PMLBCL
- 18-60 ετών
- Στάδια IX, II-IV
- Χημειοθεραπεία με CHOP ή συναφή σχήματα

*Pfreundschuh, M. et al. Lancet Oncol; 7:379-391, 2006*

*Pfreundschuh, M. et al. Lancet Oncol; 12:1013-1022, 2011*

# ΔΙΑΧΥΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ

## Προγνωστική Ταξινόμηση

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

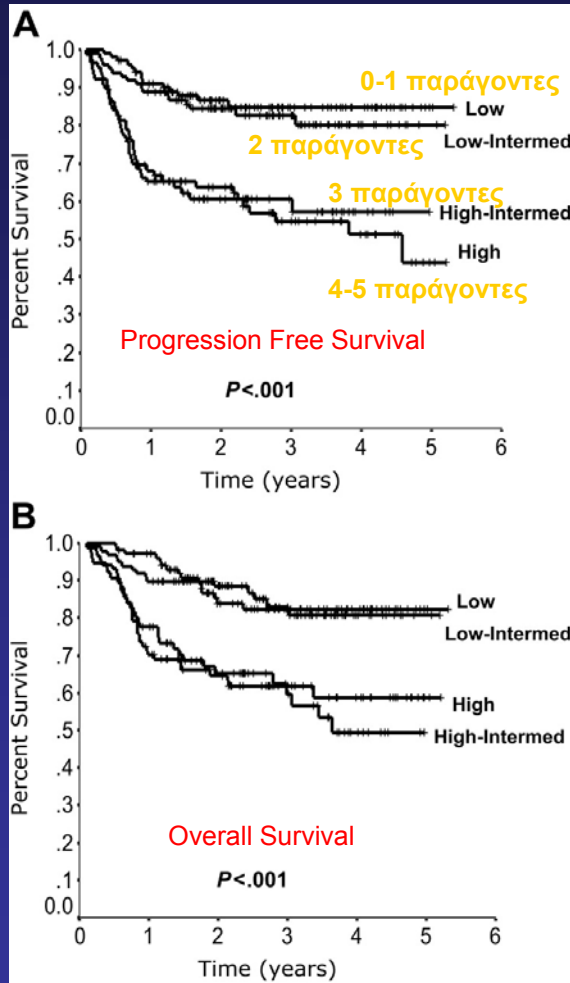
- Ηλικία >60 ετών
- Στάδιο III/IV\*
- LDH αυξημένη\*
- Κατάσταση Ικανότητας  $\geq 2$ \*
- Εξωλεμφαδενικές θέσεις  $\geq 2$

