



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ" (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)



Υψηλάντου 45-47, 106 76 Αθήνα
Κτίριο: Οίκος Αδελφών Νοσοκόμων, 6^{ος} όροφος
Τηλ.: 213-2041744, E-mail: sseh@evangelismos-hosp.gr

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ-ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΝΑΔΑ Μ.Μ.Ο.
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ ΜΕ ΘΕΜΑ:
«ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ - ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ»

Τ Ρ Ι Τ Η 21/05/2019



Πρωτοπαθή Λεμφώματα ΚΝΣ

Μαρία Μπουζάνη
Αιματολόγος

προκλήσεις...

- σταδιακά αυξανόμενη συχνότητα
- ιδιαίτερη κλινική έκφραση
- εκδηλώνεται σε όργανα όπου, φυσιολογικά, δεν υπάρχει οργανωμένος λεμφικός ιστός
- εκδηλώνεται σε ανατομικές θέσεις με ιδιαίτερα μορφολογικά, βιολογικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά
- μολονότι χαρακτηρίζεται ως προς την πρόγνωση ως ένα από τα επιθετικότερα NHL, παραμένει ένας ιάσιμος όγκος του ΚΝΣ
- παρά τη βελτίωση της πρόγνωσης, δεν υπάρχει καθιερωμένος θεραπευτικός αλγόριθμος
- στους ηλικιωμένους ασθενείς, η θεραπεία συνοδεύεται από σημαντική τοξικότητα, το δε προσδόκιμο επιβίωσης, αν και βελτιωμένο, παραμένει πτωχό.

Επιδημιολογία

- εκδηλώνεται σε ανοσοκατασταλμένους και ανοσοϊκανούς ασθενείς
- 4% των ενδοκρανιακών νεοπλασμάτων
- 4%-6% των εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων
- τα τελευταία χρόνια εμφανίζει ↑ συχνότητα σε ασθενείς > 65 ετών με μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης στους >75 ετών

Προφίλ ασθενών

ηλικία

61 έτη

εύρος 14-85

φύλο ♂:♀

1,35:1

ECOG 3-4

37%

β - συμπτώματα

2%

Κλινικές εκδηλώσεις

- εστιακά νευρολογικά συμπτώματα, που εγκαθίστανται εντός μερικών εβδομάδων: **70%**
- διαταραχές της προσωπικότητας, επιπέδου συνείδησης, συμπεριφοράς: **43%**
- συμπτώματα αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης (κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, οίδημα οπτικής θηλής): **33%**
- επιληπτικές κρίσεις: **14%**
- διαταραχές της όρασης: **20%**
- β-συμπτώματα: **σπάνια**

Εντοπίσεις

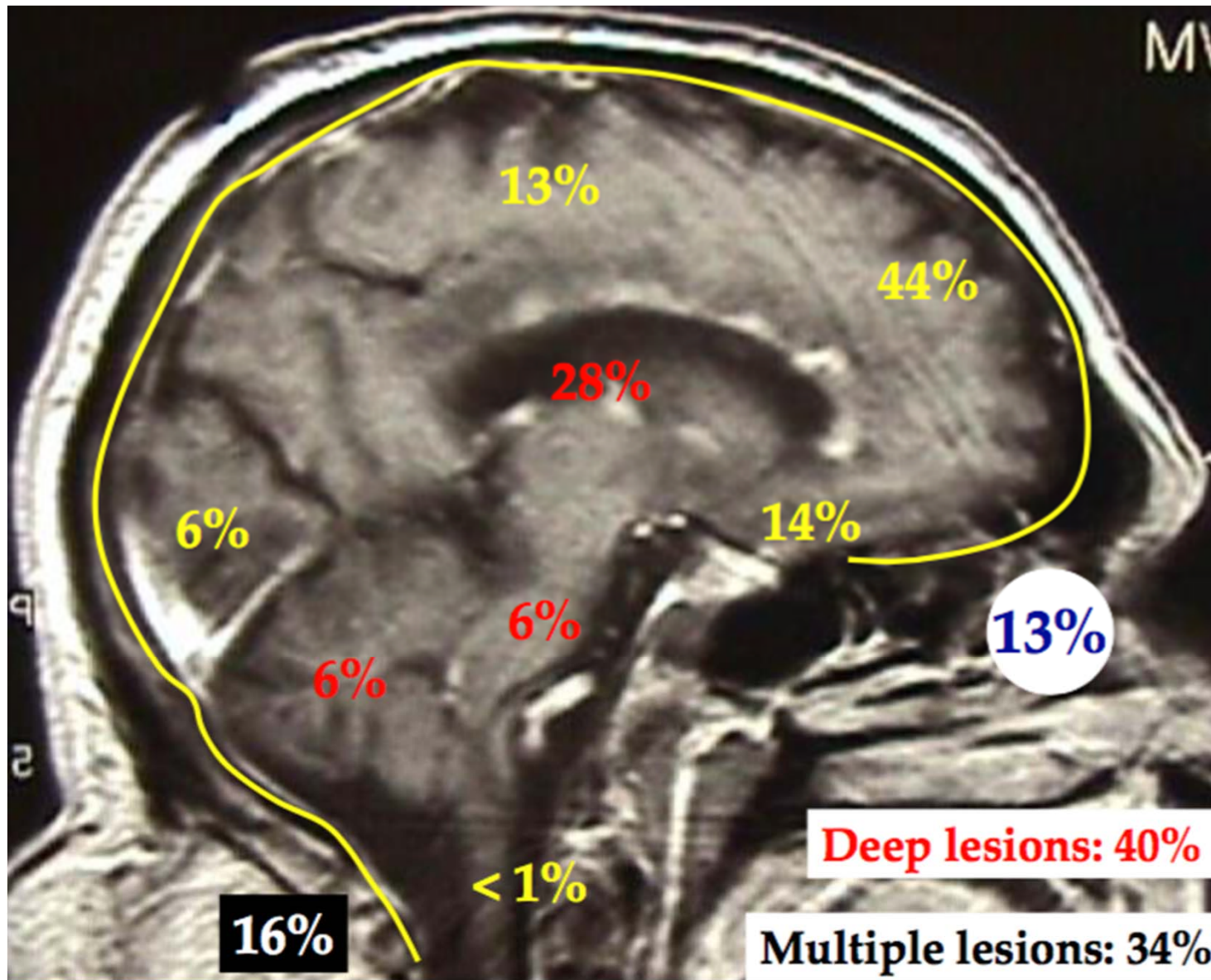
- Μονήρης βλάβη 65%, πολλαπλές βλάβες 35%
- υπερσκηνίδιες 87%
- ENY 16%
- μεμονωμένη εντόπιση λεπτομηνίγγων <5%
- νωτιαίος σωλήνας: σπάνια
- οφθαλμός (ραγοειδίτιδα): 20%,
 - στο 95% των περιπτώσεων προηγείται των εγκεφαλικών εντοπίσεων
 - στο 80% των περιπτώσεων συμμετέχουν οι οφθαλμοί άμφω

Rubenstein et al: Leuk Lymphoma 2008

Kuker W et al: J Neuroncol. 2005

Ferreri: Blood 2011

Τοπογραφία εντοπίσεων

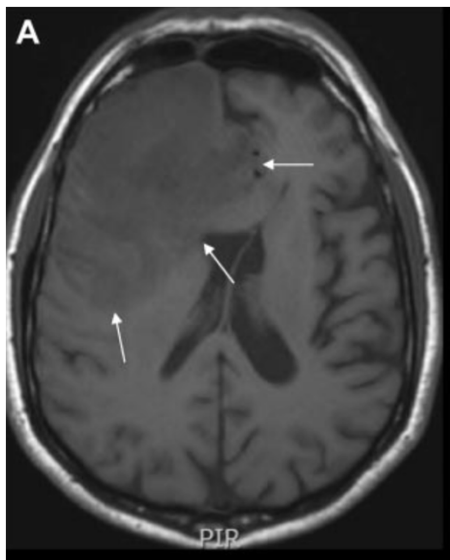


Απεικονιστικά ευρήματα: MRI

Ferreri: Blood 2011

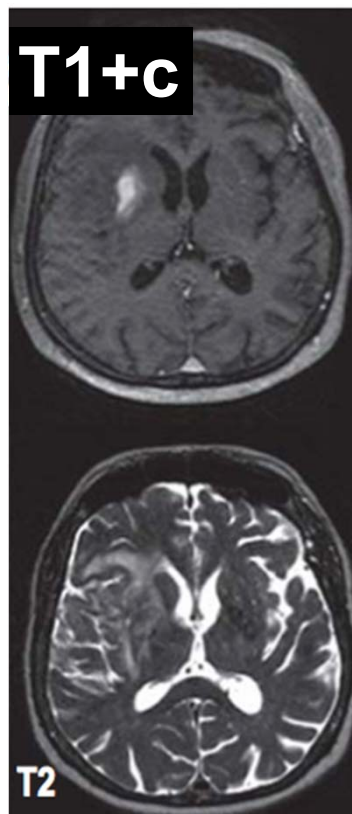
von Baumgarten et al: Dtsch Arztebl Int 2018

Grommes et al: JCO 2017



T1 χωρίς σκιαστικό:

≤ ένταση ως προς το φυσιολογικό παρέγχυμα



T1 + σκιαστικό (γαδολίνιο):

σημαντική, ομοιογενής ενίσχυση σήματος βλάβης

T2:

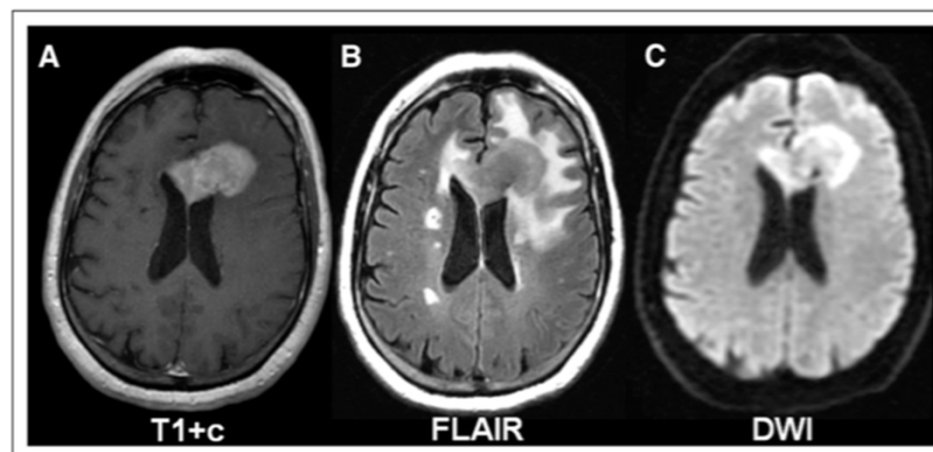
≤ ένταση ως προς το φυσιολογικό παρέγχυμα
ενισχυμένο σήμα του οιδήματος

FLAIR:

≤ ένταση από το φυσιολογικό παρέγχυμα
ενισχυμένο σήμα του οιδήματος
ενισχυμένο σήμα του οιδήματος

Diffusion-weighted imaging (DWI) :

Περιορισμένη διάχυση λόγω της μεγάλης πυκνότητας του όγκου (κακός προγνωστικός δείκτης)



Διαγνωστική προσέγγιση

- στερεοτακτική βιοψία
- υαλοειδεκτομή επί συμμετοχής του οφθαλμού
- τα κορτικοστεροειδή πριν τη βιοψία ή την MRI αντενδείκνυνται λόγω της αλλοίωσης/ μείωσης των ευρημάτων
- η ανταπόκριση στη χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν αποδεικνύει το είδος της βλάβης

Is a “vanishing tumor” always a lymphoma?

Abstract—The authors report clinical and radiologic characteristics and ultimate diagnosis in 12 patients with a regressing cerebral mass lesion. Primary CNS lymphoma (PCNL) was found in only half of the patients with such a lesion. In patients showing a complete resolution of the enhancing lesion the probability of finding a PCNL is smaller and survival is longer.

