

**ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ
ΛΕΜΦΟΎΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

**Απαρτιωμένη διδασκαλία στην Αιματολογία 2018
Αργύρης Σ. Συμεωνίδης**

Κατηγορίες λεμφουπερπλαστικών νόσων

- Λέμφωμα Hodgkin
- Οζώδη μη Hodgkin λεμφώματα
- Διάχυτο μη Hodgkin λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα
- Ιδιαίτερες κατηγορίες NHL
 - Β-λέμφωμα μεσοθωρακίου
 - Λέμφωμα Burkitt
 - Τ-λεμφοβλαστικό λέμφωμα
 - Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα
 - Ki-1 αναπλαστικό λέμφωμα
 - NK/T-λέμφωμα ρινοφάρυγγος
- Χρόνια λεμφοκυτ. Λευχαιμία / μικρολεμφοκυτταρικό λέμφωμα
- Λευχαιμία από τριχωτά λεμφοκύτταρα
- Σπληνικά λεμφώματα οριακής ζώνης
- MALT λεμφώματα πεπτικού και άλλων εντοπίσεων
- Δερματικά Τ-λεμφώματα

Βασικές γνώσεις επιδημιολογίας - παθογένειας

- Υπόστρωμα συγγενούς ή επίκτητης ανοσοανεπάρκειας
 - **CVI, SCI**
 - **Λοίμωξη από HIV**
- Άλλοι γενετικοί παράγοντες
 - **Πολυμορφισμοί σε γονίδια κυτταροκινών**
- Άλλοι άγνωστοι οικογενείς παράγοντες
- Χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός
 - **Ιός HCV**
 - **Helicobacter Pylorii**
 - **Campylobacter Jejunii**
- Ειδική λεμφωματογόνο δράση ιών
 - **HTLV-1, EBV, HPV, HHV-6**
- Τοξικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες
 - **Χρώματα ανιλίνης, λούστρα, βαφές**

Συχνότερες εντοπίσεις των λεμφοϋπερπλαστικών νόσων

- Λεμφαδενική ~60%
- Μεικτή ~ 5% (λεμφαδενική + εξωλεμφαδενική)
- Πρωτοπαθώς εξωλεμφαδενική ~35%
 - Γαστρεντερικό σύστημα (Στόμαχος, λεπτό έντερο, παχύ έντερο)
 - Δακτύλιος Waldeyer, ρινοφάρυγγας
 - Δέρμα
 - Σπλαγγνικό κρανίο (σιελογόνοι αδένες, οφθαλμός, ιγμόρεια)
 - Κ.Ν.Σ.
 - Οστά
 - Θυρεοειδής
 - Όρχεις, ωοθήκες
 - Ήπαρ, πάγκρεας, εξωηπατικά χοληφόρα
 - Μαστός
 - Βρόγχοι, πνεύμονες
 - Νεφροί, ουροδόχος κύστη

Διαγνωστική προσπέλαση των LPDs

- Βιοψία πάσχοντος ιστού και όχι κυτταρολογική εξέταση αποτελεί απαραίτητη και καθοριστική εξέταση
- Κυτταροχημεία / ανοσοκυτταροχημεία και ανοσοφαινότυπος πάσχοντος λεμφοκυτταρικού πληθυσμού από το αίμα, τον μυελό ή τους πάσχοντες ιστούς
- Μορφολογική αξιολόγηση του πάσχοντος ιστού / μυελού / αίματος (**πολύ σημαντική αλλά δεν αρκεί για τη διάγνωση**)
- Ορολογικές και απεικονιστικές εξετάσεις μπορεί να είναι συνηγορητικές αλλά δεν αρκούν για τη διάγνωση
- Παγίδες και προβλήματα των παραπάνω

ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

- Η ακριβής ιστολογία και ταξινόμηση είναι απαραίτητα πάντοτε για την αναγνώριση της πρόγνωσης και την επιλογή θεραπείας
- Τα Β-προέλευσης LPD έχουν γενικώς καλύτερη πρόγνωση από τα Τ-
- Ορισμένες φορές μπορεί να χρειαστούν επανειλημμένες βιοψίες για να τεθεί ασφαλώς η ακριβής διάγνωση ενός LPD
- Η κυτταρομετρία ροής είναι εξέταση-κλειδί για την ορθή διάγνωση/ ταξινόμηση των LPD και η αυξημένη έκφραση κυκλίνης-D1 και οι μεταλλάξεις του p53 συνοδεύονται από κακή πρόγνωση
- Τα οζώδη λεμφώματα χαρακτηρίζονται από αρκετές υποτροπές και ανταποκρίσεις, αλλά από καλή συνολική επιβίωση περίπου 10 έτη
- Το λέμφωμα Hodgkin και τα μη Hodgkin λεμφώματα υψηλής κακοηθείας δεν προκαλούν λευχαιμική εικόνα στο αίμα
- Τα “B” συμπτώματα, το προχωρημένο στάδιο, η αυξημένη LDH και η χαμηλή αλβουμίνη είναι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες πάντοτε
- Τα υψηλής κακοηθείας λεμφώματα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ίασης με εντατική θεραπεία, σε σχέση με τα χαμηλής

Διαδικασίες σταδιοποίησης

- Ορολογικός έλεγχος
 - Πλήρης βιοχημικός έλεγχος
 - Επίπεδα LDH, CRP, β2-M, φερριτίνης, αλβουμίνης
 - Έλεγχος αντισωμάτων για HBV, HCV, CMV, EBV, HIV και αυτοαντισωμάτων
- Απεικονιστικός έλεγχος
 - Αξονική τομογραφία
 - Μαγνητική τομογραφία
 - Σπινθηρογράφημα PET ή με ^{67}Ga
- Έλεγχος αιμοποιητικού οργάνου (μυελού)
 - Αναρρόφηση μυελού
 - Οστεομυελική βιοψία
- Έλεγχος κυτταρικής και χυμικής ανοσίας
 - Δερμοαντίδραση Mantoux
 - Πρωτεϊνόγραμμα και ανοσοσφαιρίνες ορού
- Έλεγχος ΚΝΣ (σε συγκεκριμένες μόνο περιπτώσεις)
- Έλεγχος υποστρώματος του ασθενούς
 - Συννοσηρότητες
 - Κατάσταση ικανότητας (ECOG PS ή κλίμακα Karnovsky)
 - Επίπεδα καρδιακής, ηπατικής, νεφρικής και πνευμονικής λειτουργίας

Παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή θεραπείας σε ασθενείς με λεμφοϋπερπλαστική νόσο

- Ηλικία του ασθενούς
- Κατάσταση ικανότητας, συνοδός νοσηρότητα
- Ακριβής ιστολογικός τύπος της νόσου
- Άλλα βιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου
- Έκταση της νόσου (στάδιο)
- Εντόπιση της νόσου
- Ανοσοφαινότυπος του πάσχοντος κυττάρου

Για ένα αξιοσημείωτο ποσοστό ασθενών με ΧΛΛ και λεμφώματα χαμηλού βαθμού κακοηθείας η διάγνωση της νόσου δεν ισοδυναμεί με άμεση έναρξη θεραπείας και η τακτική και σωστή αιματολογική παρακολούθηση συνιστά την ορθότερη πρακτική

Προγνωστικοί παράγοντες

- Κλινικό στάδιο κατά Ann-Arbor
- Παρουσία συστηματικών (B) συμπτωμάτων
- Ηλικία
- Συννοσηρότητες, κατάσταση ικανότητας
- Επίπεδα LDH, CRP, β2-M, αλβουμίνης
- Παρουσία αναιμίας και θρομβοπενίας
- Μοριακοί / γενετικοί δείκτες (αναδιάταξη ογκογονιδίων, μετάλλαξη p53, έκφραση μορίων προσκόλλησης κλπ)
- Ανταπόκριση στην πρώτη θεραπεία

Πιθανοί στόχοι της θεραπευτικής στρατηγικής

- Πλήρης εκρίζωση της νόσου – ίαση
- Επίτευξη πλήρους ύφεσης και συγκράτηση της υποτροπής
- Περιορισμός του φορτίου και έλεγχος της νόσου και των επιπλοκών της
- Ανακούφιση από τα τοπικά ή συστηματικά συμπτώματα που συνδέονται με την παρουσία της νόσου
- Ουδεμία άμεση θεραπευτική παρέμβαση και παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου
- Συμβίωση με την νόσο