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

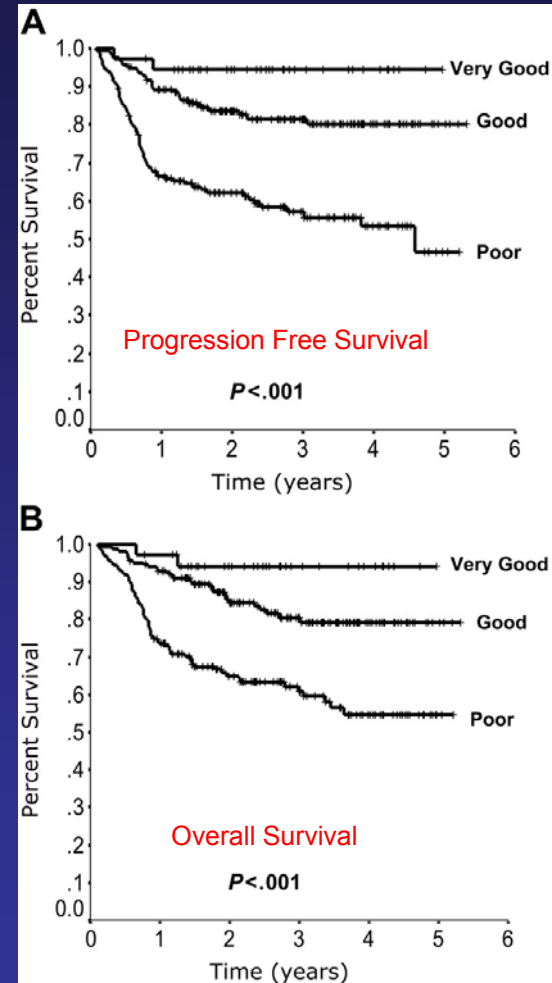


# ΔΙΑΧΥΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ

## Πρόγνωση μετά την Εισαγωγή του Rituximab



Κλασικός IPI



Rituximab - IPI

blood

JOURNAL OF  
THE AMERICAN  
SOCIETY OF  
HEMATOLOGY

**ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ**

**ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ**

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

# 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)

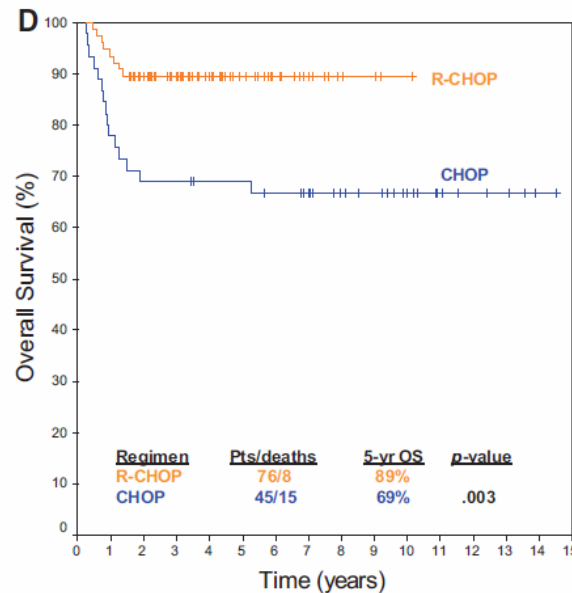
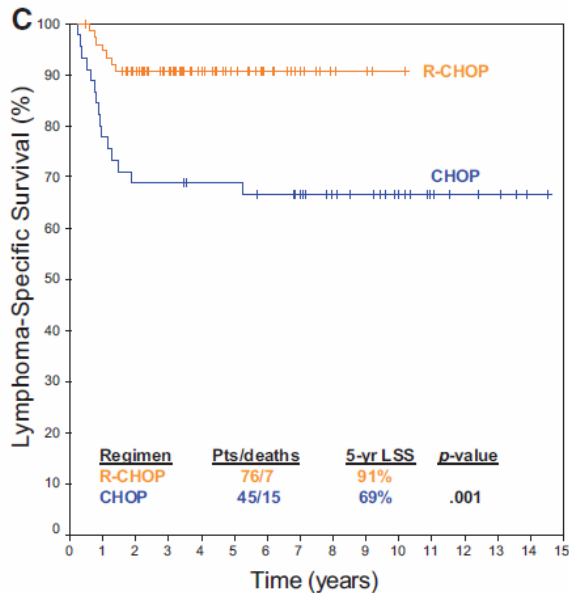
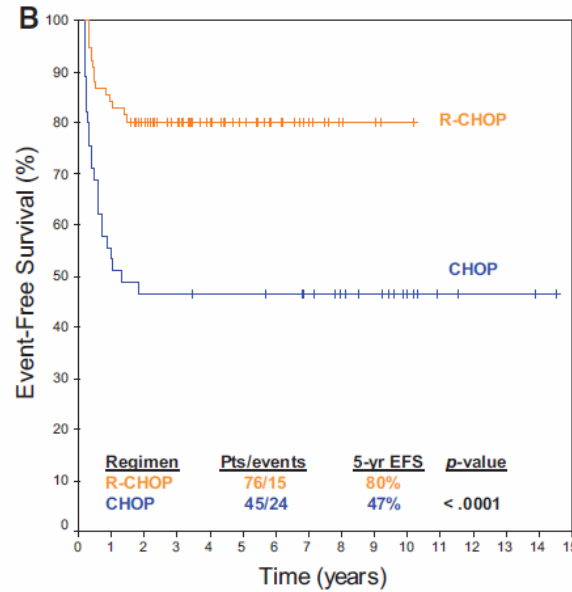
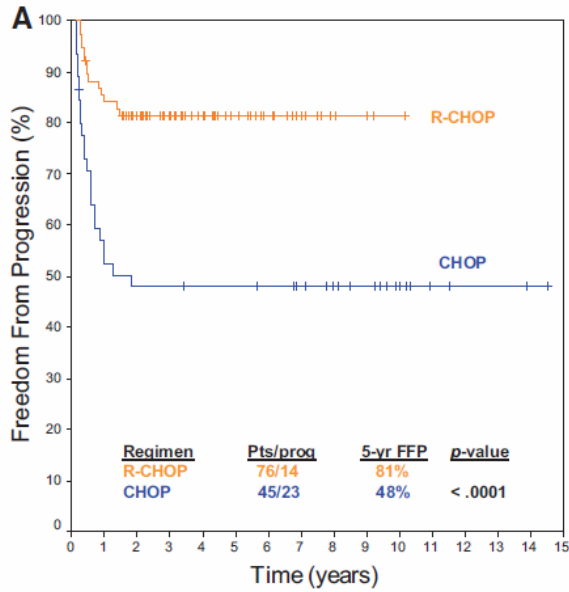
# ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΑΠΟ Β-ΜΕΓΑΛΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

