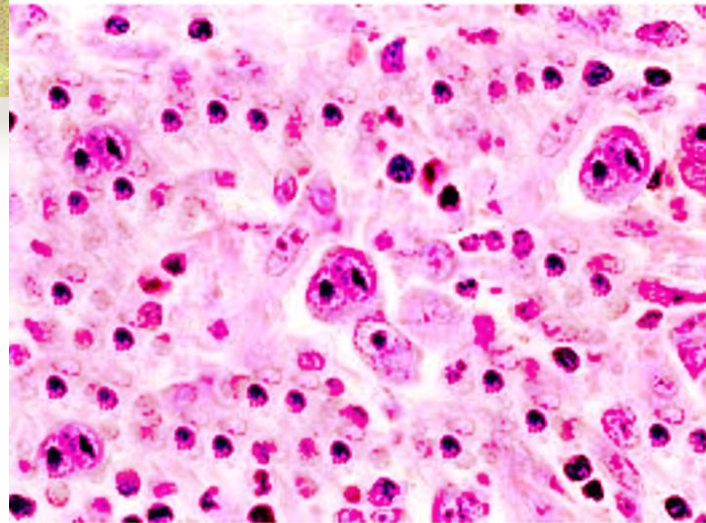
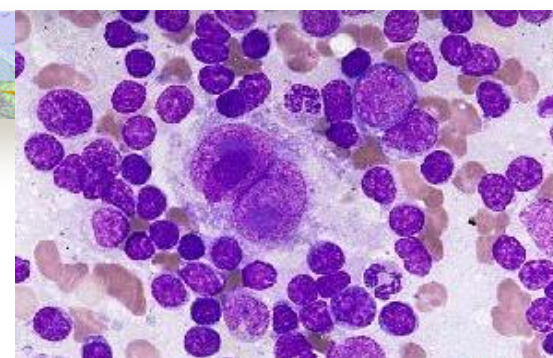


# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN



# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Επιδημιολογία - Αιτιοπαθογένεια



❖ Δικόρυφη καμπύλη εμφάνισης κορυφές:  
**18-35 έτη** και **>60 έτη** **Ετερογενής νόσος**

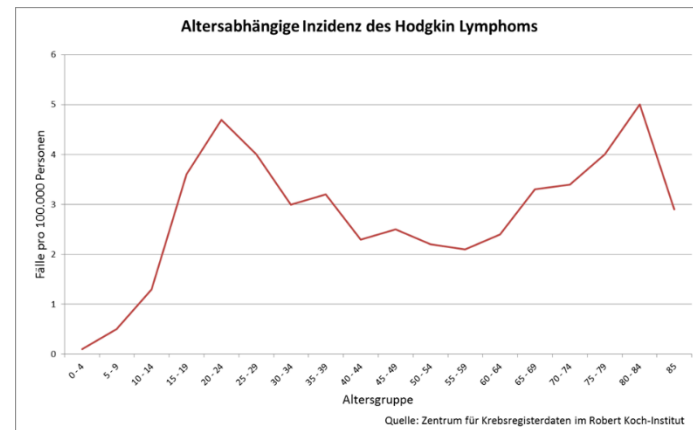
❖ ♂ : ♀ = Μικρή υπεροχή (1.6 : 1)

❖ 25-30% όλων των λεμφωμάτων

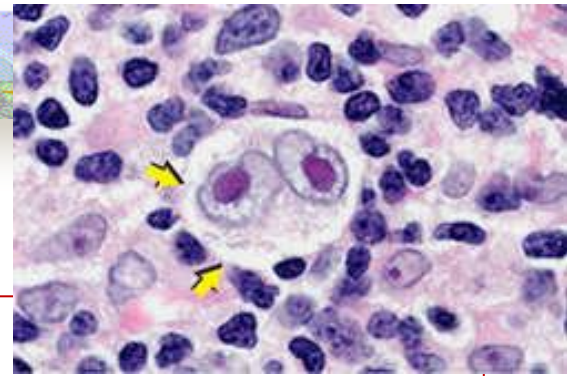
**Κύτταρα Reed – Sternberg**: B-κυτταρ. προέλευση

**Φαινότυπος**: CD15+, **CD20-**, **CD30+**, CD45-

**Ρόλος γονιδιώματος EBV** στην μεταμόρφωση – δημιουργία μονοκλωνικού κυτταρικού πληθυσμού. Η ιική πρωτεΐνη LMP1 εκφράζεται στα κύτταρα που έχουν προσβληθεί, τα οδηγεί σε εξαλλαγή και εμποδίζει την απόπτωσή τους.