NEUROLOGY 2002;59:762–764

J.E.C. Bromberg, MD; M.D. Siemers, MD; and M.J.B. Taphoorn, MD

Ιστολογία

- **αγγειοτροπισμός:** άθροιση των λεμφωματικών κυττάρων γύρω από τα μικρά εγκεφαλικά αγγεία
- **DLBCL:** 95% των περιπτώσεων με συνυπάρχοντα χαρακτηριστικά έκθεσης στο βλαστικό κέντρο και ενεργοποιημένου β - φαινοτύπου
 - Διακριτός υπότυπος DLBCL (WHO) λόγω των μεταγραφικών οδών που εμπλέκονται στην παθογένεση:
 - ελλείψεις στο χρωμόσωμα 6 ➡ σίγαση ογκοκατασταλτικών γονιδίων
 - μεταλλάξεις των CARD11, **MyD88** και **CD79B**
 - ενεργοποίηση των οδών **NF-κB/ TLR/ BCR** και **JAK/STAT**
 - υψηλή συχνότητα σωματικών υπερμεταλλάξεων
 - ↑ αριθμού αντιγράφων στο χρωμόσωμα 9p24.1, έδρα των γονιδίων **PD-L1/ 2** ➡ μηχανισμός ανοσολογικής διαφυγής
- σπανιότεροι τύποι: T- NHL (2%), Burkitt, λεμφοβλαστικό λέμφωμα
- επισκληρίδια NHL οριακής ζώνης ΔΕΝ ανήκουν στα PCNSL, αφού δεν προστατεύονται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό

Camilleri-Broet S et al. Blood. 2006

Kenichi Yoshida et al. Blood 2015

Chapuy B et al. Blood 2016

Σταδιοποίηση

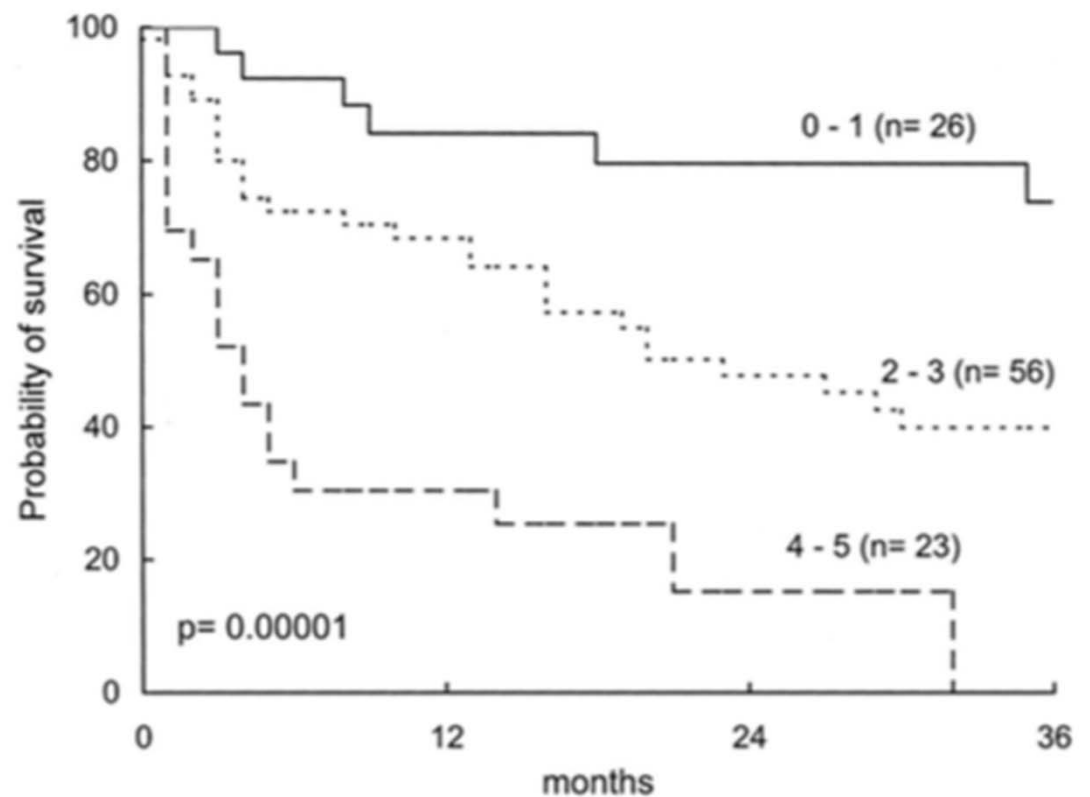
- αντικειμενική εξέταση, αιματολογικός, βιοχημικός, ιολογικός (HIV) έλεγχος
- MRI εγκεφάλου με σκιαστικό / MRI φασματοσκοπία
- ολοσωματική CT, PET-CT (όχι απαραίτητα)
- οφθαλμολογική εξέταση με σχισμοειδή λυχνία ➡ υαλοειδεκτομή (επί υποψίας διήθησης), φθορίζουσα αγγειογραφία
- ENY: κυτταρολογικός, βιοχημικός έλεγχος, PCR για μοριακές αναδιατάξεις των IgVH, κυτταρομετρία ροής, μέτρηση επιπέδων IL-10, ATIII, miRNA (21, 19b, 92a), CXCL13
- US όρχεων (μεγαλύτερες ηλικίες)
- οστεομυελική βιοψία
- Mini-Mental State Examination (MMSE)

Ευρήματα στο ΕΝΥ

- Μη ειδικά, αλλά χρήσιμα για τον διαγνωστικό προσανατολισμό
- ↑ των λευκωμάτων: > 60% των PCNSL
- φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης
- χαμηλή ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης
- Ογκοδείκτες: LDH (↑: δυσμενής δείκτης), β2-μ, β-γλυκουρονιδάση, ↑IL-10, ATIII

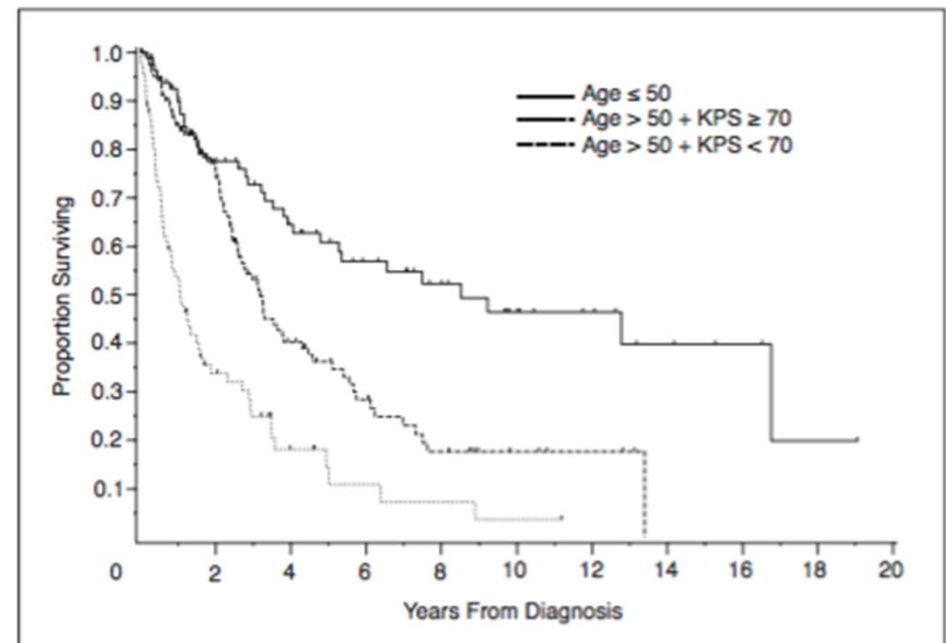
Πρόγνωση: IELSG Προγνωστικό μοντέλο

Μεταβλητή	0	1
ηλικία	≤ 60 έτη	> 60 έτη
ECOG PS	0-1	2-4
LDH ορού	κφ	↑
Λεύκωμα ENY	κφ	↑
Εν τω βάθει εντοπίσεις	-	+



Πρόγνωση: MSKCC Προγνωστικό μοντέλο

Μεταβλητή	Ομάδες	1	2	3
ηλικία		≤ 50 έτη	> 50 έτη	> 50 έτη
Karnofsky PS			<70	≥70



Θεραπεία

Χειρουργική εξαίρεση

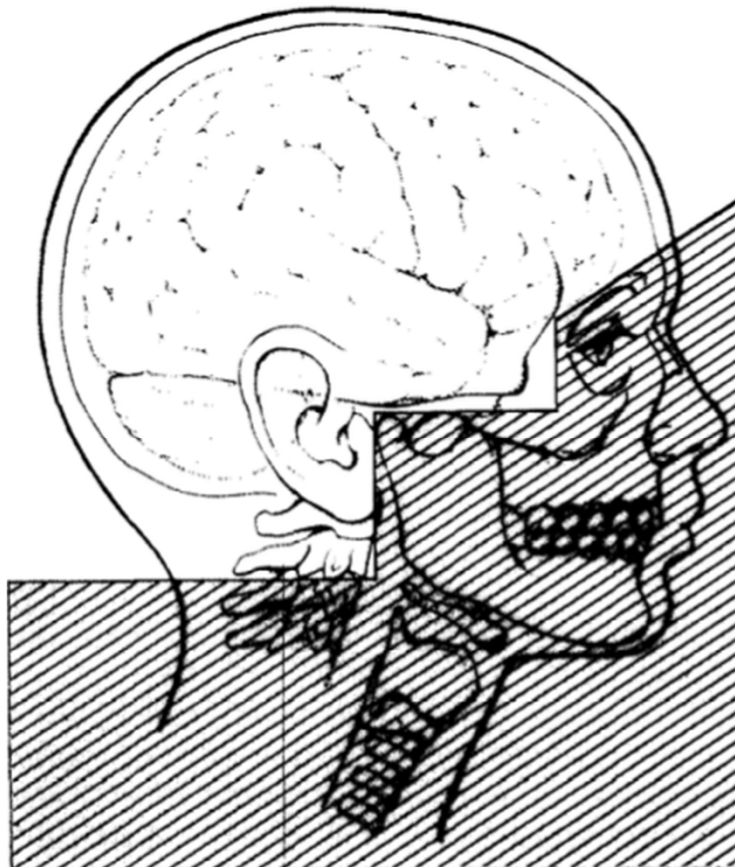
- κυρίως διαγνωστικός ο ρόλος, αφού η νόσος διηθεί διάχυτα το ΚΝΣ
- αυξημένος κίνδυνος μονίμων νευρολογικών βλαβών
- Σε τυχαιοποιημένη μελέτη φάνηκε πλεονέκτημα στην PFS ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική ή υφολική εξαίρεση μονήρους βλάβης.

Weller et al. Neuro-Oncology 2012

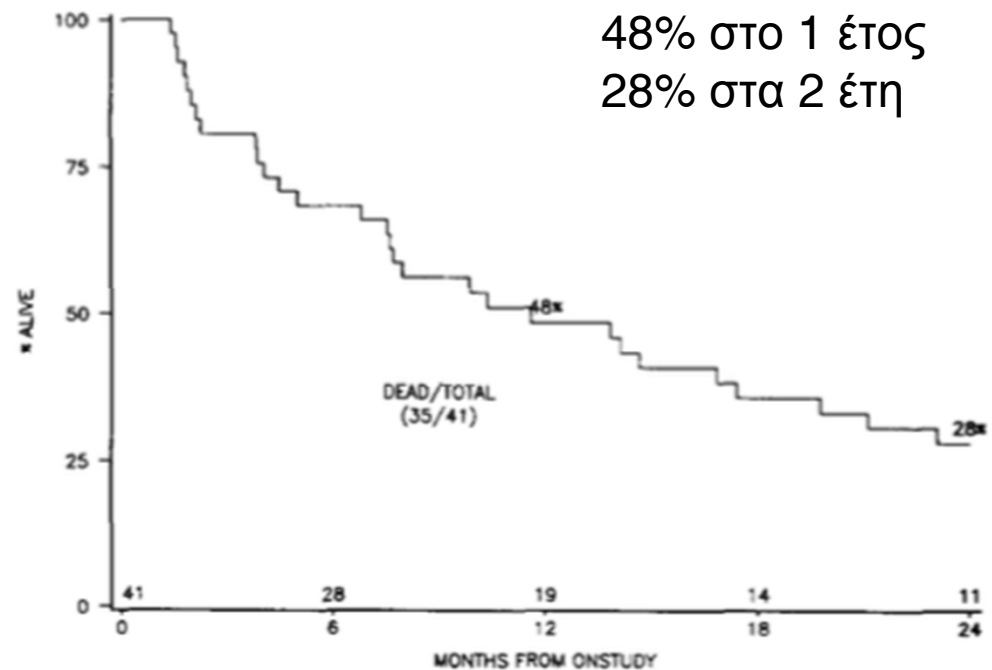
ΔΕΝ υπάρχουν επαρκή στοιχεία ώστε η χειρουργική αντιμετώπιση να αποτελεί θεραπευτική επιλογή