## Κλινικά Στοιχεία

- Νέα άτομα, σχεδόν πάντοτε <60 ετών, υπεροχή θηλέων
- Ταχέως εξελισσόμενη ενδοθωρακική νόσος
- Ογκώδης νόσος μεσοθωρακίου
- Συχνή επέκταση σε παρακείμενα μόρια του θώρακα, πλευρίτις ή περικαρδιακή συλλογή (ενίστε 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

# ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΑΠΟ Β-ΜΕΓΑΛΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

## Θεραπεία

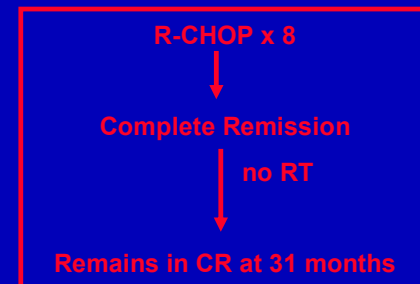
- Άριστα αποτελέσματα με τον συνδυασμό **Rituximab-CHOP**
- Συνιστάται συμπληρωματική ακτινοβολήση για εδραίωση της ύφεσης, η οποία ίσως μπορεί να παραληφθεί σε ασθενείς με ανητικό PET-scan μετά το R-CHOP
- Τα πτωχά αποτελέσματα στην προ Rituximab εποχή οδήγησαν πολλούς ερευνητές στην υιοθέτηση **επιθετικότερης χημειοθεραπείας** ή ακόμη και αυτόλογης μεταμόσχευσης στην 1η ύφεση: **Τέτοιες προσεγγίσεις δεν φαίνεται να έχουν θέση στην εποχή του Rituximab**
- Η αυτόλογη μεταμόσχευση έχει θέση στους ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στην θεραπεία πρώτης γραμμής ή υποτροπιάζουν

# 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

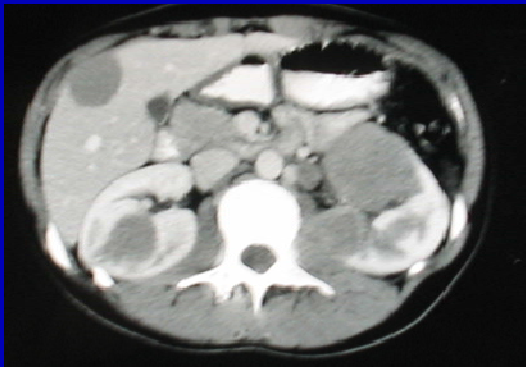


# ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΑΠΟ Β-ΜΕΓΑΛΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Ασυνήθεις Εξωλαμφαδενικές Εντοπίσεις κατά τη Διάγνωση