# Παθογένεια



## Κλωνικότητα των Reed-Sternberg κυττάρων

- ❖ Τα R-S κύτταρα είναι Β-λεμφοκύτταρα που **δεν υπέστησαν απόπτωση στον θύμο και διέφυγαν από την ανοσοεπιτήρηση / επίθεση των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων**, είτε γιατί δεν εκφράζουν HLA τάξης I αντιγόνα στην μεμβράνη είτε γιατί η επίθεση των NK κυττάρων ήταν ανεπαρκής
- ❖ Στη νόσο **προϋπάρχει διαταραχή της ανοσίας που επιμένει και μετά την ύφεση και ίασή της**
- ❖ Τα κύτταρα RS αλλά και τα αντιδραστικά Τ-λεμφοκύτταρα παράγουν μεγάλο αριθμό κυτταροκινών (IL-1, **IL-5**, IL-6, IL-8, IL-4, IL-10)
- ❖ Η **IL-5** προκαλεί αυξημένη παραγωγή IgE → αφυλακτικές αντιδράσεις

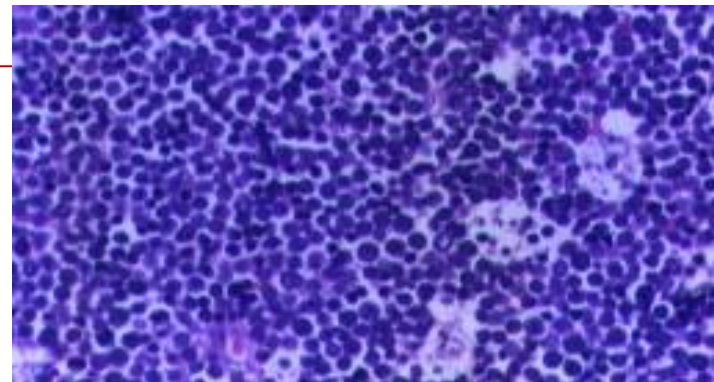
# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Διάγνωση – Ιστολογικοί τύποι

Βιοψία λεμφαδένα απαραίτητη

Ιστολογικοί τύποι

- Τύπος λεμφοκυτταρικής επικράτησης (5%)
- Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin's (95%)
  - ❖ Οζώδης σκλήρυνση (65-70%, εφηβεία, συμμετοχή μεσοθωρακίου)
  - ❖ Μεικτή κυτταροβρίθεια (20-25%, προεφηβική ηλικία, εκτεταμένη νόσος)
  - ❖ Λεμφοκυτταρική υπεροχή (5%) (περιορισμένο στάδιο)
  - ❖ Λεμφοκυτταρική αποστέρηση (ερήμωση) (1%)



# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN - Κλινική εικόνα

Συχνά καθυστέρηση διάγνωσης λόγω ηπίων συμπτωμάτων

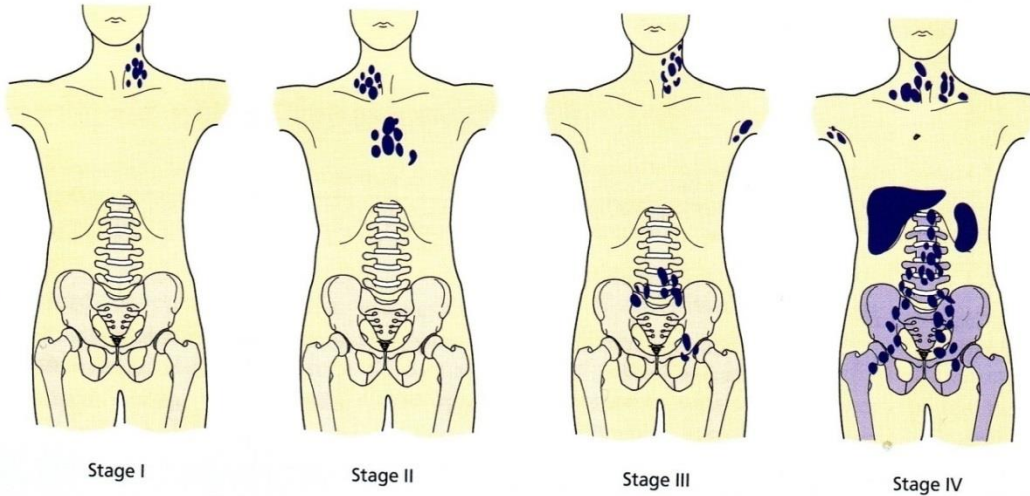
- ❖ **Ανώδυνη λεμφαδενοπάθεια**
  - 60-80% τραχηλική εντόπιση
  - Μασχαλιαίοι- 10-15%, Βουβωνικοί 6-12%
- ❖ 15-20% συμμετοχή μεσοθωρακίου
- ❖ Πιθανή ηπατομεγαλία
- ❖ 50% σπληνομεγαλία
- ❖ Εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις-ασυνήθεις (πνεύμονες, δέρμα, οστά, ΚΝΣ)



# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN - Συμπτωματολογία

- **20-30% B-συμπτώματα:** πυρετός (κυματοειδής), απώλεια βάρους (>10% του βάρους σώματος), εφιδρώσεις
- Άλλα συμπτώματα, όπως κνησμός, ανορεξία, αδυναμία, καταβολή δυνάμεων, άλγος λεμφαδένων μετά κατανάλωση αλκοόλ
- Ανοσοανεπάρκεια – αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις
- Η ανοσολογική διαταραχή υπάρχει στα πρώιμα στάδια της νόσου και παραμένει και στους μακροβιούντες μετά τη θεραπεία
- Η ανοσολογική απάντηση ανεπαρκεί- τα CD4 (βοηθητικά) λεμφοκύτταρα και τα NK είναι ελαττωμένα, ενώ τα CD8 (κατασταλτικά) και τα B- λεμφοκύτταρα είναι φυσιολογικά

# Σταδιοποίηση κατά Ann-Arbor: Στάδια I-IV (A ή B), (S, E)



**Στάδιο I:** 1 περιοχή

**Στάδιο II:**  $\geq 2$  περιοχές στην ίδια περιοχή του διαφράγματος

**Στάδιο III:** πάνω και κάτω από το διάφραγμα

**Στάδιο IV:** προσβολή και εξωλεμφαδενικού οργάνου

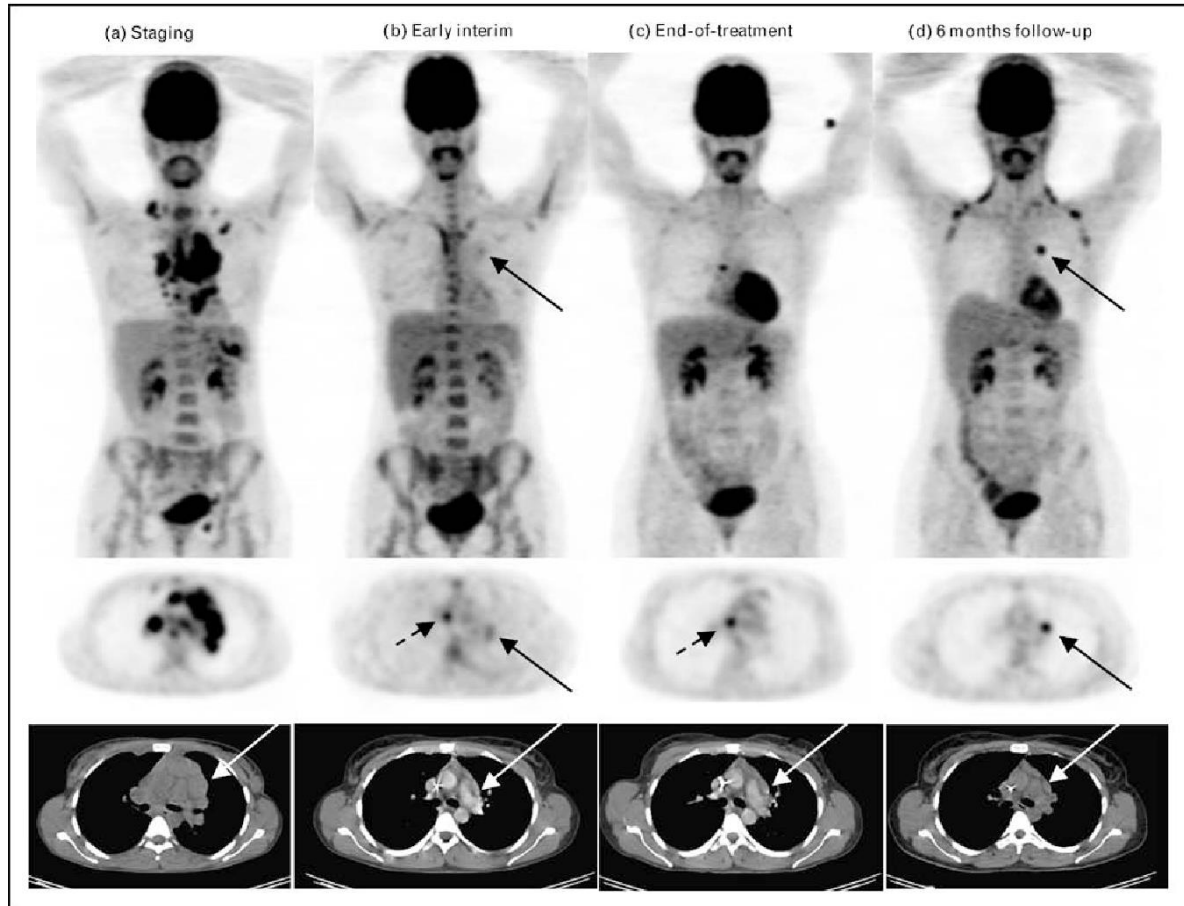
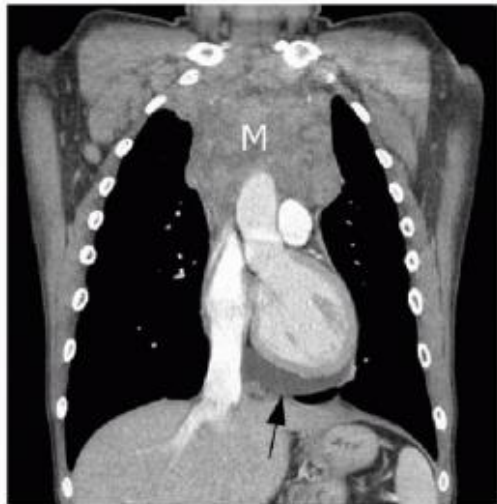
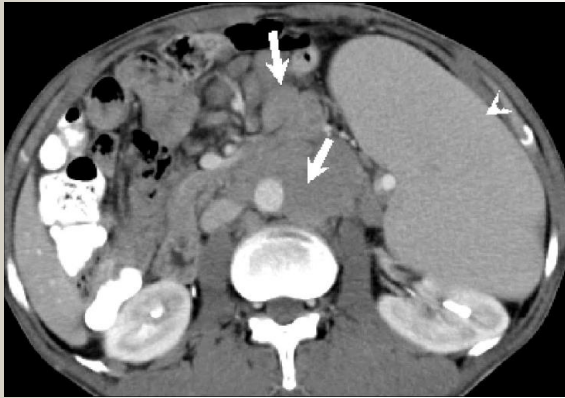
**E:** εξωλεμφαδενική νόσος