Μονοθεραπεία με WBRT

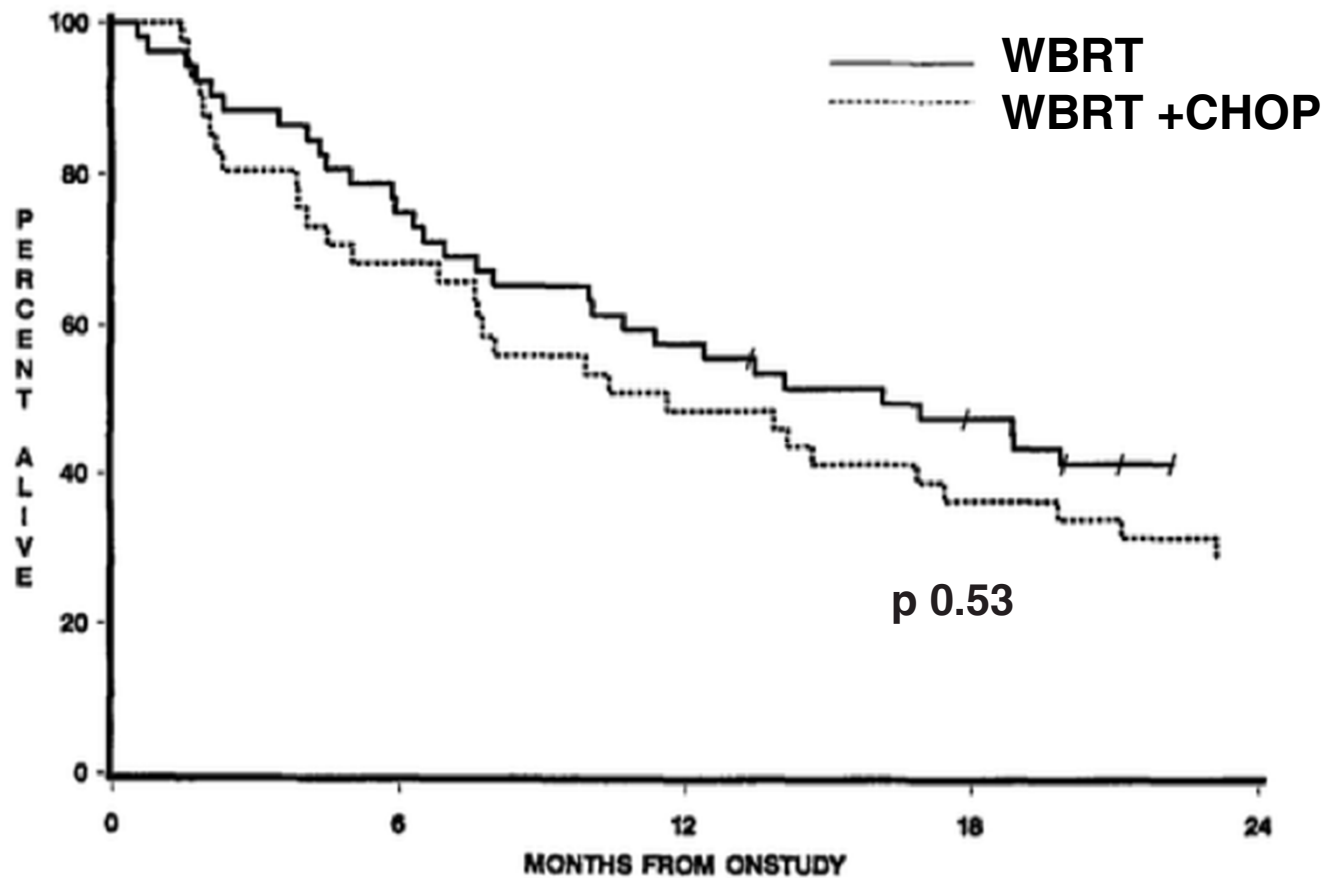
40 - 50 Gy WBRT + 20 Gy boost



Ολική επιβίωση



εισαγωγή Χημειοθεραπείας (+ WBRT)



ΧΜΘ: περιορισμοί

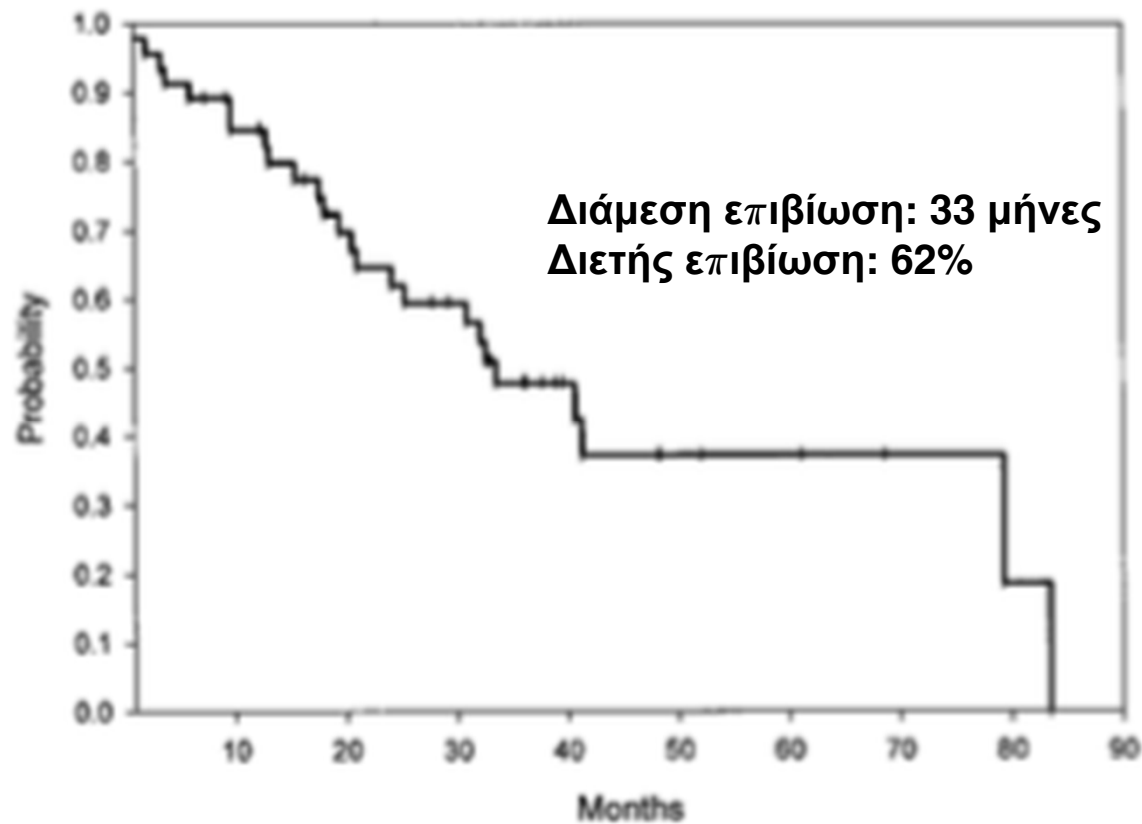
διείσδυση αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ)	δόση	ΚΝΣ βιοδιαθεσιμότητα	παραδείγματα
ικανοποιητική	συμβατική	ικανοποιητική	στεροειδή, αλκυλιούντες παράγοντες
χαμηλή - μέτρια	υψηλή	ικανοποιητική	μεθοτρεξάτη (MTX), κυτταραβίνη
πτωχή	συμβατική (τοξικότητα σε υψηλότερες δόσεις)	χαμηλή	ανθρακυκλίνες αλκαλοειδή βίνκα

υψηλές δόσεις MTX (HD-MTX)

φαρμακοκινητική	τριφασική κάθαρση από το πλάσμα καλή διείσδυση του ΑΕΦ στις υψηλές δόσεις	
χορήγηση	διάρκεια χορήγησης	3h
	συχνότητα χορήγησης	κάθε 2 wk = 3 wk
	δοσολογία	$\geq 3\text{g/m}^2$
ΚΝΣ βιοδιαθεσιμότητα	$\geq 1\text{g/m}^2$	θεραπευτικά επίπεδα στο παρέγχυμα
	$\geq 3\text{g/m}^2$	θεραπευτικά επίπεδα στο ΕΝΥ
	24h χορήγηση	ΔΕΝ επιτυγχάνονται θεραπευτικά επίπεδα στο ΕΝΥ
Ανοχή της θεραπείας	5 - 8g/m ²	45% ασθενών: ↓ δόσης
	3,5g/m ²	αποτελεσματικότητα & καλή ανοχή

👉 εισαγωγή της MTX (+ WBRT)

Ολική επιβίωση



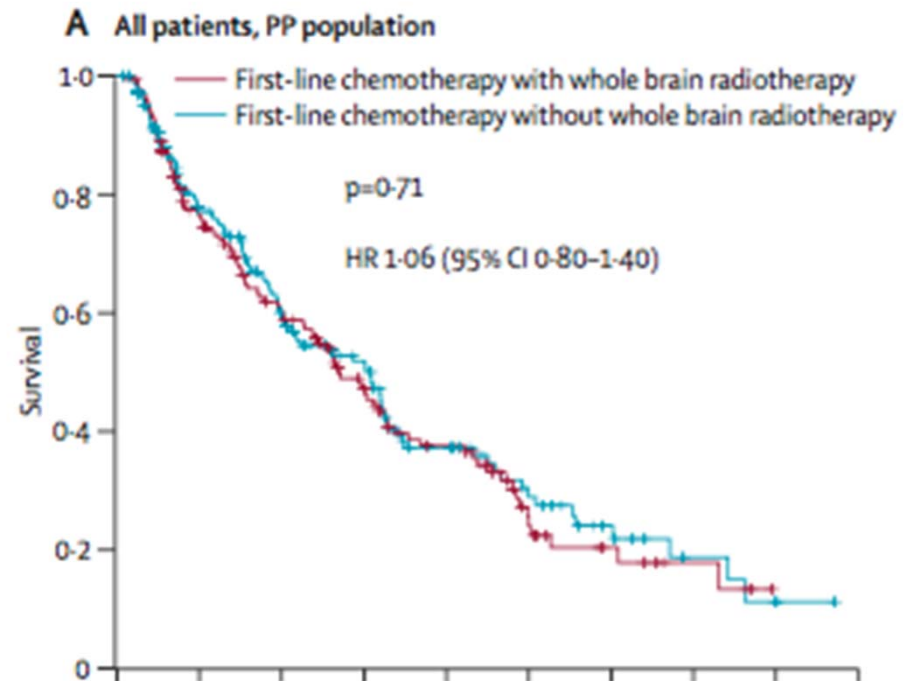
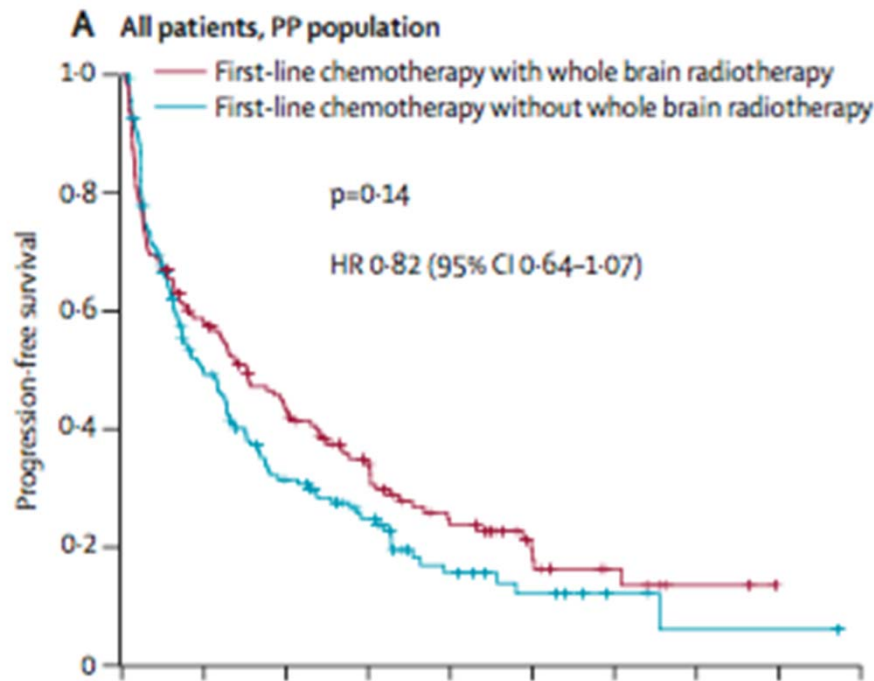
ΧΜΘ + WBRT: το τίμημα...Νευροτοξικότητα

Table 2. Patient Outcome

Outcome	All Patients (N = 57)		Patients < 60 Chemo/WBRT (n = 19)		Patients ≥ 60 Chemo/WBRT (n = 12)		Chemo Alone (n = 26)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Survival, months	51		NR		29		29	
PFS, months	129		NR		NR		7	
Relapse	25	44	7	37	3	25	15	58
Neurotoxicity	17	30	5	26	9	75	3*	
Alive	17	30	13	68	0		4	15

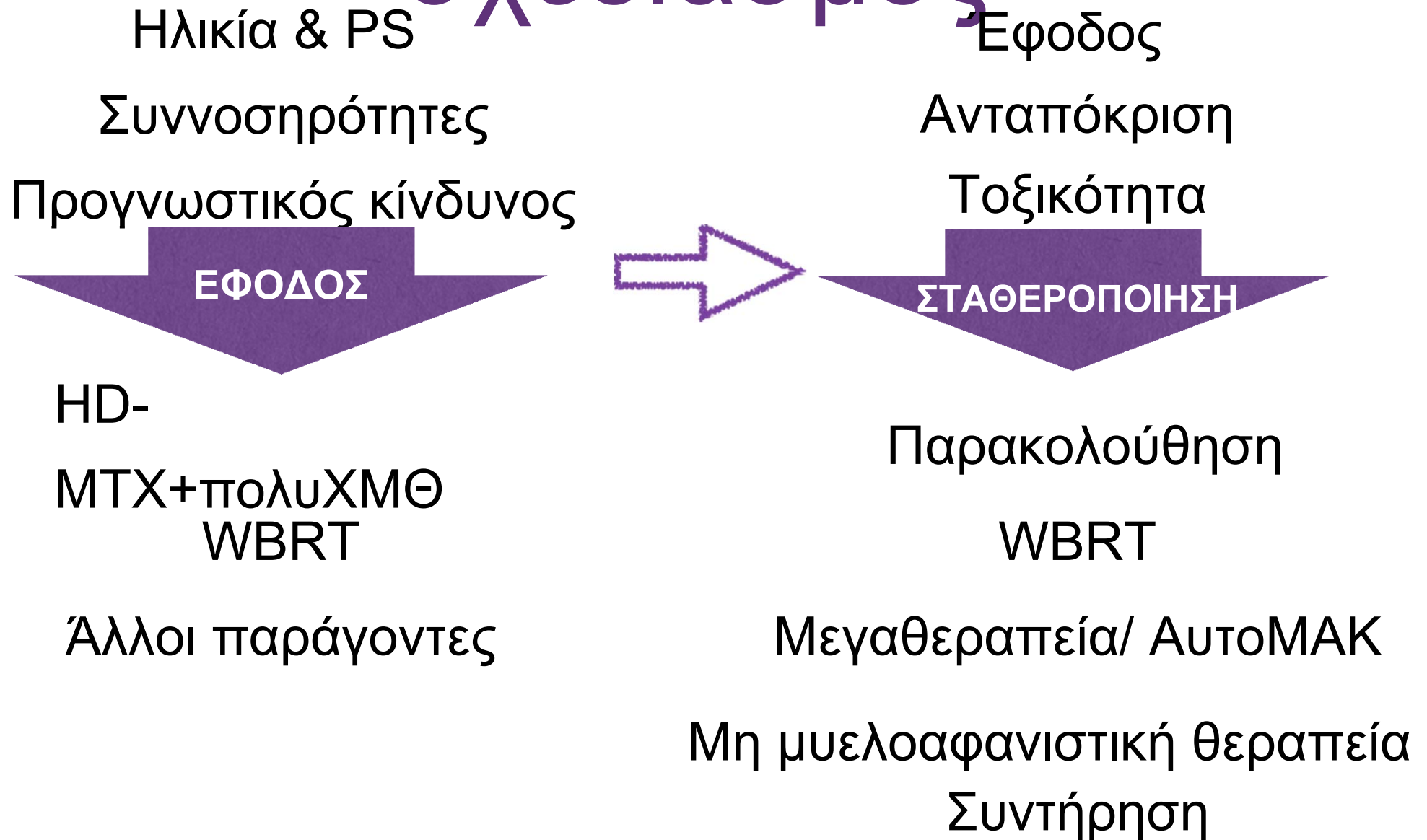
- Εκδηλώσεις: ψυχοκινητική βραδύτητα, απώλεια μνήμης, διαταραχές συμπεριφοράς, αταξία βάδισης, ακράτεια
- Απεικονιστικά ευρήματα: διάχυτη λευκοεγκεφαλοπάθεια και φλοιώδης και υποφλοιώδης ατροφία
- Διάμεσος χρόνος εμφάνισης της νευροτοξικότητας: 15 μήνες
- Διάμεση επιβίωση από την εκδήλωση των συμπτωμάτων: 23 μήνες

Μπορούμε να παραλείψουμε την WBRT?



ΧΜΘ + WBRT: **καλύτερη** (τάση) **PFS** (18 μήνες) έναντι ΧΜΘ (12 μήνες), όμως **ίδια OS**, 32 μήνες (ΧΜΘ + WBRT) έναντι 37 μηνών (ΧΜΘ)

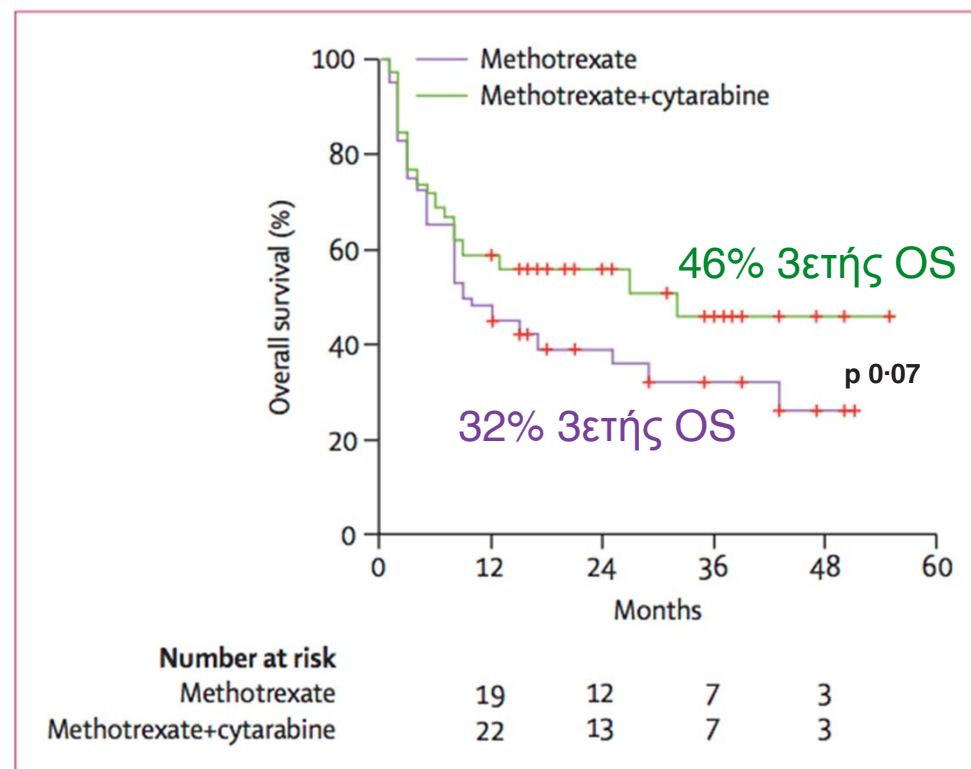
Θεραπευτικός σχεδιασμός



HD-MTX + HD-araC + WBRT

High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial

	Methotrexate (n=40)	Methotrexate+cytarabine (n=39)	p value
Toxic deaths	1 (3%)	3 (8%)	0.35
Neutropenia	6 (15%)	35 (90%)	0.00001
Thrombocytopenia	3 (8%)	36 (92%)	0.00001
Anaemia	4 (10%)	18 (46%)	0.00001
Infective complications	1 (3%)	9 (23%)	0.0002
Hepatotoxicity	1 (3%)	4 (10%)	0.05
Nephrotoxicity	2 (5%)	1 (3%)	0.31
GI/mucositis	2 (5%)	1 (3%)	0.31
Cardiotoxicity	1 (3%)	1 (3%)	0.87
Neurotoxicity	0	1 (3%)	0.29
Coagulation/DVT	4 (10%)	1 (3%)	0.002



HD-MTX + Αλκυλιούντας παράγοντας + Rituximab

ΕΦΟΔΟΣ	ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ	N	PFS	OS
Rituximab MTX Procarbazine Vincristine	χαμηλή δόση WBRT HD-Cytarabine	43	2-y: 77%	5-y: 80% Morris et al, JCO 2013
Rituximab MTX Procarbazine Vincristine	thiotepa BU-CY ΑυτοΜΑΚ	32 ≤67y	5-y: 79%	5-y: 81% Omuro et al, JCO 2013
Rituximab MTX 8g/m ² Temozolamide	HD-Etoposide HD-Cytarabine	44	2-y: 57%	4-y: 65% Rubenstein et al, JCO 2013
Rituximab MTX Temozolamide, _{TMZ}	υπερκλασματοποιημένη WBRT + TMZ συντήρηση	53	2-y: 64%	2-y: 80% Glass et al, JCO 2013



The IELSG #32 trial

PCNSL [≤ 65 ys. + PS 0-3] or [65-70 ys. + PS ≤ 2]



53 κέντρα, 227 ασθενείς

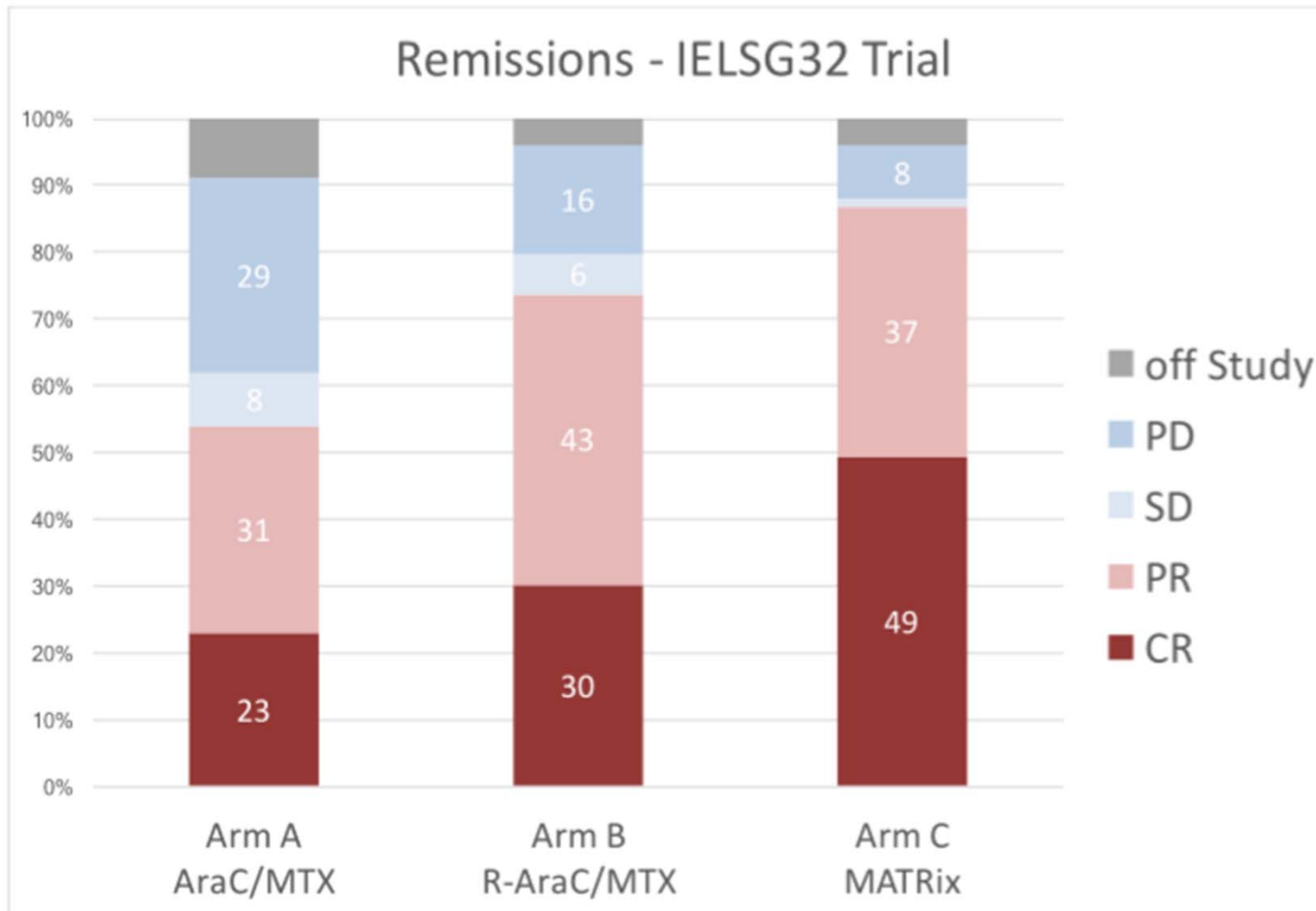
4 c. MTX 3.5 g/m² d.1
araC 2 g/m² x 2/d, d. 2-3
every 3 weeks

4 c. rituximab 375 mg/m² d-5 & 0
MTX 3.5 g/m² d.1
araC 2 g/m² x 2/d, d. 2-3
every 3 weeks

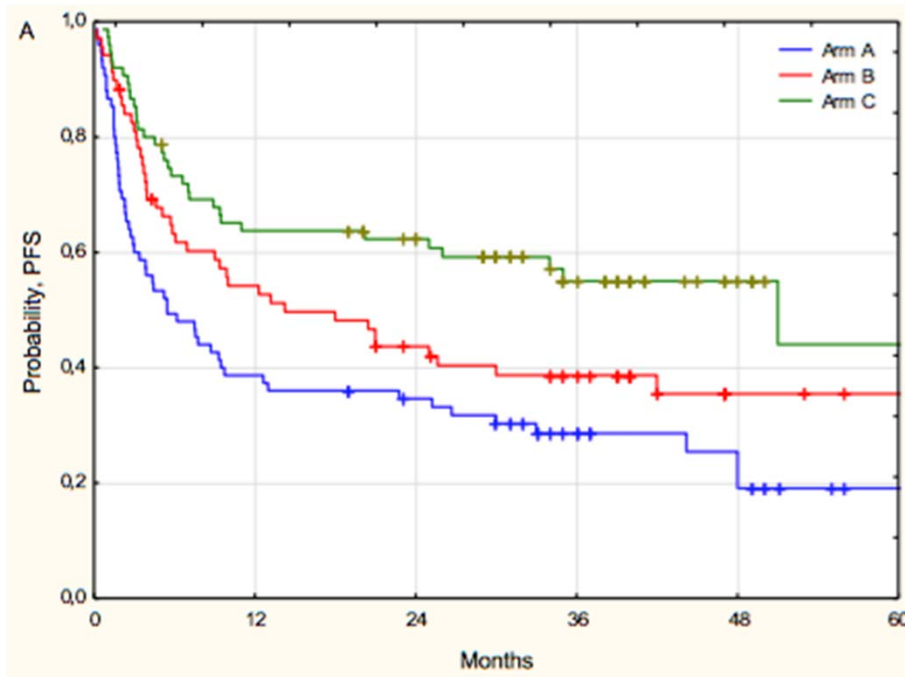
4 c. rituximab 375 mg/m² d-5 & 0
MTX 3.5 g/m² d.1
araC 2 g/m² x 2/d, d. 2-3
Thiotepa 30 mg/m² d.4
every 3 weeks

Response assessment

Μελέτη IELSG#32: ανταπόκριση στη θεραπεία



Μελέτη IELSG#32: 1η τυχαιοποίηση **PFS**



- Διάρκεια FU: 30 (22-38) μήνες
- 2-y PFS:

36% AraC/MTX

46% R-AraC/MTX

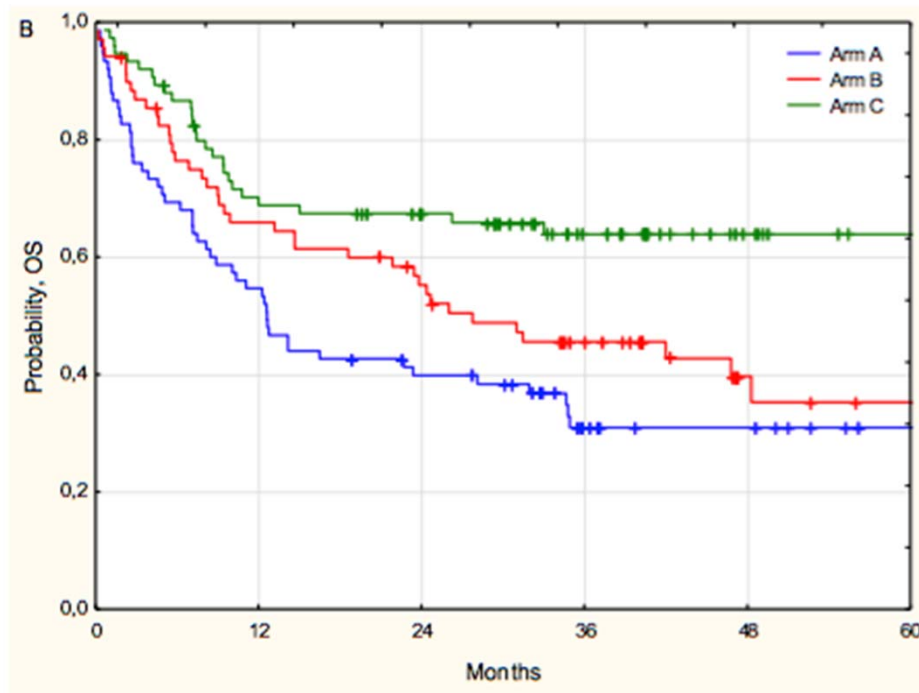
61% MATRix

AraC/MTX vs R-AraC/MTX 0.14 HR=0.73

AraC/MTX vs MATRix 0.0004 HR=0.65

R-AraC/MTX vs MATRix 0.57 HR=0.57

Μελέτη IELSG#32: 1η τυχαιοποίηση, OS



Διάρκεια FU: 30 (22-38) μήνες

3-y OS:

30% AraC/MTX

50% R-AraC/MTX

66% MATRix

AraC/MTX vs R-AraC/MTX 0.06 HR=0.68

AraC/MTX vs MATRix 0.0001 HR=0.66

R-AraC/MTX vs MATRix 0.049 HR=0.63



The IELSG #32 trial

PCNSL [≤ 65 ys. + PS 0-3] or [65-70 ys. + PS ≤ 2]



53 κέντρα, 227 ασθενείς

4 c. MTX 3.5 g/m² d.1
araC 2 g/m² x 2/d, d. 2-3
every 3 weeks

4 c. rituximab 375 mg/m² d-5 & 0
MTX 3.5 g/m² d.1
araC 2 g/m² x 2/d, d. 2-3
every 3 weeks

4 c. rituximab 375 mg/m² d-5 & 0
MTX 3.5 g/m² d.1
araC 2 g/m² x 2/d, d. 2-3
Thiotepa 30 mg/m² d.4
every 3 weeks

Response assessment

CR – PR – SD

PD – tox
↓ SC harvest

53 ασθενείς



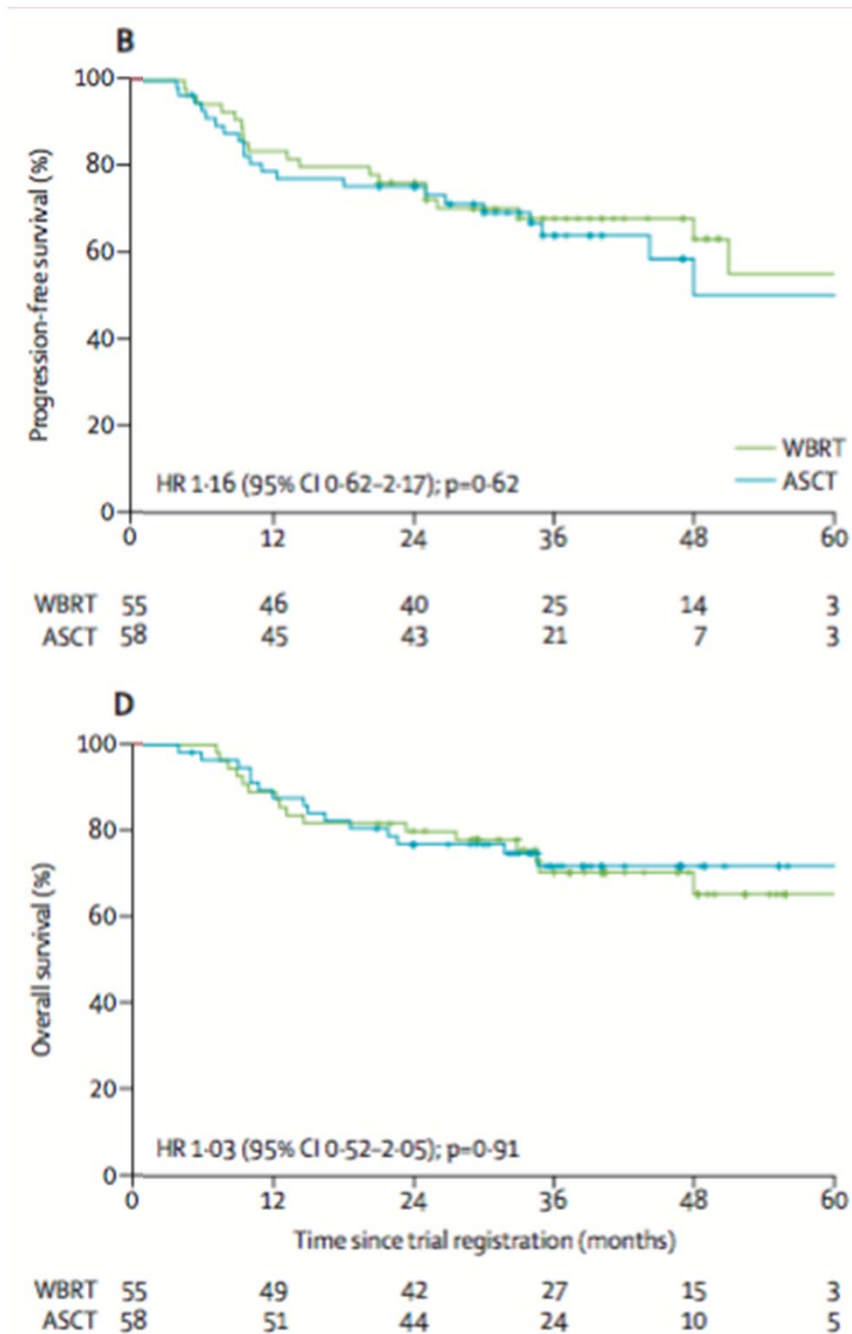
54 ασθενείς

WBRT 36 Gy
± boost 9 Gy

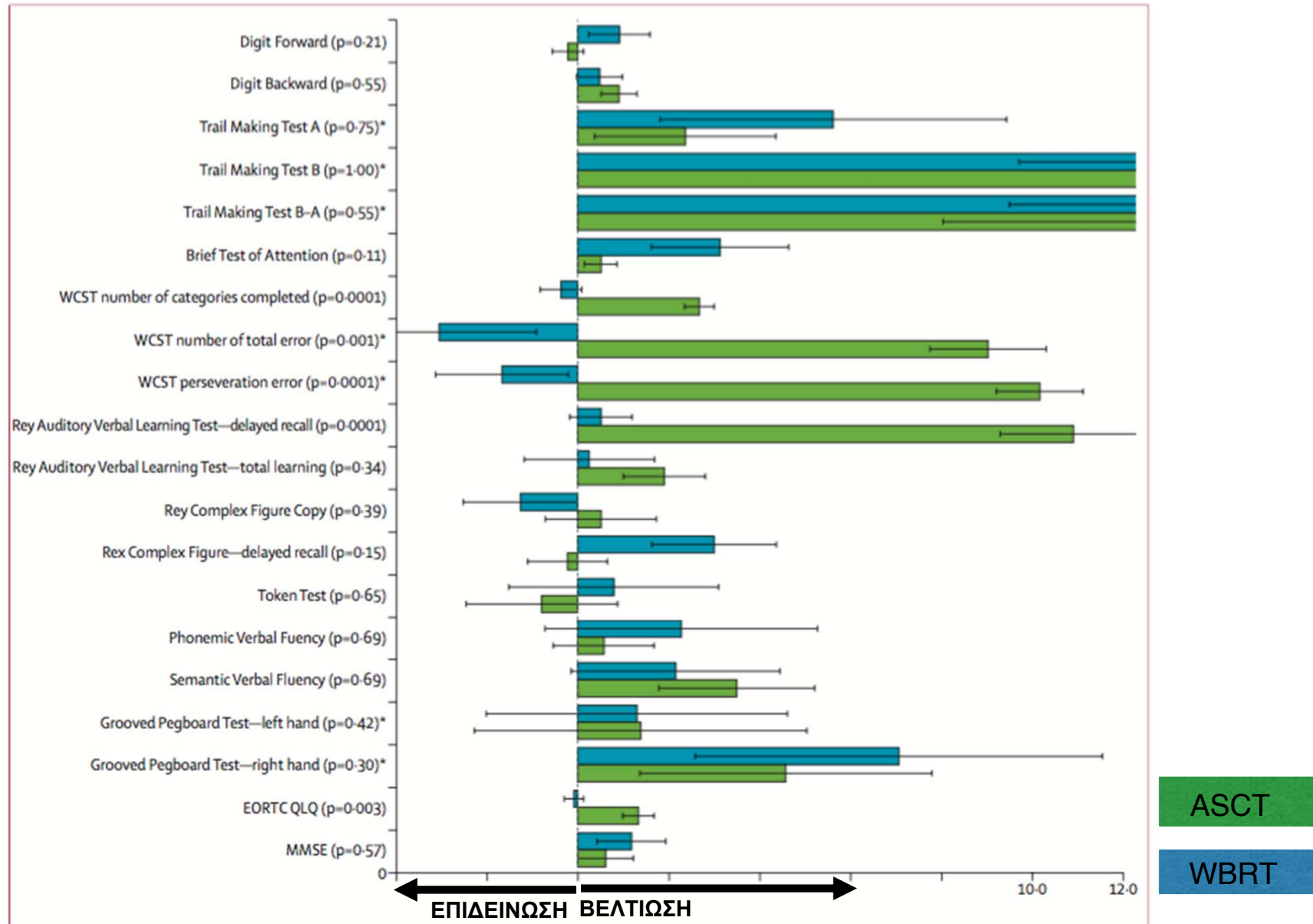
BCNU 400 mg/m² d.1
Thiotepa 5 mg/Kg x 2/d; d.2-3
+ APBSCT

WBRT 40 Gy
± boost 9 Gy

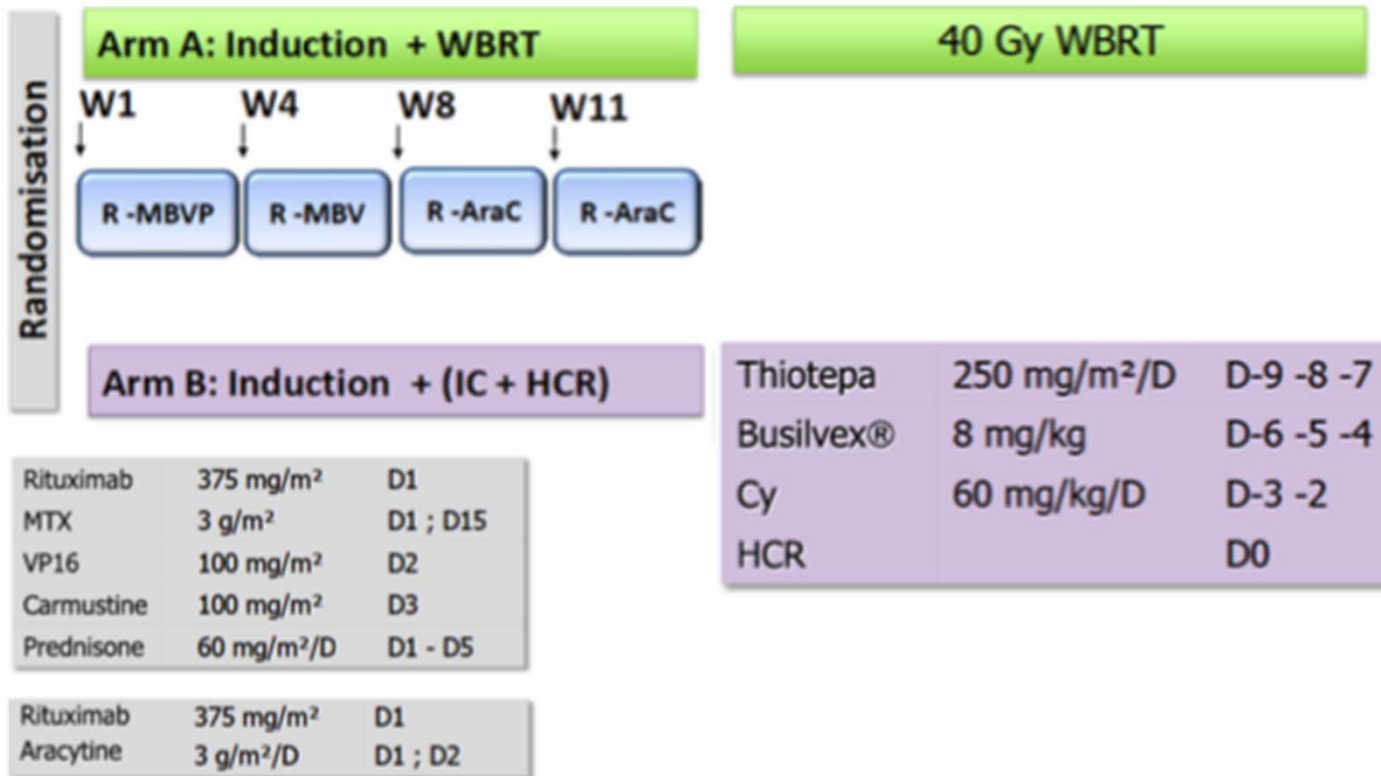
Μελέτη IELSG#32: 2η τυχαιοποίηση, **PFS**, **OS**



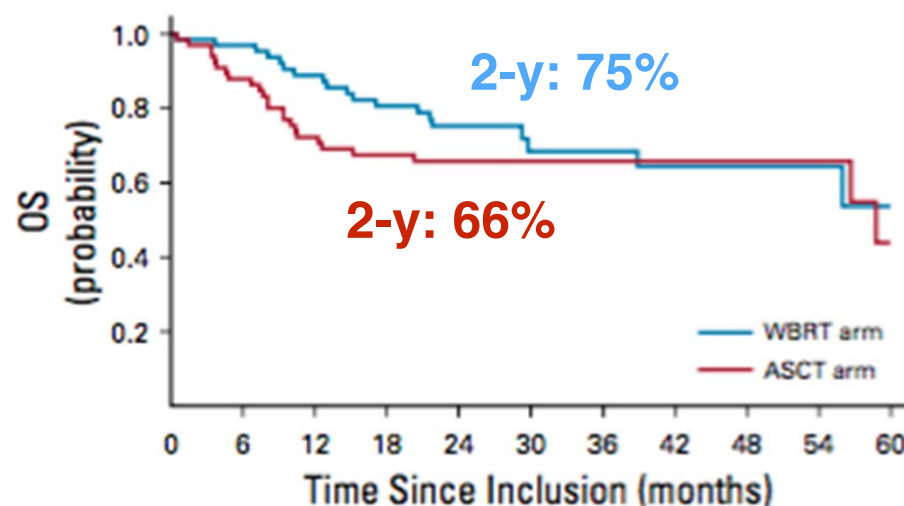
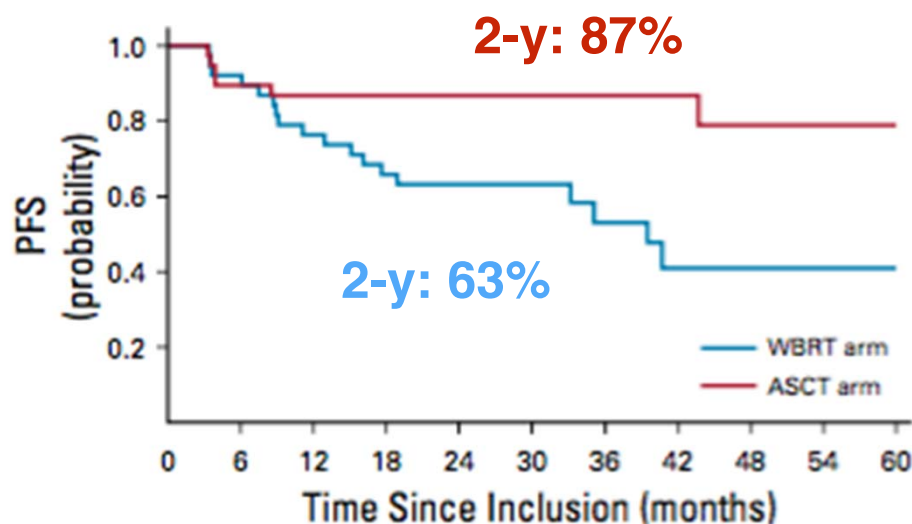
Μελέτη IELSG#32: 2η τυχαιοποίηση, νευροτοξικότητα 2 έτη μετά



Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study



Μελέτη PRECIS: PFS, OS



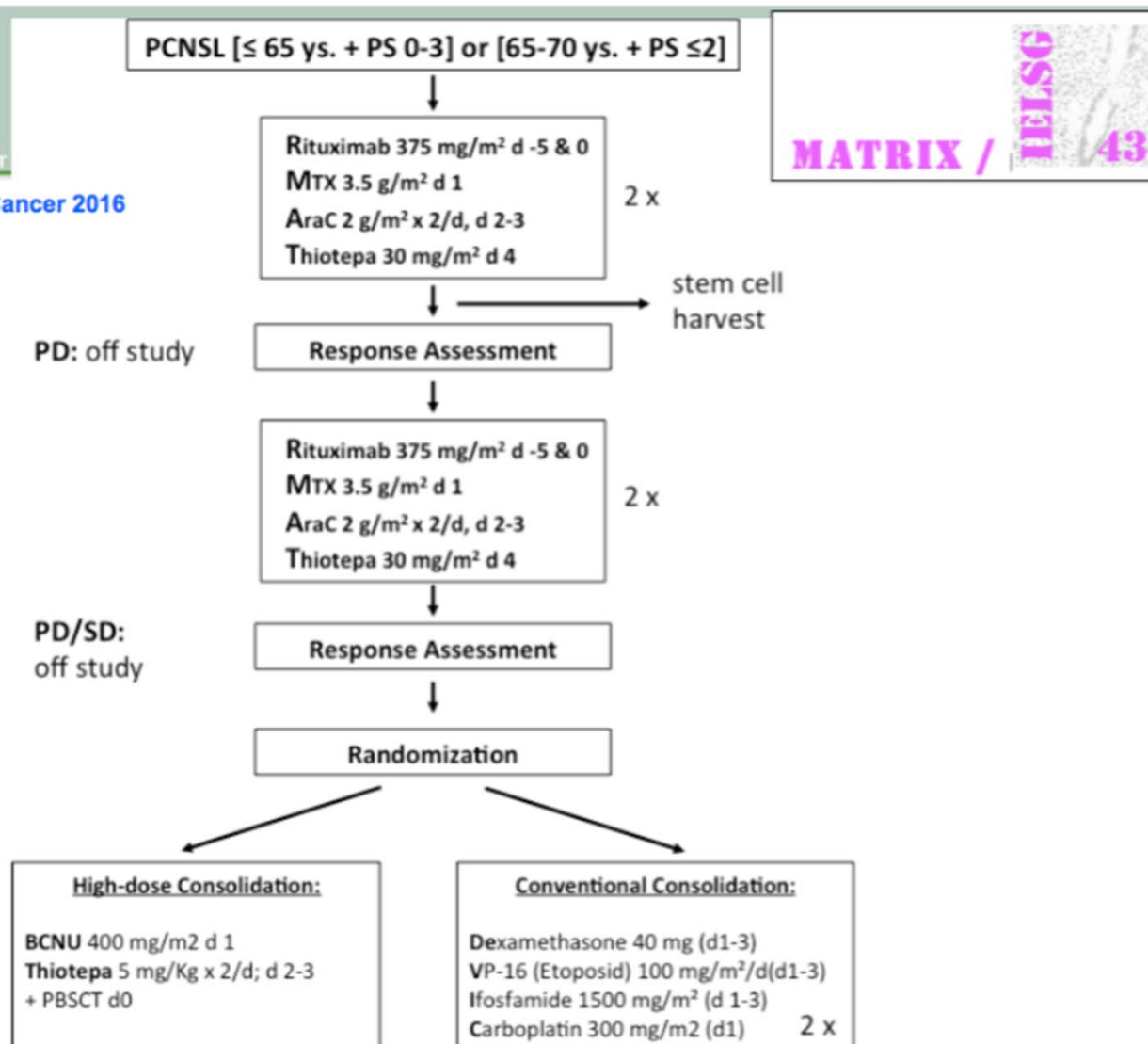
Νευροψυχολογικά τεστ: βελτίωση μετά την έφοδο στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.

Μετά την εδραίωση, παρατηρήθηκε επιδείνωση των ασθενών που έλαβαν WBRT (εκτελεστικές λειτουργίες), ενώ περεταίρω βελτίωση των ασθενών που μεταμοσχεύτηκαν

High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in newly diagnosed primary CNS lymphoma—a randomized phase III trial (MATRix)



Schorb E, et al. BMC Cancer 2016

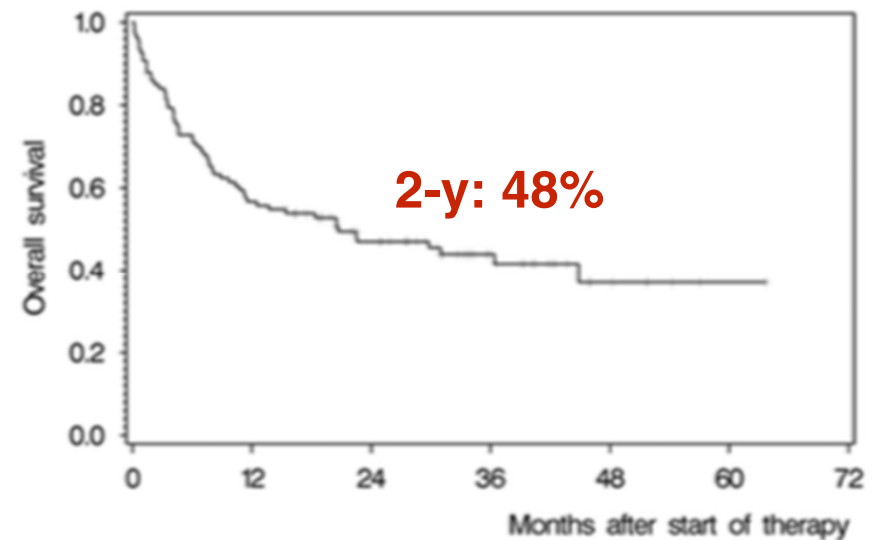
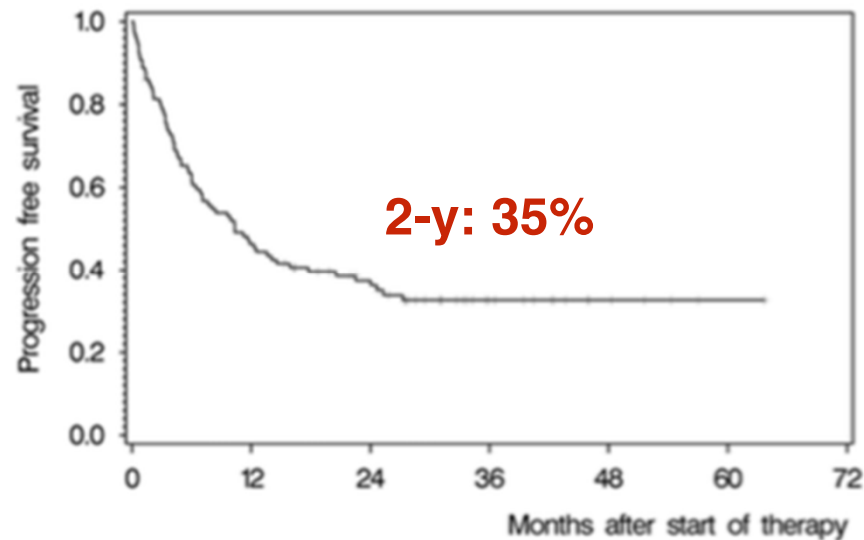


Πώς να θεραπεύσουμε τους ηλικιωμένους

- Αποτελούν την πλειονότητα των ασθενών
- Καλή ανοχή των HD-MTX
- Αποφυγή της WBRT
- Αποφυγή της ενδορραχιαίας ΧΜΘ

Ηλικιωμένοι ασθενείς ≥ 65 ετών: Μελέτη PRIMAIN

Primary chemoimmunotherapy (PRIMAIN regimen, 2 courses; every 35 days)			
Rituximab	375 mg/m ²	standard infusion	days -5, 0, 15 & 30
Methotrexate	3 g/m ²	0.5 g/m ² in 15 min. + 2.5 g/m ² in 3-hr inf.	days 1, 15 & 30
Procarbazine	60 mg/m ² /d	oral	days 1 to 10
Procarbazine maintenance (6 courses; every 4 weeks)			
Procarbazine	100 mg/d	oral	days 1 to 5



Best response	Values
CR	46 (42.6%)
PR	34 (31.5%)
PD	12 (11.1%)
SD	1 (0.9%)
Missing	15 (13.9%)

FIORELLA Trial

All PCNSL pts ≥ 70 years old

Eligible for therapy (PS ≤ 3 – Not eligible for ASCT)

Eligible for HD-MTX

PART A
(randomized)

RIT-MTX-PCZ
x 2 c.
(PRIMAIN trial)

CR/PR/SD

Randomisation

PCZ
x 6 mo

Lenalidomide
x 24 mo

Ineligible for HD-MTX

PART B
(Single-Arm)

WBRT 2340 cGy
+ Tem + Rit

Temozolomide
x 12 mo

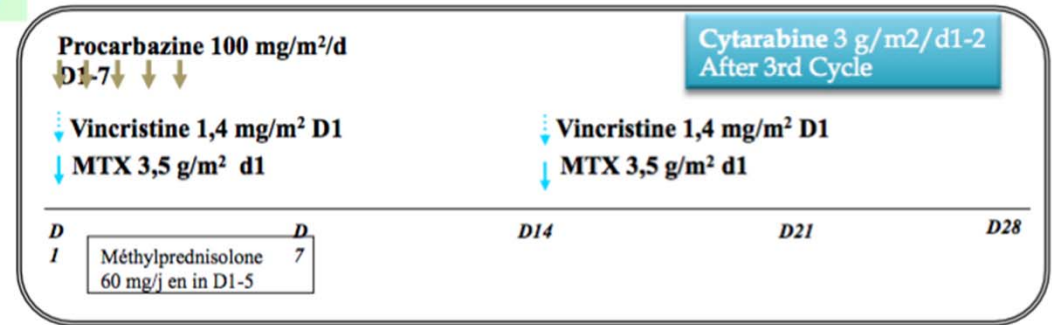
Ineligible for therapy

ONLY DATA
COLLECTION

Ηλικιωμένοι ασθενείς ≥ 60 ετών: Μελέτη RHC 2006

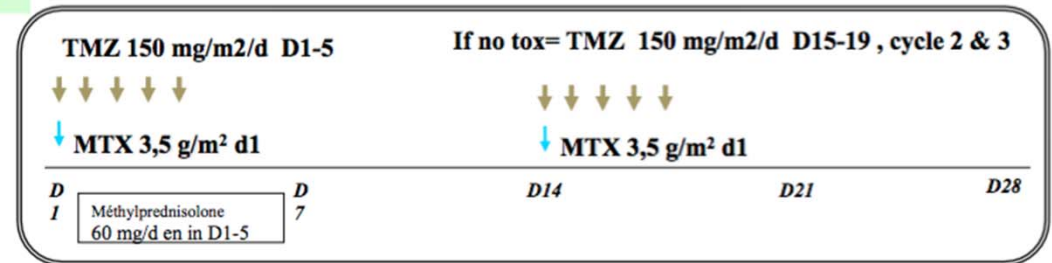
Arm A M-PVA

3 cycles/ 28 d



Arm B M-TMZ

3 cycles/28 d



	Methotrexate with temozolomide (n=48)	Methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine (n=47)
Progression-free survival (months)	6.1 (3.8–11.9)	9.5 (5.3–13.8)
1-year progression-free survival	36% (22–50)	36% (22–50)
Overall survival (months)	14 (8.1–28.4)	31 (12.2–35.8)
2-year overall survival	39% (26–53)	58% (43–72)
Objective response*	30/42 (71%; 55–84)	37/45 (82%; 68–92)
Complete response	16/42 (38%; 24–54)	24/45 (53%; 38–68)
Unconfirmed complete response	3/42 (7%; 2–19)	4/45 (9%; 3–21)
Complete response or unconfirmed complete response	19/42 (45%; 30–61)	28/45 (62%; 47–76)
Partial response	11/42 (26%; 14–42)	9/45 (20%; 10–35)
Stable disease	3/42 (7%; 2–19)	1/45 (2%; 0–12)
Progressive disease	9/42 (21%; 10–37)	7/45 (16%; 6–29)

Data are median (range/IQR) or n/N (%; 95% CI). *Clopper-Pearson CI.

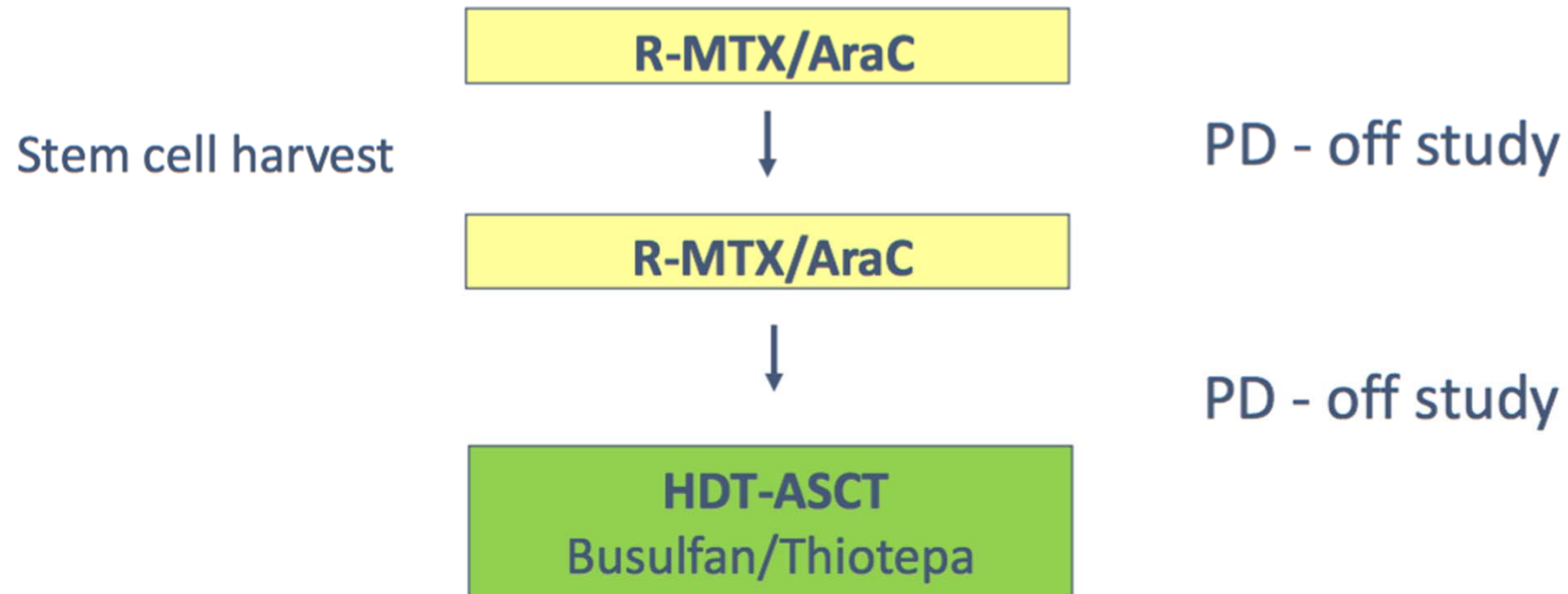
Table 2: Overall survival, progression-free survival, and best radiographic response

Age-adjusted high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in elderly and fit primary CNS lymphoma patients

[Elisabeth Schorb](#),¹ [Juergen Finke](#),¹ [Gabriele Ihorst](#),² [Benjamin Kasenda](#),^{3,4} [Heidi Fricker](#),¹ and [Gerald Illerhaus](#)³

≥ 65 ετών

MARiTA pilot trial I



MARTA trial

ELSE KRÖNER-FRESENIUS-STIFTUNG

Forschung fördern. Menschen helfen.

Stem cell harvest

R-MTX/AraC



R-MTX/AraC



HDT-ASCT

R-Busulfan/Thiotepa

PD - off study

PD - off study

Υποτροπή

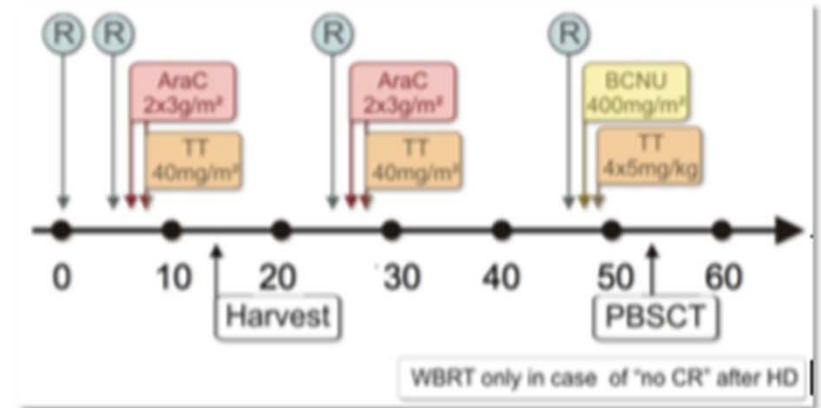
- σπάνια εκτός ΚΝΣ
- ~ 50% των ασθενών υποτροπιάζουν και καταλήγουν πολύ σύντομα αν δεν αντιμετωπιστούν
- διάμεσος χρόνος για την υποτροπή: 10 -18 μήνες
- συχνότερα η υποτροπή εκδηλώνεται εντός των 2 ετών από τη διάγνωση
- δεν υπάρχει καθιερωμένη θεραπεία διάσωσης
- 10%-15%: πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος

Αντιμετώπιση της υποτροπής

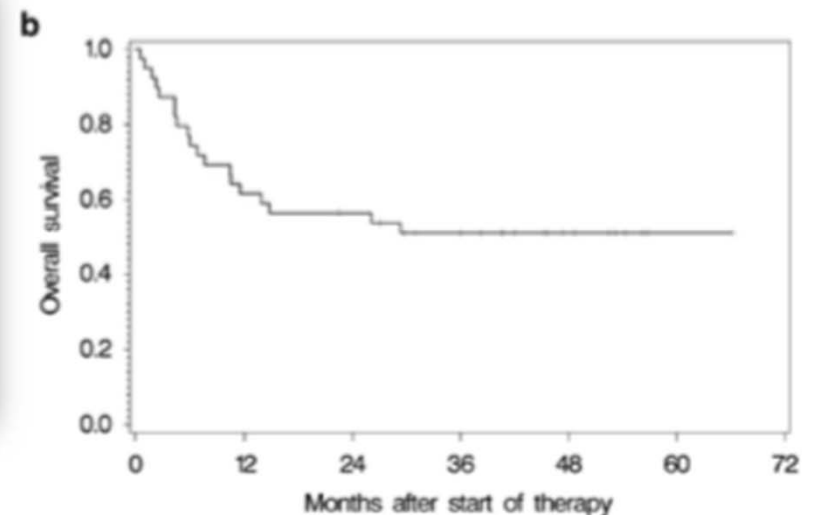
ORIGINAL ARTICLE

High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group

B Kasenda^{1,2}, G Ihorst³, R Schroers⁴, A Korfel⁵, I Schmidt-Wolf⁶, G Egerer⁷, L von Baumgarten⁸, A Röth⁹, J Bloehdorn¹⁰, R Möhle¹¹, M Binder¹², U Keller¹³, M Lamprecht¹⁴, M Pfreundschuh¹⁵, E Valk¹, H Fricker¹⁶, E Schorb¹⁶, K Fritsch¹⁶, J Finke^{16,17} and G Illerhaus^{1,16,17}

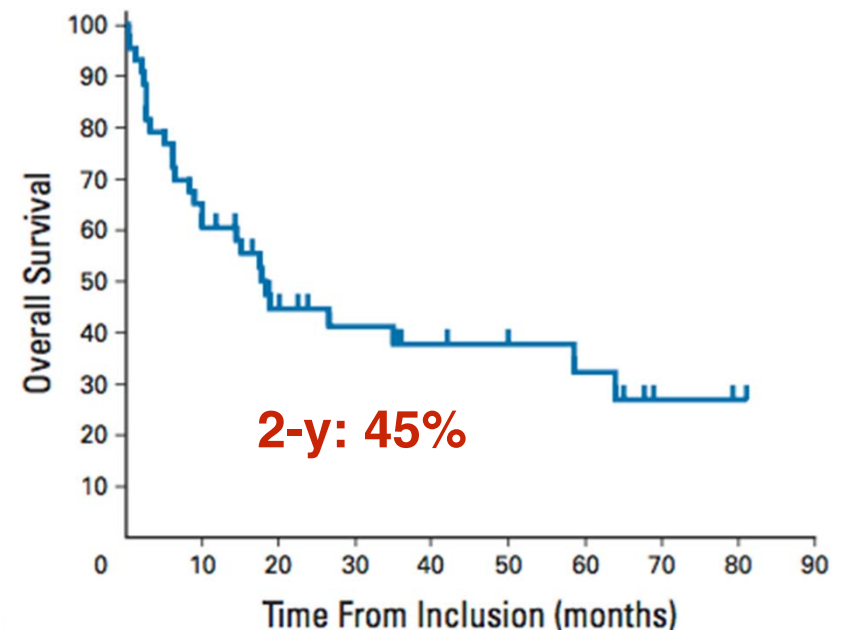
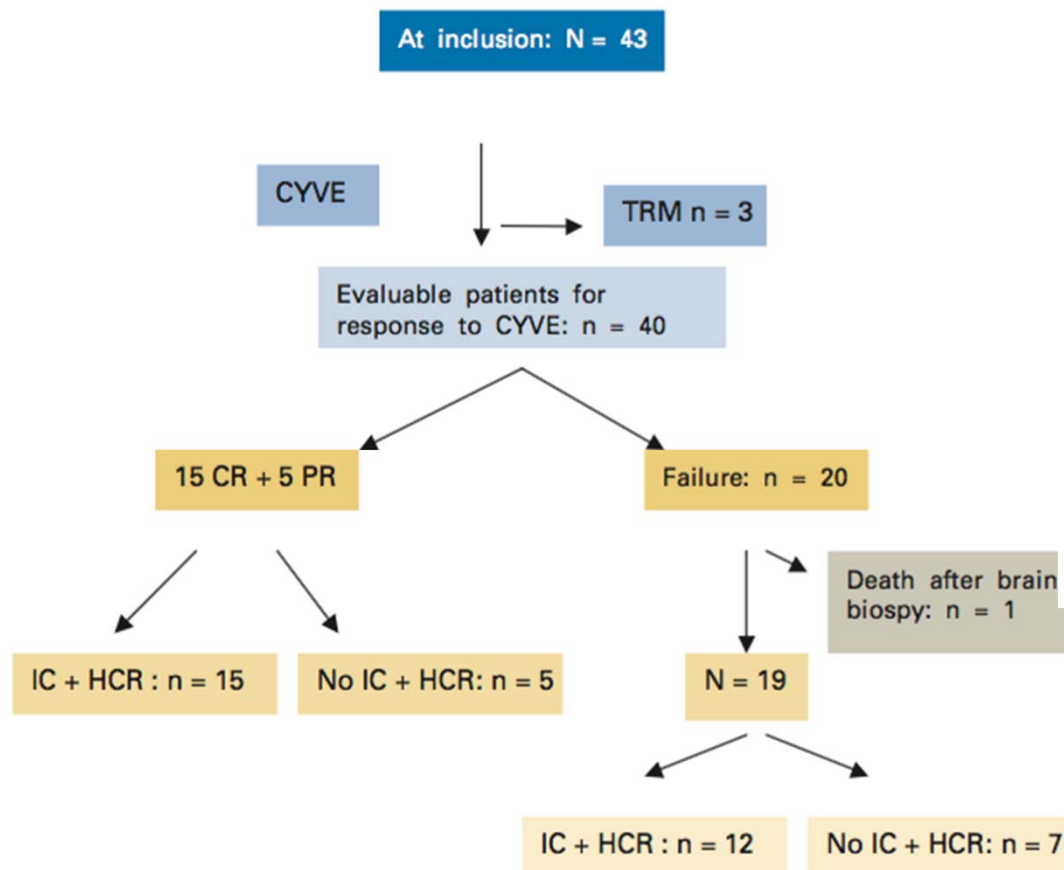


Remissions status	Remission before HCT-ASCT N (%)	30 days after HCT-ASCT N (%)
CR	4 (10.3%)	22 (56.4%) primary endpoint
PR	18 (46.2%)	6 (15.4%)
SD	5 (7.7%)	1 (2.6%)
PD	9 (23.1%)	1 (2.6%)
Not done	3 (7.7%)	9 (17.8%) *



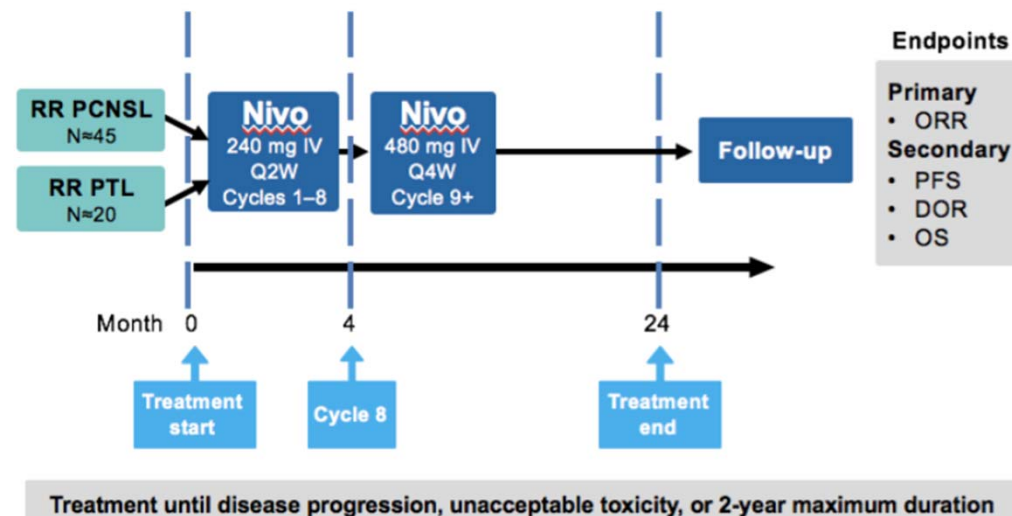
Αντιμετώπιση της ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

Intensive Chemotherapy Followed by Hematopoietic
Stem-Cell Rescue for Refractory and Recurrent Primary
CNS and Intraocular Lymphoma: Société Française de
Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire



Αντιμετώπιση της υποτροπής

- HD-MTX
- μονοθεραπεία με pemetrexed, topotecan, temozolomide, rituximab, temsirolimus
- BTK αναστολείς: ibrutinib
560mg & 840mg
PFS 7,3 μήνες (εύρος 4-15)
! παρατηρήθηκαν συστηματικές μυκητιάσεις
- PD-1 αναστολείς: Nivolumab (Checkmate 647C)



Συμπεράσματα

- Η θεραπεία με MATRix είναι σημαντικά πιο αποτελεσματική από άλλους συνδυασμούς και μπορεί να θεωρηθεί θεραπεία επιλογής για την έφοδο.
- WBRT και ΑυτοΜΑΚ είναι αντίστοιχα αποτελεσματικές. Η WBRT σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νοητικών διαταραχών.
- Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να αντιμετωπιστούν με στόχο την ίαση.
- Η WBRT θα πρέπει να αποφεύγεται στις μεγαλύτερες ηλικίες.
- Ο συνδυασμός R-MP (παραλλαγές) είναι επιλογή για τους ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι να λάβουν το MATRix.
- Η ΑυτοΜΑΚ στους ηλικιωμένους δοκιμάζεται σε προοπτικές μελέτες