## Case Presentation

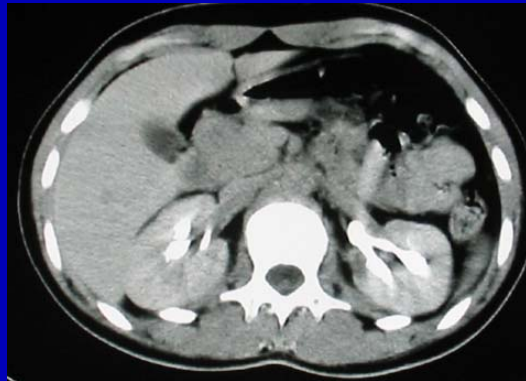
---



July 2003

Prior to Treatment

Liver and Bilateral Renal Disease



October 2004

After R-CHOP x 8



# ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ

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 ΙΑΝ 2011  
Προ Θεραπείας



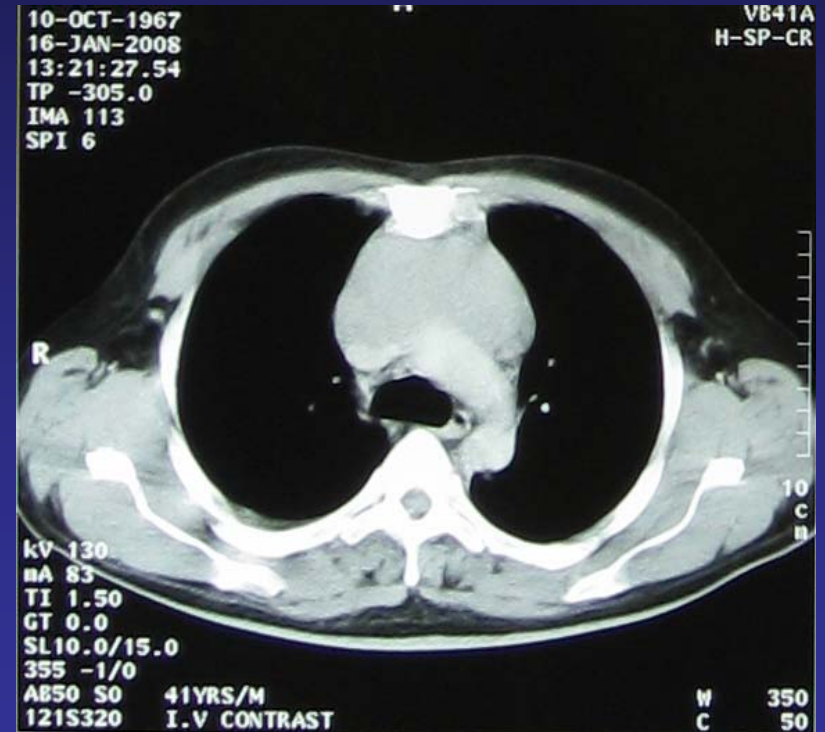
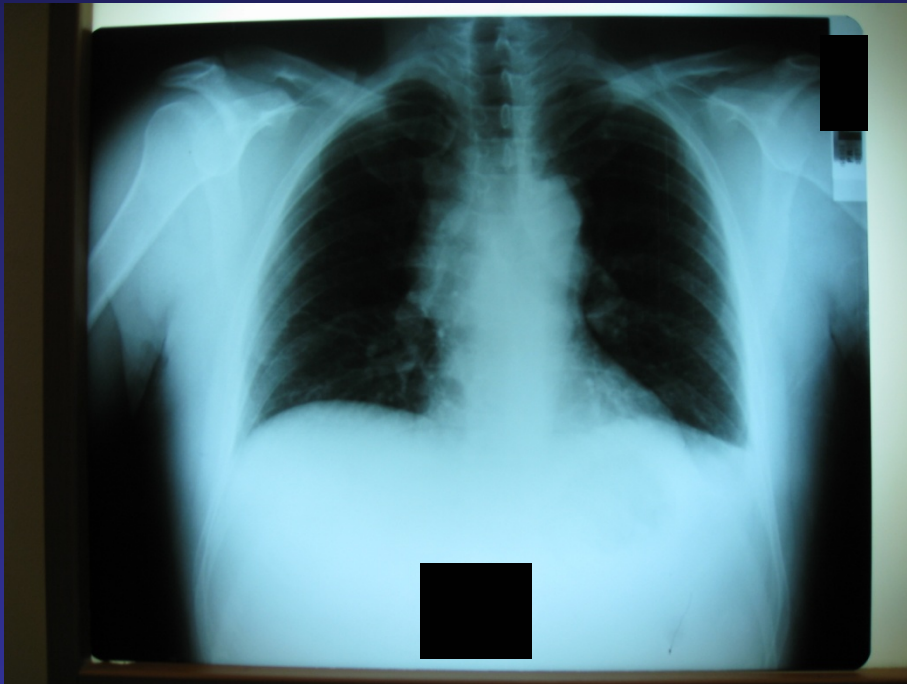
20 ΙΑΝ 2011  
Μετά από 4 ημέρες δεξαμεθαζόνης 40 mg/ημ.

# ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ / ΟΛΛ

## Κλινικά Στοιχεία

- Νέα άτομα
- Ταχέως εξελισσόμενη νόσος
- Μάζα μεσοθωρακίου στο 50% των ασθενών
- Συχνή επέκταση σε παρακείμενα μόρια του θώρακα, πλευρίτις ή περικαρδιακή συλλογή (ενίοτε επιπωματισμός)
- Συχνά τα συμπτώματα του συνδρόμου άνω κοίλης, βήχας, δύσπνοια κλπ
- Συχνή η περιφερική λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία και περιορισμένη διήθηση μυελού
- Απαιτείται θεραπεία τύπου οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας

# T – ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ



# ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ

## Κλινικά Στοιχεία IV

- 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*



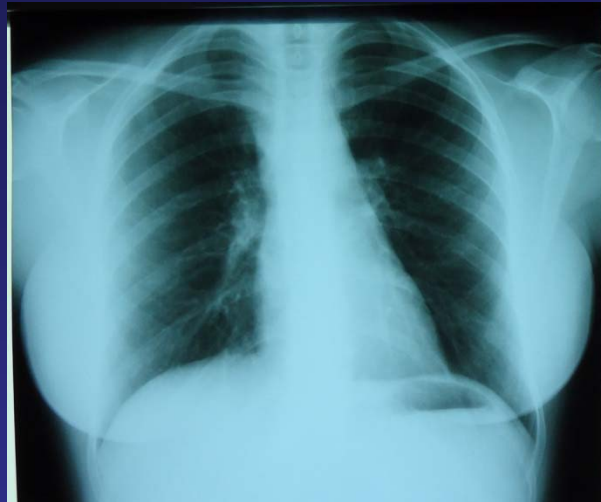
# ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ

Ιεράρχηση Διαγνωστικών Ενεργειών σε Ασθενείς  
που Παρουσιάζονται με Μάζα Μεσοθωρακίου

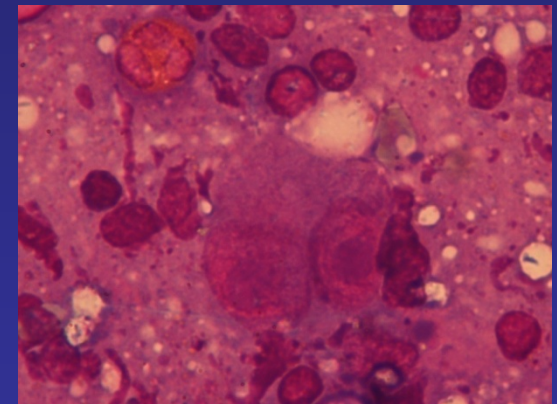
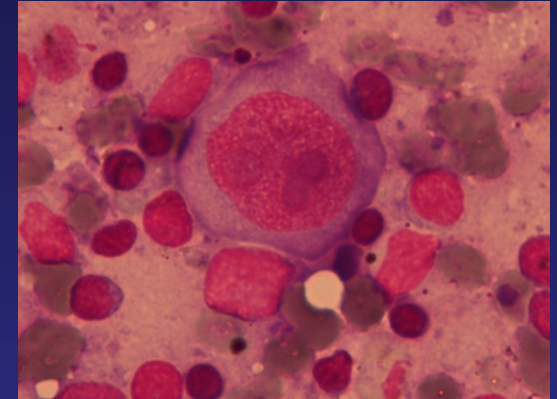
# Ο Ασθενής που Προσέρχεται με Μάζα Μεσοθωρακίου Ιεράρχηση Διαγνωστικών Ενεργειών