Νοσήματα που δεν είναι απαραίτητα αμέσως μετά τη διάγνωση η έναρξη θεραπείας

- Β-Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία σταδίου <III κατά Rai
- Μικρολεμφοκυτταρικό λέμφωμα
- Οζώδες λέμφωμα
- Λέμφωμα οριακής ζώνης
- Μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
- MALT Λέμφωμα στομάχου
- Δερματικά T-λεμφώματα
- Ασυμπτωματικό πολλαπλούν μυέλωμα

*** Όταν δεν υπάρχουν μεγάλες λεμφαδενικές μάζες και δεν επηρεάζεται η φυσιολογική αιμοποίηση**

Νοσήματα στα οποία επιχειρείται από την διάγνωση επιθετική στρατηγική με στόχο την ίαση

- **Λέμφωμα Hodgkin**
- **Μη Hodgkin Λεμφώματα υψηλού και πολύ υψηλού βαθμού κακοηθείας**
- **Μη Hodgkin Λέμφωμα του μεσοθωρακίου**
- **T-περιφερικό λέμφωμα**
- **Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία**
- **Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα**
- **Εντοπισμένα πλασμοκυττώματα**

Νοσήματα στα οποία επιχειρείται εξ αρχής επιθετική στρατηγική με στόχο βαθιά ύφεση παρά τον υψηλό κίνδυνο υποτροπής

- Όλα τα T-κυτταρικής προέλευσης λεμφώματα εκτός από τα δερματικά
- B-Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία με κακούς προγνωστικούς παράγοντες
- B-λεμφώματα χαμηλού βαθμού κακοηθείας προχωρημένου σταδίου
- Λέμφωμα από κύτταρα της ζώνης του μανδύα
- Συμπτωματικό πολλαπλούν μυέλωμα
- Αμυλοείδωση

Κλασσικές και νεότερες θεραπευτικές επιλογές

- **Κλασσική χημειοθεραπεία**
 - **Αλκυλιούντες παράγοντες**
 - **Αντιμεταβολίτες**
 - **Αναστολείς τοποϊσομερασών, επαγωγείς βλαβών του DNA**
 - **Αναστολείς μιτωτικής ατράκτου**
- **Στοχεύουσα θεραπεία**
 - **Μονοκλωνικά αντισώματα**
 - **Αναστολείς ενδοκυττάρων κινασών**
 - **Αναστολείς πρωτεασώματος**
 - **Απομεθυλιωτικοί παράγοντες**
- **Ανοσοθεραπεία**
 - **Ενεργοποιητές της οδού PD1 / PDL1**
- **Ακτινοθεραπεία**

Συμβατική χημειοθεραπεία

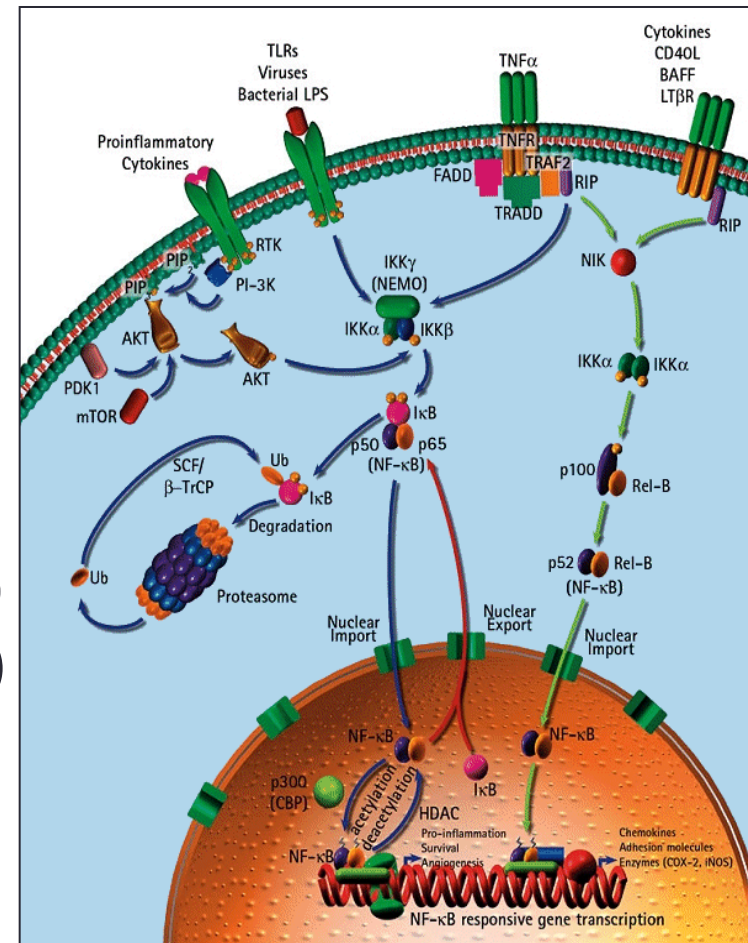
Συνήθως χρησιμοποιούμενα φάρμακα

- **Αλκυλιούντες παράγοντες** (Κυκλοφωσφαμίδη, Ιφωσφαμίδη, χλωραμβουκίλη, μελφαλάνη, μπενταμουστίνη, προκαρβαζίνη, δακαρβαζίνη, τεμοζολαμίδη)
- **Ανθρακυκλίνες** (δοξορουμπικίνη, επιρουμπικίνη, ινταρουμπικίνη, νταουνουμπικίνη, αμσακρίνη)
- **Επαγωγείς βλαβών του DNA** (μπλεομυκίνη, τοποτεκάνη, ιρινοτεκάνη)
- **Αναστολείς τοποϊσομεράσης II** (τενιποσίδη, ετοποσίδη, μιτοξανδρόνη)
- **Αναστολείς μιτωτικής ατράκτου** (βινκριστίνη, βινβλαστίνη, βινορελμπίνη)
- **Παράγωγα πλατίνας** (cis-πλατίνη, καρβοπλατίνη, ελοξατίνη)
- **Αντιμεταβολίτες** (κυταραμπίνη, φλουνταραμπίνη, κλαδριμπίνη, δεοξυκομφορμυσίνη, κλοφαραμπίνη, γεμισιταμπίνη, μεθοτρεξάτη, ασπαραγινάση)

Κορτικοστεροειδή

Κατευθυνόμενη (στοχευμένη θεραπεία)

- Μονοκλωνικά αντισώματα
 - αντι-CD20: (Rituximab, Ofatumomab)
 - αντι-CD19: (Obinutuzumab)
 - αντι-CD30: (Brentuximab vedotin)
 - αντι-CD52: (Alemtuzumab)
 - αντι-CD38: (Daratumumab)
 - Διπλής ειδικότητας (Blinatumomab)
- Αναστολείς ενδοκυττάρων κινασών
 - Αναστολείς BTK-κινάσης (Ibrutinib, Idelalisib)
 - Αναστολείς mTOR (Temsitrolimus, Everolimus)
- Αναστολείς πρωτεασώματος
 - Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib



Συνήθεις Χημειο-ανοσοθεραπευτικοί συνδυασμοί

- R-COP (όλα τα φάρμακα σε 1 ημέρα)
- R-CHOP, R-CNOP (όλα τα φάρμακα σε 1 ημέρα)
- (R) – CHOEP (3-ήμερη χορήγηση ετοποσίδης)
- R-FCM
- Υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης – κυταραμπίνης
- Σχήματα με παράγωγα πλατίνας
 - Cis-Πλατίνα (R)-ASHAP, (R)-ESHAP
 - Καρβοπλατίνα (R)-ICE, R-DICE,
 - Οξαλιπλατίνα
- Σχήματα με Γεμισταμπίνη ημέρες 1 και 8
 - (R)- G-If-Ox
 - (R)-Gem-Ox

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας

- Ισχυρός στα πρώιμα στάδια του λεμφώματος Hodgkin
- Ισχυρός επίσης στα πρώιμα στάδια NHL επί υπερηλίκων, όπου η χορήγηση χημειοθεραπείας είναι προβληματική
- Σαν κορμός θεραπείας σε λεμφώματα του ΚΝΣ
- Σε στάδιο I επί μη Hodgkin λεμφωμάτων σαν κύρια θεραπεία
- Σαν συμπληρωματική θεραπεία επί υπολειμματικής νόσου ή επί ογκώδους νόσου στο μεσοθωράκιο
- Σαν παρηγορητική ή ανακουφιστική θεραπεία επί εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων
- Σαν κύρια θεραπεία επί πλασμοκυττωμάτων και επί μεγάλων οστεολυτικών εστιών/παθολογικών καταγμάτων

Σχεδιασμός Θεραπευτικών πρωτοκόλλων

- Φάση εφόδου, εδραίωσης και συντήρησης
- Αρχική θεραπεία, θεραπεία 1^{ης} υποτροπής, 2^{ης} και μετέπειτα υποτροπής, θεραπεία ανθεκτικής νόσου / διάσωσης
- Μονοχημειοθεραπεία vs συνδυασμένη χημειοθεραπεία
- Συνδυασμένη χημειοθεραπεία vs χημειο-ανοσοθεραπεία
- Χορήγηση θεραπείας κατά ώσεις (σε «κύκλους»)
- Εναλλακτικοί συνδυασμοί για κάμψη της πολυαντοχής στη χημειοθεραπεία
- Προσαρμογή δόσης αναλόγως της επάρκειας νεφρικής, ηπατικής και καρδιακής λειτουργίας και του βαθμού μυελοτοξικότητας του προηγούμενου κύκλου θεραπείας
- Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στο μέσον της περιόδου θεραπείας
- Κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή για κάθε πρωτόκολλο

Υποστηρικτική αγωγή

- Αντιεμετική αγωγή (H3-αναστολείς – σετρόνες)
- Προφύλαξη από συμβάμματα κατά την έγχυση (αντιπυρετικά, αντιϊσταμινικά, μικρές δόσεις κορτικοειδών)
- Προφύλαξη από τις συνέπειες της κυτταρικής λύσης (αλκαλοποίηση ούρων, αλλοπουρινόλη, ρασμπουρικάση)
- Γαστροπροστασία (H2-αναστολείς, αναστολείς PPI)
- Προστασία γονάδων (προκατάθεση σπέρματος, ωαρίων, εμβρύων, ανασταλτικά ωορρηξίας, GnRH ανάλογα)
- Προφύλαξη αναζωπύρωσης TBC (ισονιαζίδη)
- Προφύλαξη VZV, CMV (ακυκλοβίρη, βαλ-γκανσικλοβίρη)
- Προφύλαξη ηπατίτιδος B (lamivudine, entecavir, tenofovir)
- Προφύλαξη PCP (κοτριμοξαζόλη, εισπνοή πενταμιδίνης)
- Προφύλαξη / θεραπεία της μυελοκαταστολής από την χημειοθεραπεία
- Υποστηρικτική χορήγηση γ-σφαιρίνης
- Τοπική ή συστηματική προφύλαξη βακτηριακών / μυκητιασικών λοιμώξεων

Να μην ξεχνάμε!

- Η αντιμετώπιση των λεμφοϋπερπλαστικών νόσων και των αιματολογικών νεοπλασιών συνολικότερα είναι team-work και όχι ενός προσώπου αρμοδιότητα ή ευθύνη.
- Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται επαρκώς για τους στόχους και τους κινδύνους της θεραπείας, να διαμένει σε προσιτό μέρος, κοντά στο Νοσοκομείο και να έχει σε αυτό άμεση πρόσβαση αν αυτό απαιτηθεί.
- Και ο καλύτερος χημειοθεραπευτικός συνδυασμός δεν δίνει τα αναφερόμενα αποτελέσματα εάν η ομάδα που θεραπεύει έναν ασθενή δεν είναι πάντα σε εγρήγορση και σε στενή επαφή/επικοινωνία με τον ασθενή και δεν έχει την δυνατότητα άμεσης παρέμβασης όταν το χρειαστεί ο ασθενής.