**S:** συμμετοχή σπληνός

**A:** Χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις

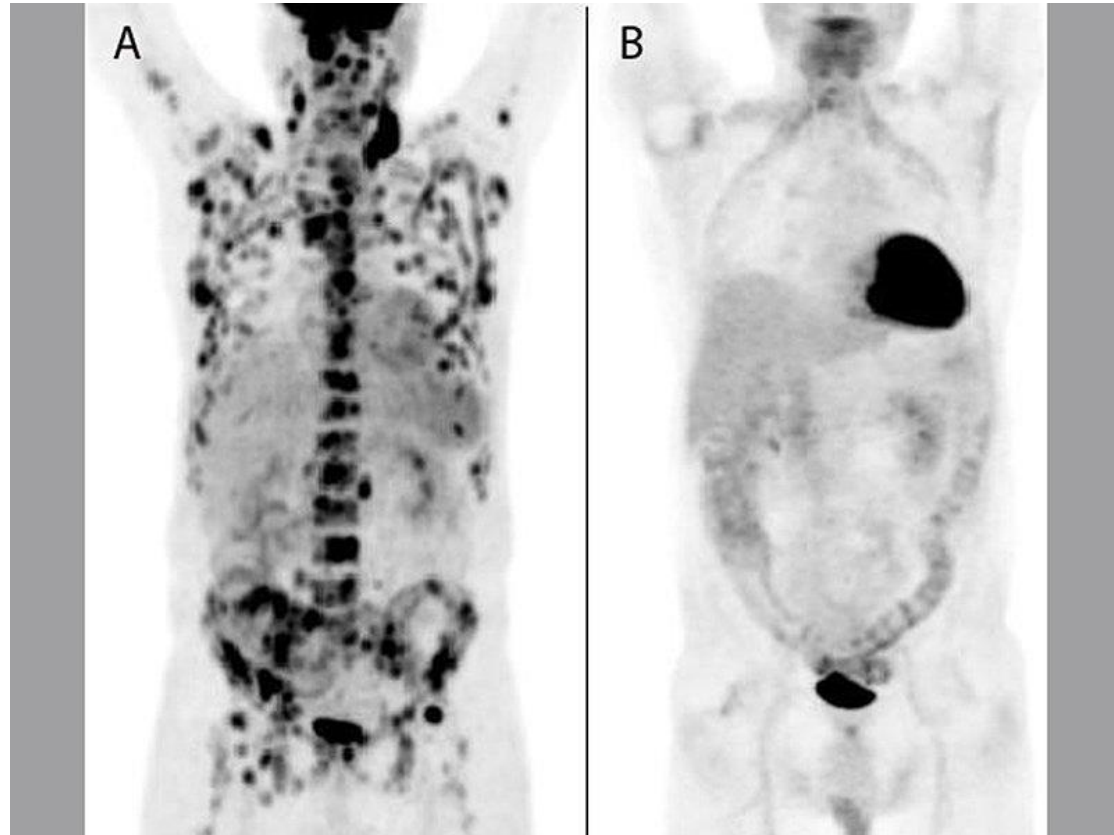
**B:** Με B -συμπτώματα

# ΝΕΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ – ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ





# POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET-SCAN)



# ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ

## Εργαστηριακά ευρήματα

- ◆ Λευκοκυττάρωση – Πολυμορφοπυρήνωση
- ◆ Ηωσινοφιλία (παραγωγή IL-5 από τα R-S κύτταρα)
- ◆ Θρομβοκυττάρωση (ενίστε)
- ◆ Απόλυτη λεμφοπενία και T-λεμφοπενία (απώλεια ανοσολογικής ρύθμισης)
- ◆ Ορθόχρωμη – ορθοκυτταρική αναιμία (χρόνιας νόσου)
- ◆ Αυξημένη ΤΚΕ, CRP και φερριτίνη ορού
- ◆ Αυξημένη LDH και β2-μικροσφαιρίνη ορού
- ◆ Αυξημένη ALP ορού
- ◆ Χαμηλή λευκωματίνη ορού

# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Προϋποθέσεις ορθής θεραπευτικής στρατηγικής

### Επαρκής σταδιοποίηση

- ✓ Αξονική τομογραφία
- ✓ Μαγνητική τομογραφία
- ✓ (Αμφοτερόπλευρη) οστεομυελική βιοψία
- ✓ Βιοψία ήπατος

### Σπινθηρογραφική απεικόνιση εστιών νόσου

- ✓ Σπινθηρογράφημα με  $Ga^{++}$
- ✓ Σπινθηρογράφημα PET με  $^{18}FDG$

### Αξιολόγηση προγνωστικών παραμέτρων

### Αξιολόγηση του «υποστρώματος» του ασθενούς

# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

## Διεθνές προγνωστικό σύστημα (IPS)

**Ανάλυση 45 παραμέτρων επί ~ 5000 ασθενών**

- ⇒ φύλο (άρρεν =1)
- ⇒ ηλικία (>45 ετών =1)
- ⇒ στάδιο IV (=1)
- ⇒ Αιμοσφαιρίνη < 10.5 g/dl
- ⇒ Αλβουμίνη ορού < 4 g/dl
- ⇒ λευκοκυττάρωση (> 15000/mm<sup>3</sup> =1)
- ⇒ λεμφοπενία (<600/mm<sup>3</sup> ή <8% =1)