28-5-2010



15-9-2010

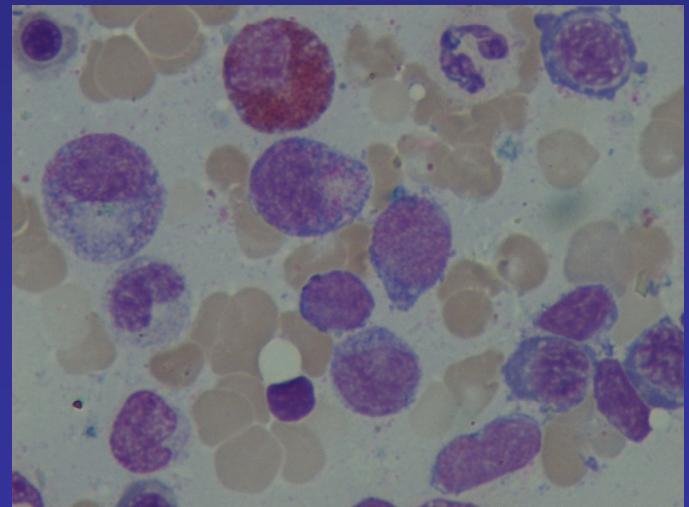
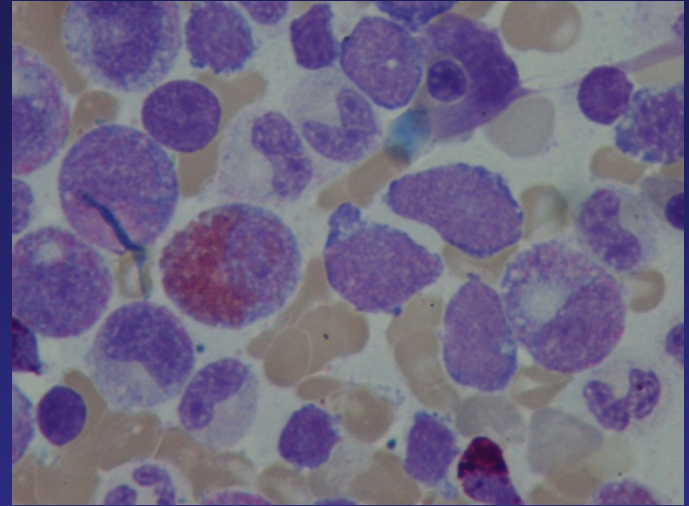


(α) Ακτινογραφία θώρακος (28-5-2010) κατά τα πρώιμα στάδια της διερεύνησης θήλεος ασθενούς ηλικίας 27 ετών λόγω ουδετερόφιλης λευκοκυττάρωσης της τάξεως των  $18 \times 10^9/L$ . Η ακτινογραφία γνωματεύθηκε ως φυσιολογική, η δε διερεύνηση διήρκεσε επί τρίμηνο με κόστος περίπου 3000 Ευρώ, έως ότου διαπιστωθεί λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου σε αξονική τομογραφία θώρακος (β) Παρόμοια ακτινογραφία 4 μήνες αργότερα (15-9-2010), οπότε και ετέθη η διάγνωση με βιοψία διογκωμένου δεξιού υπερκλειδίου λεμφαδένος.

## Ο Ασθενής που Προσέρχεται με Μάζα Μεσοθωρακίου Ιεράρχηση Διαγνωστικών Ενεργειών

- Προσεκτική αντικειμενική εξέταση: Συχνά υπάρχουν εν τω βάθει κείμενοι υπερκλείδιοι (ή και άλλοι) λεμφαδένες που διαφεύγουν

# Ο Ασθενής που Προσέρχεται με Μάζα Μεσοθωρακίου Ιεράρχηση Διαγνωστικών Ενεργειών



# Ο Ασθενής που Προσέρχεται με Μάζα Μεσοθωρακίου

## Ιεράρχηση Διαγνωστικών Ενεργειών

- **Προσεκτική αντικειμενική εξέταση:** Συχνά υπάρχουν εν τω βάθει κείμενοι υπερκλείδιοι (ή και άλλοι) λεμφαδένες που διαφεύγουν
- Ενδελεχής μελέτη της γενικής αίματος και του **επιχρίσματος:** Μπορεί να υπάρχουν σπάνια βλαστικά κύτταρα (λεμφοβλαστικό λέμφωμα ή και ΟΛΛ)
- **Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία**
- **Ανοσοφαινότυπος** αίματος και μυελού
- Εξέταση τυχόν **ορογονικών συλλογών:** μελέτη κυτταροφυγοκεντρημάτων, ανοσοφαινότυπος
- **PET-Scan:** Αποφασιστική σημασία για την αποφυγή μείζονος χειρουργείου, εφ' όσον η κλινική εικόνα δεν είναι πειστική. Συχνά υπάρχουν εν τω βάθει κείμενοι υπερκλείδιοι λεμφαδένες που δεν ψηλαφώνται
- **Επεμβατική / Χειρουργική διάγνωση**
  - **Minimally invasive (Επέμβαση Daniels – διερεύνηση προσκαληνικού λίπους)**
  - **Μεσοθωρακοσκόπηση - Θωρακοτομή**

# 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