**Score 0-3: 5ετής συνολική επιβίωση 85%**

**Score ≥ 4: >> >> 60%**

# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN- ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- ❖ Σημαντικότερη παράμετρος: το **στάδιο**
- ❖ Ύαση επιτυγχάνεται σε ποσοστό **95% σταδίου I και II**
- ❖ **Στάδιο III:** Ύαση 60-85% αναλόγως της αρχικής θεραπείας
- ❖ **Στάδιο IV:** Ύαση σε ποσοστό 50%
  
- ❖ Χειρότερη πρόγνωση: **ηλικιωμένοι ασθενείς και ο ιστολογικός τύπος της λεμφοκυτταρικής αποστέρσης**

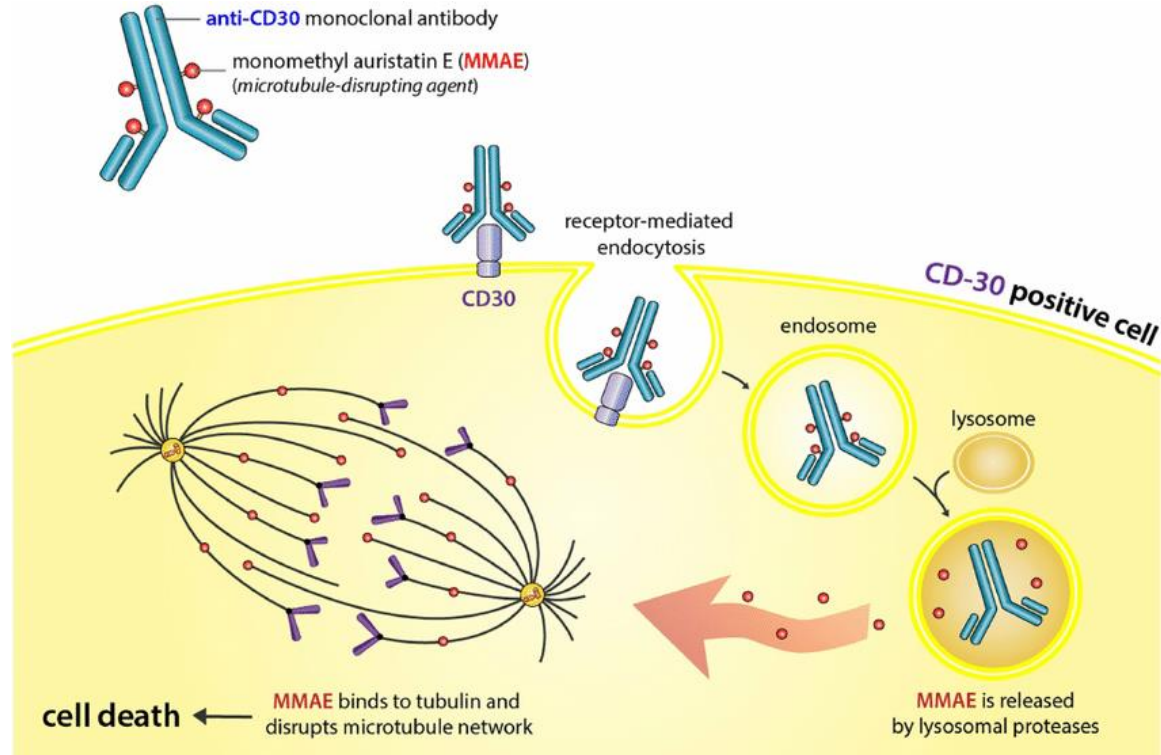
# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN - Θεραπεία

Χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή συνδυασμός

- ❖ ~~Σχήμα MOPP => Στείρωση 90% στους άνδρες, ↑ κίνδυνος δευτεροπαθούς λευχαιμίας (πολύ σπάνια ή σχεδόν ποτέ χρησιμοποιείται πλέον)~~
- ❖ Σχήμα ABVD => Κάποια πνευμονική τοξικότητα, καρδιοτοξικότητα  
2-ετής επιβίωση χωρίς νόσο: >85%, 5-ετής επιβίωση χωρίς νόσο: 75%,  
5-ετής επιβίωση χωρίς νόσο στα προχωρημένα στάδια 50-55%
- ❖ Σχήμα Γερμανικής ομάδας: BEACOPP βασικό και εντατικοποιημένο (μπλεομυκίνη, ετοποσίδη, αδριαμυκίνη, κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη, προκαρβαζίνη, πρεδνιζόνη)  
Εισήχθη το 1991- Π.Υ. 93%, 5-ετής επιβίωση χωρίς νόσο: 88% ] μικρός κίνδυνος  
5-ετής επιβίωση χωρίς νόσο στα προχωρημένα στάδια 75-80% ] δευτεροπαθούς ΟΜΛ
- ❖ Άλλα σχήματα σε υποτροπές με γεμισταμίνη, βινορελμίνη, παράγωγα πλατίνας
- ❖ Ακτινοθεραπεία: 10% των ασθενών (μόνο σε πρώιμα στάδια και περιορισμένη νόσο ή συμπληρωματικά σε ογκώδες μεσοθωράκιο). Η χρήση της συνεχώς περιορίζεται
- ❖ Συνδυασμός ΧΜΘ + Α/Θ προσβεβλημένου πεδίου

# Θεραπεία υποτροπής - ανθεκτικής νόσου

- **Μονοκλ. αντίσωμα anti-CD30**  
**Brentuximab vedotin**
- **Μονοκλωνικά αντισώματα**  
**αντι-PD-1/PDL-1: Nivolumab,**  
**Pembrolizumab, Atezolizumab**
- Σε εξέλιξη και άλλα  
**μονοκλωνικά αντισώματα**
- **Χημειοθεραπεία με άλλα**  
**σχήματα με συνακόλουθη**  
**αυτόλογη μεταμόσχευση**  
**αιμοποιητικών κυττάρων**
- Σε ογκώδη νόσο μεσοθωρα-  
**κίου: ακτινοθεραπεία**



## ΑΠΩΤΕΡΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- ❖ Διαταραχές ανάπτυξης: σημαντικές μετά από A/θ ~ 35Gy
- ❖ Τοξικότητα γονάδων-στείρωση
- ❖ Υποθυρεοειδισμός
- ❖ Καρδιακές επιπλοκές (καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνες)
- ❖ Πνευμονική τοξικότητα – διάμεση πνευμονοπάθεια (από ακτινοθεραπεία και μπλεομυκίνη ή γεμισιταμπίνη)
- ❖ Οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής (αυξητικοί παράγοντες, κορτικοστεροειδή)
- ❖ **Δευτεροπαθείς κακοήθειες**
- ❖ Ψυχοκοινωνικά προβλήματα



# ΝΟΣΟΣ HODGKIN

## ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ

- Ca Μαστού
- Ca Θυρεοειδούς
- Ca Γαστρεντερικού (στομάχου, παχέος εντέρου, παγκρέατος)
- Ca Πνεύμονος
- Δέρματος μη μελανωτικού τύπου
- Ουροποιογεννητικού
- Εγκεφάλου
- Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο – Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία**
- Μη Hodgkin Λεμφώματα συνηθέστερα υψηλού βαθμού κακοηθείας**

# Σύνοψη παρουσίασης

- Το λέμφωμα Hodgkin εμφανίζεται συχνότερα σε **εφήβους και νεαρούς ενήλικες** και κάνει ένα **δεύτερο peak** μετά τα 60 έτη
- Ο **ιός EBV** εμπλέκεται στην παθογένεια πολλών περιπτώσεων
- Διακρίνεται ιστολογικά σε **κλασικό και τύπο λεμφοκυτταρικής υπεροχής**
- Οι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε **B-προέλευσης κύτταρο**
- Η **οζώδης σκλήρυνση** είναι ο συχνότερος ιστολογικός τύπος
- Ο θεραπευτικός σχεδιασμός βασίζεται κυρίως στην όσο το δυνατόν **ορθότερη και πληρέστερη σταδιοποίηση**
- Η αρχική επιθετική αντιμετώπιση στα προχωρημένα στάδια εξασφαλίζει **μεγαλύτερη πιθανότητα ίασης**
- Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας σταδιακά περιορίζεται υπέρ **στοχευμένης θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα**